

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Effets du vieillissement sur les déficits cognitifs associés au syndrome des apnées obstructives du sommeil

Par :

Annie Mathieu

Département de psychiatrie

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph. D.
en sciences biomédicales

Décembre 2007

© Annie Mathieu 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Effets du vieillissement sur les déficits cognitifs associés
au syndrome des apnées obstructives du sommeil

Présentée par :
Annie Mathieu

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Yves Joannette, Ph.D, président rapporteur
Jacques Montplaisir, MD, Ph.D, directeur de recherche
Anne Décary, Ph.D, codirectrice de recherche
Tore Nielsen, Ph.D, membre du jury
Charles Morin, Ph.D, examinateur externe

Résumé

Le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) est un trouble caractérisé par des pauses respiratoires apparaissant durant le sommeil. Chez l'adulte, la somnolence diurne excessive et le ronflement représentent les plaintes majeures de ces patients. La somnolence se manifeste le plus souvent dans des situations monotones, en écoutant la télévision, ou au volant lors d'un voyage de longue durée. Des symptômes cognitifs (baisse de l'attention, de la flexibilité mentale, et parfois même, de la mémoire) et d'autres désordres (trouble de l'humeur, céphalée matinale, dysfonction érectile, nycturie) peuvent apparaître avec le développement du syndrome. La qualité de vie de ces patients est donc largement compromise. Le SAOS peut se manifester à tout âge, et l'impact du vieillissement sur le SAOS n'est pas encore bien connu.

Le premier objectif de cette thèse visait à préciser les effets du vieillissement sur les déficits cognitifs et sur le ralentissement des activités EEG associées au SAOS. Ainsi, un enregistrement EEG à l'éveil a été réalisé suivi d'une batterie de tests neuropsychologiques standards. Le second objectif de cette thèse visait à étudier davantage les capacités de l'attention des patients avec un SAOS à l'aide des potentiels évoqués cognitifs.

Les résultats ont indiqué que l'attention soutenue, la mémoire à long terme ainsi que l'apprentissage initial d'une tâche de mémoire procédurale sont atteints chez les patients avec un SAOS en comparaison au groupe témoin. Chez les patients plus jeunes, la baisse de l'attention soutenue contribuerait à expliquer la baisse des performances mnésiques et des fonctions exécutives. Cette thèse a aussi révélé la présence d'un ralentissement cérébral chez les patients avec un SAOS à travers toutes les régions corticales mesurées (frontale, pariétale, temporale, centrale, occipitale). Enfin, à l'aide des potentiels évoqués cognitifs, cette thèse a montré des anomalies au niveau des composantes reflétant les capacités de préattention et d'attention des patients avec un SAOS. Ainsi, différentes étapes du traitement de l'attention (potentiels évoqués cognitifs), de même que la réponse comportementale (tests neuropsychologiques) seraient atteintes dans le SAOS.

D'une façon générale, les performances cognitives étaient abaissées chez les deux groupes plus âgés (SAOS et groupe témoin). Aussi, il y avait un effet additif du SAOS et de l'âge, mais aucune

interaction statistique n'a été observée. L'absence d'interaction entre le vieillissement et le SAOS pourrait être expliquée, entre autres, par la présence d'un effet indirect du vieillissement sur le SAOS, une situation d'habitation ou de compensation cérébrale accompagnant le développement du SAOS.

Mots-clés : Syndrome des apnées obstructives du sommeil, vieillissement, effet de l'âge, somnolence diurne excessive, déficits cognitifs, attention, fragmentation du sommeil, hypoxémie nocturne répétée.

Abstract

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disorder characterized by respiratory pauses occurring during sleep. In adults, daytime sleepiness and snoring are the main complaints of these patients. Drowsiness occurs mostly in monotonous situations, such as watching television, or at the wheel during a long driving journey. Some cognitive symptoms (decline of attention, mental flexibility and sometimes memory) and other disorders (mood disorder, headache, erectile dysfunction, nycturia) can appear with the development of the syndrome. The quality of life of these patients is largely compromised. OSAS can occur at any age, and the impact of aging on OSAS is not yet well known.

The first objective of this thesis was to clarify the effect of aging on the cognitive deficits and the slowing of EEG activities associated with OSAS. Thus, a waking EEG recording was conducted followed by a standard neuropsychological test battery. The second objective of this thesis was to further investigate the attention process in patients with OSAS using event-related potentials.

The results indicated that sustained attention, long-term memory and initial learning of a procedural memory task are decreased in patients with OSAS compared to the control group. In younger patients, a decrease in attention contributed to explaining the decline in memory performance and in executive functions. This thesis also revealed the presence of a cortical slowing in patients with OSAS across all cortical regions measured (frontal, central, parietal, temporal, occipital). Finally, using event-related potentials, abnormalities on components reflecting pre-attentional and attentional capacities were shown in patients with OSAS. Thus, various stages of the attentional process (event-related potentials), as well as to behavioural responses (neuropsychological tests) are decreased in OSAS.

In general, cognitive performance is lower in the two older subgroups (OSAS and control subjects). Also, there was an additive effect of OSAS and age but no statistical interaction was observed. The lack of interaction between age and OSAS factors could be explained by a state of reorganization or a cerebral compensation accompanying the development of OSAS, or an indirect effect of aging on OSAS.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Aging, Age Effect, Sleepiness, Cognitive Deficits, Attention, Sleep Fragmentation, Repeated Nocturnal Hypoxemia

Tables des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Citation.....	xiii
Remerciements.....	xiv
INTRODUCTION.....	16
1. SYNDROME DES APNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL.....	16
1.1 Définition, diagnostic et traitement par pression positive.....	16
1.2 Architecture du sommeil.....	17
1.3 Facteurs de risque.....	18
1.4 Conséquences cliniques.....	19
1.4.1 Somnolence diurne excessive.....	19
1.4.2 Déficits cognitifs.....	20
2. NEUROPSYCHOLOGIE.....	21
2.1 Attention.....	21
2.2 Fonctions exécutives.....	23
2.3 Mémoire.....	24
3. ÉLECTROPHYSIOLOGIE.....	27
3.1 Analyse quantifiée de l'EEG.....	27
3.2 Potentiels évoqués cognitifs.....	28
3.2.1 MMN, P3a.....	29
3.2.2 P300.....	29
4. MÉCANISMES EXPLICATIFS.....	32
4.1 Fragmentation du sommeil.....	32
4.2 Hypoxémie nocturne répétée.....	33

5. ARTICLES	35
5.1 Objectifs et hypothèses.....	35
5.2 Articles et contribution des auteurs.....	37
5.2.1 Premier article : Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: A comparison between younger and older OSAS patients.....	37
5.2.2 Deuxième article : Does age worsen EEG brain function and attention deficits in obstructive sleep apnea syndrome?.....	64
5.2.3 Troisième article : Deficits in involuntary attention switching in obstructive sleep apnea syndrome.....	85
5.2.4 Quatrième article : Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: An event-related potential study.....	103
6. DISCUSSION	128
6.1 Interaction entre le SAOS et le vieillissement.....	128
6.2 Rappel des principaux résultats.....	129
6.2.1 Neuropsychologie.....	129
6.2.2 Électrophysiologie.....	130
6.2.2.1 Analyse quantifiée de l'EEG.....	130
6.2.2.2 Potentiels évoqués cognitifs.....	130
6.3 Hypothèses proposées pour expliquer l'absence d'interaction entre le SAOS et le vieillissement.....	131
6.3.1 Première hypothèse : Le vieillissement a un effet indirect sur le SAOS.....	131
6.3.2 Deuxième hypothèse : L'absence d'interaction entre le SAOS et le vieillissement est due à un phénomène d'habituation ou de compensation cérébrale.....	132
6.3.3 Troisième hypothèse : Le SAOS est un trouble du sommeil lié à l'âge et non au vieillissement.....	133
6.3.4 Quatrième hypothèse : L'absence d'interaction entre le SAOS et le vieillissement est expliquée par un manque de sensibilité de nos outils à diagnostiquer les événements respiratoires.....	134
6.4 Contribution d'une atteinte générale et d'une atteinte préférentielle du cortex préfrontal.....	134
6.5 Contribution de l'hypoxémie nocturne répétée et de la fragmentation du sommeil.....	136

6.6 Limites des études.....	138
6.6.1 Effet de cohortes et taille d'échantillon.....	138
6.6.2 Nature des tests neuropsychologiques.....	138
6.7 Nouvelles avenues de recherche.....	139
6.7.1 Recours à des techniques complémentaires dans l'évaluation des déficits cognitifs associés au SAOS.....	139
6.7.2 Stimuler la plasticité cérébrale des patients avec un SAOS.....	139
CONCLUSION	140
BIBLIOGRAPHIE	141
ANNEXES	I
1. Critères diagnostiques du SAOS (AASM, 1999)	I
2. Déroulement en laboratoire.....	II
3. Accord des coauteurs.....	III
4. Permission des éditeurs.....	IV

Liste des tableaux

Premier article : Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: A comparison between younger and older OSAS patients

1.	Demographic and all-night sleep parameters in OSAS patients and controls (mean and Std. Err.).....	59
2.	Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: vigilance and attention (mean and Std. Err.).....	60
3.	Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: short-term memory and executive functions (mean and Std. Err.).....	61
4.	Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: long-term episodic memory (mean and Std. Err.).....	62
5.	Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: procedural memory (mean and Std. Err.).....	63

Deuxième article : Does age worsen EEG brain function and attention deficits in obstructive sleep apnea syndrome?

1.	Subjects characteristics (mean and standard deviation).....	83
2.	Results of the spectral ratio calculated in cortical regions and of FCRTT (mean and standard deviation).....	84

Troisième article : Deficits in involuntary attention switching in obstructive sleep apnea Syndrome

1.	Demographic and polysomnographic characteristics of patients with OSAS and controls subjects.....	100
----	---	-----

Quatrième article : Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: An event-related potential study

1.	Demographic and clinical characteristics of OSAS patients and controls subjects.....	124
----	--	-----

Liste des figures

Troisième article : Deficits in involuntary attention switching in obstructive sleep apnea Syndrome

1. Subtracted grand-average waveforms for the high deviant tone in patients with OSAS (grey line) and controls subjects (black line)..... 101
2. Subtracted grand-average waveforms for the low deviant tone in patients with OSAS (grey line) and controls subjects (black line)..... 102

Quatrième article : Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: An event-related potential study

1. Mean reaction time following standard and deviation stimuli for long (a) and short (b) tones in OSAS patients (black line) and controls subjects (grey line)..... 125
2. Average ERP waveforms on FCz for deviant stimuli for all individual subjects..... 126
3. Grand-average ERP in OSAS patients (dark line) and controls subjects (gray line) for standard stimuli (a), deviant stimuli (b) and deviant minus standard subtraction (c)..... 127

Liste des abréviations - ordre alphabétique

$\mu\text{V/mm}$: Microvolts par millimètre

AASM : American Academy of Sleep Medicine

AHI : Apnea-Hypopnea Index

AI : Apnea Index

ANOVA : Analysis of variance

BDI : Beck Depression Inventory

BMI : Body Mass Index

C : Central

CPT : Continuous Performance Test

DB SPL : Decibel Sound Pressure Level

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual, 4th Edition, Text Revised

EDS : Excessive Daytime Sleepiness

EEG : Électroencéphalographie

EEG : Electroencephalography

EMG : Electromyography

EOG : Electrooculography

ERP : Event Related Potentials

ESS : Epworth Sleepiness Scale

FCRTT : Four Choice Reaction Time Test

FMRI : Functional Magnetic Resonance Imaging

FP and F : Frontal

HBP : High Blood Pressure

Hz : Hertz

IAH : Index d'apnée et d'hypopnée

ICSD-II : International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition

IMC : Indice de la masse corporelle

KO : Kiloohm

Mean O_2 , Mean SaO_2 : Mean Oxygen Saturation

MMN : Mismatch Negativity

MMSE : Mini Mental State Evaluation

Mn : Minutes

MRT : Mean Reaction Time

MSLT : Multiple Sleep Latency Test

MWT : Maintenance of Wakefulness Test

NREM sleep : Non-Rapid Eye Movement sleep

O : Occipital

O₂ minimal : Oxygen minimal

OSAS : Obstructive Sleep Apnea Syndrome

OSLER : Oxford Sleepiness Resistance test

P : Parietal

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

PSG : Polysomnography

QEEG : Quantitative EEG

Q.I. : Quotient intellectuel

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

REM sleep : Rapid Eye Movement sleep

RON: Reorienting Negativity

RT : Reaction Time

SAI : Sleep Apnea Index

SAOS : Syndrome des apnées obstructives du sommeil

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

SSS : Stanford Sleepiness Scale

SWS : Slow Wave Sleep

T : Temporal

WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition (Wechsler-mémoire)

« Observer attentivement, c'est se rappeler distinctement [...] »
Edgar Allan POE, Histoires extraordinaires

Remerciements

Ce travail de thèse est le fruit d'une collaboration entre divers collègues du Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, affilié à l'Université de Montréal.

Je remercie sincèrement mon directeur de recherche, Jacques Montplaisir, et ma codirectrice de recherche, Anne Décary, de m'avoir intégrée dans leur équipe. Ils m'ont permis de travailler sur un projet de recherche stimulant, complet et actuel. Grâce à eux, ma participation à de nombreux congrès locaux et internationaux, ainsi que leur encouragement par l'intermédiaire de discussions théoriques et pratiques, m'ont grandement motivée.

Mes remerciements à Dominique Petit, pour son inestimable soutien théorique. Son implication dans les abrégés de recherche et les articles scientifiques fut grandement appréciée. Merci à Stéphanie Mazza et Nadia Gosselin, pour leur collaboration dans l'élaboration des articles scientifiques. De plus, un grand merci à Benoît Adam, chef technicien, ainsi qu'à tous les techniciens du laboratoire : Nancy Poirier, Karine Patton, Maryse Parenteau, Danielle Ethier, Sophie Pelletier, Christian Massicotte-Marquez, Jimmy Gosselin, Rémi Gobeil et bien d'autres, sans lesquels, les enregistrements et analyses des tracés EEG n'auraient pu être possible. Merci à Sylvie Rompré, pour ses analyses EEG, sa belle complicité et sa minutie.

Merci également à Jean Paquet, pour sa coopération aux analyses statistiques ainsi qu'à Gaéтан Poirier et à Sébastien Saucier pour leur soutien technique. Merci à Jessica Massicotte-Marquez et Mélanie Vendette, pour leur collaboration. Merci beaucoup, à tous les étudiants, qui ont contribué à rendre ma formation générale agréable et stimulante : Évelyne Touchette, Geneviève Alain, Jean-François Gagnon, Livia Fantini, Nelly Huynh et bien d'autres.

Merci à Mireille Charron (coordonnatrice du Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques) et à Carmen Remo (coordonnatrice du Réseau de recherche en santé buccodentaire) pour leur aide et soutien. Merci également à Denise Pelletier (secrétaire médicale du Centre d'étude du sommeil) et à Denise Varennes (technicienne en gestion des dossiers étudiants de la Faculté de Médecine) pour leur soutien technique. Merci à Guy Rousseau, pour avoir favorisé les échanges avec les étudiants des autres départements du Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Enfin, merci aux membres du jury : Yves Joanette, Tore Nielsen et Charles Morin pour

l'évaluation de cette thèse. Un merci tout spécial à Tore Nielsen, pour sa complicité tout au long de mes études doctorales.

Je remercie toutes les personnes qui ont participé aux études et plus particulièrement les patients qui ont accepté de passer tous les tests nécessaires pour ma thèse. Leur grande ouverture et leur confiance ont contribué à augmenter mes connaissances sur le SAOS. J'espère que ma contribution leur a permis d'évoluer positivement dans leur condition.

Mes remerciements vont tout autant à mes chers amis pharmaciens : Nicolas Rompré, Annie Brière, Charya Un, Jean Perrault, et Guylaine Doucet, pour leur soutien en démontrant de l'intérêt lors de l'avancement de mes travaux et lors de nos conversations passionnantes sur la santé. Merci à mes amis de la maîtrise, pour lesquels la discussion sur les avancées de la science en gériatrie et gérontologie, est des plus captivantes : Marie-Élise Labrecque, Lucie Lapointe et Jacques Hamel. Un merci tout spécial à Jeffrey Joly pour son soutien constant et sa complicité tout au long de mes études universitaires. Merci également à Paul Lachapelle, Kim Reeves, Annie Joncas et Angela Roberti. Un merci tout spécial à Johanne Leduc. Enfin, merci à toute ma famille : leur présence m'était essentielle.

INTRODUCTION

Cette thèse explore les effets du vieillissement sur les déficits cognitifs associés au syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) auprès d'une population adulte. Sera détaillée la définition du SAOS, incluant les critères diagnostiques, les principaux facteurs de risque et les conséquences cliniques (sommolence diurne excessive, déficits cognitifs). Les corrélats physiologiques (analyse quantifiée de l'EEG, potentiels évoqués cognitifs) et les mécanismes explicatifs (fragmentation du sommeil, hypoxémie nocturne répétée) seront ensuite présentés. Enfin, chaque section indiquera de quelle façon le vieillissement peut influencer les paramètres à l'étude.

1. SYNDROME DES APNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL

Le terme SAOS est utilisé pour désigner l'ensemble des symptômes définissant cliniquement l'état morbide entraîné par la présence d'apnées / hypopnées répétées au cours du sommeil. La classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-II : AASM, 2005) présente le SAOS comme un trouble respiratoire lié au sommeil.

1.1 Définition, diagnostic et traitement par pression positive

Le SAOS se définit par des épisodes d'obstructions pharyngées complètes (apnées) ou partielles (hypopnées) d'une durée minimale de 10 secondes. Elles sont accompagnées par la persistance de l'effort des muscles thoraciques et abdominaux. Les apnées sont identifiées par une baisse de la ventilation de plus de 90 % de la mesure de base, et les hypopnées, par une baisse de plus de 30 % accompagnées d'une baisse de la saturation d'oxygène de plus de 4 % ou un microéveil (AASM, 1999).

Le diagnostic du SAOS repose sur l'examen clinique et les résultats de l'enregistrement polysomnographique, c'est-à-dire, le calcul de l'index d'apnées et d'hypopnées (IAH) [nombre d'apnées + nombre d'hypopnées) / durée du sommeil (min) x 60] (Guilleminault et coll.1976). Selon l'AASM, un index d'apnées obstructives de plus de cinq accompagné de traits cliniques spécifiques permet de confirmer la présence d'un SAOS (AASM, 1999 : voir annexe I). Le critère d'un IAH de plus de cinq provient de données épidémiologiques suggérant que cinq est le seuil minimal où les événements respiratoires causent des effets délétères sur la santé (sommolence diurne excessive, hypertension, déficits cognitifs) (Kim et coll. 1997; Young, 1996). Selon Lévy et ses collaborateurs (2002b), un SAOS peut être léger (IAH de 5 à 15), modéré (IAH de 15 à 30) ou sévère (IAH de plus de 30).

Le traitement à pression positive (continue, automatique ou à deux niveaux de pression) est le moyen le plus efficace pour éliminer les événements respiratoires. Ce traitement améliore le niveau d'oxygène dans le sang, la qualité du sommeil et la qualité de vie des patients plus jeunes (Janssens et coll. 2000). Cependant, aucune étude ne confirme l'amélioration de ces paramètres chez les personnes plus âgées (Janssens et coll. 2000). La prescription d'un traitement à pression positive doit reposer sur l'IAH, la symptomatologie diurne (Cooke et Ancoli-Israël, 2006) et les désordres associés (hypertension, dépression, syndrome métabolique), peu importe l'âge du patient.

1.2 Architecture du sommeil

Apnées et hypopnées provoquent une altération importante de l'architecture du sommeil des patients avec un SAOS : baisse du pourcentage du sommeil profond (NREM Sleep, stades 3 et 4) au profit d'une augmentation du sommeil léger (NREM Sleep, stades 1, 2), sans grande modification du sommeil paradoxal (REM Sleep). De nombreuses transitions du sommeil sont observées et la prépondérance du sommeil léger marquera l'ensemble du tracé EEG. Bien que la qualité de leur sommeil soit directement compromise, le temps total de celui-ci demeurera inchangé.

De nombreuses modifications du sommeil accompagnent également le vieillissement et se caractérisent par : une augmentation du temps passé au lit, la présence de nombreux microéveils, une augmentation du sommeil léger en raison de la diminution du sommeil profond (de façon similaire aux patients avec un SAOS) et une diminution de l'efficacité du sommeil [ratio sommeil / temps passé au lit de plus de 85 %] (inchangée chez les patients avec un SAOS). Le sommeil paradoxal et le temps total du sommeil (en tenant compte des siestes) demeureront pour leurs parts inchangés (Burger et Shepard, 1993).

Dans le SAOS, la qualité du sommeil est altérée et la quantité de celui-ci demeure inchangée. Chez les personnes âgées, la qualité et parfois la quantité du sommeil sont perturbées. Ces changements seraient liés à des pertes neuronales consécutives au vieillissement et à la modification du rythme circadien du sommeil (Burger et Shepard, 1993).

1.3 Facteurs de risque

Les premières études épidémiologiques ont indiqué que 4 % des hommes et 2 % des femmes d'âge moyen présentaient un SAOS accompagné de somnolence diurne excessive (Young et coll. 1993). Toutefois, ces données ont été récoltées avant l'augmentation accrue de l'obésité. On estime que la prévalence actuelle du SAOS serait supérieure à 10 % chez les personnes d'âge moyen (Young et coll. 2003) et à 15 % chez les personnes âgées (Bixler et coll. 2001; Durant et coll. 2001). Selon Bixler et ses collaborateurs (1998), la prévalence du SAOS serait particulièrement élevée de 45 à 65 ans.

L'indice de masse corporelle (ratio entre le poids et la taille) permet de déterminer l'embonpoint ou l'obésité et d'évaluer les risques éventuels sur la santé. À long terme, l'obésité entraîne des problèmes de santé : troubles respiratoires, cardiovasculaires, musculo-squelettiques et diabète. L'obésité nuit à la respiration puisqu'elle entraîne une réduction importante de l'expansion de la cage thoracique et une diminution de la ventilation. L'obésité de type androïde, c'est-à-dire une accumulation de tissus adipeux au niveau du cou (Katz et coll. 1990) et de l'abdomen (Vgontzas et coll. 2003) jouerait un rôle prépondérant dans la sévérité du SAOS, comparativement à celle de type gynoïde où l'on retrouve cette accumulation au niveau des cuisses et des jambes.

D'autres facteurs de risque sont également associés au SAOS et incluent : le ronflement (Guilleminault et coll. 2000; Kales et coll. 1985a), une suffocation nocturne (AASM, 1999; Kales et coll. 1985a) et un rétrognathisme (position en retrait de la mandibule par rapport au plan du front : Jamieson et coll. 1986). Une histoire familiale positive (multipliant les risques de développer, de deux à quatre fois plus, des apnées / hypopnées : Redline et coll. 1995; Guilleminault et coll. 1995) ainsi que le syndrome de Down ou d'autres anomalies congénitales (Resta et coll. 2003; Cistulli et coll. 1993) y sont également associés. La consommation d'alcool, le tabagisme et la privation du sommeil peuvent aussi aggraver les apnées / hypopnées (Lugaresi et coll. 1988), tout comme la congestion nasale ou les allergies (Young et coll. 1997). Le vieillissement et quelques fois une plus forte consommation de médicaments sédatifs ou hypnotiques peuvent exacerber le développement des événements respiratoires.

1.4 Conséquences cliniques

Diverses conséquences cliniques sont associées au SAOS, dont la somnolence diurne excessive (Mediano et coll. 2007; Engleman et coll. 1994; Petiau et coll. 1993; Poceta et coll. 1992; Roth et coll. 1980), des troubles cognitifs (Beebe et coll. 2003; pour une recension, voir Décary et coll. 2000; Engleman et coll. 1999; Bédard et coll. 1993, 1991a,b), des céphalées matinales (pour une recension, voir Rains et Poceta, 2006; Ulfberg et coll. 1996), une dysfonction érectile (Teloken et coll. 2006; Gonçalves et coll. 2005; Karacan et Karatas, 1995), des changements de l'humeur ou une symptomatologie anxieuse ou dépressive (Aloia et coll. 2005; Shepertycky et coll. 2005; Weaver, 2001b; Engleman et coll. 1994; Cheshire et coll. 1992; Kales et coll. 1985b), une nycturie (Pływaczewski et coll. 2007; Zgierska et coll. 1997; Kales et coll. 1985a), une baisse de performance au travail (Ulfberg et coll. 1996), des accidents sur la route (George et coll. 1999) ainsi qu'une baisse de la qualité de vie (Weaver, 2001a). La somnolence et les déficits cognitifs sont les symptômes diurnes les plus importants des patients avec un SAOS.

1.4.1 Somnolence diurne excessive

Chez les gens en santé, la somnolence indique un état d'assoupissement apparaissant une fois ou deux fois par jour; en début d'après-midi et lors du coucher. L'étude des troubles du sommeil requiert d'identifier à quel moment la somnolence diurne devient excessive.

La somnolence diurne peut se mesurer de façon objective en laboratoire ou subjective par auto-questionnaire. La somnolence objective se mesure soit par le Multiple Sleep Latency Test (MSLT : Richardson et coll. 1978), le Maintenance of Wakefulness Test (MWT : Mitler et coll. 1982), deux tests nécessitant un enregistrement polysomnographique en laboratoire, et par l'Oxford Sleepiness Resistance (OSLER : Bennett et coll. 1997), un test effectué en laboratoire, mais sans enregistrement polysomnographique. La somnolence subjective se mesure par l'Epworth Sleepiness Scale (ESS : Johns, 1991) ou le Stanford Sleepiness Scale (SSS : Hoddes et coll. 1973), deux outils simples et de courtes durées permettant d'estimer la probabilité d'endormissement dans diverses situations. L'ESS est considérée comme un outil sensible à la sévérité du SAOS (Gottlieb et coll. 1999). Le score à l'ESS est interdépendant de la latence d'endormissement du MSLT (Johns 1994, 1991) et diminue lors d'un traitement adéquat par pression positive (Johns 1994, 1991).

Des études ont révélé que la somnolence diurne excessive serait interdépendante de l'IAH (MSLT : Furuta et coll. 1999; Rosenthal et coll. 1997; Rohers et coll. 1989 et ESS : Johns, 1993), de

l'hypoxémie nocturne répétée (MWT : Banks et coll. 2004; Poceta et coll. 1992 et MSLT : Bédard et coll. 1991a) et de l'activité à ondes lentes mesurée dans le premier épisode de sommeil lent (MSLT : Heinzer et coll. 2001). Les patients avec un SAOS accompagné d'un trouble d'hypoventilation / hypoxie présenteraient une somnolence diurne plus marquée que les patients avec un SAOS sans autre trouble respiratoire associé (ESS : Brzecka et coll. 2003).

Les personnes âgées se plaignent souvent d'un sommeil non-récupérateur ou d'éveils matinaux précoces, mais peu de somnolence diurne. Elles ont un sommeil polyphasique, c'est-à-dire un sommeil nocturne suivi de siestes diurnes (Bliwise et coll. 2005). Cependant, les siestes diurnes observées chez la personne âgée diffèrent de celles observées dans le SAOS; en effet, les personnes âgées font plutôt la sieste en début d'après-midi tandis que les patients avec un SAOS risquent de s'endormir à tout moment et même dans des situations inappropriées, comme en étant assis et en parlant à quelqu'un (situations tirées de l'ESS : Johns, 1991). De fait, les patients avec un SAOS ont deux à trois fois plus de chance d'avoir un accident sur la route que les gens de la population normale (Sassani et coll. 2004; Findley et Bonnie, 1988a; Findley et coll. 1988b) à cause de cette forte propension au sommeil.

1.4.2 Déficits cognitifs

Les patients avec un SAOS démontrent un degré variable de déficits cognitifs, et ceux-ci s'expliqueraient en partie par la sévérité des événements respiratoires (IAH : pour une recension, voir Engleman et coll. 2000). Par exemple, l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, les habiletés visuo-constructives et la dextérité manuelle seraient diminuées préférentiellement dans un SAOS sévère (Aloia et coll. 2003; Redline et coll. 1997; Bédard et coll. 1991a, 1991b), tandis que, seules l'attention et la mémoire de travail seraient altérées dans un SAOS léger à modéré (Redline et coll. 1997). À notre connaissance, aucune étude n'a mesuré l'impact du vieillissement sur les déficits cognitifs de patients avec un SAOS.

2. NEUROPSYCHOLOGIE

Le modèle le plus couramment utilisé pour expliquer les déficits cognitifs des patients avec un SAOS est celui de l'atteinte préférentielle du cortex préfrontal (Beebe et Gozal, 2002). Le cortex préfrontal joue un rôle significatif dans les fonctions mentales supérieures, telles que les capacités de jugement, d'abstraction et les fonctions exécutives. En vieillissement, deux théories sont proposées; l'une indique que le vieillissement altère préférentiellement le cortex préfrontal (McDowd et Shaw, 2000). L'autre, quant à elle, estime que le vieillissement réduit la vitesse du traitement des informations (Salthouse, 1992, 1985), ce qui aurait des répercussions sur l'efficacité de plusieurs fonctions cognitives.

L'attention, les fonctions exécutives et la mémoire sont les fonctions mentales supérieures investiguées dans le cadre de cette thèse; elles ont été démontrées comme étant altérées et dans le SAOS et dans le vieillissement.

2.1 Attention

L'attention peut être soutenue, sélective ou partagée. L'attention n'est pas une opération mentale unitaire, ni un état, mais bien une fonction cognitive de base impliquée dans pratiquement toute performance intellectuelle ou comportementale (O'Donnell, 2002). En effet, si une de ces composantes est altérée, un impact négatif sur les autres capacités cognitives pourrait avoir lieu.

L'attention soutenue se définit comme étant la capacité, sur une période relativement longue, à maintenir à une efficacité élevée, le traitement d'une série de stimulations fréquentes. L'attention soutenue est parfois utilisée comme synonyme de vigilance. Or, il s'agit plutôt d'une composante bien distincte. La vigilance est un état préparatoire durant lequel le sujet doit rester mobilisé et prêt à traiter efficacement des stimulations, malgré leur faible fréquence, sur une période relativement longue (Cluydts et coll. 2002). Plusieurs études ont démontré une baisse significative de l'attention soutenue chez des patients avec un SAOS. Cette baisse a été mesurée et confirmée par le sous-test des substitutions de symboles de la WAIS-III (Verstraeten et coll. 2004; Cheshire et coll. 1992), le tracé A du Trail Making Test (Walsleben et coll. 1989), l'OSLER (Mazza et coll. 2005, 2002; Bennett et coll. 1997), le Four Choice Reaction Time Test (FCRTT : Bédard et coll. 1991a) et d'autres tests informatisés (Verstraeten et coll. 2004; Ferini-Strambi et coll. 2003; Cheshire et coll. 1992; Findley et coll. 1986). En revanche, certains patients auraient des résultats normaux au tracé A du Trail making Test (Kuo et coll. 2000; Lee et coll. 1999; Naegele et coll. 1998, 1995; Redline et coll. 1997; Phillips et coll. 1994) ils avaient par contre un SAOS léger à modéré, expliquant

possiblement ces résultats non significatifs. On peut se demander si le tracé A du Trail making Test est un test suffisamment sensible pour objectiver les déficits de l'attention chez des patients avec un SAOS léger à modéré. L'attention sélective et l'attention partagée sont deux types d'attention qui requièrent un traitement plus élaboré de l'information. L'attention sélective fait référence à la capacité de se concentrer volontairement sur un stimulus en particulier et de traiter activement cette information en négligeant les stimuli non pertinents. D'autre part, l'attention partagée indique plutôt la capacité de traiter simultanément deux ou plusieurs catégories d'information pertinente (Baddeley, 1993). L'attention partagée permettrait l'allocation de ressources d'attention vers différentes tâches dans un même laps de temps. Toutefois, puisque la quantité de ces ressources est limitée (Lezak, 1995), les tâches cognitives plus exigeantes entraîneraient possiblement une baisse de performance sur les autres tâches réalisées simultanément. Des études ont démontré que certains patients avec un SAOS présentent une baisse de capacité de l'attention sélective telle que mesurée par le test de repérage de la lettre A (Bédard et coll. 1991 b; Greenberg et coll. 1987), le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT : Findley et coll. 1991) ou le Continuous Performance Test (CPT : Mazza et coll. 2006, 2005; Redline et coll. 1997; Roehrs et coll. 1995). Des troubles de l'attention partagée seraient également présents chez certains patients, tels qu'objectivés par une tâche de double empan (Naegele et coll. 1995) ou par un simulateur de conduite (Mazza et coll. 2006, 2005; Vorona et coll. 2002). Plusieurs de ces composantes seraient donc altérées dans le SAOS, ce qui fait en sorte qu'un seul test d'attention est grandement insuffisant pour mesurer la nature et la sévérité des troubles d'attention observés dans le SAOS (Mazza et coll. 2006, 2005).

Certaines personnes âgées présenteraient des déficits de l'attention (Castel et Craik, 2003; Salthouse et coll. 1984; Cohen et Faulkner, 1983), alors que d'autres, non (Rouleau et Belleville, 1996, Slathouse, 1995). Ce désaccord pourrait émaner de problèmes inhérents à l'étude du vieillissement (impureté des tâches, effet de la qualité du sommeil sur la performance). En effet, la sélection de participants équivalents quant à la condition de base (empan, vitesse psychomotrice) estomperait les différences (jeunes et âgées). Cependant, le fait même de devoir pallier la complexité de la tâche suggère que les capacités d'attention soient abaissées dans le vieillissement (Belleville et coll. 1992). Enfin, selon McDow et Shaw (2000), les modifications de l'attention avec le vieillissement s'expliqueraient plutôt par une atteinte du mécanisme du contrôle de l'attention (automatisme et fonctions exécutives). Ce qui contribuerait à expliquer leurs problèmes de mémoire ou de fonctions exécutives (McDow et Shaw, 2000).

