

Université de Montréal

**Valeur diagnostique des micro-éveils autonomiques comme
substitut aux éveils cérébraux dans l'apnée du sommeil**

par Serguei Marshansky

Programme de sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences biomédicales
option Médecine expérimentale

juin, 2016

© Serguei Marshansky, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :
Valeur diagnostique des micro-éveils autonomiques comme substitut aux éveils cérébraux
dans l'apnée du sommeil

Présenté par :
Serguei Marshansky

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Clarice Nishio, présidente-rapporteur
Gilles Lavigne, directeur de recherche
Pierre Mayer, co-directeur
Jacques Malo, membre du jury

Résumé

Les troubles respiratoires du sommeil ont une prévalence élevée dans la population générale, l'apnée obstructive du sommeil étant le plus important de ces troubles. Malgré tout, une grande proportion des patients avec apnée ne sont pas diagnostiqués. La méthode la plus complète pour diagnostiquer l'apnée est l'enregistrement d'une nuit de sommeil par polysomnographie, aussi appelée enregistrement de type 1, qui est un processus long et coûteux. Pour surmonter ces difficultés, des appareils d'enregistrements portables (ou de type 3) ont été développés. Toutefois, ces enregistrements de type 3 ne capturent pas l'activité cérébrale, mesurée avec l'électroencéphalographie (EEG).

Le présent mémoire décrit une étude comparative entre les enregistrements de type 1 et de type 3. Tous les événements respiratoires d'apnée, d'hypopnée et d'éveils liés à un effort respiratoire (RERA, en anglais) seront analysés ainsi que les éveils cérébraux (ou éveils EEG) et les éveils autonomiques. Ces éveils autonomiques se définissent par une hausse de la fréquence cardiaque suite à un événement respiratoire. Pour enrichir les analyses, les variables respiratoires suivantes ont été étudiées : une chute de la saturation en oxygène de 4 % (ODI), l'index d'apnée-hypopnée (IAH), l'indice de perturbations respiratoires avec apnées + hypopnées + RERAs et les éveils EEG (RDIe, en anglais) et le RDI incluant les éveils autonomiques définis par une augmentation de la fréquence cardiaque de 5 bpm (RDIa5).

L'objectif de la présente étude est d'évaluer la proportion d'événements respiratoires avec éveils autonomiques ainsi que leur impact sur le RDI des enregistrements de type 1 et 3.

L'hypothèse suggère que les événements avec éveils autonomiques auraient un plus grand impact sur le RDI des enregistrements de type 3 contrairement au type 1.

Cette étude inclut 72 sujets ayant suivi un enregistrement de polysomnographie complète de type 1 ainsi que 79 sujets différents ayant suivi un enregistrement ambulatoire de type 3. Les analyses suivantes ont été effectuées : 1) les pourcentages d'événements associés avec seulement des éveils autonomiques dans les enregistrements de type 1 et de type 3 ; 2) les fréquences de migration entre les catégories basses et élevées de sévérité de l'AHI en prenant en compte les événements associés avec seulement des éveils autonomiques ; 3) les Bland-

Altman (B-A) pour mesurer l'accord entre l'AHI, le RDIe et le RDla5 (type 1), et entre l'AHI et le RDla5 (type 3) et ; 4) les corrélations de Pearson et les coefficients de corrélation intraclasse (ICC) pour mesurer l'accord entre l'AHI, le RDIe et le RDla5 (type 1), et entre l'AHI et le RDla5 (type 3).

L'utilisation du critère de RDla5 permet d'ajouter 49 % d'événements comptés avec l'AHI pour les enregistrements de type 1, et 51 % d'événements pour ceux de type 3. La présente étude montre que les éveils autonomiques ont un impact similaire autant pour le RDI des enregistrements de type 3 que de type 1. En conclusion, on peut affirmer que le RDla5 est acceptable et fiable pour les enregistrements de type 3.

Mots-clés : apnée du sommeil, hypopnées, éveils autonomiques, éveils EEG, IAH, RDI

Abstract

The general adult population has a high prevalence of sleep breathing disorders, of which obstructive sleep apnea is the most common, yet many cases remain undiagnosed. Although overnight laboratory polysomnography, called type 1 recording, is the most effective diagnostic tool, it is expensive and time-consuming. To overcome these disadvantages, several portable home (type 3) recording devices have been developed. However, they do not measure brain activity (with EEG).

This study presents a comparison between type 1 and type 3 recordings. All apnea, hypopnea, and RERA respiratory events were analyzed, as well as cerebral arousals (EEG arousals) and autonomic arousals. Autonomic arousals are defined by increased heart rate following a respiratory event. To enrich the analysis, the following respiratory outcome measures were included: 4% oxygen saturation index (ODI), apnea-hypopnea index (AHI), respiratory disturbance index with apneas + hypopneas + RERAs including EEG arousals (RDIE), and RDI including autonomic arousals scored as an increase of 5 bpm (RDIA5).

The objective of this study was to determine the proportion of respiratory events associated with autonomic arousals and the impact on RDI detected with type 1 compared to type 3 recordings.

The hypothesis is that respiratory events with autonomic arousals will have a greater impact on RDI using type 3 compared to type 1 recordings.

This study included 72 subjects who underwent type 1 full polysomnography recording and 79 different subjects underwent type 3 ambulatory recording. The following analyses were performed: 1) percentage of events associated with only autonomic arousals in type 1 and type 3 studies; 2) frequency of migration from lower to higher AHI severity category when accounting events associated with only autonomic arousals; 3) Bland-Altman (B-A) for agreement between AHI, RDIE, and RDIA5 (type 1) and AHI and RDIA5 (type 3) and; 4) Pearson correlations and intraclass coefficient correlation (ICC) for agreement between AHI, RDIE and RDIA5 (type 1) and between AHI and RDIA5 (type 3).

The use of the RDIA5 criterion increased the number of AHI scoring events by 49% for type 1 recordings and by 51% for type 3 recordings. These results show that autonomic arousals have

a similar impact on RDI data using both type 3 and type 1 recordings. We conclude that RDIa5 is a suitable and reliable criterion for type 3 recordings.

Keywords: Sleep apnea, hypopneas, autonomic arousals, EEG arousals, AHI, RDI

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des sigles	ix
Remerciements.....	xii
Chapitre 1. Introduction générale	1
1.1. Le sommeil.....	2
1.1.1. Définition	2
1.1.2. La régulation du sommeil	3
1.1.3. L'architecture du sommeil	3
1.1.4. Les troubles du sommeil.....	6
1.2. Apnée du sommeil et troubles respiratoires du sommeil	6
1.2.1. Définition	6
1.2.2. Prévalence	7
1.2.3. Conséquences.....	8
1.3. Critères diagnostiques.....	9
1.3.1. Saturation en oxygène (SaO ₂).....	10
1.3.2. Micro-éveils	11
1.3.3. Index d'apnée-hypopnée (IAH)	12
1.3.4. Éveils autonomiques	13
1.4. Grands enjeux	14
1.5. Objectif	15
1.6. Hypothèse	15
Chapitre 2. Scoring of autonomic arousals associated to respiratory event increase agreement between type 1 and type 3 recording devices	16

2.1. Abstract	17
2.2. Introduction	19
2.3. Materials and methods	20
2.3.1. Participants.....	20
2.3.2. Procedures.....	20
2.3.3. Analysis.....	21
2.3.4. Statistical analyses	22
2.4. Results.....	23
2.5. Discussion	25
2.6. References.....	29
2.7. Figures.....	32
Chapitre 3. Discussion	37
Conclusion	40
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Tableau I. Pearson correlations and intraclass correlation coefficients (ICC) between AHI, RDle and RDla5 respiratory outcomes for type 1 and type 3 recordings.....	35
Tableau II. AHI and RDle and RDla5 migration frequencies from lower to higher severity categories.....	36

Liste des figures

Figure 1.	Exemple d'éveil EEG vu sur un tracé d'EEG.....	12
Figure 2.	Exemple d'éveil autonome tel que vu à l'ECG	14
Figure 3.	ODI, AHI, RDIe, and RDIa5 mean values from type 1 (n=72) and type 3 (n=79; no RDIe) population samples.....	33
Figure 4.	Bland-Altman plots.....	34

Liste des sigles

Français :

ACS : apnée centrale du sommeil
AOS : apnée obstructive du sommeil
BPM : battements par minute
EEG : électroencéphalogramme
EMG : électromyogramme
EOG : électrooculogramme
IAH : index d'apnée-hypopnée
ODI : index de désaturation en oxygène
PSG : polysomnographie
SaO₂ : saturation en oxygène
RDIa5 : RDI avec éveils autonomiques de 5 bpm et plus
RDIe : RDI avec éveils EEG
SP : sommeil paradoxal

Anglais:

AA: autonomic arousal
AASM: American Academy of Sleep Medicine
AHI: apnea-hypopnea index
B-A: Bland-Altman
BMI: body mass index
ESS: Epworth sleepiness scale
ICC: intraclass coefficient correlation
NREM: non-rapid eye movement
OSA: obstructive sleep apnea
PTT: pulse transit time

PWA: pulse wave amplitude

RDI: respiratory disturbance index

REM: rapid eye movement

RERA: respiratory effort related arousal

*À ma mère, pour avoir toujours été avec moi.
Avec toute ma gratitude.*

Remerciements

J'aimerais remercier mon directeur de recherche, le Dr Gilles Lavigne, et mon co-directeur, le Dr Pierre Mayer, pour m'avoir donné l'opportunité de mener à bien ce projet, pour m'avoir partagé leurs connaissances, leur vision et leur passion de la recherche, pour leur soutien et leur expertise.

À Pierre Rompré, pour sa patience et son aide cruciale pour mener à bien les statistiques et les analyses, sans quoi je n'aurais pas pu réaliser ce mémoire.

À Christiane, Florian, Samar et Hajar, du laboratoire du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur, pour m'avoir aidé à démarrer mon projet de recherche, pour leur aide et leur rigueur scientifique.