2.2 Fonctions exécutives

Selon Lezak (1995), les fonctions exécutives permettent le déroulement organisé des actions cognitives, et selon Rabbit (1987), les fonctions exécutives comprendraient plutôt un large ensemble d'opérations mentales, dont la capacité d'inhibition (contrôle de l'intrusion d'informations non pertinentes à la tâche), la flexibilité mentale (capacité de déplacer le centre de l'attention de façon alternative d'une classe de stimuli à une autre), de planification (capacité d'organisation des opérations mentales nécessaires à la résolution d'un problème) ou la catégorisation et la déduction des règles (construction d'hypothèses et évaluation afin de déduire une règle permettant une réponse adéquate). L'ensemble de ces fonctions dépendrait des capacités de l'attention partagée (afin de distribuer les ressources d'attention simultanément entre différentes tâches), de la mémoire de travail (afin de maintenir une information en mémoire durant une courte période de temps) et de mémoire à long terme (forme de mémoire qui permet la conservation durable d'informations grâce à un codage et un stockage répertoriés en différents types de souvenirs : perceptive, sémantique, épisodique, procédurale), si cela s'avérait nécessaire.

Bien que plusieurs études associent la baisse de performance cognitive des patients avec un SAOS à une perturbation des fonctions exécutives, la nature même de ces déficits demeure un sujet de débat. Des études ont démontré que certains patients présentent une baisse de la capacité de fluence verbale (Ferini-Strambi et coll. 2003; Bédard et coll. 1991b), de flexibilité mentale (tracé B du Trail Making Test : Verstraeten et coll. 2000; Roehrs et coll. 1995; Bédard et coll. 1991b; Walsleben et coll. 1989; Findley et coll. 1986) ou d'inhibition (Stroop : Kuo et coll. 2000; Feuerstein et coll. 1997; Naegele et coll. 1995). De plus, une augmentation des erreurs de persévération (Wisconsin : Rouleau et coll. 2002; Lee et coll. 1999; Feuerstein et coll. 1997) ou une diminution des capacités à mettre en oeuvre des stratégies nécessaires à la résolution d'un problème (Feuerstein et coll. 1997; Naegele et coll. 1995) ont été rapportées. En revanche, certaines études indiquent plutôt que certains patients maintiennent des capacités adéquates de planification (Lee et coll. 1999; Naegele et coll. 1995; Knight et coll. 1987), de catégorisation et déduction des règles (Salorio et coll. 2002; Redline et coll. 1997; Naegele et coll. 1995), de flexibilité mentale (Verstraeten et coll. 2004; Ferini-Strambi et coll. 2003; Rouleau et coll. 2002; Kuo et coll. 2000; Lee et coll. 1999; Redline et coll. 1997; Kim et coll. 1997; Naegele et coll. 1995; Phillips et coll. 1994; Findley et coll. 1991; Greenberg et coll. 1987) ou de la fluence verbale (Lee et coll. 1999; Kim et coll. 1997; Walsleben et coll. 1989; Greenberg et coll. 1987). Des différences cliniques (sévérité du SAOS, âge des patients, IMC) ou méthodologiques (taille d'échantillon) pourraient expliquer la divergence des résultats. En somme, l'ensemble de ces résultats discordants suggère que le SAOS

pourrait être une condition hétérogène, avec une présentation clinique variable d'un patient à un autre.

Le vieillissement diminuerait aussi certaines fonctions exécutives, dont les capacités de planification (Peretti et coll. 2002), d'inhibition des informations non pertinentes (Hasher et Zacks, 1988) et de gestion de tâches complexes (Albert et coll. 1990). Aussi, les personnes âgées nécessiteraient davantage d'informations afin d'arriver à une déduction logique (Hartley, 1981). Pour certains auteurs, ces déficits cognitifs seraient expliqués par une perte des capacités de gestion des actions (Bonnaud et coll. 2004), ce qui suppose une perturbation préférentielle du cortex préfrontal. Pour d'autres, les déficits des fonctions exécutives découleraient d'un trouble secondaire provoqué par un facteur plus général, c'est-à-dire une baisse de la vitesse du traitement des informations (Salthouse, 1992).

2.3 Mémoire

Selon Lezak (1995), la mémoire se distinguerait des autres aptitudes cognitives par ses capacités d'enregistrement, d'encodage, de rétention à court terme, de consolidation et de récupération des informations. L'efficacité mnésique dépendrait de la qualité et de la quantité des ressources d'attention (pour une recension, voir Moscovitch, 1995; Baddeley, 1993) et de l'intégrité de certaines composantes des fonctions exécutives (McDow et Shaw, 2000).

La mémoire peut être de courte durée, de longue durée ou procédurale. La mémoire à court terme (incluant la mémoire de travail) est la capacité d'enregistrer et de conserver en mémoire environ sept unités d'informations (chiffres, lettres, etc.) et opèrerait en relation avec les fonctions exécutives (Lezak, 1995). Pour sa part, la mémoire de travail permet le traitement des informations, c'est-à-dire sélectionner, maintenir ou traiter simultanément des informations à l'intérieur de la mémoire à court terme. La mémoire de travail demeure une aptitude de gestion temporaire des différentes représentations mentales (Baddeley, 1993). L'efficacité de la mémoire de travail et de la mémoire à court terme dépendrait des ressources d'attention disponibles (Baddeley, 1993). Certaines études ont démontré que les patients avec un SAOS présentaient des troubles de la mémoire à court terme (empan direct de la WAIS-III : Verstraeten et coll. 2004; Rouleau et coll. 2002; Redline et coll. 1997; Feuerstein et coll. 1997; Naegele et coll. 1995 ou empan indirect de la WAIS-III : Redline et coll. 1997; Naegele et coll. 1995). Toutefois, ces résultats ne sont pas rapportés avec constance (Ferini-Strambi et coll. 2003; Walsleben et coll. 1989). La sévérité du SAOS contribuerait à expliquer ces résultats discordants.

La mémoire à long terme comporte un processus de consolidation et d'apprentissage des informations (Lezak, 1995). Elle permet l'ancrage des données utilisées lors d'un apprentissage. La qualité de l'encodage ou de la récupération des informations serait indexée par la qualité et la quantité des ressources d'attention (Craik et coll. 2000). Bon nombre d'études ont démontré que les patients avec un SAOS ont des troubles de mémoire à long terme (Ferini-Strambi et coll. 2003; Rouleau et coll. 2002; Kim et coll. 1997; Feuerstein et coll. 1997; Naegle et coll. 1995; Bédard et coll. 1991b; Findley et coll. 1989), mais d'autres études n'ont pas retrouvé ces déficits (Findley et coll. 1991; Knight et coll. 1987). Le type de matériel utilisé pour évaluer la mémoire à long terme des patients avec un SAOS pourrait expliquer ces résultats divergents. Le rappel d'histoires (informations structurées) ou de tâches de reconnaissance (contenu préalablement appris) serait mieux réussi que le rappel d'une liste de mots (rappel libre sans indice), où le patient doit lui-même mettre en œuvre des opérations mentales pour réussir la tâche. Il apparaît intéressant de se demander si les informations structurées permettent aux patients avec un SAOS de compenser pour les capacités cognitives frontales déficitaires; ceci plaiderait en faveur d'une atteinte préférentielle du cortex préfrontal.

Selon le modèle de Schacter et Tulving (1996), la mémoire procédurale fait référence à l'apprentissage d'habiletés perceptivo motrices ou cognitives. Elle fait également référence au conditionnement. Pour Willingham et ses collaborateurs (2002), l'apprentissage d'une procédure s'effectuerait sans qu'il soit nécessaire de faire une référence explicite aux expériences antérieures, tandis que pour Schmidtke et ses collaborateurs (2002,1996), une procédure serait soit implicite (faire de la bicyclette), soit déclarative (hier soir, j'ai fait fonctionner cet appareil, comment ai-je fait?). L'attention jouerait un rôle distinct lors d'épreuves procédurales; elle serait nécessaire lors de la phase initiale et perdrait de son importance avec la progression de l'apprentissage et l'automatisation de la tâche (Milham and coll. 2002). Deux groupes de recherche se sont penchés sur le niveau de performance de la mémoire procédurale de patients avec un SAOS. Ils ont tous deux utilisé une tâche de dessin en miroir. Cette tâche consiste à tracer un trait entre les lignes d'une étoile ou d'une autre figure similaire, alors qu'il leur était possible de voir la projection de leur main dominante seulement au travers d'un miroir. Rouleau et ses collaborateurs (2002) ont identifié un sous-groupe de patients plus âgés (11 sur 28) avec une difficulté marquée à la fois dans les fonctions exécutives et dans l'acquisition initiale d'une tâche procédurale. Cependant, après une tâche de familiarisation, la courbe d'apprentissage des patients avec un SAOS progressait de façon similaire à celle des patients plus jeunes et au groupe témoin.

Récemment, Naegele et ses collaborateurs (2006) ont tenté de préciser l'atteinte mnésique (mémoire procédurale, mémoire de travail, mémoire épisodique verbale) des patients avec un SAOS. Leurs résultats ont indiqué que les patients démontraient un déficit des capacités de la mémoire procédurale (au niveau de la phase initiale de l'apprentissage, sans atteinte de l'apprentissage dans le temps), de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique (déficit de récupération, sans atteinte des capacités de maintien en mémoire, de reconnaissance des informations ou de l'oubli). Aucune interdépendance n'a été trouvée entre la sévérité du SAOS et les problèmes de mémoire observés.

Le vieillissement compromettrait aussi le fonctionnement mnésique. La mémoire de travail serait altérée (Van der Linden, 1994) ainsi que les capacités de récupération en mémoire (Wingfield et coll. 2002). Par contre, la mémoire procédurale ne semblerait pas touchée (Vakil et Agmon-Ashkenazi, 1997; Thomas-Anterion et coll. 1994; Mitchell, 1989). Néanmoins, il est important de souligner que les personnes âgées diffèrent sur une mesure de base : leur habileté de poursuite visuo-spatiale est moins efficace comparativement aux personnes plus jeunes (Vakil et Agmon-Ashkenazi, 1997).

En conclusion, il appert que les patients avec un SAOS et les personnes âgées présenteraient un portrait neuropsychologique relativement similaire. En effet, ces deux groupes d'individus présentent une baisse de certaines fonctions exécutives, de ressources d'attention, de mémoire de travail, de capacités de récupération en mémoire et de l'apprentissage initial d'une tâche procédurale (avec un niveau de performance globalement plus bas que le groupe plus jeune et ce, dans des conditions similaires). Les déficits cognitifs surviendraient lors de l'exécution de tâches requérant une attention soutenue ou un effort cognitif significatif (mémoire explicite : mémoire à court et long terme). Par contre, leur performance serait maintenue dans des tâches ne demandant pas d'effort conscientisé (mémoire implicite : mémoire procédurale). Ainsi, il apparaît intéressant de se demander si l'état clinique des patients âgés avec un SAOS sera le résultat d'une interaction entre le vieillissement et la condition.

3. ÉLECTROPHYSIOLOGIE

3.1 Analyse quantifiée de l'EEG

Bien que plusieurs études aient été publiées sur la nature des déficits cognitifs observés dans le SAOS, seulement deux groupes de recherche ont utilisé l'analyse quantifiée de l'EEG¹ afin de mieux documenter le fonctionnement cérébral de ces patients (Sforza et coll. 2002; Morisson et coll. 2001,1998). Morisson et ses collaborateurs (1998) ont employé un ratio² pour étudier leur fonctionnement cérébral à l'éveil. Leurs résultats ont indiqué un ralentissement diffus dans l'ensemble du cortex; ralentissement corrélé à l'hypoxémie nocturne répétée (Morisson et coll. 1998). Morisson et ses collaborateurs (2001) se sont également intéressés aux effets d'un traitement par pression positive continue (période de six mois) sur ce ralentissement. Leurs résultats ont montré que le traitement s'est avéré efficace pour corriger le ralentissement observé (Morisson et coll. 2001). Sforza et ses collaborateurs (2002) se sont plutôt intéressés à la sensibilité de l'analyse quantifiée de l'EEG à détecter la somnolence diurne subjective (ESS, SSS) et objective (MWT) de ces patients. Ils ont utilisé un coefficient d'atténuation des activités alpha³ et mis en évidence un ralentissement cérébral chez les patients somnolents en comparaison à des patients non somnolents (données descriptives seulement). Ce ralentissement s'est avéré indépendant de la sévérité du SAOS.

Quelques études ont utilisé l'analyse quantifiée de l'EEG pour mesurer l'effet du vieillissement sur les activités cérébrales. Duffy et ses collaborateurs (1984) ont indiqué que le vieillissement entraînerait une désynchronisation cérébrale, reflétée par une diminution des activités lentes (thêta et delta) et une augmentation des activités rapides (bêta). Par la suite, Breslau et ses

¹ L'analyse quantifiée de l'EEG permet de transformer mathématiquement le signal des ondes EEG dites « spontanées » (ondes : delta, thêta, alpha, bêta) en un spectre de fréquences afin de déterminer la puissance du signal dans les diverses composantes fréquentielles. Elle permet de déceler des accélérations ou bien des ralentissements non directement observables visuellement lors de l'analyse du tracé. Elle met donc en exergue les informations sur la qualité du fonctionnement cérébral et sur les modulations de la vigilance.

² Ici, le ratio permettait d'établir un rapport entre les activités lentes (thêta et delta) et les activités rapides (alpha et bêta) $[(\text{thêta} + \text{delta}) / (\text{alpha} + \text{bêta})]$ de l'EEG, reflétant un ralentissement cérébral.

³ Les ondes alpha apparaissent lors d'un éveil apaisé et lorsque les yeux sont fermés. Elles sont bloquées par l'ouverture des yeux. À l'éveil (yeux ouverts), elle pourrait indiquer une perturbation cérébrale chez l'adulte. Ainsi, le coefficient d'atténuation des activités alpha permet d'établir cette différence.

collaborateurs (1989) ont indiqué que les personnes âgées présenteraient un ralentissement des activités EEG dans le cortex pariétal et le cortex temporal gauche, avec une diminution de la puissance de la bande alpha dans le cortex occipital et une augmentation dans le cortex pariétal. Enfin, d'autres études n'ont pas mis en évidence de différences liées au vieillissement dans la puissance des activités EEG (Williamson et coll. 1990; Katz et Horowitz, 1982). De façon générale, il est attendu que le vieillissement entraînera un ralentissement cérébral. Bien qu'il existe un manque de consensus entre les études quant à la nature et à la localisation des changements EEG observés, il n'en demeure pas moins que plusieurs régions corticales sont conjointement touchées et par le SAOS et par le vieillissement (comme c'était le cas pour le fonctionnement cognitif). À cet effet, il est intéressant de se demander si le ralentissement cérébral mesuré dans le SAOS est le reflet d'un vieillissement prématuré. Il demeure toutefois que le SAOS et le vieillissement semblent être des processus hétérogènes, variable d'une personne à une autre. Enfin, soulignons qu'à notre connaissance, aucune étude n'a mesuré l'effet combiné du vieillissement et du SAOS sur l'analyse quantifiée de l'EEG.

3.2 Potentiels évoqués cognitifs

Les potentiels évoqués cognitifs⁴ permettent de mesurer le traitement de l'information et sont des outils complémentaires aux mesures EEG et aux tests neuropsychologiques.

Quelques études seulement ont mesuré les potentiels évoqués cognitifs de patients avec un SAOS pour objectiver leurs déficits de l'attention. Ici, l'attention se mesure essentiellement par un paradigme de type Oddball (Ritter et Vaughan, 1969). En audition comme en vision, ce paradigme comprend une séquence de stimuli rares ayant une probabilité d'apparition peu élevée (de 10 à 20 %) et de stimuli fréquents (de 80 à 90 %) (présentés selon un ordre aléatoire). Les stimuli rares peuvent être des cibles actives à détecter (à l'aide d'une boîte de réponses actionnée par un bouton) ou être des cibles passives (lorsque le participant fait un exercice de lecture tout en ignorant les stimuli présentés).

⁴ Les potentiels évoqués cognitifs, activités EEG dites « évoquées » sont engendrées par des stimulations sensorielles ou motrices. Elles sont mises en évidence par un traitement du signal appelée « moyennage » permettant de faire apparaître le signal pertinent (activités EEG « évoquées ») du bruit de fond (activités EEG « spontanées »). Les potentiels évoqués cognitifs permettent d'identifier les différentes étapes du traitement cognitif (ressources d'attention, évaluation du stimulus, recherche en mémoire, sélection de la réponse etc.) en temps réel avec une précision de l'ordre de la milliseconde.

3.2.1 MMN et P3a

Des effets liés à l'attention peuvent être mesurés dans une situation où le participant « ne porte pas consciemment » son attention sur le stimulus cible (dite préattention). Les travaux de Näätänen (pour une recension, voir Näätänen, 1995) ont mis en évidence, en modalité auditive, une augmentation de la négativité d'un potentiel évoqué lorsque des stimuli fréquents et des stimuli rares sont présentés dans un ordre aléatoire sans qu'aucune tâche ne soit demandée au participant (pour une recension, voir Näätänen, 1995). Ainsi apparaîtra de 100 à 200 ms après la survenue des stimuli une augmentation de la négativité du potentiel évoqué par les stimuli rares par rapport à celui évoqué par les stimuli fréquents. Cette augmentation de la négativité correspond à la composante Mismatch Negativity (MMN). Cette composante culmine globalement dans les régions frontales centrales et émanerait de trois générateurs : un dans chaque cortex temporal et un dans le cortex frontal droit (Giard et coll. 1990). La MMN est souvent suivie de la composante P3a (pic positif, de 230 à 350 ms après la présentation des stimuli rares), une composante qui culmine également dans les régions frontales centrales (Näätänen, 1992). Cette composante refléterait plutôt un changement d'orientation involontaire de l'attention lors de l'apparition d'un stimulus nouveau et apparaît dans une situation passive (lecture) ou bien dans une situation active (compter des stimuli) (Squires et coll. 1975). Différentes régions cérébrales seraient concernées dans la génération de cette composante (frontale, pariétale et temporale).

Quelques études ont montré que la latence (indice de la rapidité du traitement des informations : Cooper et coll. 2006) et l'amplitude (indice de la quantité des ressources d'attention disponibles) de la MMN (Horvath et coll. 2007; Cooper et coll. 2006) diminuent avec le vieillissement. La composante P3a, quant à elle, serait peu modifiée (Fjell et Walhovd, 2004). Ces résultats suggèrent que le vieillissement modifie de façon différentielle les capacités de préattention (MMN, P3a) des personnes âgées. À ce jour, aucune étude n'a investigué ces composantes chez des patients avec un SAOS, bien que des tests neuropsychologiques aient objectivé à plusieurs reprises une baisse des fonctions de l'attention dans le SAOS.

3.2.2 P300

Les études présentées ci-après ont aussi utilisé le paradigme de type Oddball et ont mesuré des effets liés à l'attention dans une situation où le participant porte « consciemment » son attention sur le stimulus cible (Ritter et coll. 1968). La composante la plus couramment mesurée dans ce contexte est une composante positive tardive, nommée P300 (Sutton, 1965), car elle émerge de 300 à 600 ms après l'apparition du stimulus rare (Vaughan et Ritter, 1970). Elle refléterait un index

global des capacités cognitives (pour une recension, voir Picton, 1992) et permettrait de détecter les fluctuations de la vigilance (Bastuji et coll. 2003) et la présence de déficits d'attention / hyperactivité (pour une recension, voir Sangal et Sangal, 2006). Sa positivité culmine dans la région pariétale centrale (pour une recension, voir Picton, 1992; Smith et coll. 1970). Cependant, ses générateurs sont diffus et seraient localisés tant au niveau du cortex frontal (Brazdil et coll. 2005), que temporal (Halgren et coll. 1980) ou pariétal (Moore et coll. 2003). Un générateur serait même identifié dans la jonction temporopariétale (Verleger et coll. 1994). Ainsi, la P300 apparaît comme étant une composante diffuse, mais sensible aux déficits cognitifs.

En modalité auditive, plusieurs groupes de recherche ont mesuré la P300. Sforza et ses collaborateurs (2006) ont montré que des patients avec un SAOS présentaient une prolongation de la latence de la P300 en comparaison de patients insomniaques et à un groupe témoin. Dans cette étude, aucune corrélation n'a été trouvée entre la latence de la P300, la somnolence subjective (ESS, SSS) ou la qualité du sommeil. En revanche, Sangal et Sangal (1997) ont démontré que la latence de la P300 est corrélée avec l'augmentation du stade 1, le nombre d'événements respiratoires, et les résultats au MSLT et au MWT. Enfin, Walsleben et ses collaborateurs (1989) ont mesuré la latence ainsi que l'amplitude de la P300 chez des patients avec un SAOS avant et après un traitement par pression positive continue (deux nuits). Leurs résultats ont indiqué une prolongation de la latence de la P300 avant le traitement et une baisse de la latence de celle-ci après le traitement (amélioration sans normalisation) en comparaison au groupe témoin. Concernant l'amplitude, seule une tendance fut observée. De façon similaire, Rumbach et ses collaborateurs (1991) ont mesuré la latence ainsi que l'amplitude de la P300 avant et après un traitement par pression positive continue (six semaines). Ils ont aussi identifié une prolongation de la latence de la P300 avant traitement et une amélioration de celle-ci après traitement (amélioration sans normalisation) chez des patients avec un SAOS en comparaison au groupe témoin. Ils ont également identifié une diminution d'amplitude de la P300 avant traitement et une augmentation de celle-ci après traitement (Rumbach et coll. 1991). Enfin, Sangal et Sangal (1997) ont précisé que la baisse d'amplitude de la P300 corrèle avec la baisse d'efficacité de sommeil. Il en ressort que la latence et l'amplitude de la P300 sont perturbées dans le SAOS. Ces deux variables pourraient être de bons marqueurs des déficits cognitifs observés dans ce syndrome. Bien que ces déficits s'améliorent avec un traitement par pression positive continue, la récupération cognitive ne serait pas totale.

La P300 serait la composante la plus modifiée par le vieillissement (Chaby et coll. 2001). De nombreuses études ont montré une prolongation de la latence de la P300 chez des personnes âgées, sans modification « comportementale » du temps de réaction (Chaby et coll. 2001; pour une recension, voir Iragui et coll. 1993). Ces résultats suggèrent que le ralentissement s'exprime qu'à certains moments du traitement des informations et que la nature du ralentissement ne soit pas uniquement motrice. Ce résultat est cohérent avec la théorie du ralentissement cognitif du vieillissement (Salthouse, 1992, 1985), qui stipule que le déclenchement et l'exécution des capacités cognitives soient moins rapides dans le vieillissement. Il semblerait que la prolongation de la latence de la P300 apparaîtrait de façon linéaire avec les années (Goodin et coll. 1978). En effet, la P300 culminerait en moyenne vers 300 ms de 20 à 30 ans, vers 350 ms de 50 à 60 ans et vers 400 ms de 70 ans et plus (Polich, 1996). Cependant, selon une autre étude, la prolongation de la latence se développerait plutôt au milieu de l'âge adulte (de 40 à 50 ans : Brown et coll. 1983). Ces observations discordantes soulèvent un point intéressant : Est-ce que la prolongation de la latence de la P300 est un phénomène lié au vieillissement ou bien lié à l'âge? Enfin, l'amplitude de la P300 varierait moins sur les différentes électrodes positionnées sur le scalp chez les personnes âgées comparativement aux personnes plus jeunes. L'amplitude de la P300 diminuerait dans les régions postérieures (où elle est typiquement maximale chez les jeunes adultes) et elle augmenterait dans les régions antérieures (Fabiani et Friedman, 1995; pour une recension, voir Dustman et coll. 1990). Ainsi, cette baisse de l'asymétrie hémisphérique avec l'âge proviendrait possiblement de la mise en œuvre de mécanismes de compensation, c'est-à-dire de stratégies cognitives différentes pour accomplir la tâche.

En conclusion, il appert que plusieurs composantes de l'attention sont altérées dans le SAOS (électrophysiologie : préattention, attention; neuropsychologie : attention soutenue, attention sélective, attention partagée). En effet, l'utilisation de plusieurs outils de recherche dans l'étude des difficultés d'attention des patients avec un SAOS permettrait de mieux distinguer les composantes altérées de celles qui demeurent fonctionnelles. À notre connaissance, aucune étude n'a mis en relation diverses composantes de préattention (MMN, P3a) et d'attention (P300) chez des patients avec un SAOS dans le but de mieux comprendre leur fonctionnement cérébral.

4. MÉCANISMES EXPLICATIFS

Il semblerait que la fragmentation du sommeil ainsi que l'hypoxémie nocturne répétée soient les facteurs étiologiques primaires des troubles diurnes associés au SAOS (sommolence diurne excessive, déficits cognitifs). Événements respiratoires, microéveils et désaturation d'oxygène surviennent dans un même laps de temps (Beebe et Gozal, 2002), et la contribution isolée de chacun de ces facteurs est difficile à départager chez l'humain. Toutefois, certains auteurs préconisent un rôle prépondérant de la fragmentation du sommeil dans le SAOS dans les répercussions diurnes (sommolence diurne excessive, déficits cognitifs), alors que d'autres soulignent plutôt l'importance du rôle de l'hypoxémie nocturne répétée.

4.1 Fragmentation du sommeil

Les microéveils et les éveils complets réduisent les capacités restauratrices du sommeil (pour une recension, voir Bonnet et Arand, 2003). Suite à une fragmentation du sommeil, il apparaît que le niveau de somnolence diurne augmenterait, la performance diurne diminuerait (Stepanski, 2002) et des troubles de l'humeur se manifesteraient (pour une recension, voir Bonnet et Arand, 2003). Au niveau de l'architecture du sommeil, la fragmentation s'exprime par une augmentation du sommeil léger (stades 1 et 2) et une présence accrue de transitions du sommeil, sans toutefois réduire nécessairement la quantité totale de sommeil.

Dans le SAOS, la fragmentation du sommeil a d'abord été identifiée comme étant le facteur responsable de la somnolence diurne excessive. Ainsi, certains auteurs ont suggéré que la fragmentation du sommeil était corrélée au MSLT et non pas avec les mesures d'oxygénation (Roehrs et coll. 1989; Guilleminault et coll. 1988; Roth et coll. 1980). Par la suite, des études sont venues contredire ces résultats au MSLT (Bédard et coll. 1991a, 1991b) et au MWT (Poceta et coll. 1992) en proposant que ceux-ci soient davantage associés à la sévérité de l'hypoxémie nocturne répétée qu'à la fragmentation du sommeil. Ces résultats divergents pourraient être expliqués par la sévérité du SAOS, puisque dans un SAOS de léger à modéré, les microéveils seraient déterminants (Cassel et coll. 1996; Poceta et coll. 1992), tandis que, dans les cas sévères, l'hypoxémie nocturne répétée jouerait un rôle plus important (Bédard et coll. 1991b).

Selon d'autres auteurs, la fragmentation du sommeil induite par un SAOS serait un facteur suffisant pour abaisser les ressources d'attention (potentiels évoqués cognitifs : Sangal et Sangal, 1997), mais aussi des fonctions cognitives plus complexes, telles que les fonctions exécutives

(neuropsychologie : pour une recension, voir Verstraeten, 2007; Thomas et coll. 2005; Verstraeten et Cluyts, 2004). De plus, la comparaison entre des patients apnéiques hypoxémiques et non hypoxémiques (Sloan et coll. 1989) n'a pas démontré de différences sur les performances cognitives. L'ensemble de ces résultats suggère que la détérioration de la qualité du sommeil serait plus responsable des troubles cognitifs dans le SAOS que l'hypoxémie nocturne répétée. Après un traitement par pression positive continue, le nombre de microéveils diminuerait et la vigilance diurne augmenterait, comme reflétée par l'augmentation des latences au MSLT et par la diminution des accidents sur la route (Cassel et coll. 1996).

4.2 Hypoxémie nocturne répétée

Diverses situations peuvent occasionner de l'hypoxémie, dont une ascension rapide en montagne, une maladie obstructive pulmonaire chronique ou un SAOS. Les domaines cognitifs touchés par l'hypoxémie concernent essentiellement l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire. Par exemple, lors d'une randonnée en haute altitude, des personnes en santé présenteraient une baisse de l'attention ou des troubles de mémoire (pour une recension, voir Virués-Ortega et coll. 2004), tandis que, des patients avec une maladie obstructive pulmonaire chronique présenteraient plutôt une altération des fonctions exécutives (Liesker et coll. 2000).

Le SAOS est une condition distincte puisque l'hypoxémie se présente de façon intermittente et exclusivement durant la période du sommeil, et ce, sans trouble respiratoire durant le jour. Selon Orr et ses collaborateurs (1979), la sévérité de l'hypoxémie nocturne répétée expliquerait les différences comportementales entre des patients somnolents et non somnolents. De même, selon Findley et ses collaborateurs (1986), les patients hypoxémiques avec un SAOS présenteraient des déficits de flexibilité mentale ou de mémoire plus marqués que les patients non hypoxémiques. Enfin, selon Bédard et ses collaborateurs (1991a), les valeurs du FCRTT seraient corrélées à la sévérité de l'hypoxémie nocturne répétée. Des résultats obtenus au MWT ont confirmé l'association entre l'hypoxémie nocturne répétée et la somnolence diurne excessive (Mendelson, 1995; Poceta et coll. 1992). Plusieurs études neuropsychologiques ont démontré une association entre hypoxémie nocturne répétée et déficits cognitifs dans le SAOS (Quan et coll. 2006; Valencia-Flores et coll. 1996; Naegele et coll. 1995; Bédard et coll. 1991a, 1991b). Deux études plus détaillées sur le rôle de l'hypoxémie nocturne répétée ont suggéré que l'atteinte des fonctions exécutives serait davantage associée à l'hypoxémie nocturne répétée qu'à la fragmentation du sommeil (Naegele et coll. 1995; Bédard et coll. 1991a, 1991b). Enfin, selon Quan et ses collaborateurs (2006),

l'hypoxémie nocturne répétée abaisserait la vitesse motrice et la rapidité du traitement des informations. Alors que certains de ces troubles cognitifs disparaîtraient après un traitement par pression positive continue (vigilance, attention, mémoire : Bédard et coll. 1991 b; attention, capacités de catégorisation ou de planification et fluence verbale : Naegele et coll. 1998; Feuerstein et coll. 1997), d'autres déficits cognitifs (planification, dextérité manuelle : Bédard et coll. 1991b; mémoire à court terme : Feuerstein et coll. 1999; Naegele et coll. 1998) liés au manque répété d'oxygène cérébral auraient tendance à persister après le traitement, ceci suggérerait une atteinte irréversible du cortex préfrontal.

L'ensemble des études exposées dans l'introduction a démontré la présence de déficits cognitifs dans le SAOS. Plusieurs hypothèses ont été émises concernant la nature de ces déficits : tels que les troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. L'attention a récemment fait l'objet de plusieurs d'études. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'elle est une étape préalable à plusieurs activités cognitives et par son importance dans la réalisation d'activités quotidiennes. Un trouble de l'attention peut également être observé chez les personnes âgées.

Une meilleure compréhension de l'interaction entre le SAOS et le vieillissement sur les déficits cognitifs permettrait de rendre compte de la complexité du SAOS. De telles études contribueraient à enrichir le débat entourant l'hypothèse du ralentissement général et de la métaphore frontale dans le vieillissement. Il y a possiblement un effet conjugué entre les mécanismes explicatifs du SAOS et ceux liés au vieillissement normal (changements structuraux et fonctionnels du système nerveux avec fragmentation et allègement du sommeil). Cependant, dans les études sur le vieillissement, il ne semble pas y avoir de contrôle pour la présence ou l'absence de différentes conditions relatives au sommeil (SAOS, insomnie, etc.). Aussi, les différences interindividuelles sont souvent très marquées chez les personnes âgées. Il demeure possible que ces facteurs influent sur la performance des différents groupes.

Enfin, il appert que les tests standardisés issus de la neuropsychologie et de l'électrophysiologie ont dans bien des cas donné des résultats contradictoires quant à la nature des déficits cognitifs associés au SAOS. En effet, chaque groupe de recherches utilise une batterie de tests neuropsychologiques différente. Aussi, la définition de la sévérité du SAOS fluctue. En certains cas, l'IAH (apnées et hypopnées) est utilisé, dans d'autres, un index de perturbation respiratoire (IAH incluant ronflement ou limitation du débit) est calculé. Il convient donc de demeurer prudent dans l'interprétation des résultats lors des études sur le SAOS et le vieillissement.

5. ARTICLES

5.1 Objectifs et hypothèses

Le premier objectif de cette thèse visait à mesurer l'effet du vieillissement sur la sévérité des déficits cognitifs et sur le ralentissement cérébral associé au SAOS. Le second objectif de cette thèse visait à préciser davantage la nature des déficits cognitifs et en particulier les déficits de l'attention des patients avec un SAOS à l'aide des potentiels évoqués cognitifs en modalité auditive.