À ma mère, pour son soutien et tous ses encouragements.

À tous les organismes subventionnaires pour leur support financier.

Chapitre 1. Introduction générale

Nous passons le tiers de notre vie à dormir. Sachant que le sommeil est une caractéristique commune à tous les vertébrés supérieurs, dormir est aussi important que respirer ou se nourrir. Historiquement le sommeil a souvent été considéré comme un état passif, simplement caractérisé comme une absence d'éveil, une période de repos pour le cerveau. Cependant, ce n'est pas avant 1928 que le psychiatre allemand Hans Berger a enregistré l'activité électrique du cerveau et démontré des différences de rythmes cérébraux selon que le sujet soit éveillé ou endormi. Berger a nommé ces signaux électriques corticaux des « électroencéphalogrammes ». Il est donc possible d'enregistrer l'activité électrique du cerveau durant le sommeil et, au plus grand étonnement, le cerveau n'est pas du tout au repos durant la nuit.

En ce qui a trait à sa signification, dormir reste un mystère. Certaines théories suggèrent que l'on dort pour surmonter la fatigue du corps, mais c'est le cerveau qui a le plus besoin de périodes régulières de sommeil pour pouvoir fonctionner convenablement. Une notion qui est établie, est le fait que le sommeil est essentiel à la survie, puisqu'une privation de sommeil très prolongée peut entraîner la mort (Everson CA et al, 1989). Quelle est la quantité de sommeil nécessaire ? Il n'y a pas de valeur « normale » de sommeil qui est applicable à tout le monde. La quantité de sommeil requise pour une personne donnée dépend de celle-ci et varie aussi selon l'âge.

Néanmoins, différents troubles du sommeil peuvent survenir durant la nuit. Ces troubles peuvent être classés soit dans la catégorie des troubles moteurs durant le sommeil, tel le bruxisme, soit les troubles neurologiques, tel que la narcolepsie. D'autres catégories de troubles

du sommeil incluent : les parasomnies, comme le somnambulisme, ainsi que les troubles respiratoires du sommeil, comme l'apnée du sommeil (Carskadon MA et Dement WC, 2011).

Le chapitre suivant comprendra d'abord un survol des aspects importants de la physiologie du sommeil et de son architecture. Par la suite, vont être détaillés les différents aspects de l'apnée du sommeil, tels que : la définition, la prévalence, les conséquences et les critères diagnostiques. En conclusion, ce chapitre va aborder le sujet des micro-éveils autonomes et leur rôle comme critère diagnostique de l'apnée du sommeil.

1.1. Le sommeil

1.1.1. Définition

Le sommeil se définit comme un état où la vigilance est à son minimum, étant donné la perte de conscience accompagnant chaque événement d'endormissement, suivie par une réduction importante de la réactivité aux stimuli externes (Carskadon MA et Dement WC, 2011).

Le sommeil est impliqué dans plusieurs fonctions biologiques du corps tels que la sécrétion de l'hormone de croissance, la prolactine ou le cortisol. Le sommeil joue aussi un rôle important dans la synthèse des protéines, le développement des synapses neuronales, l'encodage et la consolidation de la mémoire ainsi que la défense immunitaire (Carskadon MA et Dement WC, 2011). Il est aussi connu qu'une privation chronique de sommeil affecte les émotions et l'équilibre psychologique, et augmente le risque de subir de troubles cardiaques ou coronariens ainsi que de présenter un indice de masse corporelle élevée (Banks S et Dinges DF, 2011).

1.1.2. La régulation du sommeil

Le sommeil et l'éveil suivent un rythme circadien d'une période de 24 heures. Ce rythme veille-sommeil est endogène, ce qui veut dire qu'il peut persister sans aucun stimulus externe. Toutefois, des stimuli tels que la lumière du soleil permettent d'adapter ce rythme circadien en phase avec l'environnement extérieur (Rechtschaffen A et Siegel JM, 2000).

Le rythme circadien endogène est contrôlé par l'horloge biologique principale localisée dans le noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus. Cette horloge biologique, aussi appelée oscillateur circadien, génère un rythme de 24 heures en se synchronisant essentiellement avec la lumière.

1.1.3. L'architecture du sommeil

En étudiant l'électroencéphalogramme (EEG), il a été possible d'identifier différents rythmes corticaux de fréquences distinctes. Voici un résumé des différentes catégories de rythmes corticaux classés selon la valeur décroissante de leur fréquence. Le rythme bêta a une fréquence allant de 15 à 60 Hz et environ 30 μ V d'amplitude, et correspond à l'EEG d'un sujet éveillé et alerte qui traite activement de l'information. Le rythme alpha d'une fréquence allant de 8 à 13 Hz et de 30 à 50 μ V d'amplitude, est le rythme typique d'un individu aux yeux clos, éveillé mais détendu. Le rythme thêta d'une fréquence allant de 4 à 7 Hz et de 50 à 100 μ V d'amplitude, est associé à l'activité cérébrale du sommeil léger. Le rythme delta d'une fréquence allant de 0,5 à 4 Hz et de 100 à 200 μ V d'amplitude, est le rythme du sommeil profond. Enfin, l'absence d'ondes cérébrales, se traduisant par un EEG plat, est un signe clinique de mort cérébrale (Keenan S et Hirshkowitz M, 2011).

Chez la presque totalité des mammifères on identifie trois états de vigilance : l'éveil, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal (SP) (Carskadon MA et Dement WC, 2011). Les deux états du sommeil, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal, sont fort distincts l'un de l'autre. Ces différences ont été établies grâce à une multitude de paramètres physiologiques et neuronaux. En effet, pendant le sommeil paradoxal, l'activité cérébrale semble plus proche de l'éveil en comparaison avec les autres phases du sommeil. La mesure des différents paramètres liés aux phases du sommeil est possible grâce à la technique de polysomnographie en laboratoire (ou PSG) et aussi grâce à différents types d'appareils ambulatoires portatifs. L'étude de la PSG se fait par les enregistrements de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'électrooculogramme (EOG), de l'électromyogramme (EMG), de l'électrocardiogramme (ECG), ainsi que de divers paramètres respiratoires et d'un enregistrement vidéo.

Le sommeil lent profond est subdivisé en trois stades différents qui sont visibles à l'EEG. Les stades de sommeil 1 et 2 sont définis comme un stade de sommeil léger tandis que le stade 3 est défini comme un stade de sommeil profond. Durant le stade 2 du sommeil, on peut identifier sur l'EEG deux événements caractéristiques, soit : les complexes K et les fuseaux de sommeil. Les fuseaux de sommeil sont une bouffée d'ondes de haute fréquence, comprise entre 12 et 14 Hz, et d'une durée minimale de 0,5 sec (De Gennaro L et Ferrara M, 2003). Les fuseaux de sommeil proviennent de la région du thalamus et sont la conséquence d'un phénomène neuronal spécifique. En effet, des neurones du noyau réticulé vont produire des décharges électriques en bouffées, qui sont la source des fuseaux de sommeil (Villablanca JR, 2004; McGinty D et Szymusiak R, 2011). Les complexes K se caractérisent comme une onde de haute amplitude, généralement supérieure à 100 μ V, qui est généralement suivie par un fuseau de sommeil. Les complexes K se produisent spontanément (Cash SS et al, 2009) et se retrouvent

prédominants dans les parties frontales du cerveau (McCormick L et al, 1997). Il a été suggéré que les complexes K jouent un rôle de protection de l'état de sommeil, en empêchant l'apparition d'éveils corticaux liés à des stimuli autant internes qu'externes (Cash SS et al, 2009). Le sommeil paradoxal contraste avec les autres stades de sommeil : il est défini par un EEG à plus haute fréquence, une atonie musculaire ainsi que des mouvements oculaires rapides et synchronisés. Le cerveau ne semble pas du tout au repos durant ce stade de sommeil, d'où son appellation de sommeil paradoxal.

Durant une nuit de sommeil, les stades vont progresser d'un sommeil léger vers le sommeil lent profond puis vers le sommeil paradoxal, formant donc un cycle de sommeil allant de 60 à 120 minutes. Chez l'humain, on retrouve de quatre à six de ces cycles par nuit de sommeil (Carskadon MA et Dement WC, 2011). À tout moment et peu importe le stade, le sommeil peut être perturbé par des micro-éveils. Le dormeur est en général inconscient de la présence des micro-éveils générés par des stimuli externes ou internes. L'architecture du sommeil se modifie avec la succession des cycles, et se caractérise par la présence de plus de sommeil lent profond en début de nuit et plus de sommeil paradoxal en fin de nuit (Carskadon MA et Dement WC, 2011).

L'architecture du sommeil varie aussi avec l'âge. À la naissance, le sommeil occupe la grande majorité du temps du nouveau-né. Les cycles des nourrissons sont plus courts et sont composés de manière égale de sommeil lent et sommeil paradoxal, aussi appelés sommeil calme et sommeil agité respectivement (Harris CD, 2005). Durant les deux premières années de la vie chez l'humain, il y a une majorité de sommeil lent profond, soit environ 80% du temps total de sommeil (Carskadon MA et Dement WC, 2011). En vieillissant, il va y avoir de moins en moins de sommeil lent profond, ainsi qu'une augmentation du nombre de micro-éveils qui fragmentent

le sommeil (Harris CD, 2005). De plus, l'architecture du sommeil est aussi influencée par d'autres facteurs comme l'horloge biologique de l'individu, les maladies, la prise de médicaments ou de drogues.

1.1.4. Les troubles du sommeil

Il existe divers troubles liés au sommeil qui peuvent être en lien avec diverses conditions médicales comme l'hypertension artérielle, l'obésité morbide, les maladies cardiovasculaires, le diabète, le syndrome métabolique ou la dépression (Bliwise DL, 2011). On distingue les différents troubles du sommeil selon leur pathophysiologie, et sont classés selon les catégories suivantes : les troubles neurologiques, les parasomnies, les troubles moteurs durant le sommeil et les troubles respiratoires du sommeil (Carskadon MA et Dement WC, 2011). L'apnée du sommeil qui va être abordée dans la section suivante est classée parmi les troubles respiratoires du sommeil.

1.2. Apnée du sommeil et troubles respiratoires du sommeil

1.2.1. Définition

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (AOS) est caractérisé par des arrêts respiratoires répétés. Ces événements respiratoires sont définis comme des apnées lors d'un arrêt total de la respiration, ou des hypopnées lors d'un arrêt partiel de la respiration. Les voies aériennes supérieures de la respiration se trouvent donc refermées s'il s'agit d'apnée obstructive du sommeil (AOS), ou alors l'arrêt de la respiration provient d'une absence de la commande cérébrale s'il s'agit d'apnée centrale du sommeil (ACS) (Wellman A et White DP, 2011).

Selon les critères de l'« l'American Academy of Sleep Medicine » (ou AASM), les événements d'apnée se définissent par une diminution du débit inspiratoire de plus de 90% d'une durée de 10 secondes (Iber C et al, 2007). Aussi selon l'AASM, les hypopnées se définissent par une diminution du débit inspiratoire de 30 à 50% d'une durée de 10 secondes (Iber C et al, 2007). Ces deux types d'évènements respiratoires, les apnées et les hypopnées, doivent être accompagnés par une diminution de la saturation en dioxygène (SaO₂) de 4% selon les critères diagnostics de l'AASM (Iber C et al, 2007). Selon des critères plus récents, il faut prendre en compte une diminution de la SaO₂ de 3% au lieu de 4% (Berry RB et al, 2012).

Un des critères essentiels pour définir un diagnostic d'apnée est l'index d'apnée-hypopnée (ou IAH), qui est une mesure de la quantité d'évènements d'apnées et d'hypopnées survenant dans un laps de une heure. En effet, un sujet ayant l'IAH d'une valeur supérieure à 5, constitue un des critères indiquant la présence d'apnée du sommeil (Iber C et al, 2007).

1.2.2. Prévalence

Diverses études ont cherché à mieux connaître la prévalence de l'apnée du sommeil dans la population générale. Malgré tout, il y a une certaine variabilité dans la littérature sur la prévalence de l'apnée, due au fait que les études épidémiologiques à grande échelle sont difficiles à réaliser et à analyser. Parmi les études épidémiologiques les plus étendues incluant aussi bien des hommes que des femmes apnéiques, il est estimé que 2% des femmes et 4 % des hommes âgés de 30 à 60 ans ont de l'AOS définie selon un IAH supérieur à 5 et une hypersomnolence diurne (Young T et al, 1993). D'autres études montrent que la prévalence d'AOS est de 10% chez les hommes de 30 à 50 ans et de 17% chez les hommes de 50 à 70 ans (Peppard PE et al, 2013). L'âge et le sexe sont des facteurs cruciaux : d'autres résultats, chez une

population de patients dont l'âge moyen est de 57 ans, indiquent une prévalence d'apnée modérée et sévère de 23,4% chez les femmes et de 49,7% chez les hommes (Heinzer R et al, 2015).

D'une manière générale, on estime que la prévalence de l'apnée du sommeil avec somnolence diurne est de 3 à 7% chez les hommes et de 2 à 5% chez les femmes (Punjabi NM, 2008).

1.2.3. Conséquences

L'AOS entraîne une fragmentation chronique du sommeil ainsi qu'une hypoxémie intermittente (Gagnon K et al, 2014). La principale conséquence de cette fragmentation du sommeil est une somnolence diurne excessive. La sévérité de l'apnée est directement corrélée avec le degré de somnolence diurne (Gottlieb DJ et al, 1999). Cette somnolence se traduit par un risque accru de mortalité due à des accidents automobiles (Garbarino S et al, 2016).

Aussi, l'architecture du sommeil se trouve affectée par les arrêts respiratoires dus à l'apnée. Les sujets avec AOS ont communément une obésité prononcée (Heinzer R et al, 2015), une prévalence élevée aux épisodes de ronflement ainsi que divers troubles affectant autant le système cardiovasculaire que la santé générale du patient apnéique (Bradley TD et Phillipson EA, 1992; Wellman A et White DP, 2011). Une analyse détaillée des différents critères définissant l'obésité, tels que l'IMC et la circonférence du cou, ont montré que ces deux derniers critères sont corrélés avec la présence d'AOS (Punjabi NM et Aurora RN, 2009).

Parmi les comorbidités les plus fréquentes de l'AOS, l'hypertension est la plus connue et la plus longuement étudiée. Les conséquences aiguës de l'AOS sur la pression artérielle nocturne ont été bien établies. (Weiss JW et al, 1996). Parallèlement, les risques

cardiovasculaires chez les patients avec AOS ont été étudiés de façon exhaustive. Les cycles répétés d'hypoxémie et de fragmentation du sommeil sont un facteur de risque pour la maladie coronarienne et pour l'infarctus du myocarde (Shahar E et al, 2001).

Une autre comorbidité hautement corrélée avec l'AOS est le diabète de type 2. Les liens entre l'AOS et le métabolisme du glucose ont été montrés par un examen de l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline (Punjabi NM et al, 2004). De plus, le rôle de l'hypoxémie et des éveils semble prépondérant pour expliquer le lien entre l'AOS et la dysfonction métabolique due au diabète (Punjabi NM et Aurora RN, 2009).

Des troubles cognitifs sont aussi présents étant donné la dette hypoxique accumulée lors des événements d'apnée et d'hypopnée. Ces troubles cognitifs peuvent se manifester par des déficits au niveau de l'attention, de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives (Gagnon K et al, 2014). De plus, les patients avec la maladie d'Alzheimer ont cinq fois plus de probabilités d'avoir aussi de l'AOS (Emamian F et al, 2016). L'AOS est aussi considérée comme un facteur de risque du développement de certaines formes de démence chez une population âgée. En effet, l'impact combiné de la diminution de la qualité du sommeil et de l'hypoxie chez les patients avec AOS sont des facteurs de risque contribuant au déclin cognitif et à l'aggravation de la maladie d'Alzheimer.

1.3. Critères diagnostiques

Le test standard pour diagnostiquer l'apnée du sommeil est un enregistrement en polysomnographie d'une nuit de sommeil complète. Les principaux symptômes présents chez le sujet apnéique sont : de nombreux événements de ronflement nocturne, une somnolence

diurne excessive et bien sûr de nombreux arrêts respiratoires sous forme d'évènements d'apnée et d'hypopnée (Hoffstein V et Szalai JP, 1993; Cao MT et al, 2011).

Pour pouvoir distinguer les syndromes d'apnée centrale et obstructive, il est nécessaire d'accomplir un enregistrement complet en polysomnographie (PSG) avec une attention à l'identification des efforts inspiratoires. Lorsqu'il n'y a aucun mouvement thoracique et/ou abdominal durant l'effort inspiratoire, alors il est possible de déduire qu'il s'agit d'un épisode respiratoire d'apnée centrale et non d'apnée obstructive (Cao MT et al, 2011).

D'un point de vue physiologique, d'autres critères diagnostiques peuvent être pris en compte. Il s'agit de divers évènements physiologiques ponctuels provoqués par l'apnée du sommeil. On peut inclure, de manière non-exhaustive, les critères suivants : la saturation en oxygène (ou SaO₂), les micro-éveils, l'index d'apnée-hypopnée (ou IAH), la fréquence cardiaque ainsi que les éveils autonomiques (Azarbarzin A et al, 2013).

1.3.1. Saturation en oxygène (SaO₂)

La saturation en oxygène (SaO₂), ou oxymétrie est la mesure du pourcentage en oxyhémoglobine, qui se définit par le nombre de molécules de dioxygène liées à des molécules d'hémoglobine dans le sang. Cette variable de la saturation d'oxygène dans le sang peut se mesurer à l'aide d'un moniteur d'oxymétrie (ou «pulse oximetry» en anglais), une méthode non-invasive et peu coûteuse, mesurée au niveau du bout du doigt ou de l'oreille. La mesure de la SaO₂ par un moniteur d'oxymétrie se base sur un caractère distinctif des propriétés de la lumière de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée dans le sang (Netzer N et al, 2001). La valeur normale de SaO₂ pour un adulte en santé, éveillé et en position assise est estimée entre 96 et 98% (Elliott MW, 2010). La valeur de SaO₂ minimale qui est considérée cliniquement normale

est déterminée à environ 90% (Netzer N et al, 2001). Une désaturation trop importante va entraîner une hypoxémie intermittente ayant des conséquences néfastes pour la santé du patient apnéique. Cette hypoxémie est considérée comme le critère diagnostique le plus critique pour quantifier et qualifier les conséquences de l'apnée sur la morbidité et la mortalité du patient (Punjabi et al, 2009).

En ce qui a trait à l'apnée du sommeil, la mesure de la SaO₂ permet d'avoir un bon estimateur de la désaturation liée au type d'événement d'apnée ou d'hypopnée analysé (Findley LJ et al, 1983; Fletcher EC et al, 1989). Selon les critères de l'AASM, une diminution de 3 % de la SaO₂ est la valeur seuil de la définition des événements d'hypopnées. Une valeur distincte de la saturation en O₂ va entraîner une différente estimation de la sévérité de l'apnée diagnostiquée.

L'index de désaturation en oxygène (ou ODI) est la variable respiratoire qui quantifie en détail la SaO₂. L'ODI mesure le nombre de désaturations survenant sur une période d'une heure. L'ODI est calculé avec une valeur minimale de désaturation de 4% (Iber C et al, 2007) ou bien de 3% (Berry RB et al, 2012) selon les critères de l'AASM choisis.