La première hypothèse stipulait que les patients plus âgés avec un SAOS montreraient des déficits plus sévères de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire, ainsi qu'un ralentissement de l'EEG plus prononcé que les patients plus jeunes avec un SAOS ou que les sujets témoins (jeunes et âgés). L'hypothèse d'une interaction entre le SAOS et le vieillissement a été testée par une étude de neuropsychologie (premier article) et une étude d'électroencéphalographie (deuxième article). Ces études ont été effectuées sur deux échantillons, un groupe SAOS et un groupe témoin; ces derniers divisés selon une coupure d'âge établie à 50 ans. Pour les patients avec un SAOS, les sous-groupes étaient appariés pour la sévérité de la condition.

La seconde hypothèse stipulait que les patients avec un SAOS présenteraient des différences des composantes des potentiels évoqués cognitifs touchant les capacités de classification du stimulus et les capacités d'orientation de l'attention en comparaison à un groupe témoin. Cette hypothèse a été élaborée à partir de l'observation que l'attention est abaissée par le vieillissement et par le SAOS et que celle-ci joue un rôle pivot dans plusieurs fonctions cognitives. Par le biais de potentiels évoqués cognitifs réalisés en modalité auditive, cette hypothèse explorait des composantes de préattention (N1⁵, MMN, P3a : troisième article), une composante d'attention

⁵ La N1 est une composante négative apparaissant vers 100 ms après la présentation des stimuli. Elle est liée à la détection des caractéristiques des stimuli (intensité, fréquence, durée). Elle est impliquée dans la rétention des stimuli en mémoire à court terme, et donc, dans l'identification des changements apparaissant dans la séquence des stimuli. Ses générateurs sont situés dans le cortex frontal (Giard et coll. 1990) et temporal auditif (Elberling et coll. 1982; Celesia, 1976). Sa morphologie est très peu ou pas modifiée par le SAOS ou le vieillissement.

(P300 : quatrième article) et une composante reflétant la réorientation (RON⁶ : quatrième article) afin de préciser la nature des déficits de l'attention observés dans le SAOS. Compte tenu du faible nombre de patients ayant complété l'étude des potentiels évoqués cognitifs, l'effet du vieillissement n'a pu être étudié.

Pour le déroulement en laboratoire, voir annexe II.

⁶ La Re-Orienting Negativity (RON : Schröger et Wolff, 1998a, b) est une hypothèse de recherche et non pas une composante évoquée en soi. Elle n'a pas été mesurée pour étudier le vieillissement, ni les pathologies comme le SAOS.

5.2 Articles et contributions des auteurs

5.2.1 Premier article :

Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: a comparison between younger and older OSAS patients. *Sleep Med.* 9(2): 112-120. A Mathieu, S Mazza, A Décary, J Massicotte-Marquez, D Petit, N Gosselin, J Malo, J Montplaisir.

Annie Mathieu : Recrutement des participants, évaluation des participants, analyse des données, interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Stéphanie Mazza : Supervision dans l'analyse des données, interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Anne Décary : Élaboration du protocole, interprétation des résultats et révision de l'article;

Jessica Massicotte-Marquez : Interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Dominique Petit : Supervision dans l'analyse des données, interprétation des résultats, rédaction et révision de l'article;

Nadia Gosselin : Interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Jacques Malo : Recrutement des participants et diagnostic;

Jacques Montplaisir : Élaboration du protocole, supervision dans l'analyse des données, interprétations des résultats et révision de l'article.

Pour l'accord des coauteurs et la permission des éditeurs, voir annexes III et IV respectivement.



Sleep Medicine 9(2) 112–120

**SLEEP
MEDICINE**

Original article

**Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function:
A comparison between younger and older OSAS patients**

A Mathieu¹, S Mazza¹, A Décary¹, J Massicotte-Marquez¹, D Petit¹, N Gosselin¹,
J Malo², J Montplaisir^{1*}.

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

² Service de pneumologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

* Corresponding author. Tel.: +1 514 338 2693; fax: +1 514 338-2531. E-mail address:



Received 3 November 2006; received in revised form 28 February 2007; accepted 8 March 2007

Available online 21 May 2007

Abstract

Background and purpose: Patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) present cognitive deficits similar to those observed with aging. The aim of the study was to assess the effects of age on cognitive functions in OSAS patients. It was hypothesized that older OSAS patients will exhibit significant cognitive dysfunction relative to younger OSAS patients and controls.

Patients and methods: Younger and older OSAS patients were compared to younger and older control subjects (age cut-off set at 50 yrs). Participants underwent a polysomnographic (PSG) and neuropsychological evaluation. Variables were analyzed by two-way analyses of variance (ANOVAs) with two factors: Group (control and OSAS) and Age (younger and older). Additionally, we evaluated the contribution of attentional deficits to cognitive dysfunction for each subgroup of patients by using Spearman correlation coefficients.

Results: No Group-by-Age interaction was found for any neuropsychological variables ($p < 0.05$). However, main Group and Age effects were found. Correlations indicated that attentional deficits contributed importantly to a poorer cognitive performance in younger OSAS patients only ($p < 0.01$).

Conclusions: Our results are in agreement with those of the literature for both OSAS-related and aging-related cognitive deficits but did not demonstrate that age interacts with the effects of the OSAS condition to make those cognitive deficits worse.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Age; Sleep apnea; Cognitive function; Daytime vigilance; Elderly

1. Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by a perturbation of the pharyngeal dilator muscles, which causes frequent cessations of breathing (apneas) accompanied by a reduction in ventilation (hypopneas) during sleep. Electroencephalographic (EEG) arousals and oxygen desaturation are immediate consequences of these respiratory events. In adults, untreated OSAS results in excessive daytime sleepiness (EDS) [1], cognitive dysfunction [2, 3], cardiovascular diseases and brain damage [4]. Epidemiological studies indicate that OSAS associated with abnormal sleepiness is a prevalent sleep problem, affecting 4% of men and 2% of women [5]. Neuropsychological studies of OSAS patients showed deficits in cognitive domains related to the prefrontal cortex, such as executive functions [6, 7] and working memory [6, 8, 9]. Other cognitive functions are also reported to be affected in OSAS, such as alertness [10–12], attention [11, 13], and long-term episodic memory [6, 14]. There are some indications of impaired procedural memory in OSAS [15, 16], but this function has not been extensively studied in these patients. Some recent investigations proposed that impairments in attention play a pivotal role in all aspects of cognitive deficits and thereby contribute to the weak performance of OSAS patients when compared to that of healthy individuals [10, 13].

Most neuropsychological studies of OSAS have been conducted on middle-aged subjects and have not investigated directly the effects of age on cognitive impairments in these patients. It is well documented that normal aging modifies some cognitive domains, such as processing speed, attention, some aspects of episodic and working memory while sparing verbal abilities [17–19] and recognition memory [20, 21]. Moreover, studies have shown that cognitive deficits of OSAS patients are qualitatively similar to those of elderly individuals, especially in tasks sensitive to frontal lobe dysfunction, such as those requiring inhibitory control or selective attention [22–25]. Therefore, it is tempting to stipulate an age–OSAS interaction in the severity of cognitive deficits found in these patients.

In order to assess the effects of age on cognitive impairments associated with OSAS, we evaluated a broad range of cognitive functions in younger and older OSAS patients compared to age-matched control subjects. We hypothesized that a cumulative effect of age and OSAS will result in more severe cognitive dysfunction in older OSAS patients. More specifically, older OSAS patients will exhibit greater impairments in attention, executive functions and memory (short-term, long-term and procedural) in comparison with younger OSAS patients and controls (younger and older).

Additionally, we postulated that attention deficits in older OSAS patients would contribute significantly to their poorer cognitive performance relative to younger OSAS patients.

2. Materials and methods

2.1 Subjects

Twenty-eight patients (26 men, 2 women) diagnosed with OSAS at the Sleep Center of the Sacre-Coeur Hospital of Montreal (Canada) and 30 controls (26 men, 4 women) matched for age and education were included in the study. Both the OSAS patients and the controls were divided into two age groups with a cut-off at 50 yrs to obtain two subgroups which were representative of the range of consulting OSAS patients (between 25 and 75 yrs of age), with enough people per subgroup and similar symptom severity while keeping the age span and standard deviation equal in each subgroup (see Table 1 for subject characteristics). All participants underwent a standard all-night polysomnographic (PSG) recording. The inclusion criterion for OSAS patients was an obstructive apnea index (number/hour of sleep) ≥ 20 and for control subjects an apnea–hypopnea index (number/hour of sleep) < 5 . Exclusion criteria for both groups were the presence of sleep disorders (other than OSAS for the patients), pulmonary, neurological or psychiatric disease or intake of a drug (hypnotics, benzodiazepines) known to affect sleep, EEG or alertness. Since high blood pressure, cholesterolemia and diabetes are common features of OSAS, patients whose conditions were well controlled by medication were included. The Epworth Sleepiness Scale (ESS) [26] was used to assess subjective sleepiness, and the Beck Depression Inventory (BDI) [27] and the Mini Mental State Examination (MMSE) were administered to exclude depression and dementia, respectively. The body mass index (BMI) and neck circumference were also measured. The protocol was approved by the Hospital's Ethics Committee, and all participants signed a consent form before entering the study.

2.2 Polysomnographic recording

EEG electrodes were positioned according to the international 10–20 system. A Grass polygraph Model 15A54 amplifier system (Astromed, Canada) with gain of 7.5 $\mu\text{V}/\text{mm}$, bandpass 0.3–100Hz) was used for recording, and signals were all digitized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie 6.0, Stellate Systems, Canada). Sleep was recorded and scored according to the standard method [28]. Thoracoabdominal plethysmograph and nasal-canula-pressure-transducer system were used to identify apneas and hypopneas. Transcutaneous finger

pulse oximeter was used to measure oxygen saturation. An apnea was defined as a total cessation of airflow and a hypopnea as a reduction of airflow of at least 50% from baseline and lasting ≥ 10 s [29]. The nocturnal hypoxemia variables studied were the mean and minimal value of SaO_2 and time spent with SaO_2 below 90%. The sleep variables studied were total sleep time, percentage of intra-sleep wake, sleep efficiency, micro-arousal index, percentage of rapid eye movement (REM) sleep and percentage of slow wave sleep (SWS: stages 3 and 4 of NREM sleep).

2.3 Neuropsychological testing

Neuropsychological testing was conducted on the day after the PSG, between 09:30 and 15:45. Cognitive tasks were administered in the same order to all subjects and by the same examiner. Participants were allowed to take breaks when needed, in order to minimize fatigue and maintain motivation. Four cognitive domains were assessed: (1) attention, (2) short-term memory and executive functions, (3) long-term episodic memory and (4) procedural memory.

2.3.1 Attention

The Four Choice Reaction Time Test (FCRTT) was used as a measure of sustained attention [30, 31]. Participants were requested to press the corresponding key of a small recording apparatus when a light was flickering, as fast as possible. They performed the task in a sitting position in a dimly lit room. The FCRTT was administered throughout the day (09:30, 11:30, 13:30, 15:30), and the mean reaction time, number of omissions or lapses (reaction times > 1 s) and all errors were recorded. The Trail A (part 1 of the Trail Making Test, to connect numbers from 1 to 25) was used as a measure of visual attention and processing speed [32]. The time required to complete the task was recorded.

2.3.2 Short-term memory and executive functions

The Digit Span from the Wechsler Adult Intelligence Scale, third version (WAIS-III) (seven pairs of random number sequences to recall forward and backward) was used as a measure of short-term immediate verbal memory [33]. The maximum number of digits reported in each span was recorded. The Brown–Peterson (to memorize and retain a trigram of consonants while counting backward from 100 for either 0, 10 or 30 s) was used as a measure of working memory [34]. The number of consonant assemblies reported in the right sequence was recorded. The Trail B (part 2

of the Trail Making Test, to connect numbers from 1 to 13 and letters from A to L in an alternating fashion) was used as a measure of mental flexibility [32]. The time taken to complete the task was recorded. The Wisconsin Card Sorting Test (to place the cards one-by-one under four stimulus cards according to one of four possible concepts that the patient must deduce from the examiner's feedback) was used as a measure of concept formation and shifting [35]. The number of categories achieved and perseverative errors (maintaining a wrong answer despite the examiner's feedback) were both recorded.

2.3.3 Long-term episodic memory

The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [36] consists of five presentations and recalls of a 15 word list (A), with a presentation of a second 15 word list (B), and immediate and delayed recalls of the first list. Recognition was also examined an hour following the delayed recall, from 15 words containing items from both A to B lists as well as non-related words [37]. The numbers of words recalled from the first list (sum of trials 1 through 5), from the second list (B), in the immediate and delayed recalls of the first list and during the recognition trial were all recorded.

The Wechsler Logical Stories Test from the Wechsler Memory Scale comprises two different stories, one simpler (story A) than the other (story B) [38]. The examiner read story A once and story B twice and asked for a recall after each reading. Delayed recall trials were done after an hour. A multiple choice recognition trial was administered after the delayed recalls; for each of 12 main elements of the stories, participants were presented with three choices and had to provide an answer. The total number of items reported at the immediate and delayed recalls, the learning effect (difference between the second reading of story B and the first reading of story B) and recognition trials were all recorded.

2.3.4 Procedural memory

The Mirror Tracing Test used in our assessment consists of a wooden platform apparatus (Lafayette Instrument Company) on which participants are asked to trace a pattern (star or cross) while seeing their performance in a mirror. With their dominant hand, participants were instructed to trace as quickly as possible the pattern without crossing the border. If they did, they had to go back where they were before crossing the line. Participants completed two trial practices without the

mirror, in order to get familiar with the task; then three trials were done with the mirror in place. We had shown, in a previous study [16], that some OSAS patients experience adaptation difficulties with the Mirror Tracing Test. Decrements in performance were observed for the first three learning trials (hence coined as “adaptation” difficulty), but the learning curves (after 10 trials) did not distinguish patients from normal subjects. We concluded that OSAS patients show learning on this task despite an initial adaptation deficit. The time taken to complete each trial was noted, and the procedural learning effect (difference in tracing time between trial 3 and trial 1) was also recorded.

2.4 Statistical analyses

STATISTICA 6.0 was used for all statistical analysis. Differences in clinical, anthropometric, PSG and cognitive variables were analyzed by two-way analyses of variance (ANOVAs) with the factors Group (controls versus OSAS patients) and Age (younger versus older subjects). Tukey honest significant difference (HSD) post hoc tests were performed when the ANOVAs were significant. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Since variables of the FCRTT were not normally distributed, they were log-transformed. To better understand our results, the relationships between respiratory (apnea–hypopnea index (AHI) and time spent with SaO_2 below 90%) and sleep fragmentation (sleep efficiency and micro-arousal index) variables and the neuropsychological variables observed to be impaired were assessed for the two age groups of OSAS patients separately.

Additionally, in order to evaluate the possible contribution of attention deficits to cognitive deficits in OSAS patients, we measured the relationship between the FCRTT and neuropsychological variables using Spearman correlation coefficients. Statistical significance was set at $p < 0.01$ to account for the number of correlations.

3. Results

3.1 Subjects characteristics

Clinical and PSG characteristics for OSAS patients and control subjects are presented in Table 1. No Group differences were observed for education level, BDI or MMSE scores. Main Group effects were found for BMI, neck circumference, ESS, micro-arousal index and all respiratory variables. OSAS patients were obese, had a larger neck circumference (> 40 cm) and reported more

subjective sleepiness than controls. Main Age effects were found for sleep variables: older individuals had lower total sleep time, sleep efficiency, percentage of stage 2 sleep, percentage of SWS and higher intra-wake sleep. A Group-by-Age interaction was found for percentage of REM sleep. Post hoc tests revealed that younger OSAS patients had less REM sleep than older OSAS patients and controls (younger and older).

3.2 Neuropsychological testing

Results of the neuropsychological testing are presented separately for each of the four cognitive domains in Tables 2 through 5. No Group-by-Age interaction was found in any domain. However, main Group effects and main Age effects were obtained as described below.

3.2.1 Attention

There was a main Group effect on the FCRTT; OSAS patients presented a longer mean reaction time ($F_{1, 54} = 4.5$; $p = 0.04$) and an increased number of lapses compared to controls ($F_{1, 54} = 28.3$; $p = 0.000002$) (see Table 2). There was no between-group difference for the number of errors on the FCRTT. The extreme inter-subject variability could account for this non-significant result. There was also a main Age effect on the FCRTT; older individuals showed longer mean reaction times ($F_{1, 54} = 28.3$; $p = 0.000002$) and had more lapses ($F_{1, 54} = 15.1$; $p = 0.01$) compared to younger individuals. They also spent more time completing the Trail A ($F_{1, 54} = 11.7$; $p = 0.001$). There was no Age effect for the number of errors on the FCRTT. In sum, attention was negatively affected by the OSAS condition and by age.

In younger OSAS patients, positive correlations were observed between the time spent with oxygen saturation below 90% and both mean reaction time ($r = 0.756$; $p = 0.002$) and lapses ($r = 0.667$; $p = 0.009$). Moreover, the time to complete Trail A correlated positively with the ESS ($r = 0.824$; $p = 0.009$). In older OSAS patients, no correlations were obtained between attention and nocturnal hypoxemia variables.

Lastly, the relationship between the FCRTT (mean reaction time and lapses) and neuropsychological variables seem to partially account for some of the cognitive deficits in the younger OSAS patients. More specifically, results showed a positive correlation between time on

Trail B and both mean reaction time ($r = 0.874$; $p = 0.007$) and lapses ($r = 0.706$; $p = 0.005$), a negative correlation between lapses and performance on the Brown–Peterson ($r = -0.674$; $p = 0.01$) and a negative correlation between lapses and the total number of items for immediate recall of story B of the Wechsler Memory Scale ($r = -0.637$; $p = 0.01$). In older OSAS patients, no relationship was obtained between any of the variables.

3.2.2 Short-term memory and executive functions

There was no between-group difference for any of the variables measured on the Digit Span, the Brown–Peterson, the Trail B or the Wisconsin (see Table 3). However, main Age effects were found. Older individuals exhibited lower performance on the Digit Span backward ($F_{1, 44} = 4.7$; $p = 0.04$) and the Brown–Peterson ($F_{1, 41} = 6.1$; $p = 0.02$) compared to younger individuals. They also spent more time completing the Trail B ($F_{1, 54} = 9.0$; $p = 0.004$) and made more errors on the Wisconsin ($F_{1, 54} = 4.6$; $p = 0.04$). There was no Age effect on the Digit Span forward or on the Wisconsin category. Short-term memory and executive functions were more negatively affected by age than by the OSAS condition.

These tests did not correlate with either sleepiness or hypoxemia variables in any subgroup of patients.

3.2.3 Long-term episodic memory

Long-term episodic memory assessment showed a main Age effect for the second 15 word list (B) ($F_{1, 53} = 11.5$; $p = 0.05$) of the RAVLT; older individuals recalled fewer words on list B than younger individuals (see Table 4). There was no Age effect for the sum of trials 1 through 5, or for immediate and delayed recalls, but there was a trend for an Age effect on the recognition trial ($F_{1, 53} = 6.9$; $p = 0.057$). No Group effect was obtained for the sum of trials 1 through 5, immediate and delayed recalls or recognition trial of the RAVLT.

However, a main Group effect was obtained for immediate recall of story B ($F_{1, 54} = 5.3$; $p = 0.03$) and for the learning effect ($F_{1, 51} = 4.7$; $p = 0.04$) of the Wechsler Memory Scale; OSAS patients performed more poorly than controls (see Table 4). There was no between-group difference in the immediate recall of story A, the second reading of story B, delayed recall of both stories and

recognition of story A of the Wechsler Memory Scale. In addition, there were main Age effects on the Wechsler Memory Scale; older individuals reported fewer good responses on immediate recall for story B ($F_{1, 54} = 8.9$; $p = 0.004$), in the second reading of story B ($F_{1, 54} = 6.4$; $p = 0.01$) and in the delayed recall of stories A ($F_{1, 53} = 4.0$; $p = 0.05$) and B ($F_{1, 53} = 12.0$; $p = 0.001$).

There was no Age effect on the learning effect or recognition of either story of the Wechsler Memory Scale. In sum, long-term episodic memory was negatively affected in the OSAS condition and by age.

The immediate recall of story B and the learning of the Wechsler Memory Scale effect did not correlate with either sleepiness or hypoxemia variables in any subgroup of patients.

3.2.4 Procedural memory

Procedural memory assessment showed a main Group effect for trial 1 ($F_{1, 46} = 4.8$; $p = 0.03$) (see Table 5) of the Mirror Tracing Test. OSAS patients appeared to improve their performance from trial 1 to trial 3. There was no between-group differences on the mirror tracing without mirror, on trial 2 and trial 3, except for a trend for OSAS patients to be worse on procedural learning ($F_{1, 46} = 3.8$; $p = 0.056$). Here again, the extreme intersubject variability could account for this non-significant result. However, main Age effects were obtained for trial 1 ($F_{1, 46} = 13.0$; $p = 0.0008$), trial 2 ($F_{1, 46} = 5.6$; $p = 0.02$), trial 3 ($F_{1, 46} = 12.0$; $p = 0.001$) and for the procedural effect ($F_{1, 46} = 8.1$; $p = 0.006$) on the Mirror Tracing Test. There was no age difference on the mirror tracing without the mirror. Procedural memory was more negatively affected by age than by the OSAS condition.

The Mirror Tracing Test did not correlate with sleepiness or hypoxemia variables in any subgroup of patients.

4. Discussion

The aim of this study was to assess cognitive performance in younger and older OSAS patients relative to that of controls matched for age and education level.

The neuropsychological tasks were chosen in order to assess the cognitive domains reported to be affected in OSAS patients [40]. We hypothesized a cumulative effect of age and OSAS, resulting in older OSAS patients being more cognitively affected than younger OSAS patients and controls (younger and older), and that attention deficits could account for their cognitive impairments.

4.1 No Group-by-Age interaction

Surprisingly, no Group-by-Age interaction was measured. Interestingly, more correlations were observed for younger OSAS patients between neuropsychological, sleepiness and hypoxemia variables compared to older OSAS patients. It is possible that the impact of sleep fragmentation was stronger in younger OSAS patients, just as it is the case in young versus elderly healthy individuals [41–44]. In a similar way, younger OSAS patients are possibly more sensitive to the negative effects of nocturnal hypoxemia as it was shown previously in a large sample of men [45]. Another potential reason for finding relationships only in the younger group is that, in older adults, there are more factors (such as various medical, psychosocial, and other age-related factors) in the cognitive equation making the relationship with one factor less likely. Main Group and Age effects were nonetheless obtained.

4.2 Group effects: OSAS patients showed cognitive difficulties related to specific aspects of cognitive function

In our sample of OSAS patients, and in accordance with previous studies [10–13], attention appeared to be particularly affected, and this could interfere with a multitude of other cognitive abilities because attention is involved in all intellectual or behavioural performance [46]. OSAS patients showed a daytime attention decrement illustrated by significantly longer mean reaction times and more lapses (with no difference throughout the day) on the FCRTT relative to controls. However, OSAS patients did not make significantly more errors than the controls on either of these tasks, contrary to what has been reported in the elderly individuals [47].

An attention deficit may contribute to the OSAS-related memory impairments, as supported by the relationship found between lapses on the FCRTT and immediate recall of story B in younger OSAS patients. Our OSAS patients performed as well as the controls for recognition of story A of the Wechsler Memory Scale and for recognition trial of the RAVLT, but not for recognition of story B of the Wechsler Memory Scale. As it was observed in subjects with or without brain damage, fewer items are recalled from story B relative to story A, and this result is not due to proactive interference but rather to the complexity of the story [38]. Additionally, the results for the interpolated list B of the RAVLT do not support either a proactive or retroactive interference effect in OSAS patients, but only in the aging, as expected.

On the other hand, our results show that OSAS patients benefited from a second reading of the same story (story B), demonstrating that OSAS patients are able to learn complex information after a time of familiarization. Moreover, OSAS patients performed as well as the controls on the RAVLT, as illustrated by the number of words recalled from trials 1 through 5 and the learning curve over the five trials (data not presented). Overall, our results are consistent with previous studies, indicating that OSAS patients exhibit attention and verbal long-term memory dysfunctions [6, 9]. We are not at this point able to determine whether this decrease in attention resources has an impact on encoding, retrieval or maintenance of information over time.

Recently, one study elegantly assessed which memory system and which processes are affected in OSAS patients and demonstrated that OSAS patients exhibit retrieval deficit of episodic memory but intact maintenance, recognition and forgetfulness [15]. Further studies are needed in order to document this issue.

Few studies have measured procedural memory in OSAS patients. In accordance with a previous study [16], our OSAS patients showed some difficulty in the initial acquisition of the procedural skill (slower time to complete trial 1) but no procedural skill-learning deficit over time (performance improved trial after trial). The striatum has been shown to be involved in procedural skill acquisition [48], and this subcortical structure has been reported to be sensitive to recurrent nocturnal hypoxemia [49]. Structural changes might thus be responsible for procedural adaptation decrement in OSAS patients. OSAS cannot, therefore, be viewed as a specific frontal or temporal lobe disorder since the neuronal deficit involves several cortical and subcortical systems [50, 51].

In this study, short-term memory (Digit Span forward), working memory (Digit Span backward, Brown–Peterson), planning and flexibility (Trail B and Wisconsin) appeared well preserved in OSAS patients. Even if OSAS patients performed well on some frontal lobe-related tasks, we cannot assume that they are free of frontal lobe deficits. It was shown that subjects with milder OSAS (defined by an AHI or apnea index below 30 and mild hypoxemia level) do not show important cognitive impairments but rather deficits in attention and on psychomotor tasks [9, 52]. Most of our patients were not very hypoxemic, and more than a third had an apnea index below 30. This probably contributed to reducing Group effects.

4.3 Age effects

A general slowing (psychomotor slowing and slowed cognitive processing) is usually found with advancing age [53, 54] and could explain, in large part, the cognitive impairments observed in older OSAS patients as well as in elderly controls.

Our results are congruent with those in the literature, showing a decrement of performance in various cognitive domains with aging. In fact, more Age effects than Group effects were obtained in the present study, without an interaction between the two factors. Is there a phenomenon of compensation or physiological habituation to sleep fragmentation or to nocturnal hypoxemia with time that prevents a greater interaction between the OSAS condition and age? A compensation phenomenon, termed “cognitive reserve”, has been proposed to explain the discrepancy often observed between the degree of brain pathology and the expression of clinical symptoms or for the absence of age-related differences [55, 56]. Neurophysiologically, this compensation mechanism has been reported to take many forms and, in the present case, could be explained by the result of “the use of alternative brain networks in the face of progressing pathology” [56]. The latter mechanism has been documented in OSAS using functional magnetic resonance imaging [50]: for a similar performance on a verbal learning task, OSAS patients showed increased brain activation in several brain regions compared with controls. More studies are needed to properly address these questions in OSAS patients.

4.4 Relationship between attention, respiratory variables and sleep variables

Alterations in attention were correlated with both sleep fragmentation and nocturnal hypoxemia in OSAS patients. Because these are concomitant events, it is probably more appropriate to consider their compounded effect on cognitive functions rather than try to separate their respective influence [3]. Tasks requiring sustained attention (time-on task, response speed, and number of lapses) are sensitive to sleep loss [54], to sleep fragmentation [7, 8] and to nocturnal hypoxemia [6, 7, 12]. In our study, the FCRTT appears to be a good predictor of attentional capacities in OSAS patients.

5. Conclusion

OSAS patients demonstrated a decrease in attention capacities, which can probably account for their long-term and procedural memory difficulties. The present study is the first one to directly assess the effect of aging on OSAS. This study shows that OSAS negatively affected attention and long-term memory capacities but did not demonstrate that age interacts with the effects of the OSAS condition to worsen cognitive deficits. Overall, performance on most tasks deteriorated with advancing age in both controls and OSAS patients. However, we cannot completely exclude that age may have a cumulative effect on cognition in older OSAS patients. The lack of interaction might be explained by the fact that we obtained few or weak Group effects due to the presence of patients with mild OSAS in both age subgroups. Finally, in light of this last point, the present study was possibly underpowered to detect those unexpectedly subtle effects.

Acknowledgments

This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant to J.M.), by ANTADIR (studentship to S.M.) and by the Fonds pour la Recherche en Santé du Québec (studentship to J.M.M. and to N.G.). The authors are grateful to Jean Paquet, Ph.D., for statistical advice, to Sylvie Rompré for assistance in EEG scoring and analysis, to Mireille Charron for helping in patient recruitment and to Benoît Adam for his assistance during the whole protocol.

References

- [1] Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, et al. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 24:32-7.
- [2] Engleman H, Joffe D. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea A review. *Sleep Med Rev* 1999; 3:59–78.
- [3] Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11(1):1–16. Review.
- [4] Kryger MH, Roth T, Dement W, editors. Principles and practice of sleep medicine. Sanders; 2005.
- [5] Davis RJO, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnea. *Thorax* 1996; 51(2):S65–70.
- [6] Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Perret JE, Pellat J, Feuerstein C. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18(1):43–52.
- [7] Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13:950–64.
- [8] Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 98(6):2226–34.
- [9] Redline S, Strauss ME, Adams N, Winters M, Roebuck T, Spry K, Rosenberg C, Adams K. Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep* 1997; 20(2):160–7.

- [10] Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Plante J, Descahux C, Levy P. Most obstructive sleep apnea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J* 2005; 25(1):75–80.
- [11] Schulz H, Wilde-Frenz J, Grabietz-Kurfurst U. Cognitive deficits in patients with daytime sleepiness. *Acta Neurol Belg* 1997; 97(2):108–12.
- [12] Jokinen T, Salmi T, Ylikosli A, Partinen M. Use of computerized visual performance test in assessing day-time vigilance in patients with sleep apneas and restless sleep. *Int J Clin Monit Comput* 1995; 12(4):225–30.
- [13] Verstraten E, Cluydts R. Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep Med Rev* 2004; 8:257–67.
- [14] Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, Cappa SF. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61(1):87–92.
- [15] Naegele B, Launois SH, Mazza S, Feuerstein C, Pépin JL, Levy P. Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep* 2006; 29:533–44.
- [16] Rouleau I, Décarry A, Chicoine AJ, Montplaisir J. Procedural skill learning in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2002; 25(4):401–11.
- [17] Benton AL, Eslinger PJ, Damasio AR. Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *J Clin Neuropsychol* 1981; 3(1):33–42.

- [18] Schum RL, Sivan AB. Verbal abilities in healthy elderly adults. *Appl Neuropsychol* 1997; 4:130-4.
- [19] Verhaeghen P, Marcoen A, Goosens L. Facts and fiction about memory aging: a quantitative integration of research findings. *J Gerontol Psychol Sci* 1993; 48:157-71.
- [20] Tombaugh TN, Hubley AM. Rates of forgetting on three measures of verbal learning using retention intervals ranging from 20 min to 62 days. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 14:167-77.
- [21] Whiting WLT, Smith AD. Differential age-related processing limitations recall and recognition tasks. *Psychol Aging* 1997; 12:216-24.
- [22] West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* 1996; 120(2):272-92.
- [23] Bliwise DL. Sleep apnea and cognitive function: where do we stand now? *Sleep* 1993; 16:S72-3.
- [24] Bliwise DL, Ingham RM, Nino-Murcia G, Pursley AM, Dement WC. Five-year follow-up of sleep related respiratory disturbance and neuropsychological variables in elderly subjects. *Sleep Res* 1989; 18:202.
- [25] Nowak M, Kornhuber J, Meyrer R. Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS. *Sleep* 2006; 29:1521-30.
- [26] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-5.

- [27] Beck AT, Steer RA, Brown GK, editors. Inventaire de dépression de Beck. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée; 1998.
- [28] Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
- [29] American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, *Sleep* 1999; 22:667– 689.
- [30] Wilkinson RT, Houghton D. Portable four-choice reaction time test with magnetic tape memory. *Behav Res Methods Instrum* 1975; 7:441–6.
- [31] Glenville M, Wilkinson RT. Portable devices for measuring performance in the field: the effects of sleep deprivation and night shift on the performance of computer operators. *Ergonomics* 1979; 22(8):927–33.
- [32] Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press; 1991.
- [33] Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. 3rd Ed. The Psychological Assessment Resources; 1997.
- [34] Peterson LR. Short-term memory. *Sci Am* 1966; 215:90–5.
- [35] Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1981.

[36] Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.

[37] Lezak MD. Neuropsychological assessment. 4th ed. Oxford University Press; 2001.

[38] Henry GK, Adams RL, Buck P, Buchanan WL, Altepeter TA. The American liner New York and Anna Thompson: an investigation of interference effects on the Wechsler Memory Scale. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12:502–6.

[40] Décary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 2000; 23(3):369–81.

[41] Brendel DH, Reynolds CF, Jennings JR, Hoch CC, Monk TH, Berman SR, Hall FT, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep deprivation in healthy 80-year-olds and 20-year-olds. *Psychophysiology* 1990; 27(6):677–85.

[42] Bonnet MH. The effect of sleep fragmentation on sleep and performance in younger and older subjects. *Neurobiol aging* 1988; 10:21–5.

[43] Bonnet MH. Sleep and performance in young adults and older insomniacs and normals during acute sleep loss and recovery. *Biol Psychol* 1987; 25:153–72.

[44] Bonnet MH. Recovery of performance during sleep following sleep deprivation in older normal and insomniac adult males. *Percept Motor skills* 1985; 60:323–34.

[45] Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):144–8.

- [46] O'Donnell BF. Forms of attention and attentional disorders. *Semin Speech Lang* 2002; 23:99–106.
- [47] Shimamura AP, Jurica PJ. Memory interference effects and aging: findings from a test of frontal lobe function. *Neuropsychology* 1994; 8:408–12.
- [48] Peigneux P, Maquet P, Meulemans T, Destrebecqz A, Laureys S, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Luxen A, Franck G, Van der Linden M, Cleeremans A. Striatum forever, despite sequence learning variability: a random effect analysis of PET data. *Hum Brain Mapp* 2000; 10:179–94.
- [49] Mallard EC, Waldvogel HJ, Williams CE, Faull RL, Gluckam PD. Repeated asphyxia causes loss of striatal projection neurons in the fetal sheep brain. *Neurosciences* 1995; 65:827–36.
- [50] Ayalon L, Ancoli-Israel S, Klemfuss Z, Shalauta MD, Drummond SP. Increased brain activation during verbal learning in obstructive sleep apnea. *NeuroImage* 2006; 31(4):1817–25.
- [51] Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *AmJ Respir Crit Care Med*. 2002; 166(10):1382–7.
- [52] Boland L, Shahar E, Iber C, Knopman DS, Kuo TF, Nieto FJ. For the Sleep Heart Health Study (SHHS) Investigators. Measures of cognitive function in persons with varying degrees of sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *J Sleep Res* 2002; 11:265–72.
- [53] Dinges DF, Pack F, Williams K, Gille KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997; 20(4):267–77.

[54] Buysse DJ, Monk TH, Carrier J, Begley A. Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep* 2005; 28(11):1365–76.

[55] Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:448–60.

[56] Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Hilton J, Flynn J, Van Heertum RL, Sackeim HA, Stern Y. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly patients. *NeuroImage* 2003; 19:1215–27.

Table 1. Demographic and all-night sleep parameters in OSAS patients and controls (mean and Std. Err.)

Variables	Controls		OSAS		p
	≤50yr n = 12	> 50yr n = 18	≤50 yr n = 14	> 50 yr n = 14	
Sex (M/W)	10/2	16/2	13/1	13/1	na
Age (mean, yr)	38.9 (2.2)	62.5 (1.8)	37.7 (2.0)	62.3 (2.0)	na
Age range (yr)	25–50	53–76	24–50	53–74	na
Education (yr)	14.3 (0.9)	12.9 (0.8)	13.1 (0.9)	14.1 (0.9)	ns
BMI (kg/m ²)	23.1 (1.7)	25.1 (1.4)	34.6 (1.6)	31.6 (1.7)	a
NC (cm)	36.5 (0.9)	38.5 (1)	42.6 (1)	42.1 (1.1)	a
BDI (score)	3.7 (1.5)	4.1 (1.2)	7.1 (1.4)	6.1 (1.5)	ns
ESS (score)	5.9 (1.3)	6.1 (1.1)	10.8 (1.2)	14.4 (1.3)	a
MMSE (score)	29.8 (0.3)	29.4 (0.3)	30 (0.7)	29 (0.4)	ns
AHI (No./h)	1.4 (4.4)	2.1 (3.6)	50.8 (4.1)	42.5 (4.1)	a
AI (No./h)	1.1 (3.8)	1.4 (3.1)	38.2 (3.5)	34.3 (3.5)	a
Mean O ₂ (%)	96.7 (0.6)	95.8 (0.5)	93.9 (0.6)	94.1 (0.6)	a
O ₂ Minimal	91.2 (1.8)	88.6 (1.5)	78.0 (1.6)	79.9 (1.6)	a
O ₂ < 90 % (min)	0 (7.6)	1.1 (6.4)	42.2 (7.0)	25.1 (7.6)	a
TST (min)	415.4 (12.1)	389.1 (9.9)	427.4 (11.2)	377.0 (11.2)	b
ISW (min)	44.3 (10.9)	88.8 (71.0)	51.6 (10.0)	102.1 (10)	b
SE (%)	90.3 (2.3)	81.3 (1.9)	88.2 (2.2)	77.0 (2.2)	b
MAI (No./h)	10.5 (2.8)	12.8 (2.3)	19.5 (2.6)	23.6 (2.6)	a
REM sleep (%)	20.4 (1.4)	19.4 (1.1)	12.2 (1.3)	17.2 (1.3)	a, c
Stage 2 (%)	65.3 (2.7)	62.7 (2.2)	68.1 (2.5)	60.9 (2.5)	b
SWS (%)	2.4 (0.6)	0.4 (0.4)	2.4 (0.5)	1.4 (0.5)	b

NC, neck circumference; TST, total sleep time; ISW, intra-sleep wake; SE, sleep efficiency; MAI, micro-arousal index.

na, non applicable; ns, non significant.

a Main Group effect. b Main Age effect. c Group-by-Age interaction.

Table 2. Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: vigilance and attention (mean and Std. Err.)

Variables	Controls		OSAS		p
	≤ 50yr n = 12	> 50yr n = 18	≤ 50 yr n = 14	> 50 yr n = 14	
FCRTT: mean reaction time (ms)	472.1 (30.9)	579.0 (25.2)	502.6 (28.6)	676.8 (28.6)	a, b
FCRTT: gaps (ms)	11.8 (8.1)	27.6 (6.6)	24.3 (7.5)	60.3 (7.5)	a, b
FCRTT: errors (ms)	21.3 (5.3)	14.9 (4.3)	25.4 (4.9)	20.6 (4.9)	ns
Trail A: time (s)	25.0 (2.8)	33.6 (2.3)	24.4 (2.6)	33.2 (2.6)	b

ns, non significant.

a Main Group effect.

b Main Age effect.

Table 3. Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: short-term memory and executive functions (mean and Std. Err.)

Variables	Controls		OSAS		p
	≤50yr n = 12	> 50yr n = 18	≤50 yr n = 14	> 50 yr n = 14	
Digit span: forward	7.9 (0.4)	7.0 (0.4)	6.8 (0.4)	6.8 (0.4)	ns
Digit span: backward	6.7 (5.9)	5.3 (0.4)	5.6 (0.4)	5.2 (0.4)	a
Brown– Peterson	7.6 (0.7)	5.7 (0.7)	6.6 (0.6)	5.3 (0.7)	a
Trail B: time (s)	59.5 (12.2)	97.8 (10.0)	74.4 (11.3)	103.6 (11.3)	a
Wisconsin: category	5.9 (0.2)	5.5 (0.2)	5.9 (0.2)	5.4 (0.2)	ns
Wisconsin: errors	1.4 (2.0)	7.4 (2.1)	5.4 (2.2)	8.5 (2.2)	a

ns, non significant.

a Main Age effect.

Table 4. Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: long-term episodic memory (mean and Std. Err.)

Variables	Controls		OSAS		p
	≤ 50yr n = 12	> 50yr n = 18	≤ 50 yr n = 14	> 50 yr n = 14	
Rey auditory verbal learning test (RAVLT)					
Total score (sum of trials 1 through 5)	48.3 (2.4)	42.8 (2.0)	45.5 (2.2)	45.6 (2.2)	ns
Immediate recall	10.3 (0.7)	8.2 (0.6)	9.1 (0.7)	8.8 (0.7)	ns
List B	5.8 (0.5)	4.4 (0.5)	5.3 (0.5)	4.9 (0.5)	b
Delayed recall	9.3 (0.9)	7.5 (0.7)	8.1 (0.8)	8.0 (0.8)	ns
Recognition	14.5 (0.4)	13.6 (0.3)	13.7 (0.4)	13.1 (0.4)	ns
Wechsler logical stories					
Immediate recall: story A	14.0 (1.0)	11.8 (0.8)	12.8 (1.0)	12.0 (1.0)	ns
Immediate recall: story B	13.5 (0.9)	9.7 (0.7)	10.3 (0.8)	9.1 (0.8)	a, b
Second reading: story B	19.8 (1.9)	12.8 (1.5)	16.0 (1.8)	14.0 (1.9)	b
Learning effect	3.5 (0.7)	3.9 (0.6)	5.5 (0.7)	4.8 (0.7)	a
Delayed recall: story A	11.2 (1.1)	7.7 (0.9)	8.6 (1.0)	8.0 (1.0)	b
Delayed recall: story B	14.2 (1.1)	10.3 (0.9)	12.1 (1.1)	8.7 (1.1)	b
Recognition: story A	8.4 (0.4)	8.0 (0.4)	7.9 (0.4)	8.2 (0.4)	ns
Recognition: story B	9.6 (0.3)	9.1 (0.2)	8.7 (0.3)	8.5 (0.3)	a

Rey auditory verbal learning test consists of five presentations of a 15 word list (A), a second 15 word list (B), an immediate recall and a delayed recall (retention was examined after 1h). Wechsler logical stories each contain 25 scoring units, with 12 scoring units for the recognition part.

Learning effect: difference between second reading of story B and first reading of story B.

ns, non significant. a Main Group effect. b Main Age effect.

Table 5. Neuropsychological assessment of OSAS patients and controls: procedural memory (mean and Std. Err.)

Variables	Controls		OSAS		p
	≤50yr n = 12	> 50yr n = 18	≤50 yr n = 14	> 50 yr n = 14	
Mirror Tracing Test					
Dominant hand (s)	7.0 (1.0)	8.6 (1.0)	8.7 (0.9)	8.9 (0.9)	ns
Trial 1 (s)	107.9 (44.3)	200.9 (46.3)	139.9 (41.0)	360.9 (42.6)	a, b
Trial 2 (s)	97.8 (22.0)	120.8 (23.0)	90.1 (20.4)	169.9 (21.2)	b
Trial 3 (s)	52.9 (15.7)	78.9 (16.4)	50.4 (14.5)	131.6 (15.1)	b
Procedural effect	55.1 (36.8)	122.0 (38.5)	89.5 (34.1)	229.3 (35.4)	b

Procedural effect: difference in tracing time between trial 3 and trial 1. All trials were done with the dominant hand.

ns, non significant.

a Main Group effect.

b Main Age effect.

5.2.2 Deuxième article :

Does age worsen EEG brain function and attention capacity in obstructive sleep apnea syndrome?
Clin Neurophysiol. 118(7): 1538-1544. A Mathieu, S Mazza, D Petit, A Décary, J Massicotte-
Marquez, J Malo, J Montplaisir.

Annie Mathieu : Recrutement des participants, évaluation des participants, analyse des données, interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Stéphanie Mazza : Interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Dominique Petit : Supervision dans l'analyse des données, interprétation des résultats, rédaction et révision de l'article;

Anne Décary : Élaboration du protocole, interprétation des résultats et révision de l'article;

Jessica Massicotte-Marquez : Interprétation des résultats et rédaction de l'article;

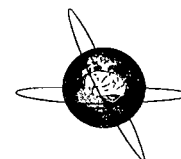
Jacques Malo : Recrutement des participants et diagnostic;

Jacques Montplaisir : Élaboration du protocole, supervision dans l'analyse des données, interprétations des résultats et révision de l'article.

Pour l'accord des coauteurs et la permission des éditeurs, voir annexes III et IV respectivement.



Clinical Neurophysiology 118(7) 1538–1544



Original article

**Does age worsen EEG slowing and attention deficits
in obstructive sleep apnea syndrome?**

A Mathieu¹, S Mazza¹, D Petit¹, A Décary¹, J Massicotte-Marquez¹, J Malo², J Montplaisir^{1*}.

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

² Service de pneumologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

* Corresponding author. Tel.: +1 514 338 2693; fax: +1 514 338-2531. E-mail address:



Accepted 16 April 2007

Available online 15 May 2007

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine whether EEG slowing is more pronounced in older than younger OSAS patients and to verify whether this cortical slowing is correlated to daytime performance, respiratory perturbation and sleep fragmentation.

Methods: Twelve young OSAS patients (mean age 38.2 ± 2.0 y) and 13 older OSAS patients (mean age 62.2 ± 1.9 y) along with 13 young controls (mean age 35.8 ± 2.0 y) and 14 older controls (mean age 60.2 ± 2.0 y) underwent a polysomnographic evaluation followed by a waking EEG recording. As a global index of cortical slowing, a ratio of slow-to-fast frequencies was calculated in all cortical regions. Daytime performance was assessed using the four choice reaction time test.

Results: Differences in waking EEG and in daytime performance were analyzed by ANOVAs with Group and Age as factors. Waking EEG did not yield a Group by Age interaction. OSAS patients had higher ratios across all regions than controls. Similarly, daytime performance revealed no Group by Age interaction. However, OSAS patients showed more lapses than controls and older subjects were slower than younger subjects.

Conclusions: Our results indicate that age does not interact with OSAS to worsen the severity of cortical slowing, but age can add to the OSAS effect to worsen daytime performance deficits in OSAS patients.

Significance: The daytime performance deficits observed particularly in elderly OSAS patients warrant a careful clinical assessment of these patients to prevent accidents and injuries.

© International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Age; OSAS; Waking quantitative EEG; Daytime performance

1. Introduction

In adults, the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by repeated episodes of apnea and hypopnea lasting for more than 10 s despite a persistent respiratory effort. Apneas and hypopneas cause intermittent nocturnal hypoxemia, micro-arousal and sleep fragmentation. Excessive daytime sleepiness (EDS) and snoring are typical symptoms of OSAS. Obesity, abnormal hormonal regulation of upper airway musculature and genetic predisposition are frequent risk factors whereas cardiovascular problems (congestive heart failure, arrhythmias), mood and cognitive disturbances and poor quality of life are common devastating consequences (see Pack, 2006 for a review). OSAS is a prevalent sleep problem, affecting 4% of men and 2% of women with EDS as a concomitant criterion (Davis and Stradling, 1996). In aging individuals, prevalence rates go up to 24% (Ancoli-Israel et al., 2001). Neuropsychological testing has revealed that OSAS patients exhibit a pronounced alteration of the attentional system (Verstraeten et al., 1997; Ferini-Strambi et al., 2003; Mazza et al., 2005), daytime vigilance (Verstraeten et al., 2000; Mazza et al., 2005) and executive cognitive control capacities (Bédard et al., 1991; Naegele et al., 1995; Ferini-Strambi et al., 2003). To a lesser extent, patients with OSAS show impaired memory (Bédard et al., 1991; Rouleau et al., 2002; Ferini-Strambi et al., 2003), motor coordination (Bédard et al., 1991) and visuo-constructive abilities (Greenberg et al., 1987). In parallel, quantitative EEG (qEEG) studies in OSAS patients demonstrate an EEG slowing during rapid eye movement (REM) sleep in the frontal, central and parietal regions whereas during wakefulness, EEG slowing was observed across all cortical regions (Morisson et al., 1998), and more prominently in the frontal and central regions (Morisson et al., 2001). A compounded effect of sleep fragmentation and intermittent nocturnal hypoxemia could explain the EEG, behavioural and cognitive impairments observed in OSAS patients (see Beebe and Gozal, 2002; for a review).

There are several similarities between the clinical manifestations of OSAS and those related to normal aging, such as snoring, sleep fragmentation (increased stage 1 and micro-arousal index, numerous sleep transitions), EDS (with frequent napping), hypertension, cardiovascular diseases, attention dysfunction, executive dysfunction, and memory loss. Studies using qEEG analysis during wakefulness have shown increased slow alpha, theta and delta power with advancing age (Breslau et al., 1989). Similar changes have been reported in patients with OSAS (Morisson et al., 1998, 2001).

Sleep abnormalities and daytime functioning impairment have been widely documented in patients with OSAS, but only a few studies have assessed the effects of age on OSAS characteristics. It is generally agreed that age induces EEG slowing and attention deficits, but does OSAS hasten the process? The aim of the present study was to evaluate the effects of age on waking qEEG and daytime vigilance performance of OSAS patients. We hypothesized that older OSAS patients would have more cortical slowing across all cortical regions and poorer sustained attention compared to younger OSAS patients and controls (younger and older).

2. Methods

2.1 Subjects

Twelve young OSAS patients (10 men, 2 women; age range 29–50 yrs) and 13 older OSAS patients (13 men; age range 54–74 yrs) were recruited at the Sleep Disorders Center and Pneumology Department of the Sacre-Coeur Hospital in Montreal (Canada). Thirteen young controls (12 men, 1 woman; age range 25–50 yrs) and 14 older controls (14 men; age range 51–72 yrs), matched for education, were recruited from the Montreal area through newspaper advertisements. Both OSAS patients and controls were divided into two age groups with cut-off at 50 years to obtain two sufficiently large subgroups representative of the range of the consulting OSAS patients (between 25 and 75 years of age) with similar symptom severity while keeping the age span and age standard deviation similar in each subgroup (see Table 1 for subject characteristics). The inclusion criterion for OSAS patients was an obstructive apnea index (number per hour of sleep) ≥ 10 . Special care was taken to obtain two OSAS patient subgroups (younger and older) with similar symptom severity. On the other hand, controls had to have an apnea–hypopnea index (AHI) lower than five. Exclusion criteria for both groups were the presence of medical, neurological or psychiatric disease, sleep disorder (other than OSAS for the patient groups), pulmonary disease or intake of drugs that could affect sleep, EEG or daytime vigilance. Since high blood pressure is a common feature in OSAS, only patients with unstable high blood pressure were excluded (four OSAS patients who were well controlled with anti-hypertensive drugs were included). A Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1998) score ≥ 19 and the DSM-IV-TR (2000) criteria were used to rule out depression. All participants were informed of the research purposes and gave written consent before entering the study, which was approved by the Sacre-Coeur Hospital Ethics Committee.

Upon arrival at the sleep laboratory, all participants were measured anthropometrically (body mass index: BMI and neck circumference) and completed questionnaires (BDI and Epworth Sleepiness Scale (ESS: Johns, 1991).

2.2 Polysomnography recording

Participants underwent a standard all-night polysomnographic evaluation (PSG). Surface EEG electrodes were positioned according to the international 10–20 system. A Grass polygraph Model 15A54 amplifier system (amplifier gain: 7.5 μ V/mm, bandpass: 0.3–100Hz) was used for recording and all signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie 6.0, Stellate Systems, Canada).

Sleep was recorded and scored according to the standard method using 20 s epochs (Rechtschaffen and Kales, 1968). Sleep variables studied were total sleep time, sleep efficiency, micro-arousal index, and percentage of stage 1 sleep, stage 2 sleep, slow-wave sleep (SWS: stages 3 and 4 of NREM sleep) and REM sleep. Thoraco-abdominal plethysmograph and oronasal canula were used to monitor respiration and transcutaneous finger pulse oximeter was used to measure oxygen saturation. An apnea was defined as a total cessation of airflow and a hypopnea as a reduction of airflow of at least 50% lasting 10 s or more (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). The sum of apneas and hypopneas, divided by the number of hours of sleep, was referred to as the AHI. The nocturnal hypoxemia variables studied were mean oxygen saturation (SaO_2) and time spent with SaO_2 below 90%.

2.3 Waking EEG

We used qEEG to assess potential cortical dysfunction of OSAS patients; this method has been successfully used to detect cortical dysfunction associated with vascular and neurodegenerative processes (Coben et al., 1990; Petit et al., 1992, 1993; Helkala et al., 1996; Szelies et al., 1994). To avoid the sleep inertia period and to focus on cortical functioning, we recorded waking EEG (10 min/eyes closed) 30 min after morning awakening. Subjects were periodically asked to open their eyes to prevent drowsiness, or when slow rolling eye movements (sign of sleepiness) were present. EEG power spectra were determined for 4-s epochs using Fast Fourier Transform. A total of 96 s of artifact-free EEG samples were evaluated at a resolution of 0.25 Hz with cosine tapering. Four frequency bands were analyzed: delta (0.75–3.75Hz), theta (4.00–7.75 Hz), alpha (8.00–12.75 Hz), and beta (13.00–20.25 Hz). As a global index of cortical slowing, a ratio of slow (delta+ theta) to fast

(alpha+beta) frequencies was calculated $[(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)]$ for each electrode and averaged to obtain a single value per cortical region: frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, and F8), central (C3, C4), parietal (P3, P4), temporal (T3, T4, T5, and T6) and occipital (O1, O2). This ratio has proven sensitive in previous apnea research (Morisson et al., 1998, 2001).

2.4 Four choice reaction time test

The four choice reaction time test (FCRTT) is known to be sensitive to attention decrement (Wilkinson and Houghton, 1975; Glenville and Wilkinson, 1979). It consists of a small recording apparatus with four lights arranged in a square and four correspondingly arranged keys. When one of the lights flashes, participants are asked to press the corresponding key as quickly and accurately as possible. The interval between the response and the next stimulus is 120 ms for 10 min task duration. Variables assessed were mean reaction time, number of lapses as defined by a reaction time > 1 s and number of errors. The FCRTT trials were administered throughout the day (09:30, 11:30, 13:30, and 15:30), and scores on all trials were averaged. Three practice trials were administered before the PSG in order to stabilize performance according to the standard method (Glenville and Wilkinson, 1979). Subjects were seated in a dimly lit room to perform the FCRTT trials.

2.5 Statistical analyses

STATISTICA 6.0 was used for all statistical analyses. Tests for normality of distribution and equality of variance were performed on all measures. All differences in variables were analyzed by two-way analyses of variance (ANOVAs) with Group (controls and OSAS patients) and Age (younger and older) as factors. Since the FCRTT variables were not normally distributed, log-transformations were used. Simple effect analyses were used to test post hoc hypotheses. Relationships between respiratory (AHI and time spent with SaO₂ below 90%), sleep fragmentation (sleep efficiency and micro-arousal index) and obesity variables (BMI and neck circumference) on the one hand, and waking EEG (ratio calculated for each cortical region) and attention variables (MRT and lapses on the FCRTT) on the other hand, were analyzed across the entire OSAS group. For all tests, significance was established at $p < 0.05$.

3. Results

3.1 Subject characteristics

As presented in Table 1, main Group effects were found for obesity and clinical variables: OSAS patients were overweight ($F_{1,48} = 24.00$; $p < 0.0001$), had larger neck circumference ($F_{1,45} = 7.04$; $p < 0.01$) and were sleepier ($F_{1,47} = 21.56$; $p < 0.0001$) than normal controls. They also showed higher BDI scores ($F_{1,45} = 5.26$; $p < 0.05$) although none of the patients was clinically depressed based on the DSM-IV-TR (2000) criteria and clinical interview. However, there was no Age effect: older individuals did not differ physically or clinically from younger individuals.

In addition, main Group effects were found for all respiratory variables. Compared to controls, OSAS patients had higher AHI (44.8 ± 22.3 vs 1.5 ± 1.6 ; $F_{1,48} = 94.67$; $p < 0.0001$), higher AI ($F_{1,48} = 74.2$; $p < 0.0001$), lower mean SaO_2 (93.9 ± 2.8 vs 96.2 ± 1.4 ; $F_{1,48} = 13.75$; $p < 0.0001$) and spent more time with SaO_2 below 90% (27.2 ± 33.0 vs 0.6 ± 2.5 ; $F_{1,48} = 18.43$; $p < 0.0001$). However, no significant differences were found between younger and older OSAS patients on severity of respiratory variables; both subgroups can be considered mild to moderate OSAS patients.

Finally, main Group effects were also found for sleep architecture: OSAS patients had significantly more stage 1 sleep ($F_{1,48} = 11.73$; $p < 0.001$) and micro-arousals ($F_{1,48} = 17.82$; $p < 0.0001$), lower sleep efficiency ($F_{1,48} = 17.82$; $p < 0.01$) and less REM sleep ($F_{1,48} = 21.56$; $p < 0.0001$) compared to controls. In addition, there were main Age effects with lower total sleep time ($F_{1,48} = 7.52$; $p < 0.01$), lower sleep efficiency ($F_{1,47} = 7.70$; $p < 0.01$) and lower percent of SWS in older subjects of both groups ($F_{1,47} = 26.72$; $p < 0.0001$) compared to younger individuals. No Group by Age interaction was found for any of the variables measured.

3.2 Waking qEEG

Table 2 presents results of the slow-to-fast activity ratio in five cortical regions during wakefulness in OSAS patients and controls. Main Group effects were observed with higher ratios for all regions in OSAS patients: frontal ($F_{1,48} = 4.26$; $p = 0.04$), central ($F_{1,48} = 4.42$; $p = 0.04$), parietal (0.7 ± 0.1 vs 0.5 ± 0.2 ; $F_{1,48} = 4.92$; $p = 0.03$), temporal ($F_{1,48} = 5.66$; $p = 0.02$) and occipital ($F_{1,48} = 5.70$; $p = 0.02$). No Age effect or Group by Age interaction was found for the qEEG during wakefulness.

3.3 Sustained attention

A main Group effect was observed for the number of lapses (reaction times > 1 s) ($F_{1, 46} = 4.52$; $p = 0.03$); patients with OSAS having more than controls. OSAS patients also showed slower reaction times although the between-group difference did not reach significance (main Group effect: $F_{1, 46} = 3.57$; $p = 0.06$). Main Age effects were also observed for mean reaction time ($F_{1, 46} = 21.90$; $p < 0.0001$) and lapses ($F_{1, 46} = 16.00$; $p < 0.001$), with older subjects slower than younger subjects. No Group by Age interaction was found for the FCRTT measures.

3.4 Relationships between variables

Relationships between respiratory impairment, sleep fragmentation and obesity, on the one hand, and attention and waking EEG variables on the other hand, were analyzed for the entire OSAS group. Results indicated a relationship between micro-arousal index and EEG ratio across all cortical regions (all r between +0.41 and +0.48; all $p < 0.05$) and a correlation between AHI and ratio for the parietal region ($r = +0.44$; $p = 0.028$); with trends for frontal, central, temporal and occipital regions (all r between +0.35 and +0.36; p between 0.078 and 0.091). No relationship was found between obesity and either attention or EEG variables.

4. Discussion

Patients studied were typical OSAS cases. They were overweight, had enlarged neck circumference, disturbed sleep architecture, frequent awakenings, pathological sleepiness, and more numerous apneas and hypopneas compared to controls.

Waking EEG was slower in all cortical regions in OSAS patients and, daytime vigilance performance was affected by both condition and age, although our results failed to demonstrate Group by Age interaction for any of the variables measured.

4.1 Waking quantitative EEG

EEG spectral analysis showed a slowing of the EEG across all cortical regions in OSAS patients compared to controls. This is most likely caused by nocturnal respiratory perturbation rather than daytime sleepiness since EEG changes found in OSAS patients differ from those previously

reported in conditions of reduced vigilance. In healthy individuals, drowsiness manifests itself by increased theta activity, more prominently in the central region, and decreased alpha activity in the occipital regions (Hori, 1985; Broughton and Hasan, 1995). Moreover, in the present study, all participants were asked to open their eyes periodically during waking EEG recording to avoid drowsiness, and the electrooculogram was carefully monitored to rule out the presence of slow rolling eye movements, a physiological sign of increased sleepiness. Our findings are consistent with a previous study that showed EEG slowing in all cortical regions in moderate to severe OSAS patients (Morisson et al., 1998). Our results are also in agreement with a morphometry study that showed diffuse grey matter loss in several cortical and subcortical regions, the frontal and parietal lobes and the anterior cingulate gyrus, hippocampus and cerebellum in OSAS patients (Macey et al., 2002). An fMRI study also reported widespread reduced activation in the anterior cingulate, frontal (dorsolateral) and posterior parietal cortices in conjunction with reduced performance on a working memory task in OSAS patients compared to controls (Thomas et al., 2005).

On the other hand, we found no Age effect on the qEEG. This is a controversial issue; previous studies have also noted very little and/or no age-related changes in EEG activity (Dustman et al., 1985; Williamson et al., 1990; Brenner et al., 1995) although others have found a lower dominant occipital frequency (Matejcek, 1980; Torres et al., 1983) and increased theta and delta power with advancing age (Matejcek, 1980; Buysse, 1983; Breslau et al., 1989). One possibility is that the older individuals in our study were too young to exhibit such cortical slowing or that the ratio used was insufficiently sensitive to detect possible changes in that age cohort. We recently demonstrated attention decline, executive dysfunction, memory loss and procedural deficits in older individuals for a similar age cohort (Mathieu et al., 2007), suggesting that cortical slowing could appear later than most age-dependent cognitive declines.

4.2 Four choice reaction time test

Patients with OSAS showed a perturbation of sustained attention reflected by more lapses and a trend toward longer mean reaction times on the FCRTT compared to controls. However, OSAS patients made no more errors than controls. Our findings are in agreement with those reported in a group of mild to moderate OSAS patients (Mathieu et al., 2007) and more severe patients (Bédard et al., 1991). Mean reaction time and number of lapses are more closely related to the ability to stay awake and sustain attention than are errors. An attention deficit in OSAS has been well

demonstrated by neuropsychological testing (Verstraeten et al., 2004; Mazza et al., 2005; Mathieu et al., 2007) and by two recent event-related potential studies showing alterations in involuntary attention switching capacities (Gosselin et al., 2006a,b) and in stimulus classification processing (Gosselin et al., 2006b). Thus, OSAS patients exhibit attention deficits across a broad range of attentional processes (Mazza et al., 2005).

Attention decline has also been seen in older compared to younger individuals in the present study. Elderly individuals are known to present sustained and divided attention deficits (see Kallus et al., 2005 for a review) and motor impairments (Crossley and Hiscock, 1992). Thus, one study observed a decreased daytime performance in older compared to younger individuals following sleep deprivation controls. The authors concluded that this was mainly explained by age per se rather than other factors (Buysse et al., 2005). However, despite the presence of both Group and Age effects, no interaction was found. Is there a physiological habituation to sleep fragmentation or to nocturnal hypoxemia with time or a compensation mechanism that prevents a greater interaction between OSAS and age?

4.3 Explorations of relationship between cortical slowing and sleep/sleepiness

Two relationships were found: (1) between EEG slowing ratio in all regions and micro-arousal index and (2) between EEG ratio of the parietal region and AHI.

The diffuse cortical slowing is probably a manifestation of some neuronal events triggered by sleep fragmentation (indexed by micro-arousal) rather than a reflection of daytime sleepiness per se. Two studies have shown that EEG slowing in wakefulness is not associated with either objective sleepiness (measured by the MSLT: Morisson et al., 1998) or subjective sleepiness (measured by the ESS: Sforza et al., 2002). On the other hand, a recent ERP study found decreased cortex reactivity to attention-involving tasks accompanied by higher micro-arousal indices and more sleep transitions in OSAS patients compared to controls (Gosselin et al., 2006b). Finally, Bédard and coworkers (1991) reported that decreased alertness (measured by the FCRTT), but not sleepiness, was correlated with nocturnal sleep disturbance. Nevertheless, although our OSAS patients were not greatly hypoxemic, we cannot exclude the possibility that recurrent nocturnal hypoxemia may have played a role in this relationship. Morisson and colleagues (1998) reported a modest positive correlation between slowing ratio in all regions pooled and time spent with oxygen saturation below

90% in OSAS patients. In Morisson's study, patients as a whole spent more time with oxygen saturation below 90% than our patients, but with a larger inter-subject variation. Since our OSAS patients showed much less variability on this parameter, a relationship with an EEG variable was probably more difficult to demonstrate. The fact remains that micro-arousal and nocturnal recurrent hypoxemia are concomitant events (Beebe and Gozal, 2002).

The relationship between cortical slowing ratio particularly in the parietal region and AHI can be interpreted as an expression of the attention decline brought on by the severity of the OSAS. The superior parietal region (Brodmann areas 5 and 7) is known to be implicated in attentional visual processing (spatial processing and selection) and orientation whereas the inferior parietal region (Brodmann areas 21 and 23) is more involved in visual pattern recognition speed. As mentioned earlier, in OSAS, grey matter loss has been measured in the parietal and anterior cingulate cortices (Macey et al., 2002) with reduced activation in anterior cingulate (Thomas et al., 2005). These two brain regions have been identified as related to attentional processes (see Crottaz-Herbette, 2001; for review). Finally, our results suggest that OSAS worsens brain functioning compared to controls, consistent with previous studies (Morisson et al., 1998; Ayalon et al., 2006). Although no Group by Age interaction was measured, we cannot exclude the possibility that aging could negatively affect the patient's condition. Structural changes (a general reduction in brain volume and neuron size) and functional changes (decreased oxygen use and cerebral blood flow with the greatest reduction in the frontal lobe and less consistency for temporal and parietal regions) accompany normal aging (see West, 1996 for a review) and could potentially play a greater role as OSAS progresses. In fact, our vigilance results showed both Group and Age effects, with older OSAS patients performing the worst.

5. Limitations and conclusion

Our study directly measured the relative impact of age on OSAS, by comparing younger and older OSAS patients. However, we did not take into account disease duration, which is difficult to determine precisely. Furthermore, we did not distinguish between the relative contributions of nocturnal hypoxemia and sleep fragmentation to cortical slowing observed in OSAS patients. Our patients were not severely hypoxemic. The study may not have had enough statistical power to detect the unexpectedly subtle changes due to the interaction between the OSAS and aging. The

study's strength is that younger and older OSAS patients were well matched, allowing the confounding effects of BMI, EDS and depression to be eliminated.

Acknowledgements

This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant to J.M.) and ANTADIR (studentship to S.M.). The authors are grateful to Jean Paquet, PhD, for statistical advice, Sylvie Rompré, for assistance in EEG scoring and analysis, Nadia Gosselin for a manuscript review, Mireille Charron for patient recruitment assistance and, Benoît Adam for assistance throughout the entire protocol.

References

American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667–89.

Ancoli-Israel S, Gehrman P, Kripke DF, Stepnowsky C, Mason W, Cohen-Zion M, et al. Long-term follow-up of sleep disordered breathing in older adults. *Sleep Med* 2001; 2:511–6.