1.3.2. Micro-éveils

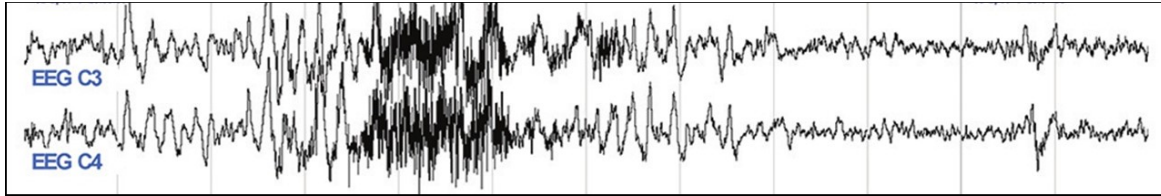
Les micro-éveils (ou éveils) sont une des conséquences des événements d'apnée et d'hypopnée. Lors de ces deux événements respiratoires, l'augmentation de l'effort respiratoire dû à des stimuli des chémorécepteurs et mécanorécepteurs va culminer par un éveil du patient (Guilleminault C et Robinson A, 1996).

Selon l'AASM, les micro-éveils EEG se définissent comme un changement abrupt de la fréquence de l'EEG de plus de 16 Hz, sans fuseaux de sommeil, et d'une durée de 3 à 15

secondes précédé de 10 secondes de sommeil stable (Iber C et al, 2007; Berry RB et al, 2012).

Un exemple d'éveil EEG est présenté à la Figure 1.

Figure 1. Exemple d'éveil EEG vu sur un tracé d'EEG



(Tiré de Basner M, Brink M et Elmenhorst E-M, 2012)

Les micro-éveils sont associés à un autre type d'événement respiratoire appelé RERA (de l'anglais «respiratory effort related arousal»). Selon l'AASM, les RERA se définissent comme une augmentation de l'effort respiratoire d'une durée minimale de 10 secondes sans que les critères définissant l'apnée ou l'hypopnée ne soient atteints (Iber C et al, 2007; Berry RB et al, 2012).

1.3.3. Index d'apnée-hypopnée (IAH)

L'index d'apnée-hypopnée, ou IAH, se définit comme le nombre d'événements d'apnées et d'hypopnées survenant sur une période d'une heure. L'IAH est une des variables respiratoires les plus utilisées pour établir un diagnostic d'apnée (Iber C et al, 2007). Une valeur seuil de 5 a été choisie selon les critères de Chicago, pour décider d'un diagnostic d'apnée basé sur l'IAH (The report of an AASM task force, 1999). Un patient avec un IAH compris entre 5 et 15 est considéré comme ayant une apnée légère. Un IAH compris entre 15 et 30 est considéré comme une apnée modérée et un IAH supérieur à 30 est considéré comme une apnée sévère (The report of an AASM task force, 1999).

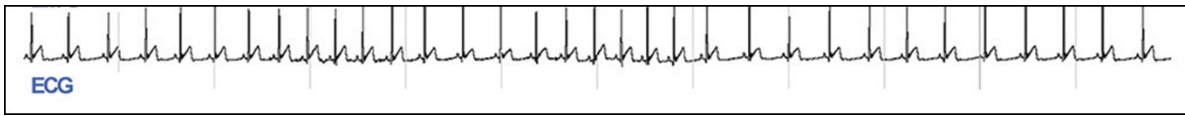
Un autre index important est le RDI (de l'anglais «respiratory disturbance index») qui mesure le nombre d'évènements d'apnée, d'hypopnée et de RERA survenant sur une période d'une heure (Berry RB et al, 2012). Une mesure du RDI qui inclut les micro-éveils EEG va se nommer le RDIE.

1.3.4. Éveils autonomiques

Les micro-éveils autonomiques se définissent comme une augmentation de la fréquence cardiaque en battements par minute (bpm) mesurée à la fin de tout événement respiratoire (apnée, hypopnée, RERA). Un exemple d'éveil autonome est présenté à la Figure 2. Ces éveils autonomiques correspondent à une activation du système nerveux sympathique qui n'est pas associée à une activation corticale (Krieger J et al, 2003). En effet, les éveils autonomiques sont considérés avoir une origine physiologique distincte des éveils EEG. De plus, les éveils autonomiques sont aussi nommés des éveils sous-corticaux ou «éveils du tronc cérébral» (Azarbarzin A et al, 2013).

La valeur en bpm utilisée pour définir les éveils autonomiques reste sujette à discussion. Les études de Stradling tendent à choisir 10 bpm comme valeur seuil d'augmentation de la fréquence cardiaque (Pitson DJ et al, 1994; Pitson DJ et Stradling JR, 1998). Cette valeur de 10 bpm représente un certain équilibre entre sensibilité et spécificité. Une valeur de 5 bpm peut aussi être choisie de manière empirique et permet d'avoir une meilleure sensibilité de détection des éveils autonomiques.

Figure 2. Exemple d'éveil autonome tel que vu à l'ECG



(Tiré de Basner M, Brink M et Elmenhorst E-M, 2012)

Une variable respiratoire importante est l'index RDIa5 qui est une mesure du RDI qui prend en compte les éveils autonomiques de 5 bpm ou plus.

1.4. Grands enjeux

Les enregistrements de polysomnographie en laboratoire (ou PSG) sont très complets et sont considérés comme le meilleur test pour dépister les troubles du sommeil. Cependant, ces études en laboratoire sont très coûteuses et prennent du temps (Jobin V et al, 2007). De plus, il est connu que 85% des cas d'apnée du sommeil ne sont pas diagnostiqués (Kapur VK et al, 2002), dû à un accès limité à la technologie de la PSG (Flemons WW et al, 2004). Une alternative serait d'utiliser des enregistrements ambulatoires.

La polysomnographie en laboratoire à l'hôpital est aussi appelée enregistrement de type 1. Il existe d'autres types d'enregistrements moins complets du sommeil. Parmi ceux-ci, on peut nommer celui de type 3, aussi appelé enregistrement ambulatoire ou enregistrement portatif. Les enregistrements de type 3 ne mesurent pas l'EEG et ne peuvent donc pas le prendre en compte.

Pour mener à bien l'étude présentée dans ce mémoire, différentes variables respiratoires seront choisies pour mieux étudier les événements respiratoires associés à l'apnée du sommeil. Ces variables incluent : l'ODI mesuré avec une chute de la SaO₂ de 4%, l'AHI, le RDIe (incluant les éveils EEG) et le RDIa5 (incluant les éveils autonomiques).

Un des plus grands enjeux est de découvrir des alternatives aux éveils EEG. Comme les éveils EEG sont fréquemment associés à une augmentation de la fréquence cardiaque, tels les éveils autonomiques, ces derniers peuvent être une bonne alternative lors d'une absence de l'EEG (Pitson DJ et al, 1994; Pitson DJ et Stradling JR, 1998).

1.5. Objectif

L'étude présentée dans ce mémoire vise à faire une analyse comparative entre deux méthodes : l'enregistrement de polysomnographie en laboratoire (type 1) et l'enregistrement ambulatoire (type 3).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la proportion d'événements respiratoires avec éveils autonomiques et leur impact sur le RDI détecté avec les appareils d'enregistrement de type 1 et de type 3.

1.6. Hypothèse

L'hypothèse de cet étude propose que les événements respiratoires avec éveils autonomiques auraient un plus grand impact sur le RDI obtenu lors de l'enregistrement ambulatoire de type 3, contrairement à celui de la polysomnographie complète de l'enregistrement de type 1.

Chapitre 2. Scoring of autonomic arousals associated to respiratory event increase agreement between type 1 and type 3 recording devices

Serguei Marshansky ¹, Zeina Kaddaha ¹, Pierre H. Rompré ², Vincent Jobin ¹, Gilles J. Lavigne ^{1,2},
Pierre Mayer ¹

¹ Hôpital Hôtel-Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Faculté de Médecine,
Université de Montréal, Québec, Canada

² Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Québec, Canada

2.1. Abstract

This study presents a comparison of respiratory events with and without autonomic arousals (AA) between type 1 and type 3 recordings.

Purpose: The objective of this pragmatic study was to evaluate the proportion of respiratory events associated with AA and its impact on respiratory disturbance index (RDI) detected using type 1 and type 3 recording devices. The hypothesis is that respiratory events with AA have a greater impact on RDI data with type 3 home recording device in comparison to type 1 full hospital polysomnography.

Methods: Type 1: 72 subjects with suspected sleep breathing disorders (SDB) underwent one night full polysomnography recording. The following events were scored by trained technicians: 4% oxygen disturbance index (ODI), apnea-hypopnea index (AHI), RDIe (i.e., events including respiratory effort related arousals (RERA) with rise in electroencephalographic (EEG) activity), and RDIA5 (i.e., hypopnea and RERA associated with AA scored with at least an increase in heart rate of 5 bpm). Type 3: 79 different subjects underwent one night recording using an ambulatory system. The events scored were the ODI, AHI, and RDIA5 (no RDIe). The following analyses were performed: 1) percentage of events associated with only AA in type 1 and type 3 studies; 2) frequency of migration from lower to higher AHI severity category when accounting events associated with only AA; 3) Bland-Altman (B-A) for agreement between AHI, RDIe, and RDIA5 (type 1), and AHI and RDIA5 (type 3) and; 4) Pearson correlations and intraclass coefficient correlation (ICC) for agreement between AHI, RDIe and RDIA5 (type 1), and between AHI and RDIA5 (type 3).

Results: Type 1: A linear trend was observed for all mean values of ODI, AHI, RDIe, and RDIA5. 29% of subjects migrated from a lower to a higher category using RDIA5 instead of RDIe. B-A plots show a 6.63 mean difference for RDIA5 vs. AHI; a 2.68 mean difference for RDIe vs. AHI and 3.95 for

RDla5 vs. RDIe. Pearson correlation values were 0.965 for RDIe vs. AHI and 0.919 for RDla5 vs. AHI. ICC between RDIe and AHI was 0.896 and between RDla5 and AHI it was lower (0.653). 27.3% of all respiratory events were observed with autonomic arousals alone. Type 3: No linear trend was observed for ODI, AHI, and RDla5. 57% of subjects migrated using RDla5 instead of AHI. B-A plots show a 6.91 mean difference between RDla5 vs. AHI. The Pearson correlation value was 0.906 for RDla5 vs. AHI. The ICC between RDla5 and AHI was 0.764.

With both type 1 and 3, use of the RDla5 criteria increase the number of scoring event of AHI by 49.4% and 50.8% respectively.

Conclusions: Use of RDla5 overestimates the value of AHI and RDIe using the type 1 and only AHI with the type 3 recording and scoring. Close to 2 times more migration (from a milder to a more severe index) was observed using the type 3 studies. However, the correlation between RDla5 and AHI were comparable for both type 1 and type 3 studies.

Keywords: sleep apnea, hypopneas, autonomic arousals, EEG arousals, AHI and RDI.

2.2. Introduction

Sleep breathing disorders (SBD), namely prevalence, is estimated at 17 % in the general adult population and obstructive sleep apnea (OSA) has been linked with the obesity epidemic [1, 2]. Other epidemiologic data have shown that sleep breathing disorders prevalence is predicted at 10 % for 30 to 50 year old men and 17 % for 50 to 70 year old men [3]. Age and gender are critical factors; the prevalence of moderate to severe apneic patients (with a median age of 57 years) was 23.4 % in women and 49.7 % in men [2]. Consequences on health include sleep apnea risk factor for hypertension, heart disease and stroke [4] and transportation accident [5]. Although the high prevalence of SBD has impact on health, approximately 85 % of cases are not diagnosed [6].

Laboratory overnight polysomnography (PSG type 1) is the standard diagnostic test for OSA. However it is high-priced and time consuming [7]. Delay or absence in the diagnosis of OSA is the consequence of a limited access to this PSG technology tool due to distance, familial obligation, and cost [8]. To overcome these difficulties, several home portable (type 3) apparatus have been developed. This type 3 apparatus does not include any EEG derivation, in opposition to standard PSG type 1 or 2 devices. Different respiratory outcome measures have been used to score the respiratory events associated with OSA: 4% oxygen desaturation index (ODI), apnea-hypopnea index (AHI) with different hypopnea definition including 3 or 4% oxygen desaturation (type 1 and 3), EEG arousals (type 1) and respiratory disturbance index (RDI) (apnea + hypopnea + RERA or respiratory effort related arousals (type 1)). The lower number of events captured by level 3 study and the greater denominator (total recording time vs. total sleep time in type 1) has led to underestimation of AHI in type 3 study [9]. As EEG arousals are frequently associated with an increase in heart rate recognize as autonomic arousal (AA) [10] they could be a good surrogate arousal in the absence of EEG.

The objective of this pragmatic study was to evaluate the proportion of respiratory events associated with autonomic arousals (AA) and its impact on RDI detected using type 1 and type 3 recording devices. The hypothesis is that respiratory events with AA have a greater impact on RDI data with type 3 home recording device in comparison to type 1 full hospital polysomnography.

2.3. Materials and methods

2.3.1. Participants

Subjects were recruited from referred sleep-disordered breathing populations using AASM type 1 recordings. For this study, 72 subjects (37 males, 35 females, mean age 48 years old) underwent overnight in-laboratory polysomnography recording (type 1). Likewise, 89 subjects underwent one-night home recordings with ambulatory monitoring (type 3) which 79 of these patients (51 males, 28 females, mean age 54.3 years old) were retained as they were the ones that all respiratory outcomes were effectively scored. No specific exclusion criteria were chosen except those chosen from the sleep clinic referral. All patients were randomized in a blind fashion for further analysis.

The study was conducted according to the rules of the CHUM's Ethical Committee, the Records Department and the Professional Services Direction.

2.3.2. Procedures

As for the polysomnography (type 1) procedures, standard sleep variables were monitored: EEG recordings of C4/A1, C3/A2, O1/A2, FZ/A1; electrooculogram (EOG) for eye movements (R-EOG/A1, L-EOG/A1), electromyogram (EMG) for chin and right and left anterior tibialis, and electrocardiogram (ECG) for heart rate (bipolar). A body position sensor (Braebon Medical Corp,

Canada) attached to a thoracic belt was used to monitor body position. Oxygen saturation was measured by pulse oxymetry (OxiMax, Nellcor Puritan Bennett (Melville) Ltd, Canada). Tidal airflow was monitored with a nasal or oronasal pressure cannula (Braebon Medical Corp, Canada). Respiratory efforts were measured via piezoelectric belts placed around the thorax and abdomen. Participants were also monitored with a video camera and a microphone placed at the suprasternal notch to record snoring.

All of the home ambulatory recordings (type 3) have no EEG derivations and no video camera recordings but include all of the standard sleep variables monitored during polysomnography. The ambulatory recording system is the Alice PDx (Philips Respironics, USA).

2.3.3. Analysis

According to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) scoring manual of 2007, sleep was visually scored by trained technicians blinded to experimental conditions and objectives [11]. Apnea and hypopnea events were also scored according to the 2007 AASM scoring criteria [11]. EEG arousals including those following movement, breathing events or spontaneous, were scored according to AASM 2007 and 2012 criteria [11, 12]. Other sleep variables included total minutes scored as sleep, sleep latency (number of minutes from lights out until the first epoch scored as sleep), sleep efficiency (total sleep time as a percentage of time in bed), number of awakenings during sleep, and time spend in each sleep stage: non-rapid eye movement (NREM) stage 1, NREM stage 2, slow wave sleep stage 3 and rapid eye movement (REM) sleep.

For the type 1 recording the following respiratory outcomes were scored: 4% oxygen desaturation index (ODI), apnea-hypopnea index (AHI), respiratory disturbance index with EEG

arousals (RDIE), and RDI with autonomic arousals (RDIA5). For the type 3 recordings, ODI, AHI and RDIA5 were scored but not RDIE as there is no EEG recorded for the ambulatory monitoring.

Patients were classified into the usual AHI severity categories: no (0), mild (1), moderate (2), and severe (3), according to the AASM scoring manual, 2007 and update 2012 [11, 12]. Autonomic arousals were scored on a cut-off basis of 5 or more beats per minute (bpm) from the ECG channel.

2.3.4. Statistical analyses

In this study, the following analyses were performed on all the respiratory outcomes from all patients:

- 1) Mean values measured for each variable and linearity trend measured between each variable.
- 2) Bland-Altman (B-A) plots to assess agreement between AHI, RDIE and RDIA5 (type 1 monitoring) and between AHI and RDIA5 (type 3 monitoring). B-A are plotted as the mean difference between two variables against the average of the same two [13]. The limits of agreement were defined as the interval of the mean difference $\pm 1.96 \times$ standard deviation (SD). The mean difference of the B-A plots for RDIA5 vs. AHI for type 1 and type 3 studies and for RDIA5 vs. RDIE will also be calculated as a percentage with the following formulas: $(RDIA5 - AHI) / RDIA5 * 100$ or: $(RDIA5 - RDIE) / RDIA5 * 100$.
- 3) Pearson correlations and intraclass correlation coefficients [14] to assess the agreement between AHI, RDIE and RDIA5 (type 1) and between AHI and RDIA5 (type 3).
- 4) The AHI and RDI migration frequencies from lower to higher severity categories.

The analyses were done with SPSS statistical software version 23.

2.4. Results

The main demographics for all the 72 subjects from type 1 recording are: 37 males, 35 females, mean age 48 years old, mean BMI 28.6, mean AHI of 8.3 events/h and a mean ESS score of 10.4. Likewise, for all the 79 subjects from type 3 recordings, there are: 51 males, 28 females, mean age 54.3 years old, mean BMI 30.3, mean AHI of 9.2 events/h and a mean ESS score of 9. The most important comorbidities detected and used drugs were: for type 1 recording the incidence rate of hypertension is 20.8% from all 72 subjects, for diabetes mellitus it is 8.33%, for cardiovascular diseases it is 0% and the beta-blocker use is 9.7%. For type 3 recording, the incidence rate for hypertension is 44.3% from all 79 subjects, for diabetes mellitus it is 16.4%, for cardiovascular diseases it is 10.1% and the beta-blocker use is 14.9%.

Fig. 3A shows a linear visual crescendo trend for consecutive mean values of the different respiratory outcomes, (e.g., ODI, AHI, RDIE and RDIA5) for type 1 (PSG) recordings. The Fig. 3B revealed no linear visual trend for consecutive mean values of ODI, AHI, RDIE and RDIA5 for the type 3 (ambulatory) recordings. Categories 0, 1 and 2 stand for AHI severity categories: no apnea (0), mild apnea (1) and moderate apnea (2) for both type 1 and type 3 recordings. During analysis of the results, patients with severe apnea (AHI category 3) were only found on type 3 recordings and were therefore not included. Without RDIE, it is clear that the EEG arousals are captured with the variable RDIA5 for type 3 recordings.

Fig. 4A and D plots the Bland-Altman (B-A) plots for agreement between RDIA5 and AHI for type 1 and 3 recordings whereas in Fig. 4B it is the B-A plot for RDIE vs. AHI for type 1 recording and Fig. 4C plots the B-A for RDIA5 vs. RDIE for type 1 recording. The first 3 B-A plots of the (A up to

C) correspond to the type 1 recording results ($n = 72$) whereas the last B-A plot of the second row (Fig. 4D) is the type 3 recording results ($n = 79$). For type 1 recordings, the B-A plots show a 6.63 mean difference (limits of agreement [-1.39; 14.66]) for RDIA5 vs. AHI and a 2.68 mean difference with limits of agreement [-1.07; 6.43] for RDIE vs. AHI. Also, for RDIA5 vs. RDIE the mean difference is 3.95 with limits of agreement [-2.83; 10.73]. For type 3 recordings, the B-A plots for RDIA5 vs. AHI show a 6.91 mean difference with limits of agreement [-2.90; 16.73]. The results from Fig. 4A and C illustrate that RDIA5 overestimates AHI by a value of 6 for both type 1 and type 3 recordings. The mean difference from the B-A for RDIA5 vs. AHI expressed as a percentage is 49.4% for type 1 studies and 50.8% for type 3 studies. Also, for RDIA5 vs. RDIE (type 1), the difference is 27.3% meaning that autonomic arousals overestimate the AHI by 50% both in type 1 and type 3 studies. There are 27.3% of all respiratory events with autonomic arousals alone in type 1 recordings.