Ayalon L, Ancoli-Israel S, Klemfuss Z, Shalauta MD, Drummond S. Increased brain activation during verbal learning in obstructive sleep apnea. *NeuroImage* 2006; 31:1817–25.

Beck AT, Steer RA, Brown GK, editors. *Inventaire de dépression de Beck*. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1998.

Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:950–64.

Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11(1):1–16, [Review].

Brenner RP, Ulrich RF, Reynolds 3rd CF. EEG spectral findings in healthy, elderly men and women—sex differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94:1–5.

Breslau J, Starr A, Sicotte N, Higa J, Buchsbaum MS. Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72:281–9.

Broughton R, Hasan J. Quantitative topographic electroencephalographic mapping during drowsiness and sleep onset. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12:372–86.

Buysse ED. Electroencephalography. In: Reisberg B, editor. *Alzheimer's disease*. New York (NY): Free Press; 1983.

Buysse DJ, Monk TH, Carrier J, Begley A. Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep* 2005; 28:1365–76.

Coben LA, Chi D, Snyder AZ, Storandt M. Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75:148–54.

Crossley M, Hiscock M. Age-related differences in concurrent-task performance of normal adults: evidence for a decline in processing resources. *Psychol Aging* 1992;74:499–506.

Crottaz-Herbette S. Attention spatiale auditive et visuelle chez des patients hémiparétiques et des sujets normaux: étude clinique, comportementale et électrophysiologique. Doctoral thesis, Geneva; 2001.

Davis RJO, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnea. *Thorax* 1996; 51:S65–70.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-TR (DSM-IV-TR). 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.

Dustman RE, LaMarche JA, Cohn NB, Shearer DE, Talone JM. Power spectral analysis and cortical coupling of EEG for young and old normal adults. *Neurobiol Aging* 1985; 6:193–8.

Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61:87–92.

Glenville M, Wilkinson RT. Portable devices for measuring performance in the field: the effects of sleep deprivation and night shift on the performance of computer operators. *Ergonomics* 1979; 22:927–33.

Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Décary A, Malo J, Montplaisir J. Abnormal frontal event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurosci Lett* 2006a; 408:73–8.

Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Petit D, Malo J, Montplaisir J. Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 2006b; 117:2228–35.

Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 1987; 10:254–62.

Helkala EL, Hanninen T, Hallikainen M, Kononen M, Laasko MP, Hartikainen P, et al. Slow wave activity in the spectral analysis of the electroencephalogram and volumes of the hippocampus in subgroups of Alzheimer's disease patients. *Behav Neurosci* 1996; 110:1235–43.

Hori T. Spatiotemporal changes of EEG activity during waking-sleeping transition period. *Int J Neurosci* 1985; 27:101–14.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540–5.

Kallus KW, Schmitt JA, Benton D. Attention, psychomotor functions and age. *Eur J Nutr* 2005; 44:465–84.

Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1382–7.

Matejcek M. Some relationships between occipital E.E.G. activity and age. A spectral analytic study. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1980; 10:122–30.

Mathieu A, Mazza S, Décary A, Massicotte J, Petit D, Gosselin N, et al. Effects of obstructive sleep apneas on cognitive functions: a comparison between younger and older OSAS patients. *Sleep Med*, 2(9):112-120.

Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Plante J, Deschaux C, Levy P. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J* 2005; 25:75–80.

Morisson F, Lavigne G, Petit D, Nielsen T, Malo J, Montplaisir J. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 11:1135–40.

Morisson F, Décary A, Petit D, Lavigne G, Malo J, Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2001; 119:45–52.

Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Perret JE, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18(1):43–52.

Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:7–15.

Petit D, Montplaisir J, Lorrain D, Gauthier S. Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992; 32:172–6.

Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Montplaisir J. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1993; 14:141–5.

Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.

Rouleau I, Décary A, Chicoine AJ, Montplaisir J. Procedural skill learning in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2002; 25(4):401–11.

Sforza E, Grandin S, Jouny C, Rochat T, Ibanez V. Is waking electroencephalographic activity a predictor of daytime sleepiness in sleep-related breathing disorders? *Eur Respir J* 2002; 19:645–52.

Szelies B, Mielke R, Herholz K, Heiss WD. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91:131–9.

Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 98:2226–34.

Torres F, Faoro A, Loewenson R, Johnson E. The electroencephalogram of elderly subjects revisited. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56:391–8.

Verstraeten E, Cluydts R, Verbraecken J, De Roeck J. Psychomotor and cognitive performance in nonapneic snorers: preliminary findings. *Percept Mot Skills* 1997; 84:1211–22.

Verstraeten E, Hoffmann G, Cluydts R. Attentional capacity and/or executive control deficits in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2000; 1:201.

Verstraeten E, CluydtsR, PevernagieD, HoffmannG. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep* 2004; 27:685–93.

West R. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* 1996; 120:272–92.

Wilkinson RT, Houghton D. Portable four-choice reaction time test with magnetic tape memory. *Behav Res Methods Instrum* 1975; 7:441–6.

Williamson PC, Merskey H, Morisson S, Rabheru K, Fox H, Wands K, et al. Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects. *Arch Neurol* 1990; 47:1185–8.

Table 1. Subject characteristics (mean and standard deviation)

Variables	OSAS		Controls		p
	≤50 yr <i>n</i> = 12	> 50 yr <i>n</i> = 13	≤50 yr <i>n</i> = 13	> 50 yr <i>n</i> = 14	
Age (mean yr)	38.2 (6.4)	62.2 (5.6)	35.8 (8.9)	60.2 (6.4)	na
Education (yr)	13.0 (2.9)	13.7 (3.1)	14.8 (2.0)	13.5 (3.5)	ns
BMI (kg/m ²)	35.0 (9.0)	30.9 (8.8)	23.1 (2.7)	24.9 (3.6)	a
Neck circumference (cm)	42.4 (4.7)	40.6 (2.6)	31.3 (2.9)	39.1 (3.4)	a
BDI (score)	6.8 (4.6)	7.6 (6.5)	3.7 (4.3)	3.9 (5.2)	a
ESS (score)	10.1 (5.3)	14.1 (6.6)	5.5 (3.0)	6.4 (3.2)	a
AHI (no./h)	46.9 (20.3)	42.8 (24.7)	1.1 (1.5)	1.8 (1.8)	a
AI (no./h)	34.1 (18.2)	34.8 (21.6)	0.9 (1.3)	1.6 (1.5)	a
Mean SaO ₂ (%)	93.8 (1.8)	94.0 (3.5)	96.8 (0.8)	95.7 (1.6)	a
SaO ₂ < 90% (min)	36.9 (39.7)	17.6 (22.4)	0 (0)	1.1 (3.4)	a
Total sleep time (min)	406.6 (12.7)	379.9 (12.2)	429.2 (12.7)	388.0 (11.8)	b
Sleep efficiency (%)	83.4 (12.0)	77.6 (9.0)	91.7 (5.4)	82.2 (11.2)	a, b
Micro-arousals index (no./h)	27.3 (15.7)	26.9 (18.3)	9.7 (3.3)	12.4 (4.7)	a
Stage 1 (%)	17.7 (6.0)	17.4 (7.4)	9.5 (3.0)	15.0 (4.5)	a
Stage 2 (%)	66.0 (6.6)	64.5 (9.9)	64.8 (5.6)	63.6 (6.6)	ns
SWS (%)	5.6 (4.2)	0.9 (1.6)	5.1 (4.3)	0.9 (1.1)	b
REM sleep (%)	11.3 (5.0)	16.7 (5.0)	20.6 (5.0)	20.6 (5.0)	a

na, non applicable.

ns, non significant.

a Main Group effect, $p < 0.05$.

b Main Age effect, $p < 0.05$.

Table 2. Results of the spectral ratio calculated in cortical regions and of FCRTT (mean and standard deviation)

Variables	OSAS		Controls		p
	≤50 yr n = 12	> 50 yr n = 13	≤50 yr n = 13	> 50 yr n = 14	
Spectral ratio					
Frontal	2.0 (1.9)	2.4 (2.1)	1.4 (0.4)	1.4 (0.6)	a
Central	1.5 (1.0)	1.7 (1.6)	1.1 (0.6)	0.9 (0.5)	a
Parietal	0.7 (0.3)	0.7 (0.4)	0.5 (0.2)	0.5 (0.2)	a
Temporal	1.0 (0.7)	1.4 (1.3)	0.8 (0.4)	0.6 (0.3)	a
Occipital	0.7 (0.6)	1.3 (1.4)	0.5 (0.4)	0.4 (0.3)	a
FCRTT					
Mean reaction time (ms)	489.2 (84.0)	669.6 (165.0)	474.9 (77.4)	559.6 (74.8)	b
Lapses (ms)	16.9 (16.9)	61.2 (42.0)	12.9 (11.0)	21.7 (17.9)	a, b

Ratio, cortical slowing calculated on average spectral bands: $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$; FCRTT, four choice reaction time test (results are expressed in their original units).

a Main Group effect $p < 0.05$.

b Main Age effect $p < 0.05$.

5.2.3 Troisième article :

Deficits in involuntary attention switching in obstructive sleep apnea syndrome. *Neuroscience Letters*. 2006 ; 408: 73-78. N Gosselin, A Mathieu, S Maza, A Décary, J Malo, J Montplaisir.

Nadia Gosselin : Élaboration du protocole, analyse des données, interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Annie Mathieu : Recrutement des participants, évaluation des participants, interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Stéphanie Mazza : Interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Anne Décary : Interprétation des résultats et révision de l'article;

Jacques Malo: Recrutement des participants et diagnostic;

Jacques Montplaisir : Élaboration du protocole, interprétations des résultats et révision de l'article.

Pour l'accord des coauteurs et la permission des éditeurs, voir annexes III et IV respectivement.



Available online at www.sciencedirect.com



Neuroscience
Letters

www.elsevier.com/locate/neulet

Neuroscience Letters 408 (2006) 73–78

Deficits in involuntary attention switching in obstructive sleep apnea syndrome

N Gosselin¹, A Mathieu¹, S Maza¹, A Décary¹, J Malo², J Montplaisir¹.

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

² Service de pneumologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

* Corresponding author. Tel.: +1 514 338 2693; fax: +1 514 338-2531. E-mail address:



Received 31 March 2006; received in revised form 4 May 2006; accepted 19 August 2006

Abstract

Cognitive functions are altered in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and it has been proposed that vigilance and attentional deficits play a pivotal role in all aspects of these deficits. One way to assess attentional system integrity is the study of event-related-potentials (ERP), but only a few ERP studies have been conducted in patients with OSAS. The aim of the study was to use ERP to further assess attentional impairments in these patients. Thirteen OSAS patients and 13 age-matched controls underwent a night of polysomnographic recording. Each subject was also tested with an ERP paradigm where standard (95%, 1000 Hz), high deviant (2.5%, 1250 Hz) and low deviant (2.5%, 1050 Hz) tones were presented. Subjects were asked to ignore the stimuli and read during the task. Mismatch negativity (MMN) and P3a amplitudes and latencies were measured. No between-group difference was observed for sleep stages, except a lower percentage of rapid eye movement (REM) sleep in patients with OSAS ($p < 0.01$). Moreover, the OSAS group showed a higher micro-arousal index and more sleep transitions than the control group, ($p < 0.05$). A significant group effect was found for the amplitude of the P3a component ($p < 0.05$) that was lower in patients with OSAS for both high and low deviant tones. No between-group difference was found for the MMN and the P3a latencies. In conclusion, patients with OSAS have specific alterations of the P3a component that reflects involuntary attention switching, but automatic auditory processing assessed by MMN appears to be preserved.

© Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS); Event-related potentials (ERP); Involuntary attention switching; Mismatch negativity (MMN); P3a

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common sleep related breathing disorder attributed to the upper airway obstruction and characterized by apneas or hypopneas leading to recurrent hypoxemia, hypercapnia, increased ventilatory efforts and sleep disruption. OSAS is associated with diurnal symptoms such as excessive daytime sleepiness [12], decreased daytime vigilance [5] and cognitive deficits such as alteration of selective and sustained attention [20, 26], memory impairments [23] and executive function deficits [22, 29]. These cognitive deficits observed in OSAS can be largely explained by an alteration in the functioning of the prefrontal cortex, which is sensitive to both transient nocturnal hypoxemia and sleep disruption [6].

Event-related-potentials (ERP) are sensitive to attentional deficits and abnormal ERP have been previously reported [13, 18, 27, 30, 31, 35, 36]. This technique represents the averaged EEG signal recorded following the presentation of stimuli and allows the measurement of pre-attentional and attentional information processing. All ERP studies performed in OSAS patients so far used tasks in which subjects have to pay attention to the stimulus presentation, but no study investigated the automatic brain response associated with deviant stimuli during an inattentive condition.

The main ERP component associated with the information processing during a passive or inattentive task is the mismatch negativity (MMN). The MMN is a brain response elicited when an acoustic change occurs (e.g., change in frequency, intensity, duration, location, etc.) in a sequence of repeated tones [21]. The recurrent tone, or standard stimulus, forms a stable memory trace across trials and the occurrence of a deviant tone generates a different pattern of brain activity, the MMN. This negative ERP component appears approximately 100–250 ms after the stimulus deviance and the particularity of this response is that no attention or behavioral response is required by the subject to be elicited. This component represents the automatic detection of acoustic changes and the initiation of an attentional switch. If a stimulus is sufficiently deviant from the standard one, the MMN is followed by the P3a, which peaks approximately 250–400 ms after the deviant stimulus onset [9, 17, 32]. While the MMN is associated with the initiation of the attentional switch, the P3a is the sign of the involuntary capture of attention by the deviant sound. The P3a is characterized by a fronto-central scalp distribution and a drastic reduction in the amplitude of this component was observed in patients with prefrontal lesions [15].

All ERP studies conducted in patients with OSAS used tasks in which fully volitional attention is required, as it is the case during neuropsychological testing. However, no study has investigated the information processing during an inattentive condition, which is represented by MMN and P3a components. In order to understand the attentional deficits observed in OSAS patients, it is necessary to evaluate the integrity of the automatic and the pre-attentional systems that may have an impact on the later volitional attention and behavioral response. The aim of the present study was thus to better characterize the electrophysiological, and hence the early attentional deficits of patients with OSAS, within the context of an inattentive task.

Thirteen patients with an obstructive sleep apnea index (SAI) greater than 10 per hour of sleep were included in the study and were compared to 13 normal controls matched for age and gender. Control subjects had no history or sleep laboratory evidence of sleep apnea syndrome (defined as an AHI greater than five). Exclusion criteria for both groups were the presence of a neurological, psychiatric or pulmonary disease or an intake of drugs known to affect sleep, daytime vigilance or cognition such as antidepressants, hypnotics and benzodiazepines. Since high blood pressure is a common feature in patients with OSAS, only patients with unstable high blood pressure were excluded. All subjects completed the Epworth Sleepiness Scale (ESS) [14] and underwent an auditory examination performed by an audiologist. None of the subjects included in the present study showed any auditory deficit in the frequency bands used in the ERP paradigm. Each participant was informed of the research protocol and gave written informed consent before the beginning of the study. The protocol was approved by the University-Hospital ethics committee. All subjects were recorded for one night in the sleep laboratory. Polysomnographic recording was performed using four EEG derivations (C3, C4, O1, O2) referred to linked earlobes, electrooculograms (EOG) and chin electromyogram. Sleep stages were scored according to the standard method developed by Rechtschaffen and Kales [25]. Thoracoabdominal plethysmograph and oro-nasal canula were used to monitor respiration and transcutaneous finger pulse oximeter was used to measure oxygen saturation. An apnea was defined as a total cessation of airflow lasting at least 10 s and a hypopnea was scored as a reduction of airflow of at least 50% from baseline, lasting at least 10 s [3]. Moreover, hypopneas with a decrease in oxygen saturation greater than 4% were also identified. Sleep efficiency was defined as time spent asleep over the entire duration of sleep period.

All subjects were tested between 8:00 and 9:30 a.m. using an ERP auditory paradigm, which consisted in the presentation of standard (1000 Hz), high deviant (1250 Hz), and low deviant (1050Hz) tones by insert ear phones. The standard stimulus appeared in 95% of the trials, whereas each deviant stimulus appeared in 2.5% of the trials. The interstimulus interval varied randomly between 400 and 600 ms and the tone intensity was 70 dB SPL. A total of 1400 stimuli were presented during 12 min. Subjects were asked to ignore the sounds and to read during the recording. Constant EEG and visual monitoring was done in order to ensure that subjects were not transiently falling asleep during the task.

The EEG was recorded from 23 electrodes (Fz, F3, F4, F7, F8, FCz, FC3, FC4, Cz, C3, C4, T7, T8, TP7, TP8, Pz, P3, P4, P7, P8, Oz, O1, O2) placed according to the guideline for standard electrode position [8]. All electrodes were referred to the nose with afore head ground, the impedance was kept below 5k and EOG was also recorded. The filter band-pass was 0.01–40 Hz and the EEG was digitized at 256 Hz with a 100 ms prestimulus baseline. Stimulus presentation and EEG recording were done with Neuroscan system (Neurosoft Inc., Sterling, USA).

Trials on which EEG changes exceeded $\pm 60 \mu\text{V}$ was rejected automatically for the ERP analysis. An EOG artifact correction was applied through the Neuroscan software. The EEG was averaged time-locked to the stimulus for each type of stimuli and this resulted in three average waveforms: standard stimuli (1000 Hz), high deviant stimuli (1250 Hz) and low deviant stimuli (1050 Hz). Additional filters (0.01–20 Hz, 12 dB/octave) were applied on average ERP waveforms. The standard waveform was subtracted from each deviant waveform and these subtractions lead to two average signals (high deviant tone minus standard tone; low deviant tone minus standard tone) from which MMN and P3a have been measured. Amplitude was measured relative to the mean of the prestimulus baseline. Latencies and amplitudes of the highest negative peaks were measured in the 100–250 ms latency window for MMN for 12 electrodes (Fz, F3, F4, FCz, FC3, FC4, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4). Inversion of polarity in temporal electrodes served for the identification of MMN. The P3a was defined as the highest positive peak measured in the 250–400 ms latency window for the same 12 electrodes. Amplitudes and latencies measured for these electrodes were averaged in order to obtain the four following regions: frontal (Fz, F3, and F4), fronto-central (FCz, FC3, and FC4), central (Cz, C3, and C4) and parietal (Pz, P3, and P4) regions.

Between-group differences on demographic and polysomnographic variables were assessed using student t-tests. Latencies and amplitudes for MMN and P3a components were analyzed with three-way ANOVAs with one independent factor (GROUP) and two repeated measures (TONE: high deviant and low deviant; REGION: frontal, fronto-central, central and parietal). A Greenhouse-Geisser correction for sphericity was applied to all repeated measures. When ANOVAs showed significant main effects, Tukey HSD tests were used for post-hoc comparisons. Pearson correlation coefficients were used to measure the relationships between polysomnographic variables and ERP characteristics. Since there were multiple analyses, correlations were considered significant if $p < 0.01$.

Table 1 shows demographic and polysomnographic data for patients with OSAS and control subjects. Oxygen saturation was not analyzed in one patient with OSAS and one control subject due to technical problems. No between-group difference was observed for education level. On the other hand, OSAS patients presented a greater body mass index and higher ESS scores than control subjects. No between-group difference was observed for the percentage of each sleep stage, except for rapid eye movement (REM) sleep, for which patients with OSAS showed a lower percentage than control subjects. Moreover, the OSAS group had a greater micro-arousal index and more sleep transitions in comparison with the control group.

Fig. 1 shows subtracted grand-average waveforms for the high deviant tone in patients with OSAS and in control subjects and Fig. 2 shows subtracted grand-average waveforms for the low deviant tone. Clear MMN and P3a were observed for the high deviant tone, but these components were reduced for the low deviant tone in both groups. No significant correlation was found between demographic data, respiratory variables and ERP characteristics. However, a trend was observed for correlations between oxygen saturation measures (the mean oxygen saturation, the time spent with oxygen $< 90\%$ and the minimal oxygen saturation value), sleep efficiency and P3a amplitudes in frontocentral, central and parietal regions (r values varied from 0.50 to 0.65, $p < 0.1$, but > 0.01) where patients with more severe hypoxemia or poorer sleep efficiency showed greater reduction in the amplitude of the P3a.

MMN amplitude: A significant TONE effect was observed for MMN amplitude ($F_{1, 24} = 14.77$, $p < 0.001$), higher amplitude was observed for the high deviant tone than for the low deviant tone. A REGION effect was also found ($F_{3, 72} = 6.32$, $p < 0.05$, $\epsilon = 0.38$) and was characterized by higher MMN amplitudes in fronto-central and central regions than in the parietal region ($p < 0.01$ in both cases). No GROUP difference was observed for MMN amplitude.

MMN latency: A significant TONE by REGION interaction was found ($F_{3, 72} = 6.63$, $p < 0.01$, $\epsilon = 0.556$) and post-hoc comparisons showed prolonged latencies for the low deviant tone in comparison with the high deviant tone in frontal ($p < 0.01$) and fronto-central ($p < 0.05$) regions, but not in the other regions. No GROUP difference was found for MMN latency.

P3a amplitude: A significant GROUP effect was observed for P3a amplitude ($F_{1, 24} = 4.62$, $p < 0.05$) and was characterized by reduced P3a amplitude in the OSAS group in comparison with the control group. A TONE effect was also found ($F_{1, 24} = 10.90$, $p < 0.01$) and, as it was observed for MMN amplitude, high deviant tone showed greater P3a amplitude than the low deviant tone. A REGION effect was observed ($F_{1, 24} = 4.25$, $p < 0.05$, $\epsilon = 0.47$), a reduced amplitude was observed in the frontal region in comparison with fronto-central and central regions ($p < 0.01$ in both cases).

P3a latency: A significant TONE by REGION interaction was found ($F_{3, 24} = 5.62$, $p < 0.05$, $\epsilon = 0.48$) and was characterized by a shorter P3a latency in frontal and fronto-central regions for the high deviant tone in comparison with the low deviant tone ($p < 0.01$ in both cases). As it was the case for MMN latency, no GROUP effect was observed for P3a latency.

The aim of the study was to examine MMN and P3a characteristics in patients with OSAS in order to assess the integrity of early attention processes in this population. Our results indicate a reduction in the P3a amplitude in these patients in comparison with control subjects, while no significant change was found for the MMN. This reduction in P3a amplitude was not influenced by the magnitude of the tone deviance. The P3a has been associated with involuntary orientation of attention toward a deviant sound and this automatic process occurs even if the subject does not pay attention to the stimuli. The diminution of the P3a amplitude observed in OSAS patients

probably reflects a reduction of the cognitive resources allocated to detect changes occurring in the auditory environment.

Recent neuroimaging studies showed anomalies in patients with OSAS characterized by a loss in gray matter in various brain regions including the lateral prefrontal cortex, the anterior cingulate, the temporal lobe and the hippocampus [19] and by a functional disturbance of the lateral prefrontal cortex [33]. The differential impact of OSAS on the MMN and the P3a may be partially explained by the fact that these ERP components have different brain generators and they are thus differently affected by these structural and functional changes. The P3a, which is generated by a widespread network of brain regions such as the dorsolateral prefrontal cortex [15], the superior temporal plane [2], the hippocampus [16] and the anterior cingulate [4], is more affected by the structural and the functional alterations found in OSAS in comparison with the MMN, which is generated by the supratemporal cortex and by the inferior frontal gyrus [1, 7, 10, 24].

Our results obtained on MMN and P3a are similar to those recently found in normal subjects in different sleep conditions. Salmi et al. [28] investigated the impact of sleep quality on ERP and they showed that the MMN was insensitive to sleep quality variations, while the P3a amplitude was significantly correlated with sleep efficiency. The effect of total sleep deprivation on the P3a was also investigated and a reduction in the amplitude of this component was specifically found on frontal electrodes [11]. Thus, the P3a amplitude reduction seems to be partly explained by the sleep quality. However, in our study, both hypoxemia and sleep efficiency tended to be related to P3a characteristics. Therefore, more studies will be needed to further assess the specific roles of sleep quality and hypoxemia on impaired ERP components in patients with OSAS.

The ERP latency represents the information processing speed and in the present study, no between-group difference was found for either MMN or P3a latencies. Some previous studies have shown increased reaction times (RT) in patients with OSAS [5, 34]. RT may be determined by several information processing stages such as stimulus detection, attention orientation, stimulus classification, response choice and motor response execution. Our results allow us to suggest that the stimulus detection speed is normal in OSAS and cannot explain the abnormal RT observed in some previous studies. However, the increased RT could be explained by impairment in involuntary attention switching to the target stimulus.

In conclusion, the involuntary attentional switching system is altered in OSAS as revealed by P3a anomalies. This deficit may interfere with almost all cognitive functions and can explain part of the frontal deficits observed in previous neuropsychological studies in this population. More studies are needed to evaluate the exact impact of this involuntary orientation problem on selective and divided attention and on other cognitive functions.

Acknowledgements

This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant to J.M. and studentship to N.G.), by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (studentship to N.G.), and by ANTADIR (studentship to S.M.). J.M. currently holds a Canadian Government Chair on Sleep Disorders. The authors are grateful to Jean Paquet, Ph.D., for helping with statistics and Dominique Petit, Ph.D., for reviewing the manuscript. The authors also thank Mireille Charron and Benoît Adam for their technical assistance.

References

- [1] K. Alho, Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes, *Ear Hear.* 16 (1995) 38–51.
- [2] K. Alho, I. Winkler, C. Escera, M. Huotilainen, J. Virtanen, I.P. Jaaskelainen, E. Pekkonen, R.J. Ilmoniemi, Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings, *Psychophysiology* 35 (1998) 211–224.
- [3] American Sleep Disorders Association, EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association, *Sleep* 5 (1992) 173– 184.
- [4] P. Baudena, E. Halgren, G. Heit, J.M. Clarke, Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 94 (1995) 251–264.
- [5] M.A. Bédard, J. Montplaisir, F. Richer, I. Rouleau, J. Malo, Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 13 (1991) 950–964.
- [6] D.W. Beebe, D. Gozal, Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper air way obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits, *J. Sleep Res.* 11 (2002) 1–16.
- [7] C.F. Doeller, B. Opitz, A. Mecklinger, C. Krick, W. Reith, E. Schröger, Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence, *Neuroimage* 20 (2003) 1270–1282.

- [8] Electrode Position Committee, American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature, *J. Clin. Neurophysiol.* 8 (1991) 200–202.
- [9] D. Friedman, Y.M. Cykowicz, H. Gaeta, The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25 (2001) 355–373.
- [10] M.H. Giard, F. Perrin, J. Pernier, P. Bouchet, Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study, *Psychophysiology* 27 (1990) 627–640.
- [11] A. Gosselin, J. De Koninck, K.B. Campbell, Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning, *Clin. Neurophysiol.* 116 (2005) 211–222.
- [12] C. Guilleminault, M. Partinen, M.A. Quera-Salva, B. Hayes, W.C. Dement, G. Nino-Murcia, Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea, *Chest* 94 (1988) 32–37.
- [13] Y. Inoue, K. Nanba, K. Kojima, H. Mitani, A.H. Arai, P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome, *Psychiatry Clin. Neurosci.* 55 (2001) 247–248.
- [14] M.W. Johns, A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale, *Sleep* 14 (1991) 540–545.
- [15] R.T. Knight, Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 59 (1984) 9–20.
- [16] R. Knight, Contribution of human hippocampal region to novelty detection, *Nature* 383 (1996) 256–259.

- [17] R.T. Knight, D. Scabini, Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans, *J. Clin. Neurophysiol.* 15 (1998) 3–13.
- [18] S. Kotterba, K. Rasche, W. Widdig, C. Duscha, S. Blombach, G. Schultze-Werninghaus, J.P. Malin, Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy, *J. Neurol. Sci.* 159 (1998) 45–50.
- [19] P.M. Macey, L.A. Henderson, K.E. Macey, J.R. Alger, R.C. Frysinger, M.A. Woo, R.K. Harper, F. L. Yan-Go, R.M. Harper, Brain morphology associated with obstructive sleep apnea, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166 (2002) 1382–1387.
- [20] S. Mazza, J.L. Pepin, B. Naegele, J. Plante, C. Deschaux, P. Levy, Most obstructive sleep apnea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests, *Eur. Respir. J.* 25 (2005) 75–80.
- [21] R. Näätänen, A.W. Gaillard, S. Mantysalo, Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted, *Acta Psychol.* 42 (1978) 313–329.
- [22] B. Naegele, V. Thouvard, J.L. Pepin, P. Levy, C. Bonnet, J.E. Perret, J. Pellat, C. Feuerstein, Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome, *Sleep* 18 (1995) 43–52.
- [23] B. Naegele, S.H. Launois, S. Mazza, C. Feuerstein, J.L. Pepin, P. Levy, Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? *Sleep* 19 (2006) 533–544.
- [24] B. Opitz, T. Rinne, A. Mecklinger, D.Y. von Cramon, E. Schröger, Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results, *Neuroimage* 15 (2002) 167–174.

- [25] A. Rechtschaffen, A. Kales, A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles, CA, 1968.
- [26] S. Redline, M.E. Strauss, N. Adams, M. Winters, T. Roebuck, K. Spry, C. Rosenberg, K. Adams, Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing, *Sleep* 20 (1997) 160–167.
- [27] L. Rumbach, J. Krieger, D. Kurtz. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 80 (1991) 454–457.
- [28] J. Salmi, M. Huutilainen, S. Pakarinen, T. Siren, K. Alho, E.T. Aronen, Does sleep quality affect involuntary attention switching system? *Neurosci. Lett.* 390 (2005) 150–155.
- [29] C.F. Salorio, D.A. White, J. Piccirillo, S.P. Dunthley, M.L. Uhles, Learning, memory, and executive control in individuals with obstructive sleep apnea syndrome, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 24 (2002) 93– 100.
- [30] R.B. Sangal, J.M. Sangal, Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography, *Clin. Electroencephalogr.* 28 (1997) 16–25.
- [31] E. Sforza, J.H. Haba-Rubio, Event-related potentials in patients with insomnia and sleep-related breathing disorders: evening to morning changes, *Sleep* 29 (2006) 805–813.
- [32] N.K. Squire, K.C. Squires, S.A. Hillyard, Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 38 (1975) 387–401.
- [33] R.J. Thomas, B.R. Rosen, C.E. Stern, J.W. Weiss, K.K. Kwong, Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing, *J. Appl. Physiol.* 98 (2005) 2226–2234.

[34] E. Verstraeten, R. Cluydts, D. Pevernagie, G. Hoffmann, Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention, *Sleep* 27 (2004) 685–693.

[35] J.A. Walsleben, N.K. Squires, V.L. Rothenberger, Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 74 (1989) 297–311.

[36] X. Zhang, Y. Wang, S. Li, X. Huang, L. Cui, Early detection of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study, *Neurosci. Lett.* 325 (2002) 99–102.

Table 1. Demographic and polysomnographic characteristics of patients with OSAS and control subjects

Variables	OSAS patients	Controls subjects	t-value (d.f. = 24)	p
	n = 13 (11m; 2w)	n = 13 (11m; 2w)		
Age (yr)	41.5 ± 11.0	41.4 ± 9.5	na	na
Education (yr)	13.4 ± 3.4	14.3 ± 2.6	-0.84	ns
BMI (kg/m ²)	30.1 ± 8.8	22.3 ± 2.8	2.64	0.05
ESS (score)	10.9 ± 6.7	5.5 ± 2.6	2.75	0.05
Mean SAO ₂ (%)	93.9 ± 3.6	96.4 ± 1.0	-2.34	0.05
SAO ₂ < 90% (min)	50.8 ± 94.1	0.2 ± 0.7	1.86	0.05
AHI (no./hr)	46.0 ± 19.3	1.4 ± 1.7	8.29	0.001
Hypopnea index with >4% SAO ₂ decrease	8.5 ± 11.0	0.2 ± 0.4	2.71	0.05
Minimal SAO ₂ value (%)	78.8 ± 13.1	91.2 ± 1.3	-3.38	0.01
TST (min)	408.2 ± 39.7	405.6 ± 30.0	0.19	ns
Sleep latency (min)	9.0 ± 6.5	15.2 ± 10.8	-1.78	ns
Sleep efficiency (%)	84.3 ± 8.9	86.9 ± 7.4	-0.81	ns
Stage 1 NREM sleep (%)	16.0 ± 6.1	11.8 ± 6.9	1.61	ns
Stage 2 NREM sleep (%)	66.2 ± 6.5	65.6 ± 8.8	0.20	ns
Stage 3 NREM sleep (%)	4.4 ± 3.7	2.7 ± 3.2	1.30	ns
Stage 4 NREM sleep (%)	0.4 ± 0.6	0.3 ± 0.9	0.14	ns
REM sleep (%)	13.1 ± 3.4	19.6 ± 4.1	-4.41	0.001
Micro-arousal mean index	19.9 ± 10.7	12.4 ± 6.4	2.15	0.05
Number of sleep transitions	282.2 ± 102.7	184.1 ± 43.4	3.17	0.01

TST, total sleep time; na, non applicable; ns, non significant.

Figure 1. Subtracted grand-average waveforms for the high deviant tone in patients with OSAS (grey line) and control subjects (black line)

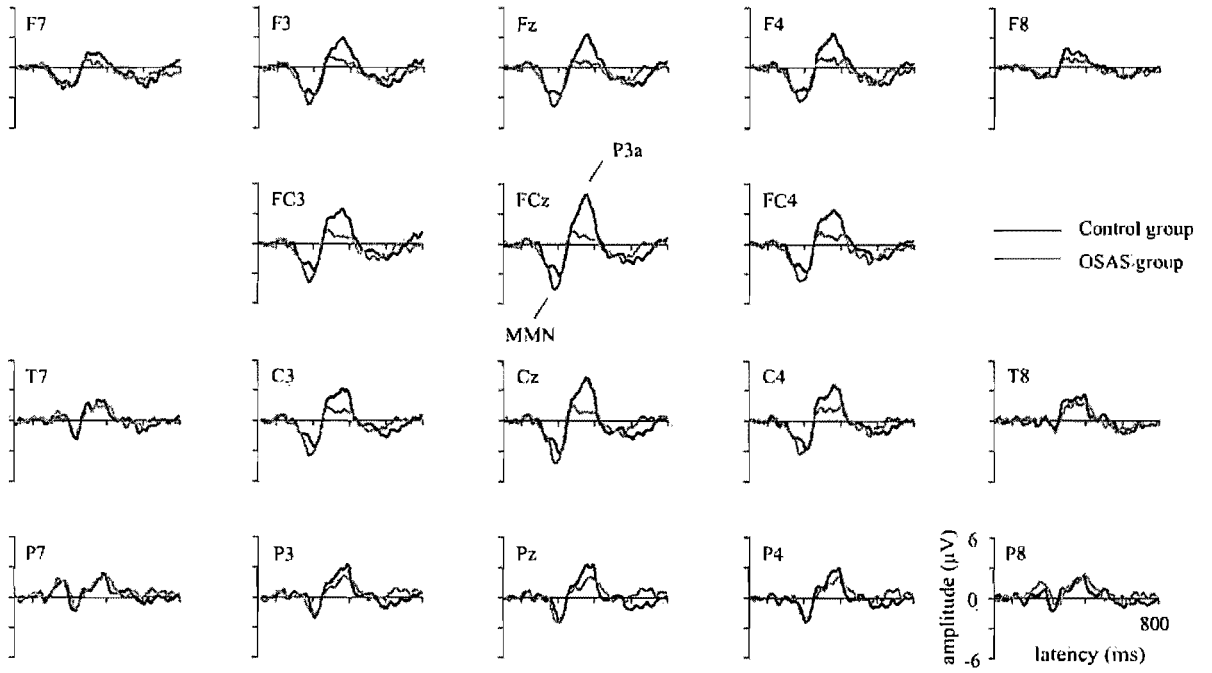
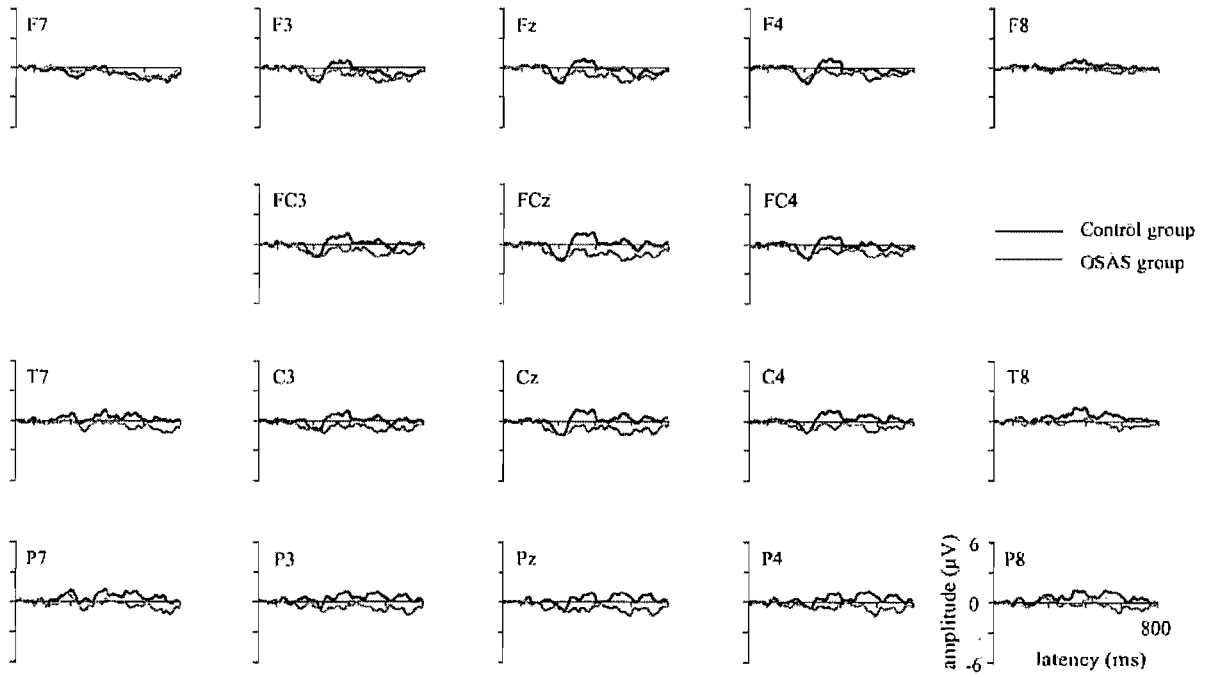


Figure 2. Subtracted grand-average waveforms for the low deviant tone in patients with OSAS (grey line) and control subjects (black line)



5.2.4 Quatrième article :

Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: An event-related potential study. Clin Neurophysiol. 2006; 117(10): 2228-2235. N Gosselin, A Mathieu, S Maza, D Petit, J Malo, J Montplaisir.

Nadia Gosselin : Élaboration du protocole, analyse des données, interprétation des résultats et rédaction de l'article;

Annie Mathieu: Recrutement des participants, évaluation des participants, interprétation des résultats, rédaction de l'article;

Stéphanie Mazza : Interprétation des résultats, rédaction de l'article;

Dominique Petit : Supervision dans l'analyse des données, interprétation des résultats, rédaction et révision de l'article;

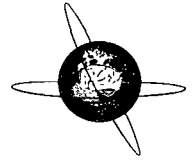
Jacques Malo : Recrutement des participants et diagnostic;

Jacques Montplaisir : Élaboration du protocole, supervision dans l'analyse des données, interprétations des résultats et révision de l'article.

Pour l'accord des coauteurs et la permission des éditeurs, voir annexes III et IV respectivement.



Clinical Neurophysiology 118 (2006) 2228-2235



**Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea
syndrome: An event-related potential study**

N Gosselin¹, A Mathieu¹, S Maza¹, D Petit¹, J Malo², J Montplaisir^{1*}.

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

² Service de pneumologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Que., Canada H4J 1C5

* Corresponding author. Tel.: +1 514 338 2693; fax: +1 514 338-2531. E-mail address:



Accepted 4 July 2006

Abstract

Objective: Patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) show cognitive deficits, vigilance alteration and attention decline. The aim of this study was to use event-related potentials (ERP) to further document the attentional impairments in these patients.

Methods: Twelve OSAS patients and 12 age-matched controls underwent the ERP task which consisted in the presentation of short (50 ms, 50%) and long tones (400 ms, 50%). For these two categories, 90% were standard (1000 Hz) and 10% were deviant tones (750 or 1250 Hz). Subjects had to discriminate short and long tones by a motor response.

Results: OSAS patients had a sustained and delayed P300 in comparison with control subjects following standard tones ($p < 0.05$). A reduction in amplitude was found in OSAS patients for the P3a obtained by the subtraction of standard from deviant tones ($p < 0.05$). No group difference was observed for N1, mismatch negativity and reorienting negativity components.

Conclusions: Apneas and hypopneas produce deficits related to involuntary attentional switch and stimulus classification processing.

Significance: The changes observed in P3a and P300 components further support the hypothesis that attentional deficits play a pivotal role in cognitive deficits noted in OSAS.

© Published by Elsevier Ireland Ltd on behalf of International federation of Clinical Neurophysiology.

Keywords: Sleep apnea; Event-related potentials; Attention; Cognition; P300; P3a

1. Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep-related breathing disorder, characterized by repetitive pauses (apneas) or reductions in airflow amplitude (hypopneas) attributed to the collapsibility of the upper airway during sleep. The severity of the respiratory events is measured by the frequency of apneas and hypopneas per hour of sleep (apnea hypopnea index: AHI). An apnea index greater than 5 or an AHI greater than 10 are generally considered abnormal (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). OSAS is a common sleep problem, affecting approximately 2–14% of adults (for review, see Young et al., 2002). Epidemiological studies show an increasing prevalence with age for the sixth and seventh decades of life (Ancoli-Israel et al., 1991; Young et al., 2002).

The respiratory disturbances found in OSAS include hypoxemia, hypercapnia and increased ventilatory effort against airway occlusion. Apneas and hypopneas are also associated with nocturnal sleep disruption. Patients with OSAS have more EEG arousals during sleep and less stages 3 and 4 NREM sleep. They also have less REM sleep due to the numerous respiratory events that occur during that sleep stage. OSAS is associated with diurnal symptoms such as excessive daytime sleepiness and cognitive deficits. Several cognitive functions may be altered in OSAS such as attention, memory, executive cognitive control and motor coordination (Bedard et al., 1991; Ferini-Strambi et al., 2003; Rouleau et al., 2002; Salorio et al., 2002; Verstraeten et al., 2004). It has been recently proposed that vigilance and attentional deficits play a pivotal role in all aspects of cognitive deficits noted in OSAS (Mazza et al., 2005; Verstraeten et al., 2004). In fact, these patients showed deficits in almost all attention processes and these difficulties were reflected not only by the patients' inability to remain awake in monotonous situations, but also by their problem to treat information even in more stimulating conditions (Mazza et al., 2005).

One method that has been extensively used to assess cognitive and attentional deficits is the measure of event-related potentials (ERP). The most common tasks used in ERP studies is the Oddball paradigm (Picton, 1992). It consists in the presentation of two categories of stimuli (standard and deviant) having different probabilities of occurrence. The participant must generally be attentive to the stimuli and give a manual response when they appear. The appearance of the deviant stimulus generally elicits a P300 wave which is stronger than for the standard stimulus. The amplitude of the P300 component represents the attention resource allocated in a task (Kramer and

Strayer, 1988; Wickens et al., 1983), whereas its latency reflects the stimulus classification speed (Kutas et al., 1977; McCarthy and Donchin, 1981; Polich, 1986).

Few ERP studies have been performed in OSAS patients and most of them used a visual or an auditory Oddball paradigm in order to evaluate the P300 characteristics. However, inconsistent results were reported for P300 amplitude and latency. Most studies noted a prolongation of P300 latency following visual stimuli in OSAS patients (Kotterba et al., 1998; Sangal and Sangal, 1997). An increased P300 latency was also found following auditory stimuli in one study (Rumbach et al., 1991), but not in others (Afifi et al., 2003; Sangal and Sangal, 1997). Two studies found a reduction in P300 amplitude during auditory task in OSAS patients (Rumbach et al., 1991; Walsleben et al., 1989), but other studies did not (Afifi et al., 2003; Sangal and Sangal, 1997). Although P300 obtained in classical Oddball task is known to give a global index of cognitive processes (Picton, 1992), the task may be not sensitive enough to detect attention dysfunctions in OSAS. Moreover, few studies investigated earlier ERP components, which are crucial in the comprehension of the cognitive deficits observed in OSAS patients. In fact, deficits occurring in early stages of information processing may cause the late attention-related P300 anomalies in OSAS patients.

Based on the Oddball paradigm, Schröger and Wolff (1998) have recently created a new paradigm which elicits ERP components known to reflect automatic stimulus detection, involuntary and volitional attentional processes. In this paradigm, deviant tones are presented in a sequence of standard tones without informing the subject. As in the classical Oddball paradigm, standard and deviant stimuli elicited N1 and P300 waves where N1 is mainly determined by physical features of stimulus (such as loudness, duration or pitch) and thus referred to sensory processes (Näätänen and Picton, 1987). The subtraction of the standard stimulus waveform from the deviant one represents a good measure of the specific brain response to deviant stimulus. In this case, a mismatch negativity (MMN), a P3a component and a reorienting negativity (RON) are observed. MMN is elicited when a deviant tone appeared in a sequence of repeated tones and represents stimulus change detection (Alho et al., 1986; Näätänen et al., 1993). P3a represents an involuntary attention switch to deviant stimulus (Squires et al., 1977). Finally, RON is a late negative component with maximal amplitude in fronto-central regions and it has been hypothesized by Schröger and Wolff (1998) that this component reflects reorientation of attention back to the main task after the processing of an unexpected tone deviance.

The aim of the present study was to measure ERP components in order to clarify cognitive and, more specifically, attention deficits in OSAS patients. We hypothesized that cognitive functions required performing the task, i.e., detection and classification of stimuli, orientation of attention towards unexpected events and reorientation of attention back to the main task, are impaired in OSAS patients and will result in reduced amplitudes and prolonged latencies of late ERP components.

2. Methods

2.1 Subjects

The study group consisted of 12 OSAS patients recruited from the Sleep Disorder Center of the Sacre-Coeur Hospital in Montreal, Canada. Only patients with an obstructive sleep apnea index higher than 10 were included in this study. Exclusion criteria were the presence of any neurological or psychiatric diseases (including depression), a pulmonary disease, the use of drugs known to affect sleep or daytime sleepiness such as antidepressants, hypnotics and benzodiazepines. Since high blood pressure (HBP) is a common feature in OSAS patients, only patients with unstable HBP were excluded (two OSAS patients who were well controlled with anti-hypertensive drugs were included).

Results obtained in patients with OSAS were compared to those of 12 normal controls matched for age; gender and level of education (see Table 1). Normal controls were recruited from newspapers in the Montreal area. They had no history or sleep laboratory evidence of sleep apnea (defined as an AHI greater than 5). Other exclusion criteria were the same as for OSAS patients. All subjects completed the Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991) and an auditory examination made by an audiologist. None of the subjects included in the present study showed any auditory deficit in the frequency bands used in the ERP paradigm.

Each participant was informed of the research protocol and gave written informed consent before the beginning of the study. The protocol was approved by a University-Hospital ethics committee.

2.2 Polysomnographic recording

All subjects underwent one night of polysomnographic recording in the sleep laboratory. Polysomnography was performed using four EEG derivations (C3, C4, O1, and O2) referred to linked ear lobes. Right and left electrooculogram (EOG) and chin electromyogram (EMG) were also recorded. Sleep stages were scored according to the standard method developed by Rechtschaffen and Kales (1968). Thoracoabdominal plethysmograph and oral/nasal canula were used to monitor respiration and transcutaneous finger pulse oximeter was used to measure oxygen saturation. Apneas were defined as a total cessation of airflow lasting for at least 10 s and hypopneas were scored as a reduction of airflow of at least 50% from baseline, lasting at least 10 s (American Sleep Disorder Association, 1992).

2.3 Stimuli and procedures

All subjects were tested between 8:00 and 9:30 AM using an auditory paradigm. We presented a dichotic sequence of short (50 ms) and long tones (400 ms). Each type of stimuli appeared in 50% of the trials. For these two categories, 90% of the stimuli were 1000 Hz tone (standard), 5% were 750 Hz tone (deviant) and 5% were 1250 Hz (deviant). The inter-stimulus interval was 2 s and the tone intensity was 70 dB SPL. A total of 480 stimuli were presented. Subjects had to distinguish short from long tones by pressing two different buttons with their index fingers. The task had duration of 20 min and was divided in two blocks. Constant EEG and visual monitoring was done in order to ensure that subjects were not transiently falling asleep during the task.

2.4 ERP recordings

The EEG was recorded from 23 electrodes (Fz, F3, F4, F7, F8, FCz, FC3, FC4, Cz, C3, C4, T7, T8, TP7, TP8, Pz, P3, P4, P7, P8, Oz, O1 and O2) placed according to the guideline for standard electrode position (Electrode Position Committee, 1991). All electrodes were referred to the nose, with a forehead ground and the impedance was kept below 5 k Ω . Horizontal and vertical EOG were recorded. The filter band-pass was 0.01–40 Hz. The EEG was digitized at 256 Hz with a 100 ms prestimulus baseline. Stimulus presentation and EEG recording were done with Neuroscan system (Neurosoft, Inc. Sterling, USA).

2.5 Data analysis

Reaction times (RT) are reported relative to the point in time where the short tone had or would have had (in the case of long tones) its offset (i.e., 50 ms after the stimulus onset). Only successful trials were submitted to analysis and trials on which either the EEG or EOG artifacts exceeded ± 75 μV were rejected automatically. EOG artifact correction was made using Neuroscan software. The EEG was averaged time-locked to the stimulus for each type of stimuli: standard stimuli (short or long tones of 1000 Hz) and deviant stimuli (short or long tones of 750 and 1250 Hz). Additional filters were applied on average ERP (0.01–20 Hz, 12 dB/octave). Amplitude was measured relative to the mean of the prestimulus baseline. Latency was defined as the maximum positive or negative amplitude within the latency window on pre-defined electrodes for each ERP component.

2.6 ERP component definitions

Latency and amplitude of the N1 component were measured on the maximal negative peak within the latency window of 100–200 ms and were analyzed on three electrodes (Fz, FCz and Cz). The P300 component was defined as the largest positive peak within 300–700 ms and was measured on Fz, FCz, Cz, Pz, and Oz for standard stimuli. P300 was not analyzed for deviant stimuli, since it may be confounded with the P3a due to their common latency range. In our subjects, this component spreads on a large amount of time and peak analysis did not reflect the P300 dynamic. The mean amplitude of this component was thus measured in two different latency windows: 300–500 ms and 500–700 ms. MMN, P3a and RON were obtained by subtracting the standard from the deviant averaged waveforms.

Latencies and amplitudes of the highest negative peak were measured in the 100–250 ms latency window for MMN on three electrodes (Fz, FCz and Cz). Inversion of polarity in temporal electrodes served for the identification of MMN. P3a was defined as the highest positive peak in the 300–500 ms latency window also on Fz, FCz and Cz, whereas RON was the highest negative peak in the 400–600 ms latency window on the same three electrodes.

2.7 Statistical analyses

Demographic, clinical characteristics and accuracy in classifying short and long tones in OSAS patients and control subjects were compared using Student t-tests. Group differences in RT were analyzed with three-way analyses of variance (ANOVAs) with one independent measure (Control/OSAS: GROUP) and two repeated measures (Standard/Deviant: STIMULUS; Short/Long: DURATION). We used two-way ANOVAs (GROUP by ELECTRODE) to analyze latencies and amplitudes for the N1, MMN, P3a and RON components. P300 latency was also analyzed with two-way ANOVAs (GROUP by ELECTRODE), whereas P300 mean amplitude was analyzed with three-way ANOVAs with one factor (GROUP) and two repeated measures (ELECTRODE; LATENCY WINDOW). A Greenhouse-Geisser correction for sphericity was applied to all repeated measures. When ANOVAs showed significant main effects, Tukey HSD tests were used for post hoc comparisons. Pearson correlation coefficients were used to measure the relationships between demographic data, RT and ERP characteristics. Since there were multiple analyses, correlations were considered significant at $p < 0.01$. All results are reported as mean \pm standard deviation.

3. Results

3.1 Subject characteristics

Demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. No between-group difference was found for age or education level. However, a significant difference was found for body mass index (BMI) where OSAS patients showed a higher BMI than control subjects. Significant group differences were also observed on all respiratory variables. OSAS patients showed higher scores than control subjects on the ESS which represents higher daytime drowsiness in OSAS patients than in control subjects. All control subjects had an ESS score lower than 10, which is generally considered as normal (Johns, 1991), whereas nine OSAS patients had a score higher than 10. No significant correlation was found between age and clinical characteristics.

3.2 Behavioural results

RTs could not be analyzed in two subjects (one control and one OSAS subjects) due to technical problems. Figure 1 shows RT in OSAS and control groups for short and long tones and for standard and deviant stimuli. A STIMULUS effect was found for RT ($F_{1, 20} = 82.79$, $p < 0.0001$) characterized by shorter RT for standard than for deviant stimuli. A DURATION effect was also

observed ($F_{1, 20} = 29.80$, $p < 0.0001$) where subjects had longer RT for long tones in comparison with short ones. No between-group difference was found for the number of errors, the number of omissions and RT.

3.3 Event-related potentials

Figure 2 shows average ERP waveforms for deviant stimuli in all individual subjects and Figure 3 presents the grand-average waveforms for standard (a) and deviant (b) stimuli in OSAS and control groups separately. The deviant minus standard waveform is also presented (c). A clear N1 was observed for each subject for frontal, fronto-central and central electrodes following standard and deviant stimuli. A large P300 was also elicited in both groups for standard stimuli. Standard from deviant stimulus subtraction highlighted a MMN and a RON in frontal and central regions and a P3a which can be observed in all electrodes, but more prominent in anterior regions. No correlation was found between demographic data (including BMI), respiratory variables, RT and ERP characteristics, except a significant relationship between the behavioural distraction effect for long tones and the sleep efficacy in patients with OSAS ($r = -0.74$, $p < 0.01$) where higher sleep efficiency is related to a lower distraction effect.

3.3.1 Components observed following standard stimuli

Patients with OSAS showed a large and sustained P300 wave which starts at 300 ms and continues until 700 ms (see Figure 3a). A different dynamic was observed in control subjects, where the P300 wave was sharper and returned to the baseline level earlier than what was observed in patients with OSAS. A significant GROUP by WINDOW by ELECTRODE interaction was observed for P300 amplitude ($F_{4, 88} = 5.37$, $p < 0.01$, $\epsilon = 0.51$). Planned comparisons showed significant GROUP by WINDOW interactions for Fz, FCz, Cz and Pz ($p < 0.01$ in all cases) and patients with OSAS had a higher P300 amplitude than control subjects in the 500–700 ms window (significant group difference for Pz, $p = 0.03$, and trends for Fz and Cz, all p -values ≤ 0.09), but not in the 300–500 ms window. A GROUP difference was also observed for P300 latency ($F_{1, 22} = 6.07$, $p < 0.05$): control subjects had earlier P300 maximal peak amplitude than patients with OSAS.

No between-group difference was observed for N1 amplitude and latency.

3.3.2 Components resulting from the deviant minus standard subtraction

3.3.2.1 MMN

MMN showed a similar dynamic in OSAS and in control subjects (see Figure 3c) and this observation was confirmed by statistical analysis where no significant group difference was found for MMN amplitude or latency.

3.3.2.2 P3a

A significant group difference was observed for P3a amplitude where the control group showed higher amplitude than did the OSAS group ($F_{1, 22} = 4.47, p < 0.05$). In addition to the reduced amplitude, patients with OSAS tended to have a prolonged P3a latency in comparison with control subjects ($F_{1, 22} = 4.03, p = 0.057$) as we can observed in Figure 3c.

3.3.2.3 RON

No group difference was observed for RON amplitude. Since nearly no RON component was observed in OSAS patients, peak analysis was difficult to perform in this group. We therefore decided to make window analyses where mean amplitude was computed in specific latency ranges (early window: 420–499 ms; late window: 500–579 ms). Again, no group difference in mean amplitude was found for early and late RON windows. No group difference was found for RON latency.

4. Discussion

The aim of the present study was to measure ERP components reflecting automatic stimulus detection, involuntary and volitional attentional processes in order to clarify cognitive deficits in OSAS patients. The major finding is that abnormalities in P300 and P3a components were found in patients with OSAS, whereas no anomalies were observed for earlier ERP components.

4.1 Event-related potentials

Following standard stimulus presentation, a wide and prolonged P300 was observed in patients with OSAS in comparison with control subjects. A delayed latency of P300 has already been reported in previous studies (Kotterba et al., 1998; Sangal and Sangal, 1997; Rumbach et al., 1991). In these studies, P300 was measured only on deviant stimuli and thus, represents the stimulus classification speed when an infrequent stimulus occurred. However, in the present study, the prolonged P300 latency found for standard stimuli in OSAS reflects a delay in the processing of habitual and repetitive target stimuli. The increased P300 amplitude found in OSAS patients in the 500–700 ms latency window is explained by the fact that P300 rapidly returned to the baseline level after the maximal peak amplitude, whereas, in OSAS patients, the P300 component remained at high amplitude for an extended period of time. Overall, these results suggest that patients with OSAS allowed sufficient attentional resources to treat target stimuli, but these attentional resources are delayed and persisted longer than in control subjects.

When an unexpected tone deviance occurs, OSAS patients showed a reduction in the amplitude of the P3a component. This component reflects the specific orientation of attention toward the deviant stimulus and its reduction in OSAS most likely results from decreased attentional resources allocated to analyze the unexpected tones. The change in P3a amplitude and the trend observed in the prolongation of the P3a latency may be explained by an alteration in P3a generators. Several studies using intracranial recordings, magnetoencephalography, analysis of scalp current density and functional neuroimaging, investigated the P3a sources. Strong prefrontal generators have been observed (Bledowski et al., 2004), but the hippocampus, cingulate, auditory and parietal cortices seem to contribute to the P3a production (Alho et al., 1986; Halgren et al., 1995, 1998; Yago et al., 2003). Brain imaging studies performed in OSAS patients showed a functional disturbance of the lateral prefrontal cortex (Thomas et al., 2005), and a loss of gray matter in various brain regions including the frontal regions (Macey et al., 2002). In parallel, neuropsychological studies showed cognitive deficits in OSAS patients that are probably due to frontal lobe dysfunction (see Beebe and Gozal, 2002, for review). Therefore, our results are in agreement with those of neuropsychological and of brain imaging studies and suggest that patients with OSAS have deficits that may be related to a frontal lobe dysfunction.

4.2 The role of hypoxemia, sleep fragmentation and daytime sleepiness

There are major controversies regarding the role of recurrent nocturnal hypoxemia, sleep fragmentation and vigilance fluctuation in cognitive deficits of OSAS patients. Most researchers currently believe that both transient nocturnal hypoxemia and sleep disruption contribute to cognitive deficits seen in OSAS patients (Beebe and Gozal, 2002). Prefrontal cortex seems to be particularly sensitive to sleep deprivation (Drummond and Brown, 2001; Durmer and Dinges, 2005) and possibly to recurrent hypoxemia. According to a recent model suggested by Beebe and Gozal (2002) and previous neuropsychological studies (Bedard et al., 1991; Naegele et al., 1995, 1998), an alteration in the prefrontal cortex functioning may be responsible for almost all cognitive deficits observed in OSAS. In the present study, patients presented a high number of respiratory events without being severely hypoxemic and they showed ERP abnormalities. P300 and P3a are known to be affected by sleep deprivation (Morriset et al., 1992; Salmi et al., 2005) and especially in the frontal region (Gosselin et al., 2005), while MMN seems to be resistant to sleep deprivation (Salmi et al., 2005). Therefore, our results are congruent with those observed following total sleep deprivation, but more studies will be needed to further assess the specific role of hypoxemia on impaired ERP components.

Previous studies found attenuated P300 amplitude in the frontal regions during sleep onset, whereas no amplitude reduction was showed in the parietal region (Bastuji et al., 1995; Cote et al., 2002). In the present study, no reduction in P300 amplitude was found in patients with OSAS, no sleep period was observed on the EEG and no group difference was found in the number of omissions which can reflect transient sleep periods. Moreover, only trials with correct response were considered for ERP analyses. Therefore, the reduction of P3a amplitude in the frontal regions cannot be attributed to transient sleep onset in our OSAS patients. However, we cannot exclude that sleepiness might have played a role in the ERP abnormalities in the OSAS group.

4.3 Pre-attentional versus attentional deficits

Voluntary attentional switching is considered as a late information processing stage and it is influenced by early sensory or automatic processing. Auditory discrimination tasks require that tone characteristics, such as intensity, duration and frequency, be correctly perceived and actively maintained in short-term memory in order to further detect acoustic changes. In the present study, all subjects had a normal auditory examination. Moreover, early and automatic detection of

deviance in auditory characteristics, which occurs approximately between 100 and 200 ms following the stimulus presentation, was preserved in OSAS patients, since normal amplitudes and latencies were observed for N1 and MMN. Although these components are known to have a few frontal generators, most of them are found in the auditory temporal cortex (see Alho, 1995 and Escera et al., 2000 for review). Anomalies observed in OSAS patients began at approximately 300 ms, when attentional functions associated to prefrontal cortex are highly involved in the processing of auditory events. We can therefore conclude that only attentional processes are affected in OSAS, whereas automatic detection processing is adequate.

No statistically significant group difference was found for the RON, which may reflect the reorientation of attention to the principal task as suggested by Schröger and Wolff (1998); even though this component was nearly absent in OSAS patients. High inter-subject variability in the RON amplitude and latency may be responsible for the lack of a significant group difference.

4.4 Behavioural performance and information processing speed

When an unexpected, novel or salient sound is introduced in a sequence of repetitive tones, this sound takes high priority in brain information processing. Attention to the ongoing task is suspended in order to investigate the significance of this deviant sound. Behaviourally, a prolongation of RT is then expected following this sound. According to these premises, an attentional switching effect was observed in controls as well as in OSAS patients, characterized by longer RT for deviant than for standard stimuli. However, the RT and the number of correct responses did not allow us to distinguish the two groups. This absence of difference in RT may in part be explained by the design of the task. In fact, most subjects responded after the offset of the 400 ms tone, rather than after the offset of the short tone. In the present study, this strategy increases RT in both OSAS and control subjects. In patients with OSAS, important attentional resources were allocated to stimulus classification, which was reflected by P300 amplitude, and this may explain the normal RT observed in these patients during the task.

Acknowledgements

This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant to J.M. and studentship to N.G.), by the Fonds pour la Recherche en Santé du Québec (studentship to N.G.), and by ANTADIR (studentship to S.M.). J.M. holds currently a Canadian Government Chair on Sleep Disorders. The authors are grateful to Jean Paquet, PhD, for helping with statistics. The authors also thank Mireille Charron, Benoît Adam and Maryse Parenteau for their technical assistance.

References

Afifi L, Guilleminault C, Colrain IM. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136:221–34.

Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear* 1995; 16:38–51.

Alho K, Paavilainen P, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R. Separability associated with auditory stimulus processing. *Psychophysiology* 1986; 23:613–23.

American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendation for syndrome definition and measurement technique in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667–689.

American Sleep Disorders Association, EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 5:173–184.

Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauder MR, Masson WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:485–95.

Bastuji H, Garcia-Larrea L, Franc C, Mauguiere F. Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12:155–67.

Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13:950–64.

Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11:1–16.

Bledowski C, Prvulovic D, Hoechstetter K, Scherg M, Wibrall M, Goebel R, Linden DEJ. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: A combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2004;24: 9353–60.

Cote KA, De Lugt DR, Campbell KB. Changes in the scalp topography of event-related potentials and behavioural responses during the sleep onset period. *Psychophysiology* 2002; 39:29–37.

Drummond SP, Brown GG. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:S68–73.

Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005; 25:117–29.

Electrode Position Committee: American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8:200–202.

Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I. Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol* 2000; 5:151–66.

Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61:87–92.

Gosselin A, De Koninck J, Campbell KB. Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:211–22.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liegeois C, Chauvel P, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94:191–220.

Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106:156–64.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540–5.

Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G, et al. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J Neurol Sci* 1998; 159:45–50.

Kramer AF, Strayer DL. Assessing the development of automatic processing: an application of dual-task and event-related brain potential methodologies. *Biol Psychol* 1988; 26:231–67.

Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977; 197:792–5.

Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1382–7.

Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Plante J, Deschaux C, Levy P. Most obstructive sleep apnea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J* 2005; 25:75–80.

McCarthy G, Donchin E. A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981; 211:77–80.

Morris Am, So Y, Lee KA, Lash AA, Becker CE. The P300 event-related potential. The effects of sleep deprivation. *J Occup Med* 1992; 34: 1143–52.

Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987; 24:375–425.

Näätänen R, Paavileinen P, Tiitinen H, Jiang D, Alho K. Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology* 1993;30:436–50.

Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Perret JE, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18:43–52.

Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998; 21:392–7.

Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9:456–79.

Polich J. Attention, probability, and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63:251–9.

Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.

Rouleau I, Decary A, Chicoine AJ, Montplaisir J. Procedural skill learning in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2002; 25:401–11.

Rumbach L, Krieger J, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80:454–7.

Salmi J, Huotilainen M, Pakarinen S, Siren T, Alho K, Aronen ET. Does sleep quality affect involuntary attention switching system? *Neurosci Lett* 2005; 390:150–5.

Salorio CF, White DA, Piccirillo J, Duntley SP, Uhles ML. Learning, memory, and executive control in individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24:93–100.

Sangal RB, Sangal JM. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. *Clin Electroencephalogr* 1997; 28:16–25.

Schröger E, Wolff C. Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm. *Cogn Brain Res* 1998; 7:71–87.

Squires KC, Donchin E, Hering RI, McCarthy G. On the influence of task relevance and stimulus probability on event related-potential components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42:1–14.

Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 98:2226–34.

Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep* 2004; 27:685–93.

Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VL. Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74:297–311.

Wickens C, Kramer A, Vanasse L, Donchin E. Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science* 1983; 221:1080–2.

Yago E, Excerpta C, Alho K, Giard MH, Serra-Grabulosa JM. Spatiotemporal dynamics of the auditory novelty-P3 event-related brain potential. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16:383–90.