Table 1A shows all the Pearson correlations between the following respiratory outcomes: AHI, RDIE and RDIA5 for type 1 recording and AHI and RDIA5 for type 3 recording. For type 1 recording, the correlations have a value of 0.919 for AHI vs. RDIA5, 0.965 for AHI vs. RDIE and 0.942 for RDIE vs. RDIA5. For type 3 recording, the correlation has a value of 0.906 for AHI vs. RDIA5. The correlations for both type 1 and type 3 recordings are very good when autonomic arousals are compared to the AHI index.

Table 1B shows the intraclass correlation coefficients (ICC) for agreement between AHI RDIE and RDIA5 for type 1 recording and between AHI and RDIA5 for type 3 recording. For type 1 recording the ICC for AHI vs. RDIA5 has a value of 0.653 (moderate agreement) and the ICC for AHI vs. RDIE has a value of 0.896 (good agreement). Furthermore, the ICC for RDIE vs. RDIA5 has a value of 0.821 (good agreement). For type 3 recording the ICC for AHI vs. RDIA5 has a value of 0.764 (good agreement). The ICC is better for type 3 than for type 1 recording when autonomic arousals are counted.

Table 2 gathers all the results for the migration frequencies from lower to higher severity categories from RDIe to RDIA5 (type 1) and from AHI to RDIA5 (type 3). Table 2A shows the migration frequencies between RDIe and RDIA5 severity categories for type 1 recordings. Table 2B shows the migration frequencies between AHI and RDIA5 severity categories for type 3 recording. Around 29 % (21/72) of subjects migrated between categories for type 1 recordings while 57 % (45/79) of subjects migrated between categories for type 3 recordings. It can therefore be concluded that with type 3 recording, a greater variability in severity categories for both AHI and RDIA5 is observed.

2.5. Discussion

In the present study we observed that most of the EEG arousal events that were not counted in type 3 recordings were well captured by scoring of the autonomic arousals events. Also, there are 27% of all the type 1 events with autonomic arousals alone and a mean overestimation of 50% from RDIA5 in comparison of AHI for both type 1 and type 3 studies. Similarly, the impact of the variation from lower to higher AHI severity categories was greater in the type 3 recordings (with no EEG). Moreover, there is a linearity trend between the four respiratory outcomes in type 1 recording but this is less robust with type 3 scoring. RDIA5 slightly overestimates AHI regardless of PSG type 1 or ambulatory type 3 recording.

The present findings contribute to clarify that RDIe is an acceptable surrogate respiratory outcome measure to AHI in assessing sleep apnea diagnosis with type 1 recording. However, using type 3 recordings, the accuracy as a surrogate, using RDIA5, showed a higher variability and some dispersion for mild to moderate apnea (see in Table 1). This may be due to the fact that RDIA5 scoring with type 3 recordings doesn't include EEG arousal events.

Knowing that there is around 27% of events with autonomic arousals alone, it is suggested that EEG and autonomic arousals have a different physiological basis [15]. The capture of EEG arousals by RDIA5 in type 3 recordings is significant to the physiological definition of autonomic arousals, that post-event tachycardia is mediated to upper airway opening and not to cortical arousals. It was also showed that the arousal intensity is strongly associated with heart rate response to arousal [16]. The clinical signification of arousal intensity is that it can be used to evaluate sleep quality and have some predictive value for cardiovascular complications [17].

The most important study about autonomic arousal cut-off value comes from Stradling and Pitson who selected a cut-off value of 10 bpm, compared to the low 5 bpm cut-off chosen in the present study in purposed to be more sensitive [18]. As such, other surrogate arousals have been proposed like changes in pulse transit time (PTT) that have shown to be sensitive markers of EEG arousals [10]. From another paper, a PTT outcome analysis showed that arousals implied from blood pressure rises could be a surrogate to EEG arousals [18].

Other surrogate arousals include post-event hyperventilation as different from EEG micro-arousals [19]. However, this surrogate arousal did not significantly increase the agreement between PSG and respiratory polygraphy [19].

Another surrogate that could be used is the pulse-wave amplitude (PWA) drops, which are associated with a significant increase of EEG power density [20]. One study indicates that PWA drops have a modest correlation with EEG arousals [9]. The PWA drop index tends to overestimate the EEG arousal index by a mean of 15.6 events/h. The present study also showed that type 1 and type 3 recording based AHI tended to overestimate RDIA5 by a mean value of 6.6 and 6.9 events/h for type 1

and type 3 respectively. The PWA drop index overestimates the EEG arousal index by a much higher value than the autonomic arousal index from the present study.

Few limitations have to be recognized in interpreting the present study. It is a prospective analysis of data from a sleep clinic. This may account for the slightly high number of patients with severe sleep apnea with ambulatory type 3 recording. Another limitation is the difficulty to choose a convenient hypopnea definition, depending on the different proposed guideline definitions (AASM 2007 or 2012) [11, 12]. Whether the oxygen saturation index is chosen at 4% or 3%, with or without event related arousals, the hypopnea scoring will yield different estimates of the AHI index [21]. Choosing between the different hypopnea and AHI indexes is necessary to improve general apnea diagnosis. It is important to have a better diagnosis and severity classification of obstructive sleep apnea.

The present study has shown that respiratory events with autonomic arousals have a similar impact on RDI data with type 3 home recording device in comparison to type 1 full hospital polysomnography. It has also shown that a moderate to good agreement was observed between AHI and RDIa5 in both type 1 and type 3 recordings. Therefore, we can conclude that RDIa5 is acceptable and reliable in type 3 studies.

The clinical contribution of this study is that autonomic arousals could be a good surrogate arousal for detecting hypopneas and RERAs without EEG recording thus replacing type 1 polysomnography recordings.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of retrospective study, formal consent is not required.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments: Funds from Canada Research Chair (GL) were used for the present study.

2.6. References

1. Mehra R (2014) Sleep apnea ABCs: Airway, breathing, circulation. *Cleve Clin J Med* 81 (8):479-489.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J (2015) Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 3 (4):310-318.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177 (9):1006-1014.
4. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT (2005) Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 127 (6):2076-2084.
5. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N (2016) Risk of occupational accidents in workers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 39 (6): 1211-1218.
6. Kapur VK, Redline S, Nieto FJ, Young TB, Newman AB, Henderson JA, Sleep Heart Health Research G (2002) The relationship between chronically disrupted sleep and healthcare use. *Sleep* 25 (3):289-296.
7. Jobin V, Mayer P, Bellemare F (2007) Predictive value of automated oxygen saturation analysis for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnoea in a home-based setting. *Thorax* 62 (5):422-427.
8. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J (2004) Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 169 (6):668-672.

9. Vat S, Haba-Rubio J, Tafti M, Tobback N, Andries D, Heinzer R (2015) Scoring criteria for portable monitor recordings: A comparison of four hypopnoea definitions in a population-based cohort. *Thorax* 70 (11):1047-1053.
10. Pitson D, Chhina N, Knijn S, van Herwaarden M, Stradling J (1994) Changes in pulse transit time and pulse rate as markers of arousal from sleep in normal subjects. *Clin Sci (Lond)* 87 (2):269-273.
11. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S (2007) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois.
12. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 8 (5):597-619.
13. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1 (8476):307-310.
14. Shrout PE, Fleiss JL (1979) Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 86 (2):420-428.
15. Azarbarzin A, Ostrowski M, Moussavi Z, Hanly P, Younes M (2013) Contribution of arousal from sleep to postevent tachycardia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 36 (6):881-889.
16. Azarbarzin A, Ostrowski M, Younes M, Keenan BT, Pack AI, Staley B, Kuna ST (2015) Arousal responses during overnight polysomnography and their reproducibility in healthy young adults. *Sleep* 38 (8):1313-1321.
17. Azarbarzin A, Ostrowski M, Hanly P, Younes M (2014) Relationship between arousal intensity and heart rate response to arousal. *Sleep* 37 (4):645-653.

18. Pitson DJ, Stradling JR (1998) Autonomic markers of arousal during sleep in patients undergoing investigation for obstructive sleep apnoea, their relationship to EEG arousals, respiratory events and subjective sleepiness. *J Sleep Res* 7 (1):53-59.
19. Masa JF, Corral J, Gomez de Terreros J, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernandez-Blasco L, Monasterio C, Alonso A, Chiner E, Aizpuru F, Zamorano J, Cano R, Montserrat JM, Collaborating group: Garcia-Ledesma E, Pereira R, Cancelo L, Martinez A, Sacristan L, Salord N, Carrera M, Sancho-Chust JN, Embid C (2013) Significance of including a surrogate arousal for sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosis by respiratory polygraphy. *Sleep* 36 (2):249-257.
20. Delessert A, Espa F, Rossetti A, Lavigne G, Tafti M, Heinzer R (2010) Pulse wave amplitude drops during sleep are reliable surrogate markers of changes in cortical activity. *Sleep* 33 (12):1687-1692.
21. Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi N, Redline S, Gottlieb DJ (2015) Calibration model for apnea-hypopneas indices: Impact of alternative criteria for hypopneas. *Sleep* 38 (12):1887-1892.