Young T, Peppard PE, Bottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217–39.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of OSAS patients and control subjects

Variables	OSAS patients	Control subjects	t-value (df = 22)	
	<i>n</i> = 12 (9m; 3w)	<i>n</i> = 12 (11m; 1w)		<i>p</i>
Age (yr)	47.9 ± 13.7	44.4 ± 9.5	na	na
Education (yr)	12.5 ± 3.3	14.1 ± 2.8	0.62	ns
BMI (kg/m ²)	31.0 ± 5.8	23.1 ± 2.3	4.2	ns
ESS (score)	15.1 ± 6.7	5.6 ± 2.9	4.5	0.01
Mean O ₂ saturation (%)	92.5 ± 4.5	96.8 ± 0.8	-3.3	0.05
Time spent with O ₂ < 90% (min)	96.5 ± 120.3	0.0 ± 0.0	2.8	0.05
AHI (no./hr)	51.2 ± 23.9	1.2 ± 1.4	7.2	0.001
Obstructive apnea index (no./hr)	31.3 ± 17.0	0.6 ± 1.0	6.2	0.001

na, non applicable.

ns, non significant.

Figure 1. Mean reaction time following standard and deviant stimuli for long (a) and short (b) tones in OSAS patients (black line) and control subjects (grey line)

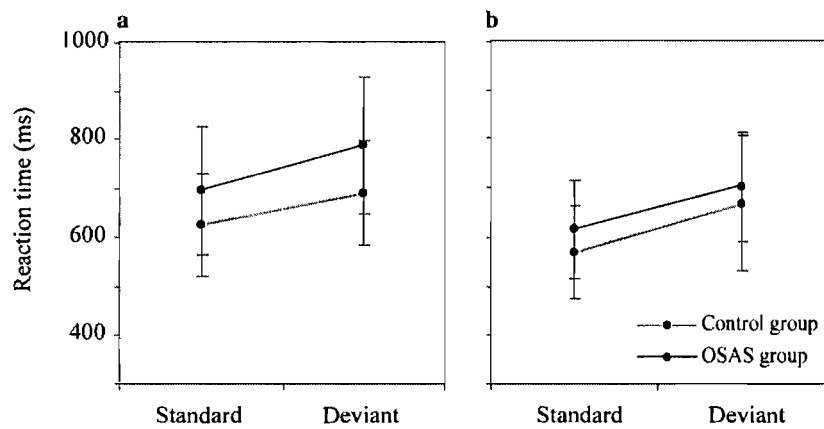


Figure 2. Average ERP waveforms on FCz for deviant stimuli for all individual subjects

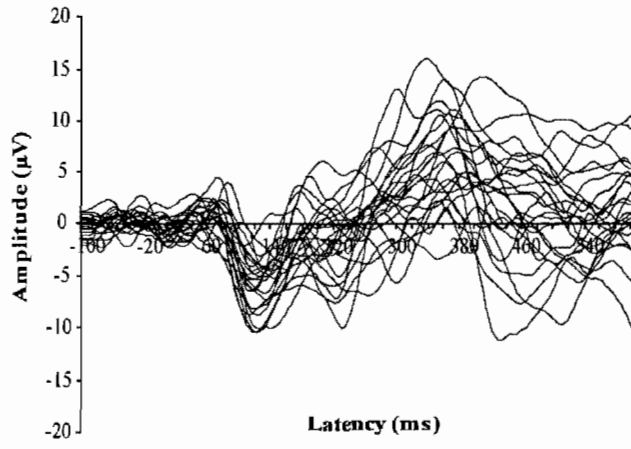
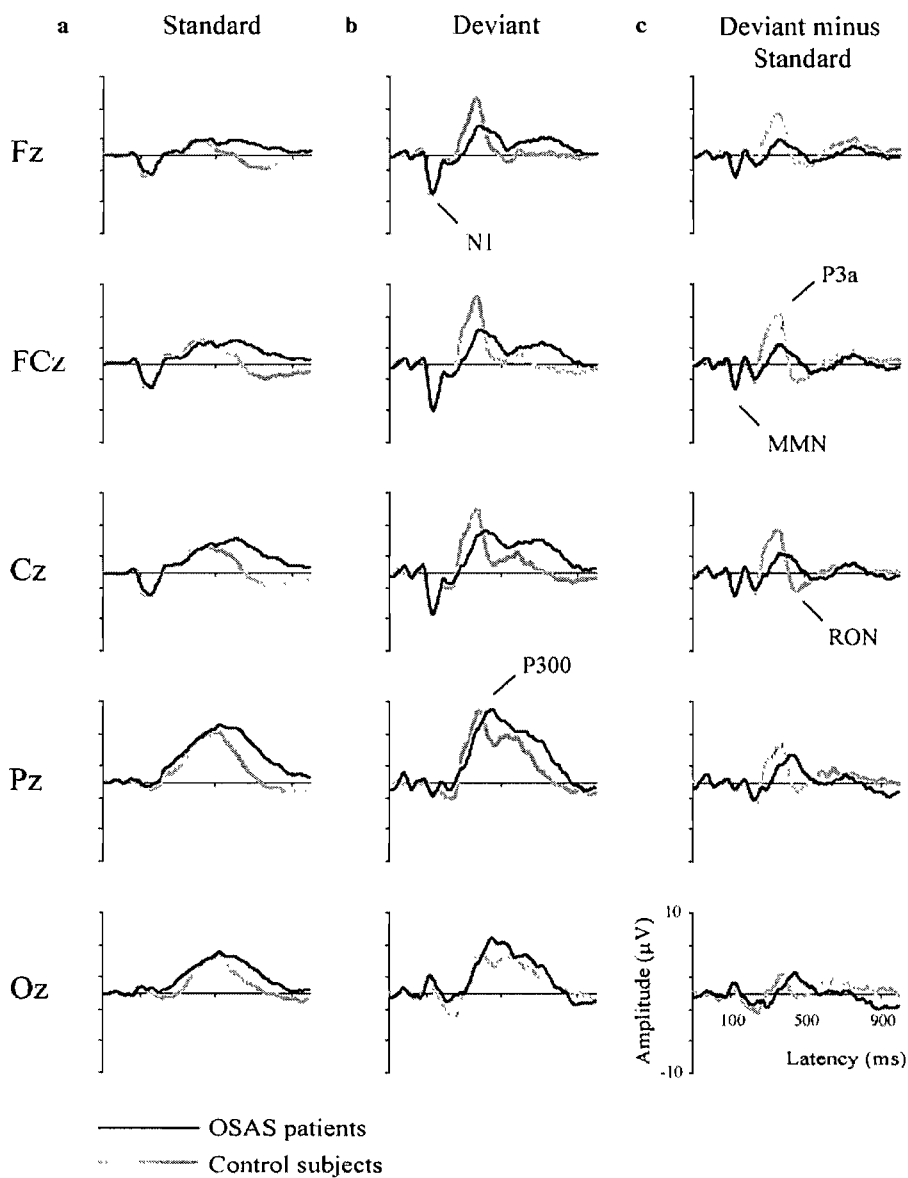


Figure 3. Grand-average ERP waveforms in OSAS patients (dark line) and control subjects (grey line) for standard stimuli (a), deviant stimuli (b) and deviant minus standard subtraction (c)



6. DISCUSSION

6.1 Interaction entre le SAOS et le vieillissement

Le SAOS est très fréquent chez les gens âgés. L'instabilité du sommeil de ceux-ci pourrait provoquer une respiration périodique de type Cheyne-Stokes⁷ et les prédisposer à des troubles respiratoires liés au sommeil (Planchard et coll. 2003; Ware et coll. 2000). Par contre, le SAOS demeure sous diagnostiqué et rarement traité au sein de la population âgée. Une des raisons de cette pauvre reconnaissance pourrait être dans la différence entre le tableau clinique des patients avec un SAOS d'âge moyen et ceux plus âgés. Par exemple, les personnes d'âge moyen consultent majoritairement pour du ronflement et de la somnolence diurne (Shepertycky et coll. 2004), tandis que, les personnes âgées se plaignent plutôt d'insomnie (Foley et coll. 1995) et de somnolence diurne (Schmitt et coll. 1996).

Plusieurs caractéristiques liées au vieillissement ressemblent aux symptômes du SAOS, c'est-à-dire ronflement, somnolence diurne excessive, hypertension, troubles cardiovasculaires, troubles cognitifs, nycturie (pour une recension, voir Ancoli-Israel et Coy, 1994) et insomnie (pour une recension, voir Wolkove et coll. 2007). Ainsi, la plainte d'un sommeil non-récupérateur et les déficits cognitifs observés chez les personnes âgées pourraient être, à tort, associés à un tableau d'insomnie ou à l'effet normal du vieillissement, et ce, sans que l'on s'interroge sur la possible présence du SAOS. D'ailleurs, l'insomnie n'est pas considérée comme un symptôme commun du SAOS. Selon Shepertycky et ses collaborateurs (2005), 17 % des femmes d'âge moyen se plaignant d'insomnie sont en fait atteintes du SAOS. Enfin, plusieurs questions émergent de cette similarité clinique entre le SAOS et le vieillissement : Est-ce que les facteurs de risque du SAOS peuvent se manifester différemment selon les âges? Est-ce que les caractéristiques liées au vieillissement peuvent s'aggraver consécutivement aux apnées / hypopnées? Est-ce que le vieillissement peut masquer les symptômes nécessaires au diagnostic du SAOS? Est-ce qu'un SAOS diagnostiqué chez le sujet plus âgé représente une entité précise et distincte du SAOS chez le sujet d'âge moyen?

⁷ La respiration périodique de type Cheyne-Stokes est une respiration d'amplitude et de fréquence variable caractérisée par l'alternance de périodes d'apnées ou d'hypopnées et d'hyperpnées prolongées durant lesquelles la ventilation croît et décroît progressivement. Elle accompagne souvent les apnées centrales du sommeil.

Notre hypothèse de départ concernait la possibilité que la présence du SAOS chez les personnes âgées entraîne des répercussions plus négatives que chez les patients plus jeunes et le groupe témoin (jeunes et âgés). Nous avons émis l'hypothèse que les patients plus âgés avec un SAOS seraient plus affectés sur les mesures cognitives et électrophysiologiques que les patients plus jeunes avec un SAOS ou les sujets témoins (jeunes et âgés). Une batterie neuropsychologique a été administrée afin de mesurer l'impact du SAOS sur quatre domaines cognitifs : 1) attention, 2) mémoire à court terme et fonctions exécutives, 3) mémoire épisodique et 4) mémoire procédurale. Aussi, une analyse quantifiée de l'EEG a été effectuée à l'éveil le matin, dans le but de documenter la présence ou l'absence de ralentissement cérébral chez des patients avec un SAOS. Enfin, des études complémentaires utilisant les potentiels évoqués cognitifs ont été réalisées afin d'analyser plus finement les capacités de l'attention de ces patients.

6.2 Rappel des principaux résultats

6.2.1 Neuropsychologie

Le premier article de cette thèse avait comme objectif de comparer les performances cognitives des patients avec un SAOS (jeunes versus âgés) à celles des sujets témoins (jeunes versus âgés). Contrairement à notre hypothèse de départ, aucune interaction n'a été observée entre le vieillissement et le SAOS. Toutefois, des effets du SAOS et du vieillissement ont été observés. D'une part, les patients avec un SAOS ont montré une baisse de l'attention soutenue (temps de réaction et omissions au FCRTT), une baisse des capacités de la mémoire épisodique (rappel immédiat et reconnaissance de l'histoire B du Wechsler-mémoire) et une difficulté lors de l'apprentissage initial d'une tâche de mémoire procédurale (essai 1 du Mirror Tracing Test) en comparaison au groupe témoin. D'autre part, les personnes âgées ont démontré une atteinte de l'attention soutenue (temps de réaction et omissions au FCRTT et le temps d'exécution du tracé A du Trail Making Test), des fonctions exécutives (empan indirect de la WAIS-III, Brown-Peterson, tracé B du Trail Making Test et erreurs au Wisconsin), des capacités de la mémoire épisodique (liste B du RAVLT, rappel immédiat de l'histoire B et seconde lecture de l'histoire B et rappel différé des histoires A et B du Wechsler-mémoire) et dans l'apprentissage initial d'une tâche procédurale (essais 1, 2 et 3 du Mirror Tracing Test). L'attention soutenue, la mémoire épisodique et l'apprentissage initial d'une tâche procédurale apparaissent donc touchés et par le SAOS et par le vieillissement individuellement, tandis que, certaines fonctions exécutives et les capacités de la mémoire épisodique verbale sous forme d'apprentissage d'une liste de mots (matériel non structuré : RAVLT) ou d'un rappel d'une histoire logique simple (matériel structuré : histoire A du Wechsler-mémoire) seraient plutôt diminuées par le vieillissement que par le SAOS. Les analyses

de corrélations, bien que calculées sur de petits groupes, ont révélé que les patients plus jeunes avec un SAOS seraient plus sensibles à l'hypoxémie nocturne répétée (corrélations entre le temps de réaction moyen et omissions au FCRTT et le temps passé avec une saturation en oxygène sous 90 %) et à la fragmentation du sommeil (corrélation entre l'ESS et le tracé A du Trail Making Test) que les patients plus âgés. Il semblerait même que leurs capacités cognitives soient diminuées par une baisse de ressources d'attention. À cet effet, des corrélations ont été obtenues entre : 1) le temps de réaction et les omissions au FCRTT et le tracé B du Trail Making Test, 2) les omissions au FCRTT et le Brown-Peterson et 3) les omissions au FCRTT et le rappel immédiat de l'histoire du Wechsler-mémoire. Aucun lien n'a été obtenu au sein du groupe de patients plus âgés avec un SAOS entre les variables de sommeil et de neuropsychologie.

6.2.2 Électrophysiologie

6.2.2.1 Analyse quantifiée de l'EEG

Le second article avait comme but de comparer les ressources de l'attention soutenue et les activités EEG des patients avec un SAOS (jeunes versus âgés) avec celles du groupe témoin (jeunes versus âgés). Contrairement à notre hypothèse de départ, aucune interaction n'a été démontrée entre les groupes (comme c'était le cas pour notre étude de neuropsychologie : premier article). Cependant, des effets du SAOS et du vieillissement ont été montrés pour l'attention soutenue, c'est-à-dire que les patients avec un SAOS (par rapport au groupe témoin) et les personnes âgées des deux groupes (par rapport aux personnes jeunes des deux groupes) ont présenté un temps de réaction prolongé et un plus grand nombre d'omissions au FCRTT. Concernant les activités EEG, seuls des effets du SAOS ont été trouvés. Les résultats ont indiqué un ralentissement cérébral diffus chez les patients avec un SAOS : cortex frontal, pariétal, central, temporal et occipital. Aucun lien n'a été obtenu entre les activités EEG et les variables du FCRTT ou les variables d'obésité (circonférence du cou ou IMC).

6.2.2.2 Potentiels évoqués cognitifs

Les articles de potentiels évoqués cognitifs ont permis d'analyser plus finement les capacités de l'attention des patients avec un SAOS en comparaison de celles du groupe témoin. Seules des comparaisons de groupe ont été effectuées; la taille d'échantillon ne permettant pas des analyses par sous-groupe d'âge. L'évaluation des capacités de préattention (MMN, P3a), d'attention (P300) ou de réorientation (RON) par les potentiels évoqués cognitifs permettait une mesure du fonctionnement cérébral « in vivo » et complémentaire aux tests neuropsychologiques. Les réponses aux divers tests neuropsychologiques représentent l'étape finale du traitement cognitif;

les potentiels évoqués cognitifs permettent de fragmenter et de mesurer les différentes étapes de ce traitement (évaluation du stimulus et sélection de la réponse).

Dans le troisième article, les résultats des patients avec un SAOS ont indiqué une baisse de l'amplitude de la P3a pour les sons de 1250 Hz et de 1000 Hz, sans modification de sa latence. Ceux-ci ont donc montré une atteinte spécifique des capacités de transfert de l'attention (P3a). Dans le quatrième article, les résultats ont montré une prolongation et une amplitude soutenue de la P300 pour les sons standards de 1000 Hz et une amplitude abaissée de la P3a chez les patients avec un SAOS en comparaison au groupe témoin. Les capacités de préattention (P3a) et d'attention (P300) sembleraient donc atteintes chez ces patients, sans perturbation des composantes apparaissant plus précocement (MMN) ou plus tardivement (RON).

6.3 Hypothèses proposées pour expliquer l'absence d'interaction entre le SAOS et le vieillissement

Au départ, il était attendu que le vieillissement aurait un impact direct sur le SAOS, c'est-à-dire que le vieillissement exacerberait les déficits cognitifs observés dans le SAOS. Ainsi, il était attendu que des interactions seraient présentes entre les différentes variables étudiées, avec des analyses de contrastes montrant que les patients âgés avec un SAOS seraient plus affectés que les patients plus jeunes avec un SAOS ou que les sujets âgés en santé. Or, l'ensemble des résultats nous a plutôt démontré que les patients avec un SAOS sont plus atteints sur le plan cognitif que les personnes en santé, et ce, peu importe leur âge. Diverses hypothèses sont proposées ci-dessous dans le but d'expliquer nos résultats.

6.3.1 Première hypothèse : Le vieillissement a un effet indirect sur le SAOS

La première hypothèse explicative propose que les effets du SAOS et du vieillissement s'additionnent (sans toutefois interagir) compte tenu du fait que les patients plus âgés avec un SAOS ont présenté des performances cognitives plus basses que les patients plus jeunes avec un SAOS (données descriptives). On ne peut cependant exclure la possibilité d'une interaction qui aurait été masquée par les contraintes du protocole expérimental. Le vieillissement pourrait aggraver les atteintes cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques et l'athérosclérose. Ces variables sont en effet connues comme augmentant avec le vieillissement et pourraient contribuer à détériorer la condition des patients âgés avec un SAOS. Cependant, ces variables ont été contrôlées dans nos études, ce qui pourrait expliquer l'absence d'interaction entre le vieillissement et le SAOS.

6.3.2 Deuxième hypothèse : L'absence d'interaction est due à un phénomène d'habituation ou de compensation cérébrale

La seconde hypothèse explicative propose plutôt qu'un phénomène d'habituation puisse expliquer l'absence d'interaction entre les variables. Il est possible que les personnes âgées avec un SAOS aient été exposées graduellement, et possiblement depuis plus longtemps, aux effets négatifs de la fragmentation du sommeil ou de l'hypoxémie nocturne répétée, leur permettant ainsi de développer de mécanismes de compensation parallèlement au développement des événements respiratoires. Cette hypothèse est supportée par les travaux de Bonnet (pour une recension, voir Bonnet et Arand, 1989; Bonnet et Rosa, 1987) montrant que les personnes âgées en santé sont moins vulnérables aux effets aigus de la privation du sommeil que les personnes jeunes en santé. De même, selon Bixler et ses collaborateurs (2005), les patients plus âgés avec un SAOS seraient moins sensibles à l'hypoxémie nocturne répétée que les patients plus jeunes. Cette hypothèse expliquerait alors la présence de corrélations entre les variables de fragmentation du sommeil, d'hypoxémie nocturne répétée et de neuropsychologie chez nos patients plus jeunes et non pas chez nos patients plus âgés.

Il est possible, d'un point de vue neurobiologique, que cet équilibre cérébral puisse s'exprimer par un phénomène de compensation cérébrale permettant aux personnes âgées en santé à mieux gérer les effets négatifs du vieillissement (Scarmeas et coll. 2003; pour une recension, voir Stern, 2002). Un tel phénomène nécessite la mobilisation de populations neuronales différentes de celles utilisées par les sujets plus jeunes. La compensation cérébrale s'exprimerait par une réserve cognitive élevée, c'est-à-dire, un Q.I. élevé, un niveau de scolarité élevé et des expériences de vie riches sur le plan cognitif. La compensation cérébrale atténuerait les effets nuisibles du vieillissement (Scarmeas et coll. 2003; Stern et coll. 2002). Des études récentes ont suggéré que chez les personnes âgées en santé, la compensation cérébrale s'exprimerait par une réduction de l'asymétrie cérébrale (pour une recension, voir Cabeza, 2002; Cabeza et coll. 2002) ou par une redistribution spatiale des diverses composantes des potentiels évoqués cognitifs (Fabiani et Friedman, 1995). À cet effet, le maintien de la P300 dans un laps de temps de 300 à 700 ms observé dans notre étude (quatrième article), est peut-être un reflet d'une certaine compensation cérébrale. Récemment, une étude en imagerie cérébrale a mesuré l'effet du vieillissement sur les déficits cognitifs des patients avec un SAOS (Ayalon et coll. 2006). Leurs résultats ont montré que des patients avec un SAOS avaient une capacité de mémoire verbale intacte associée à une augmentation d'activation cérébrale (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), tout comme pour les personnes âgées du groupe témoin (Ayalon et coll. 2006). Un autre groupe de

recherche a aussi évoqué l'hypothèse de la compensation cérébrale pour expliquer le maintien des capacités de l'attention de patients d'intelligence élevée avec un SAOS en comparaison aux patients d'intelligence moins élevée ou au groupe témoin (Alchanatis et coll. 2005). Ainsi, certains patients avec un SAOS seraient à même d'utiliser des ressources cérébrales additionnelles afin de maintenir intacte leur performance et de compenser pour les effets de l'hypoxémie nocturne répétée ou de la fragmentation du sommeil associés au SAOS.

Nos résultats suggèrent, pour l'ensemble de notre cohorte de patients, que l'absence d'interaction entre les variables refléterait un phénomène de compensation cérébrale et de réserve cognitive élevée chez nos patients plus âgés avec un SAOS. La majorité de nos patients étaient de niveau universitaire, de statut socioéconomique élevé, engagés socialement (association, bénévolat), etc., ce qui expliquerait pourquoi ils parviennent à fonctionner de manière satisfaisante malgré une baisse dans certaines sphères cognitives (attention soutenue, mémoire à long terme et apprentissage initial d'une tâche procédurale). Il demeure que l'habileté à compenser pourrait être un signe caractéristique des syndromes d'apnées / hypopnées moins sévères (Redline et coll. 1997), comme c'est le cas chez nos patients dont l'index moyen d'événements respiratoires est de 15 à 30 par heure de sommeil.

6.3.3 Troisième hypothèse : Le SAOS est un trouble du sommeil lié à l'âge et non au vieillissement

En accord avec le modèle de Brody et Schneider (pour une recension, voir Brody et Schneider, 1986)⁸, nos résultats indiqueraient que le SAOS soit un trouble du sommeil lié à l'âge et non pas lié au vieillissement. En effet, nos résultats ont montré que les effets de l'hypoxémie nocturne répétée ou de la fragmentation du sommeil seraient plus prononcés avant l'âge de 50 ans (moyenne de groupe) et s'estomperaient par la suite. En regard de ce modèle et de nos résultats, le SAOS serait un trouble du sommeil lié à l'âge et non au vieillissement, avec un impact prépondérant chez les patients d'âge moyen. Ces observations suggèrent qu'il puisse y avoir plusieurs syndromes d'apnées / hypopnées du sommeil. Ainsi, le SAOS de l'adulte serait à distinguer de celui de l'adolescent, de l'enfant ou du sujet âgé.

⁸ Le modèle de Brody et Schneider (1986) analyse l'effet potentiel du vieillissement sur le développement des maladies. Selon les auteurs, la prévalence des symptômes d'une maladie peut soit augmenter durant un certain laps de temps et décliner ensuite (effet de l'âge) ou bien, la prévalence des symptômes négatifs peut se développer de façon exponentielle avec les années (effet du vieillissement).

De même, nos résultats sont partiellement en accord avec ceux obtenus épidémiologiques, démontrant que la prévalence des symptômes des troubles respiratoires liés au sommeil serait plus élevée avant 45 ans : somnolence diurne, ronflement et obésité (Young et coll. 1991 ; Bloom et coll. 1988; Lugaresi et Coccagna, 1980; Bixler et coll. 1979). Nos données descriptives indiquent que les patients plus jeunes avec un SAOS présentent un IMC et un pourcentage de ronflement (données non incluses) plus élevés que les patients plus âgés. Cependant, les résultats à l'ESS suggèrent que certains patients plus âgés soient plus somnolents que les patients plus jeunes.

6.3.4 Quatrième hypothèse: L'absence de relation entre le SAOS et l'âge est expliquée par un manque de sensibilité de nos outils à diagnostiquer les événements respiratoires

On ne peut exclure la possibilité que la relation SAOS / vieillissement, telle qu'investiguée dans nos études, puisse avoir été sous-évaluée par nos méthodes de mesure. Par exemple, nous avons utilisé une sangle moyennant l'ensemble des mouvements thoracoabdominaux, ce qui ne nous permet pas de définir clairement les événements respiratoires centraux. Apnées centrales et respirations périodiques sont d'ailleurs plus fréquentes chez les personnes âgées et sont souvent associées à des atteintes neurologiques. De plus, nous n'avons pas effectué de mesure de la pression œsophagienne; une mesure plus précise des phénomènes de haute résistance des voies respiratoires supérieures (désordre respiratoire caractérisé par la fermeture partielle des voies aériennes supérieures). Notre décision de ne pas inclure ces mesures plus invasives vient du fait qu'on ne voulait pas interférer avec le déroulement du sommeil.

6.4 Contribution d'une atteinte générale et d'une atteinte préférentielle du cortex préfrontal

Sur la base des évaluations neuropsychologiques, plusieurs groupes de recherche ont évoqué une atteinte frontale pour expliquer les déficits cognitifs des patients avec un SAOS (Beebe et Gozal, 2002; pour une recension, voir Décary et coll. 2000; Naegele et coll. 1995; Bédard et coll. 1991b). Nos résultats sont en accord avec cette hypothèse et montrent des atteintes fonctionnelles du cortex préfrontal. En effet, plusieurs patients ont montré des difficultés dans des épreuves sensibles au fonctionnement du cortex préfrontal, comme c'était le cas chez les personnes âgées en santé.

Par contre, nos études électrophysiologiques suggèrent qu'une atteinte cérébrale plus diffuse serait à l'origine des déficits cognitifs observés chez ces patients. L'étude de l'EEG quantifié montre un ralentissement au niveau de toutes les dérivations EEG étudiées et non seulement au niveau du cortex frontal. De même, les études des potentiels évoqués cognitifs démontrent une atteinte des mécanismes de l'attention qui relèvent de plusieurs régions cérébrales.

En effet, l'attention dépend d'un réseau neuronal complexe. Selon Mesulam (pour une recension, voir Mesulam, 1981), l'attention sollicite plusieurs régions cérébrales, formant ainsi un réseau d'attention. Son réseau se diviserait en trois sous-systèmes interconnectés : 1) un système d'attention de bas niveau, qui dépendrait du cortex pariétal et du système oculomoteur et permettrait l'orientation du regard; 2) un système d'alerte, qui dépendrait du cortex frontal droit, du cortex pariétal droit et du locus coeruleus et permettrait l'attention soutenue et 3) un système de contrôle exécutif, qui dépendrait du cortex frontal, du gyrus cingulaire antérieur, de l'aire motrice supplémentaire et d'une partie des ganglions de la base et permettrait ainsi le déroulement organisé des fonctions exécutives. L'ensemble de nos résultats suggère que les déficits cognitifs observés chez nos patients concerneraient plutôt le deuxième système d'attention. Les patients avec un SAOS ont montré une baisse de l'attention soutenue, telle que reflétée par la prolongation des temps de réaction et du nombre d'omissions au FCRTT en comparaison au groupe témoin. Cette baisse de l'attention expliquerait aussi la perturbation de certaines capacités mnésiques (nombre d'items rapporté au rappel immédiat de l'histoire B du Wechsler-mémoire) et exécutives (temps d'exécution du tracé B du Trail Making Test et nombre d'items rapporté au Brown-Peterson) des patients plus jeunes. Une altération du troisième système (qui opère en collaboration avec le système d'alerte) expliquerait également certains déficits cognitifs de nos patients. Ceux-ci ont montré une difficulté lors de l'apprentissage initial d'une tâche procédurale (Mirror Tracing Test), apprentissage qui requiert de l'attention soutenue, de la flexibilité mentale et une inhibition des distracteurs. Nous avons aussi observé une altération de la morphologie de la P3a et de la P300, deux composantes ayant des générateurs localisés dans le cortex frontal, le cortex pariétal et le cortex temporal. La P3a renseigne sur la capacité de traiter automatiquement un nouveau stimulus et la P300, sur le fonctionnement cognitif global. À cet effet, il aurait été intéressant de mesurer la force du lien entre la P300 et les mesures d'électroencéphalographie et de neuropsychologie afin de mieux documenter le rôle de l'attention dans les déficits cognitifs des patients avec un SAOS. Notre faible taille d'échantillon ne nous permettait pas de vérifier de telles relations.

Des travaux récents en imagerie cérébrale montrent également l'étendue des atteintes anatomiques et fonctionnelles du système nerveux central dans le SAOS. Macey et ses collaborateurs (2002) ont rapporté une diminution du volume de la matière grise dans diverses régions corticales et sous-corticales; par exemple, des atteintes unilatérales (cortex frontal et pariétal gauche et cervelet gauche) et des atteintes bilatérales (cortex frontal, aire de Broca, hippocampe et système limbique) par la technique de la résonance magnétique par tomographie. Ayalon et ses collaborateurs (2006) ont noté en imagerie fonctionnelle lors de l'exécution d'une

tâche d'apprentissage verbal, des atteintes unilatérales (cortex pariétal et temporal droit) et des atteintes bilatérales (cortex frontal, temporal, pariétal, noyaux gris centraux et cervelet) dans le SAOS. Une baisse de la fonction du métabolisme cérébral de la matière blanche, mesurée en résonance magnétique par spectroscopie, a également été observée dans le SAOS. Cette altération toucherait le cortex frontal (Alchanatis et coll. 2004) mais possiblement l'ensemble du cortex cérébral (Kamba et coll. 2001, 1997). Enfin, des études de débit sanguin cérébral réalisées en tomographie à simple émission de photons (SPECT) ont montré une hypoperfusion frontale bilatérale et une hypoperfusion pariétale localisée à l'hémisphère gauche (Ficker et coll. 1997). Dans une étude récente, nous avons aussi montré (Mazza et coll. 2006) des atteintes cérébrales diffuses dans le SAOS, c'est-à-dire, une hypoperfusion au niveau du cortex frontal et préfrontal droit, temporal droit, cingulaire gauche et du système limbique. En résumé, l'ensemble de ces résultats suggère que les difficultés cognitives du SAOS seraient secondaires à une atteinte de plusieurs régions cérébrales, dont plusieurs sont impliquées dans les processus de l'attention (pour une recension, voir Posner et Rothbart, 1998).

6.5 Contributions de l'hypoxémie nocturne répétée et de la fragmentation du sommeil

Il est difficile de préciser les rôles respectifs de l'hypoxémie nocturne répétée et de la fragmentation du sommeil dans la genèse des troubles cognitifs du SAOS. Nos résultats suggèrent que l'hypoxémie nocturne répétée et la fragmentation du sommeil seraient toutes deux responsables des troubles cognitifs de ces patients. Dans l'étude de neuropsychologie, des corrélations positives ont été trouvées entre le temps passé sous 90 % de saturation en oxygène et les variables du FCRTT chez les patients plus jeunes, sans aucune corrélation avec les variables de fragmentation du sommeil (IAH, microéveils). En revanche, l'analyse quantifiée de l'EEG a montré une corrélation significative entre les variables de fragmentation du sommeil (microéveils) et le ralentissement des activités cérébrales. Selon Beebe et Gozal (2002), l'hypoxémie nocturne répétée et la fragmentation du sommeil seraient toutes deux responsables du dysfonctionnement cognitif des patients avec un SAOS. Ces événements sont étroitement associés et il est pratiquement impossible de les évaluer séparément chez l'humain.

Bien que la condition du SAOS traduise une situation de fragmentation du sommeil (avec hypoxémie nocturne répétée) et non pas de privation du sommeil (la durée du sommeil des patients avec un SAOS demeure inchangée), il est intéressant de comparer nos résultats avec ceux obtenus dans des protocoles de privation du sommeil ou de transition de l'éveil vers le sommeil afin de mieux comprendre l'impact de la somnolence sur nos résultats.

Une des manières d'évaluer l'impact de la fragmentation du sommeil est l'étude des effets de la privation expérimentale du sommeil. Des études ont utilisé la technique de l'EEG quantifiée afin de mesurer l'impact du manque de sommeil sur le fonctionnement cérébral de sujets sains. Une augmentation de la puissance dans les bandes de fréquences thêta et delta a été observée au niveau des dérivations frontales et centrales durant la nuit de récupération (Münch et coll. 2004; Cajochen et coll. 1999). Aussi, une diminution dans les bandes de fréquences alpha et bêta dans les dérivations frontales, temporales et occipitales a été mesurée (Ferreira et coll. 2006). D'autres études portant sur des protocoles de la transition de l'éveil vers le sommeil ont noté une distribution plus diffuse de la puissance dans les bandes de fréquence alpha à travers tout le cortex (Hayashi et coll. 1989), de même qu'un déplacement de la fréquence alpha des régions postérieures vers les régions antérieures (Hasan et Broughton, 1994; Tanaka et coll. 1993). Une augmentation de la puissance dans les bandes de fréquences delta, thêta et alpha lent (de 7.7 Hz à 9.4 Hz) dans les dérivations frontales à l'éveil a aussi été mesurée (Morikawa et coll. 1994). Nos résultats montrent un ralentissement cérébral à travers tout le cortex et ressemblent à ceux obtenus chez ces sujets somnolents. Cependant, durant l'EEG d'éveil, il était demandé aux patients d'ouvrir et fermer les yeux périodiquement afin de les garder alertes. Ainsi, nous ne croyons pas que nos résultats traduisent un effet de somnolence, mais plutôt une perturbation du fonctionnement cérébral.

Enfin, on ne peut éliminer la possibilité que l'inertie de sommeil ait pu jouer un rôle lors de l'EEG d'éveil, puisque, les enregistrements ont été réalisés 30 minutes après le réveil. Il est connu que l'inertie de sommeil se dissipe chez la majorité des gens à l'intérieur d'une période de 30 minutes. Cependant, il est possible que la transition du sommeil vers l'éveil s'opère plus lentement chez les patients avec un SAOS comparativement aux sujets sains. Afin de vérifier un tel impact sur les activités cérébrales des patients avec un SAOS, il aurait fallu répéter les EEG en association avec chacun des FCRTT réalisés au cours de la journée (9 h 30, 11 h 30, 13 h 30, 15 h 30). Ainsi, on aurait pu mesurer directement l'effet de la perturbation du sommeil sur les capacités cognitives des patients avec un SAOS. Un tel design expérimental aurait par ailleurs perturbé la passation des tests neuropsychologiques, objet premier de ce programme de recherche.

6.6 Limite des études

6.6.1 Effet de cohortes et taille d'échantillon

Signalons que nos études sont des études de cohortes et non pas des études effectuées longitudinalement, ce qui limite la portée des conclusions. Il est aussi possible que le nombre de sujets ait été trop faible ou que nos sujets dits « âgés » aient été trop jeunes pour obtenir un effet plus marqué du vieillissement sur les déficits cognitifs associés au SAOS. Il est par ailleurs très difficile de recruter des sujets âgés exempts de toutes comorbidités et ne prenant aucune médication susceptible de perturber le sommeil ou le fonctionnement cognitif. De même, il est très difficile de recruter des patients avec un SAOS sans trouble cardiovasculaire, sans trouble psychiatrique ou autre trouble de sommeil associé. À cet effet, nous sommes conscients que nos résultats sont limités par un effet de cohorte et une faible puissance statistique.

6.6.2 Nature des tests neuropsychologiques

Une autre limite réside dans la nature des tests neuropsychologiques, c'est-à-dire, par leur durée. Les patients avec un SAOS semblent performer de façon normale lors de tests de courte durée c'est-à-dire de moins de 10 minutes, tandis que, la baisse de leur performance semble plutôt se manifester lors de tests de plus longue durée, c'est-à-dire de plus de 10 minutes. Dans ce contexte, le temps de réponse augmente, des omissions sont observées, des non-réponses et des réponses sans stimuli préalables sont observées (Chugh et Dingus, 2002; Weaver, 2001b). Dans notre première étude, les tests neuropsychologiques, c'est-à-dire le test des cloches, les tracés A et B du Trail Making Test, l'empan direct et indirect de la WAIS-III et le Brown-Peterson ont été bien réussis par nos patients. Les tests de plus longue durée comme le FCRTT, les histoires logiques du Wechsler-mémoire, le Mirror Tracing Test, ont révélé des déficits cognitifs chez nos patients en comparaison au groupe témoin. En revanche, certains tests de longue durée ont été bien réussis par nos patients, dont le Wisconsin et le RAVLT. Lors du Wisconsin, l'attention du patient est stimulée par l'expérimentateur, car sa réponse sera évaluée par celui-ci (correcte ou incorrecte). Un renforcement est donc effectué régulièrement. Pour le RAVLT, les mots à répéter sont lus et relus cinq fois par l'expérimentateur, ce qui permet au patient de garder en tête la consigne demandée et l'amener à contrer ses déficits. Précisons que les procédures d'administration standardisée d'épreuves classiques utilisées en neuropsychologie (et dans nos articles) encadrent et structurent les performances, ce qui permet au patient de compenser certains déficits cognitifs qui seraient autrement apparents dans sa vie de tous les jours.

Enfin, il se pourrait également qu'un effet de fatigue ait été ressenti par les participants, car les tests cognitifs étaient nombreux et répartis sur une journée complète.

6.7 Nouvelles avenues de recherche

6.7.1 Recours à des techniques complémentaires dans l'évaluation des déficits cognitifs associés au SAOS

Le recours à des techniques complémentaires à l'EEG et à la neuropsychologie permettrait de mieux comprendre le fonctionnement cérébral des patients avec un SAOS. La magnéto-électroencéphalographie (MEG) permettrait d'obtenir plus d'informations sur la localisation des structures impliquées dans celui-ci. De même, l'imagerie cérébrale fonctionnelle réalisée de concert avec l'analyse spectrale de l'EEG, la polysomnographie, les potentiels évoqués cognitifs ou la neuropsychologie permettrait de mieux comprendre la nature des déficits cognitifs associés au SAOS.

6.7.2 Stimuler la plasticité cérébrale des patients avec un SAOS

Le vieillissement est intimement lié à des modifications cognitives, telles que la baisse de certaines composantes de l'attention ou de la mémoire. Bien que nous ne connaissions pas les mécanismes responsables de ces altérations, il serait intéressant d'étudier les effets d'un programme enrichi d'activités, comme le sport, la lecture et les activités créatives qui stimulent le cerveau et facilitent la plasticité neuronale, sur le fonctionnement cognitif des patients âgés avec un SAOS.

CONCLUSION

Nos résultats confirment que le SAOS entraîne des troubles cognitifs et que ces troubles sont plus marqués chez le sujet âgé. Nous avons noté un effet additif de l'âge et du SAOS sur le dysfonctionnement cognitif sans interaction significative entre les deux processus. Nous pensons que l'absence d'interaction entre les groupes serait due à un phénomène de compensation cérébrale ou d'habituation.

D'un point de vue neurobiologique, nos résultats sont en accord avec la présence d'une atteinte diffuse du cerveau, avec toutefois, un plus grand impact pour les régions frontales, pariétales et temporales. D'un point de vue comportemental, nos résultats plaident plutôt en faveur d'une atteinte préférentielle du cortex préfrontal. Le recours à des techniques complémentaires (comme les potentiels évoqués cognitifs jumelés à l'imagerie cérébrale ou à la neuropsychologie) dans l'évaluation des déficits cognitifs des patients avec un SAOS constitue ainsi une avenue de recherche prometteuse.

Nos résultats soulignent l'importance de renseigner la population et les professionnels de la santé sur le SAOS, en particulier les sujets âgés, où une baisse des fonctions cognitives peut être interprétée comme les premiers signes d'une maladie neurodégénérative.

BIBLIOGRAPHIE

- Albert MS, Wolfe J, Lafleche G. Differences in abstraction ability with age. *Psychol Aging*. 1990; 5(1):94-100.
- Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Amfilochiou A, Dionellis G, Orphanidou D. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J Sleep Res*. 2005; 14(1):69-75.
- Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, Papadimitriou A. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J*. 2004; 24(6):980-6.
- Aloia MS, Arnedt JT, Smith L, Skrekas J, Stanchina M, Millman RP. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 2005; 6: 115-121.
- Aloia MS, Ilniczky N, Di Dio P, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *J Psychosom Res*. 2003; 54(1):71-6.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual (ICSM-II)*. 2nd ed. Rochester, 2005.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM): Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999 Aug 1; 22(5): 667-89.
- Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep*. 1994; 17(1):77-83. Review.
- Ayalon L, Ancoli-Israel S, Klemfuss Z, Shalauta MD, Drummond SP. Increased brain activation during verbal learning in obstructive sleep apnea. *Neuroimage*. 2006 15; 31(4):1817-25.
- Baddeley AD. Verbal and visual subsystems of working memory. *Curr Biol*. 1993 1; 3(8):563-5.
- Banks S, Barnes M, Tarquinio N, Pierce RJ, Lack LC, McEvoy RD. Factors associated with maintenance of wakefulness test mean sleep latency in patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea and normal subjects. *J Sleep Res*. 2004; 13(1):71-8.

Bastuji H, Perrin F, Garcia-Larrea L. Event-related potentials during forced awakening: a tool for the study of acute sleep inertia. *J Sleep Res.* 2003; 12(3):189-206.

Bédard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993; 15(2):330-41.

Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest.* 1991a; 100(2):367-70.

Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991b; 13(6):950-64.

Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioural deficits. *J Sleep Res.* 2002; 11(1):1-16.

Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep.* 2003 1; 26(3):298-307.

Belleville S, Malenfant D, Peretz I, Chatelois J. The attentional component of working memory in aging. *International Journal of Psychology.* 1992; 27:390.

Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 1997 Jun; 6(2):142-5.

Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry.* 1979; 136(10):1257-62.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4510-5.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(3 Pt 1):608-13.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(1):144-8.

Bliwise DL, Ansari FP, Straight LB, Parker KP. Age changes in timing and 24-hour distribution of self-reported sleep. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005; 13(12):1077-82.

Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. *Chest* 1988; 93:678-683.

Bonnaud V, Bouston A, Osiurak F et Gil R. Le syndrome dysexécutif chez la personne âgée: de la théorie à la pratique. *La Revue Francophone de Gériatrie et de Gérologie.* 2004;11(103):147-149.

Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2003; 7(4):297-310. Review.

Bonnet MH, Arand DL. Sleep loss in aging. *Clin Geriatr Med.* 1989; 5(2):405-20. Review.

Bonnet MH, Rosa RR. Sleep and performance in young adults and older normals and insomniacs during acute sleep loss and recovery. *Biol Psychol.* 1987; 25(2):153-72.

Brázdil M, Dobsík M, Mikl M, Hlustík P, Daniel P, Pazourková M, Krupa P, Rektor I. Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task. *Neuroimage.* 2005 15; 26(1):285-93.

Breslau J, Starr A, Sicotte N, Higa J, Buchsbaum MS. Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989; 72(4):281-9.

Brody JA, Schneider EL. Diseases and disorders of aging: a hypothesis. *J Chronic Dis.* 1986; 39(11):871-6. Review.

Brown WS, Marsh JT, LaRue A. Exponential electrophysiological aging: P3 latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983; 55(3):277-85.

Brzecka A. [Causes of excessive daytime sleepiness in hypercapnic and normocapnic obstructive sleep apnea patients] *Neurol Neurochir Pol*. 2003; 37(1):37-44. Polish.

Burger C, Shepard J. Sleep-disordered breathing and ageing. Pulmonary disease in the elderly patient. Editor: Mahler D, New York, Basel, Hong Kong, Marcel Dekker Inc, 1993: 61-80.

Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*. 2002; 17(3):1394-402.

Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*. 2002; 17(1):85-100. Review.

Cajochen C, Foy R, Dijk DJ. Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res Online*. 1999; 2(3):65-9.

Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, von Wichert P. Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J*. 1996; 9(12):2606-11.

Castel AD, Craik FI. The effects of aging and divided attention on memory for item and associative information. *Psychol Aging*. 2003; 18(4):873-85.

Celesia GG. Organization of auditory cortical areas in man. *Brain*. 1976; 99(3):403-14.

Chaby L. Utilisation des potentiels évoqués cognitifs chez l'homme normal dans l'étude du vieillissement. Les potentiels évoqués cognitifs: une fenêtre sur la cognition. *Atelier 123*; 2001;1-11.

Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med*. 1992; 152(3):538-41.

- Chugh D, Dinges: Mechanisms of sleepiness. In Pack A (Ed): Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Sleep Apnea. New York, Marcel Dekker, 2002; 5: 223-236.
- Cistulli PA, Sullivan CE. Sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(3):645-8.
- Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E, Theys P. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep Med Rev.* 2002; 6(2):83-96.
- Cohen G, Faulkner D. Age differences in performance on two information-processing tasks: strategy selection and processing efficiency. *J Gerontol.* 1983; 38(4):447-54.
- Cooke JR & Ancoli-Israel S. Sleep-related breathing disorders in the elderly in Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (Eds): Sleep apnea. *Prog Respir Res.* Basel, Karger; 35: 514-223, 2006.
- Cooper RJ, Todd J, McGill K, Michie PT. Auditory sensory memory and the aging brain: A mismatch negativity study. *Neurobiol Aging.* 2006; 27(5):752-62.
- Craik FI, Naveh-Benjamin M, Ishaik G, Anderson ND. Divided attention during encoding and retrieval: differential control effects? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 2000; 26(6):1744-9.
- Décary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep.* 2000 1; 23(3):369-81. Review.
- Duffy FH, Albert MS, McAnulty G, Garvey AJ. Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann Neurol.* 1984; 16(4):430-8.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A: Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
- Dustman RE, Emmerson RY, Shearer DE. Life span changes in electrophysiological measures of inhibition. *Brain Cogn.* 1996; 30(1):109-26. Review.

- Elberling C, Bak C, Kofoed B, Lebech J, Saermark K. Auditory magnetic fields: source location and 'tonotopical organization' in the right hemisphere of the human brain. *Scand Audiol.* 1982; 11(1):61-5.
- Engleman H, Joffe D. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 1999; 3(1):59-78.
- Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep.* 2000 15; 23 Suppl 4:S102-8. Review.
- Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet.* 1994 5; 343(8897):572-5.
- Fabiani M, Friedman D. Changes in brain activity patterns in aging: the novelty oddball. *Psychophysiology.* 1995; 32(6):579-94.
- Fabiani M, Friedman D. Changes in brain activity patterns in aging: the novelty oddball. *Psychophysiology.* 1995; 32(6):579-94.
- Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, Cappa SF. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003 30; 61(1):87-92.
- Ferreira C, Deslandes A, Moraes H, Cagy M, Pompeu F, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P. Electroencephalographic changes after one night of sleep deprivation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(2B):388-93.
- Feuerstein C, Naegele B, Pépin JL, Lévy P. Frontal lobe-related cognitive functions in patients with sleep apnea syndrome before and after treatment. *Acta Neurol Belg.* 1997; 97(2):96-107.
- Ficker JH, Feistel H, Möller C, Merkl M, Dertinger S, Siegfried W, Hahn EG. [Changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial SPECT studies with injected nocturnal ^{99m}Tc-HMPAO] *Pneumologie.* 1997; 51(9):926-30. German.

Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*. 1986; 90(5):686-90.

Findley LJ, Bonnie RJ. Sleep apnea and auto crashes. What is the doctor to do? *Chest*. 1988a; 94(2):225-6.

Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988b; 138(2):337-40.

Findley LJ, Weiss JW, Jabour ER. Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury. *Arch Intern Med*. 1991; 151(7):1451-2.

Fjell AM, Walhovd KB. Life-span changes in P3a. *Psychophysiology*. 2004 41(4):575-83.

Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995; 18(6):425-32.

Furuta H, Kaneda R, Kosaka K, Arai H, Sano J, Koshino Y. Epworth Sleepiness Scale and sleep studies in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 53(2):301-2.

George CF, Smith A: Sleep apnea and automobile crashes. *Sleep* 1999; 22:790-795.

Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*. 1990; 27(6):627-40.

Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, Palha A, Paiva. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med*. 2005; 6(4):333-9.

Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978; 44(4):447-58.

Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(2):502-7.

Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep.* 1987; 10(3):254-62.

Guilleminault C, Black JE, Palombini L, Ohayon M. A clinical investigation of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and upper airway resistance syndrome (UARS) patients. *Sleep Med.* 2000 1; 1(1):51-56.

Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995; 107(6):1545-51.

Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino Murcia G. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1988; 94(1):32-7.

Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med* 1976; 27:465-484.

Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdale by infrequent events. *Science.* 1980 14; 210(4471):803-5.

Hartley AA. Adult age differences in deductive reasoning processes. *J Gerontol.* 1981; 36(6):700-6.

Hasan J, Broughton R. Quantitative topographic EEG mapping during drowsiness and sleep onset. In: Ogilvie RD, Harsh JR (Eds). *Sleep Onset: Normal and Abnormal Process.* Washington: American Psychological Association 1994.

Hasher L, Zacks RT. Working memory, comprehension, and aging: a review and a new view. *The Psychological of Learning and Motivation.* 1988; 22:193-225.

Hayashi M, Morikawa T, Hori T. Topographic mapping of EEG with the variation of sleepiness. *Memoirs of the Faculty of Integrated Arts and Sciences III Hiroshima Univ* 1989; 13: 61-71 (Japanese; English abstract).

Heinzer R, Gaudreau H, Décary A, Sforza E, Petit D, Morisson F, Montplaisir J. Slow-wave activity in sleep apnea patients before and after continuous positive airway pressure treatment: contribution to daytime sleepiness. *Chest*. 2001; 119(6):1807-13.

Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*. 1973; 10(4):431-6.

Horváth J, Czigler I, Winkler I, Teder-Sälejärvi WA. The temporal window of integration in elderly and young adults. *Neurobiol Aging*. 2007; 28(6):964-75. Epub 2006 Jun 21.

Iragui VJ, Kutas M, Mitchiner MR, Hillyard SA. Effects of aging on event-related brain potentials and reaction times in an auditory oddball task. *Psychophysiology*. 1993; 30(1):10-22.

Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep*. 1986;9(4):469-77.

Janssens JP, Pautex S, Hilleret H, Michel JP. Troubles respiratoires liés au sommeil chez la personne âgée. *Revue Médicale de la Suisse Romande*. 2000; 120:869-879.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6):540-5.

Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993; 103(1):30-6.

Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1994; 17(8):703-10.

Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, et al.: Severe obstructive sleep apnea. I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis* 1985a; 38:419-425.

Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ, Vela-Bueno A, Ruch LG, Mayes SD. Severe obstructive sleep apnea-II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chronic Dis.* 1985b; 38(5):427-34.

Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71(3):334-9.

Kamba M, Suto Y, Ohta Y, Inoue Y, Matsuda E. Cerebral metabolism in sleep apnea. Evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156(1):296-8.

Karacan I, Karatas M. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *J Sex Marital Ther.* 1995; 21(4):239-47.

Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141(5 Pt 1):1228-31.

Katz RI, Horowitz GR. Electroencephalogram in the septuagenarian: studies in a normal geriatric population. *J Am Geriatr Soc.* 1982; 30(4):273-5.

Kim HC, Young T, Matthews CG, et al.: Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1813-1819.

Knight H, Millman RP, Gur RC, Saykin AJ, Doherty JU, Pack AI. Clinical significance of sleep apnea in the elderly. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136(4):845-50.

Kuo TF, Bootzin RR, Quan SF, Hiley A, Caccapolo E, Walsleben JA, Kaszniak AW, Reminger SL. Sleep-disordered breathing and neuropsychological functioning: A study in non-patient adults age 45-75. *Sleep.* 2000; 23; 58.

Lee MM, Strauss ME, Adams N, Redline S. Executive functions in persons with sleep apnea. *Sleep Breath.* 1999; 3:13-16.

Lévy P, Pépin JL, McNicholas WT. Should all sleep apnoea patients be treated? Yes. *Sleep Med Rev.* 2002a; 6(1):17-26; discussion 27.

Lévy P, Pépin JL. Management options in obstructive sleep apnea syndrome in *Breathing disorders in sleep* McNicholas WT and Phillipson EA, Saunders, 2002b: 105-106.

Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* Oxford University Press, New York, 1995.

Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, ten Hacken NH, van der Molen T, Riemersma RA, van Zomeren EH, Kerstjens HA. Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med.* 2004; 98(4):351-6.

Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Pathogenic aspects of snoring and obstructive apnea syndrome. *Schweiz Med Wochenschr.* 1988; 24; 118(38):1333-7.

Lugaresi E, Coccagna G. [Hypersomnia with periodic apneas (author's transl)][Article in German] *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.* 1980; 11(4):167-72.

Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysiner RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 15; 166(10):1382-7.

Mazza S, Mathieu A, Soucy JP, Gravel P, Petit D, Gosselin A, Montplaisir J. Sleep apnea syndrome and cerebral perfusion. *Sleep Medicine* 2006 (7) S124.

Mazza S, Pépin JL, Deschaux C, Naegele B, Levy P. Analysis of error profiles occurring during the OSLER test: a sensitive mean of detecting fluctuations in vigilance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 200215; 166(4):474-8.

Mazza S, Pépin JL, Naegele B, Plante J, Deschaux C, Lévy P. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J.* 2005; 2(1):75-80.

Mazza S, Pépin JL, Naegele B, Rauch E, Deschaux C, Ficheux P, Lévy P. Driving ability in sleep apnoea patients before and after CPAP treatment: evaluation on a road safety platform. *Eur Respir J*. 2006; 28(5):1020-8.

McDowd JM, Shaw RJ. Attention and aging: A functional perspective. In Craik FIM, Salthouse TA (Ed). *The handbook of aging and cognition*. 2000. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, pp 267-280.

Mediano O, Barceló A, de la Peña M, Gozal D, Agustí A, Barbé F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2007; 30(1):110-13. Epub 2007 Mar 14.

Mendelson WB. The relationship of sleepiness and blood pressure to respiratory variables in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1995; 108(4):966-72.

Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*. 1981; 10(4):309-25. Review.

Milham MP, Erickson KI, Banich MT, Kramer AF, Webb A, Wszalek T, Cohen NJ. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Brain & Cognition*. 49(3):277-96, 2002.

Mitchell DB. How many memory systems? Evidence from aging. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1989; 15(1):31-49.

Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982; 53(6):658-61.

Moores KA, Clark CR, Hadfield JL, Brown GC, Taylor DJ, Fitzgibbon SP, Lewis AC, Weber DL, Greenblatt R. Investigating the generators of the scalp recorded visuo-verbal P300 using cortically constrained source localization. *Hum Brain Mapp*. 2003; 18(1):53-77.

- Morikawa T, Hayashi M, Hori T. Spatiotemporal variation of EEG topograms in hypnagogic period. *Japanese Journal of Electroencephalography and Electromyography* 1994; 22:360-368 (Japanese; English abstract).
- Morisson F, Décary A, Petit D, Lavigne G, Malo J, Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*. 2001; 119(1):45-52.
- Morisson F, Lavigne G, Petit D, Nielsen T, Malo J, Montplaisir J. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1998; 11(5):1135-40.
- Moscovitch M. Recovered consciousness: a hypothesis concerning modularity and episodic memory. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1995; 17(2):276-90. Review.
- Münch M, Knoblauch V, Blatter K, Schröder C, Schnitzler C, Kräuchi K, Wirz-Justice A, Cajochen C. The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(5):1402-10.
- Näätänen R. *Attention and brain function*. Erlbaum: Hillsdale, New Jersey, 2002.
- Näätänen R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear*. 1995; 16(1):6-18. Review.
- Naegele B, Launois SH, Mazza S, Feuerstein C, Pépin JL, Lévy P. Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep*. 2006 1; 29(4):533-44.
- Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep*. 1998 Jun 15; 21(4):392-7.
- Naegele B, Thouvard V, Pépin JL, Lévy P, Bonnet C, Perret JE, Pellat J, Feuerstein C. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1995; 18(1):43-52.

O'Donnell BF. Forms of attention and attentional disorders. *Semin Speech Lang*. 2002; 23(2):99-106.

Orr WC, Martin RJ, Imes NK, Rogers RM, Stahl ML. Hypersomnolent and nonhypersomnolent patients with upper airway obstruction during sleep. *Chest*. 1979; 75(4):418-22.

Peretti CS, Danion JM, Gierski F, Grangé D. Cognitive skill learning and aging: a component process analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002; 17(5):445-59.

Petiau C, Delanoe C, Hecht MT, Chamouard V, Krieger J. [Sleepiness and sleep apnea syndrome. Analysis of 188 questionnaires (102 patients and 86 controls)] *Neurophysiol Clin*. 1993; 23(1):77-85. French.

Phillips BA, Berry DT, Schmitt FA, Harbison L, Lipke-Molby T. Sleep-disordered breathing in healthy aged persons: two- and three-year follow-up. *Sleep*. 1994; 17(5):411-5.

Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*. 1992; 9(4):456-79. Review.

Planchard D, Moreau F, Paquereau J, Neau JP, Meurice JC. Le syndrome d'apnées du sommeil du sujet âgé. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 558-65.

Plywaczewski R, Stokłosa A, Bednarek M, Czerniawska J, Bieleń P, Górecka D, Sliwiński P. [Nocturia in obstructive sleep apnoea (OSA)] [Article in Polish] *Pneumonol Alergol Pol*. 2007; 75(2):140-6.

Poceta JS, Timms RM, Jeong DU, Ho SL, Erman MK, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1992; 101(4):893-7.

Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology*. 1996; 33(4):334-53.

Posner MI, Rothbart MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998, 29; 353(1377):1915-27. Review.

Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, Kaszniak A, Boland LL, Caccappolo E, Bootzin RR. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med.* 2006; 7(6):498-507.

Rabbitt P. Introduction: Methodologies and models in the study of executive function in Rabbitt P (Ed) *Methodology of frontal and executive function.* Psychology Press, 1987: 1-38.

Rains JC, Poceta JS. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. *Headache.* 2006; 46(9):1344-63.

Redline S, Strauss ME, Adams N, et al.: Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep* 1997; 20:160-167.

Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(3 Pt 1):682-7.

Resta O, Barbaro MP, Giliberti T et al. Sleep related breathing disorders in adults with Down Syndrome. *Down Syndr Res Pract* 2003; 8:115-119.

Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, Van den Hoed J, Dement WC, Mitler MM. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978; 45(5):621-7.

Ritter W, Vaughan HG Jr, Costa LD. Orienting and habituation to auditory stimuli: a study of short term changes in average evoked responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1968; 25(6):550-6.

Ritter W, Vaughan HG Jr. Averaged evoked responses in vigilance and discrimination: a reassessment. *Science.* 1969 18; 164(877):326-8.

Roehrs T, Merrion M, Pedrosi B, Stepanski E, Zorick F, Roth T. Neuropsychological function in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) compared to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Sleep.* 1995; 18(5):382-8.

Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest*. 1989; 95(6):1202-6.

Rosenthal L, Bishop C, Guido P, Syron ML, Helmus T, Rice FM, Roth T. The sleep/wake habits of patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Chest*. 1997; 111(6):1494-9.

Roth T, Hartse KM, Zorick F, Conway W. Multiple naps and the evaluation of daytime sleepiness in patients with upper airway sleep apnea. *Sleep*. 1980; 3(3-4):425-39.

Rouleau I, Décary A, Chicoine AJ, Montplaisir J. Procedural skill learning in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2002 Jun 15; 25(4):401-11.

Rouleau N, Belleville S. Irrelevant speech effect in aging: an assessment of inhibitory processes in working memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1996; 51(6):P356-63.

Rumbach L, Krieger J, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 80(5):454-7.

Salorio CF, White DA, Piccirillo J, Duntley SP, Uhles ML. Learning, memory, and executive control in individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002; 24(1):93-100.

Salthouse TA, Fristoe NM, Lineweaver TT, Coon VE. Aging of attention: does the ability to divide decline? *Mem Cognit*. 1995; 23(1):59-71.

Salthouse TA, Rogan JD, Prill KA. Division of attention: age differences on a visually presented memory task. *Mem Cognit*. 1984; 12(6):613-20.

Salthouse TA. Influence of processing speed on adult age differences in working memory. *Acta Psychol (Amst)*. 1992; 79(2):155-70.

Salthouse TA. *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc. 1985.

Sangal RB, Sangal JM. Attention-deficit/hyperactivity disorder: using P300 topography to choose optimal treatment. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(10):1429-37. Review.

Sangal RB, Sangal JM. Measurement of P300 and sleep characteristics in patients with hypersomnia: do P300 latencies, P300 amplitudes, and multiple sleep latency and maintenance of wakefulness tests measure different factors? *Clin Electroencephalogr*. 1997; 28(3):179-84.

Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating Obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2004; 1; 27(3):453-8.

Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Hilton J, Flynn J, Van Heertum RL, Sackeim HA, Stern Y. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage*. 2003; 19(3):1215-27.

Schacter DL, Tulving E. *Systèmes de mémoire chez l'animal et chez l'homme*, traduit par Deweer. Solal, Marseille, 1996.

Schmidtke K, Handschu R, Vollmer H. Cognitive procedural learning in amnesia. *Brain Cogn*. 1996; 32(3):441-67.

Schmidtke K, Manner H, Kaufmann R, Schmolck H. Cognitive procedural learning in patients with fronto-striatal lesions. *Learn Mem*. 2002; 9(6):419-29.

Schmitt FA, Phillips BA, Cook YR, Berry DT, Wekstein DR. Self report on sleep symptoms in older adults: correlates of daytime sleepiness and health. *Sleep*. 1996; 19(1):59-64.

Schröger E, Wolff C. Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport*. 1998a 26; 9(15):3355-8.

Schröger E, Wolff C. Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1998b Jul; 7(1):71-87.

- Sforza E, Grandin S, Jouny C, Rochat T, Ibanez V. Is waking electroencephalographic activity a predictor of daytime sleepiness in sleep-related breathing disorders? *Eur Respir J*. 2002; 19(4):645-52.
- Sforza E, Haba-Rubio J. Event-related potentials in patients with insomnia and sleep-related breathing disorders: evening-to-morning changes. *Sleep*. 2006 1; 29(6):805-13.
- Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005; 28(3):309-14.
- Sloan K, Craft S, Walsh JK. Neuropsychological function in obstructive sleep apnea with and without hypoxemia. *Sleep Res* 1989; 18:304.
- Sloan K, Craft S, Walsh JK. Neuropsychological function in obstructive sleep apnea with and without hypoxemia. *Sleep Res* 1989; 18:304.
- Smith DB, Donchin E, Cohen L, Starr A. Auditory averaged evoked potentials in man during selective binaural listening. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970; 28(2):146-52.
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975; 38(4):387-401.
- Stepanski EJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Sleep*. 2002 1; 25(3):268-76.
- Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):448-60. Review.
- Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965 26; 150(700):1187-8.
- Tanaka H, Hayachi M, Hori T. Topographical Analysis of the Hypnagogic EEG. *Memoirs of the Faculty of Integrated Arts and Sciences III Hiroshima Univ* 1993; 19: 111-122. (Japanese; English abstract).

Teloken PE, Smith EB, Lodowsky C, Freedom T, Mulhall. Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction. *Urology*. 2006; 67(5):1033-7.

Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005; 98(6):2226-34. Epub 2005 Jan 27.

Thomas-Antérion C, Marion A, Laurent B, Laporte-Simitsidis S, Foyatier-Michel N, Michel D. [Aging and procedural memory. Study of a series of tests on microcomputers] *Rev Med Interne*. 1994; 15(9):581-8. French.

Ulfberg J, Carter N, Talback M et al.: Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 110:659-663.

Ulfberg J, Carter N, Talbäck M, Edling C. Headache, snoring and sleep apnoea. *J Neurol*. 1996; 243(9):621-5.

Vakil E, Agmon-Ashkenazi D. Baseline performance and learning rate of procedural and declarative memory tasks: younger versus older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1997; 52(5):P229-34.

Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Cilveti R, Clerk A. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1996; 18(2):197-210.

Van der Linden M, Brédart S, Beerten A. Age-related differences in updating working memory. *Br J Psychol*. 1994; 85 (Pt 1):145-52.

Vaughan HG Jr, Ritter W. The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970; 28(4):360-7.

Verleger R, Heide W, Butt C, Kömpf D. Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1994; 2(2):103-16.

Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*. 2004 15; 27(4):685-93.

Verstraeten E, Hoffman G, Cluydts R. Attentional capacities and/or executive control deficits in obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*. 2000; Suppl. 1, 201.

Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007; 7(2):161-6. Review.

Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 2003; 254(1):32-44.

Virués-Ortega J, Buela-Casal G, Garrido E, Alcázar B. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev*. 2004; 14(4):197-224. Review.

Vorona RD, Ware JC. Sleep disordered breathing and driving risk. *Curr Opin Pulm Med*. 2002; 8(6):506-10.

Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VL. Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989; 74(4):297-311.

Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events *Sleep*. 2000 15; 23(2):165-70.

Weaver TE. Outcome measurement in sleep medicine practice and research. Part 2: assessment of neurobehavioral performance and mood. *Sleep Med Rev*. 2001b; 5(3):223-236.

Weaver TE: Outcome measurement in sleep medicine practice and research. Part 1: Assessment of symptoms, subjective and objective daytime sleepiness, health-related quality of life and functional status. *Sleep Med Rev* 2001a; 5: 103-128.

Williamson PC, Merskey H, Morrison S, Rabheru K, Fox H, Wands K, Wong C, Hachinski V. Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects *Arch Neurol*. 1990; 47(11):1185-8.

Willingham DB, Salidis J, Gabrieli JD. Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *J Neurophysiol.* 2002; 88(3):1451-60.

Wingfield A, Kahana MJ. The dynamics of memory retrieval in older adulthood. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Canadian Journal of Experimental Psychology.* 2002;88(3):187-99.

Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *CMAJ.* 2007;176(9):1299-304. Review.

Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99(2):S757-62.

Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 29; 328 (17):1230-5.

Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep.* 2003; 26(6):667-72.

Young T. Age dependence of sleep disordered breathing. *Sleep and Respiration in Aging Adults*, Kuna St, Editor, 1991: p161-168.

Young T. Sleep-disordered breathing in older adults: is it a condition distinct from that in middle-aged adults? *Sleep.* 1996; 19(7):529-30.

Zgierska A, Koziej M, Pływaczewski R. [Estimation of the value of a self-designed questionnaire in diagnosing patients with suspected obstructive sleep apnea] [Article in Polish] *Pneumonol Alergol Pol.* 1997; 65(11-12):802-10.

ANNEXES

1. Critères diagnostiques du SAOS (AASM, 1999)

Le patient doit satisfaire les critères A ou B, ajouté au critère C

A. Somnolence diurne excessive n'est pas mieux expliquée par un autre facteur

B. Deux critères ou plus (pas mieux expliqués par d'autres facteurs)

1. Étouffement et suffocation durant la nuit

2. Éveils récurrents durant la nuit

3. Sommeil non-récupérateur

4. Concentration perturbée

C. Enregistrement nocturne démontre cinq événements respiratoires ou plus de type obstructif par heure de sommeil; les événements peuvent inclure toute combinaison d'apnées / hypopnées de type obstructif ou RERA (Respiratory Effort-Related Arousals)