2.7. Figures

Figure 3. ODI, AHI, RDle, and RDla5 mean values from type 1 (n=72) and type 3 (n=79; no RDle) population samples

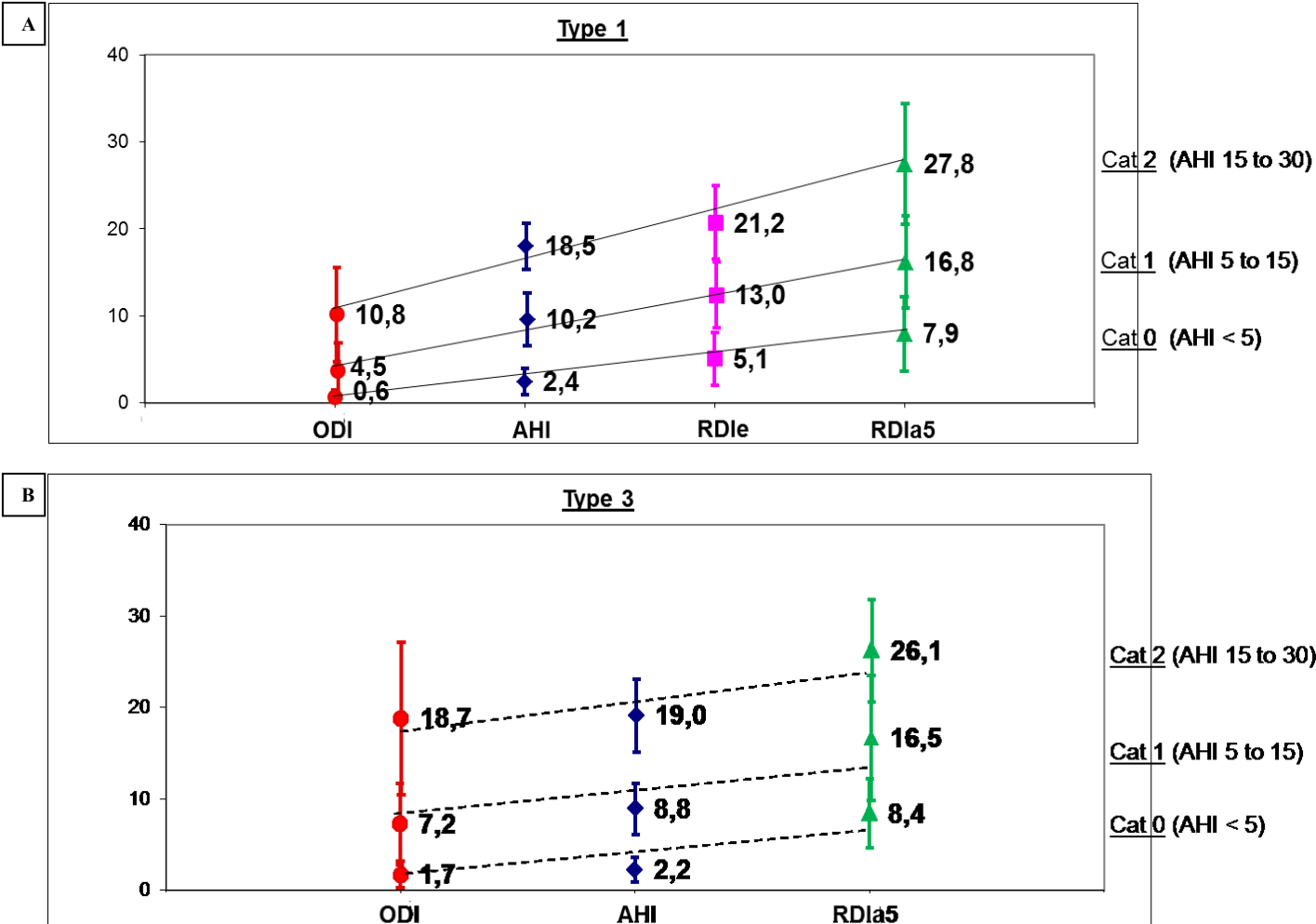
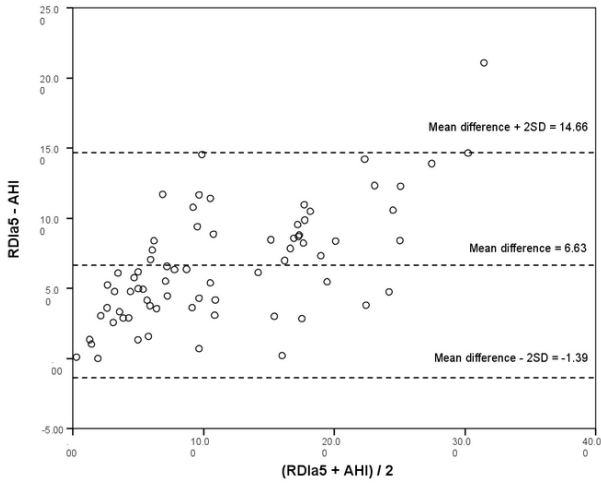


Figure 4. Bland-Altman plots

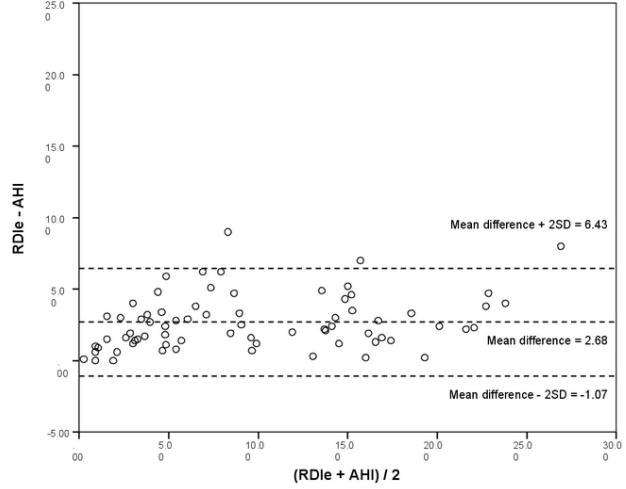
A

B-A plot between RDla5 and AHI for type 1 study



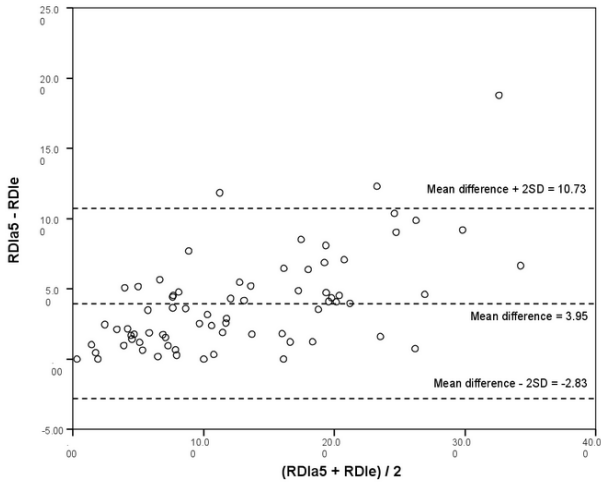
B

B-A plot between RDle and AHI for type 1 study



C

B-A plot between RDla5 and RDle for type 1 study



D

B-A plot between RDla5 and AHI for type 3 study

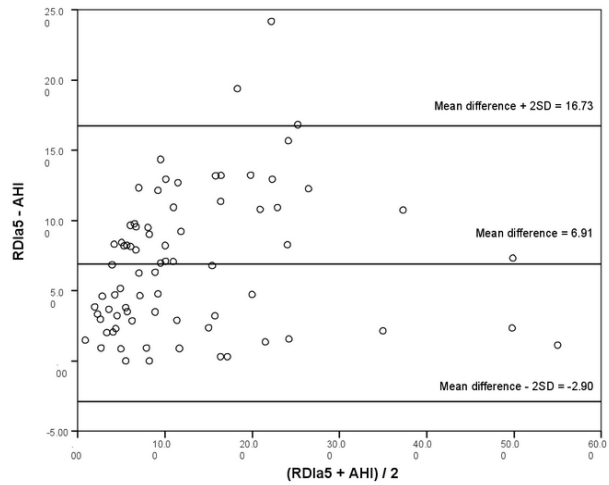


Tableau I.
 Pearson correlations and intraclass correlation coefficients (ICC) between AHI, RDIe and
 RDIa5 respiratory outcomes for type 1 and type 3 recordings

A

<u>Pearson correlations</u>			
<u>Type 1</u>		<u>Type 3</u>	
AHI vs. RDIa5	0.919	AHI vs. RDIa5	0.906
AHI vs. RDIe	0.965		
RDIe vs. RDIa5	0.942		

B

<u>ICC</u>			
<u>Type 1</u>		<u>Type 3</u>	
AHI vs. RDIa5	0.653	AHI vs. RDIa5	0.764
AHI vs. RDIe	0.896		
RDIe vs. RDIa5	0.821		

Tableau II.
 AHI and RDIe and RDIA5 migration frequencies from lower to higher severity categories

A

<u>Type 1</u>	
RDIe vs. RDIA5	
CAT 0-1	14 %
CAT 1-2	11 %
CAT 2-3	4 %

B

<u>Type 3</u>	
AHI vs. RDIA5	
CAT 0-1	33 %
CAT 1-2	14 %
CAT 2-3	4 %
CAT 0-2	4 %

Chapitre 3. Discussion

Dans la présente étude, on observe que la majorité des éveils EEG qui ne sont pas comptés dans les enregistrements de type 3, sont capturés avec les éveils autonomiques. Aussi, 27% des événements venant des enregistrements de type 1 sont accompagnés d'un éveil autonome seul et il y a une surestimation de 50% du RDla5 en comparaison avec l'AHI, autant pour les enregistrements de type 1 que pour les enregistrements de type 3. De plus, l'impact de la variabilité entre les catégories basses à élevées de sévérité de l'AHI est plus grand pour les enregistrements de type 3. Il y a aussi une tendance linéaire entre les quatre variables respiratoires pour les enregistrements de type 1, mais qui est moins visible avec le type 3.

Ces résultats contribuent à clarifier que le RDle est un ajout acceptable avec l'AHI comme critère diagnostique de l'apnée du sommeil avec les enregistrements de type 1. Toutefois, le RDla5 a montré une variabilité plus élevée ainsi qu'une dispersion pour l'apnée modérée et sévère lors des enregistrements de type 3. Cela peut être dû au fait que le RDla5 pour les enregistrements de type 3 n'inclut pas d'éveils EEG.

Sachant qu'il y a 27% d'évènements avec uniquement un éveil autonome, il est suggéré que les éveils EEG et autonomiques ont une base physiologique distincte (Azarbarzin A et al, 2013). La capture des éveils EEG par le RDla5 lors d'enregistrements de type 3 est significative pour la définition des éveils autonomiques : la tachycardie post-événement est liée à l'ouverture des voies aériennes supérieures et non aux éveils corticaux. Il a aussi été montré que l'intensité des éveils est fortement corrélée avec la réponse cardiaque à l'éveil (Azarbarzin A et al, 2015). La signification clinique de l'intensité des éveils est qu'elle peut être utilisée pour

évaluer la qualité du sommeil et peut avoir une valeur prédictive des complications cardiovasculaires (Azarbarzin A et al, 2014).

L'étude la plus importante concernant la valeur seuil à choisir pour les éveils autonomiques statue sur une valeur de 10 bpm, comparé au 5 bpm moins élevé choisi pour la présente étude (Pitson DJ et Stradling JR, 1998). De plus, dans le but de trouver la valeur en bpm la plus sensible pour détecter les éveils EEG, on a fait des courbes ROC (de l'anglais «Receiver Operating Characteristic»), et les résultats sont une sensibilité de 89,9% et une spécificité de 16,8% pour 5 bpm en comparaison d'une sensibilité de 78,5% et une spécificité de 38,3% pour 10 bpm (données non publiées). À ce titre, d'autres alternatives d'éveil ont été suggérés, comme un changement du temps de transit du pouls (ou PTT) qui semble être un marqueur sensible des éveils EEG (Pitson DJ et al, 1994). Une autre analyse du PTT montre que les éveils venant d'une augmentation de la pression artérielle peuvent être une alternative aux éveils EEG (Pitson DJ et Stradling JR, 1998).

D'autres alternatives d'éveil incluent l'hyperventilation post-événement comme distincte aux éveils EEG (Masa JF et al, 2013). Toutefois, ce type de marqueur d'éveil ne montre pas un accord significatif entre la PSG et la polygraphie respiratoire (Masa JF et al, 2013). Un autre possible marqueur d'éveil est la chute de l'amplitude de l'onde du pouls (ou PWA) qui est associée à une augmentation de la densité de puissance de l'EEG (Delessert A et al, 2010). Cette chute de la PWA semble avoir une corrélation avec les éveils EEG (Vat S et al, 2015) mais tend aussi à surestimer l'index des éveils EEG de 15,6 événements par heure. L'étude présentée au chapitre 2 montre que les enregistrements de type 1 et de type 3 tendent à surestimer le RD_{Ia5} de 6,6 et 6,9 événements par heure pour le type 1 et le type 3 respectivement. La chute de la

PWA semble surestimer l'index des éveils EEG par une plus grande valeur que les éveils autonomiques de la présente étude.

Quelques limitations doivent être admises lors de l'interprétation de la présente étude. Il s'agit d'abord et avant tout d'une analyse prospective de données d'une clinique du sommeil. Ceci justifie le nombre élevé de patients diagnostiqués avec apnée sévère par un enregistrement de type 3. Une autre limitation est la difficulté à choisir une définition convenable des hypopnées, selon les critères de la ligne directrice choisie (AASM 2007 ou 2012) (Iber C et al, 2007; Berry RB et al, 2012). Donc, selon que la chute significative de la SaO₂ est de 4% ou de 3% de désaturations, et avec ou sans éveils apparentés, les hypopnées choisies vont rapporter une estimation différente de l'index d'IAH (Ho V et al, 2015). Choisir entre les différents index d'IAH et d'hypopnée est nécessaire pour améliorer le diagnostic d'apnée du sommeil. Il est aussi important d'avoir un meilleur diagnostic et une meilleure classification de la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil.

Conclusion

La présente étude a montré que les événements respiratoires avec éveils autonomiques ont un impact similaire autant pour le RDI des enregistrements ambulatoires de type 3 que pour le RDI de la PSG du type 1. On a aussi observé un accord modéré à bon entre l'AHI et le RDIA5 autant avec les enregistrements de type 1 que de type 3. Par conséquent, on peut conclure que le RDIA5 est acceptable et fiable pour les enregistrements de type 3.

Cette étude principale peut être renforcée par une étude plus spécifique des éveils autonomiques, comme une comparaison des différentes valeurs seuil (en bpm). Une autre idée serait d'inclure d'autres marqueurs d'éveil, tels les changements de la PTT pour les événements post-respiratoires.

Bibliographie

Azarbarzin A, Ostrowski M, Hanly P, Younes M (2014) Relationship between arousal intensity and heart rate response to arousal. *Sleep* 37 (4):645-653.

Azarbarzin A, Ostrowski M, Moussavi Z, Hanly P, Younes M (2013) Contribution of arousal from sleep to postevent tachycardia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 36 (6):881-889.

Azarbarzin A, Ostrowski M, Younes M, Keenan BT, Pack AI, Staley B, Kuna ST (2015) Arousal responses during overnight polysomnography and their reproducibility in healthy young adults. *Sleep* 38 (8):1313-1321.

Banks S, Dinges DF (2011) Chronic sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, *Principles and practice of sleep medicine*. Fifth Edition. W.B. Saunders, pp 67-75.

Basner M, Brink M, Elmenhorst E-M (2012) Critical appraisal of methods for the assessment of noise effects on sleep. *Noise and Health* 14 (61):321-329.

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, Medicine AASM (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 8 (5):597-619.

Bliwise DL (2011) Normal aging. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, *Principles and practice of sleep medicine*. Fifth Edition. W.B. Saunders, pp 27-41.

Bradley TD, Phillipson EA (1992) Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 13 (3):493-505.

Cao MT, Guilleminault C, Kushida CA (2011) Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea and upper airway resistance syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, *Principles and practice of sleep medicine*. Fifth Edition. W.B. Saunders, pp 1206-1218.

Carskadon MA, Dement WC (2011) Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, *Principles and practice of sleep medicine*. Fifth Edition. W.B. Saunders, pp 16-26.

Cash SS, Halgren E, Dehghani N, Rossetti AO, Thesen T, Wang C, Devinsky O, Kuzniecky R, Doyle W, Madsen JR, Bromfield E, Eross L, Halasz P, Karmos G, Csercsa R, Wittner L, Ulbert I (2009) The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science* 324 (5930):1084-1087.

De Gennaro L, Ferrara M (2003) Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev* 7 (5):423-440.

Delessert A, Espa F, Rossetti A, Lavigne G, Tafti M, Heinzer R (2010) Pulse wave amplitude drops during sleep are reliable surrogate markers of changes in cortical activity. *Sleep* 33 (12):1687-1692.

Elliott MW (2011) Non-invasive ventilation during sleep: time to define new tools in the systematic evaluation of the technique. *Thorax* 66 (1):82-84.

Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, Leschziner GD, Morrell MJ, Hsiung G-YR, Rosenzweig I, Sepehry AA (2016) The association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: a meta-analysis perspective. *Front Aging Neurosci* 8:78.

Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A (1989) Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep* 12 (1):13-21.

Findley LJ, Ries AL, Tisi GM, Wagner PD (1983) Hypoxemia during apnea in normal subjects: mechanisms and impact of lung volume. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 55 (6):1777-1783.

Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J (2004) Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 169 (6):668-672.

Fletcher EC, Costarangos C, Miller T (1989) The rate of fall of arterial oxyhemoglobin saturation in obstructive sleep apnea. *Chest* 96 (4):717-722.

The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22 (5):667-689.

Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Decary A, Lafond C, Desautels A, Montplaisir J, Gosselin N (2014) Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)* 62 (5):233-240.

Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N (2016) Risk of occupational accidents in workers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 39 (6): 1211-1218.

Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE (1999) Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 159 (2):502-507.

Guilleminault C, Robinson A (1996) Central sleep apnea. *Neurol Clin* 14 (3):611-628.

Harris CD (2005) Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respir Care Clin N Am* 11 (4):567-586.

Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J (2015) Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 3 (4):310-318.

Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi N, Redline S, Gottlieb DJ (2015) Calibration model for apnea-hypopnea indices: impact of alternative criteria for hypopneas. *Sleep* 38 (12):1887-1892.

Hoffstein V, Szalai JP (1993) Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 16 (2):118-122.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. AASM manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois.

Jobin V, Mayer P, Bellemare F (2007) Predictive value of automated oxygen saturation analysis for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnoea in a home-based setting. *Thorax* 62 (5):422-427.

Kapur VK, Redline S, Nieto FJ, Young TB, Newman AB, Henderson JA, SHHR Group (2002) The relationship between chronically disrupted sleep and healthcare use. *Sleep* 25 (3):289-296.

Keenan S, Hirshkowitz M (2011) Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Principles and practice of sleep medicine. Fifth Edition. W.B. Saunders, pp 1602-1609.

Krieger J, Schröder C, Erhardt C (2003) Cortical arousal, autonomic arousal, evaluation techniques and clinical importance. *Rev Neurol (Paris)* 159 (11 Suppl):6S107-112.

Masa JF, Corral J, Gomez de Terreros J, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernandez-Blasco L, Monasterio C, Alonso A, Chiner E, Aizpuru F, Zamorano J, Cano R, Montserrat JM, Collaborating group: Garcia-Ledesma E, Pereira R, Cancelo L, Martinez A, Sacristan L, Salord N, Carrera M, Sancho-Chust JN, Embid C (2013) Significance of including a surrogate arousal for sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosis by respiratory polygraphy. *Sleep* 36 (2):249-257.

McCormick L, Nielsen T, Nicolas A, Ptito M, Montplaisir J (1997) Topographical distribution of spindles and K-complexes in normal subjects. *Sleep* 20 (11):939-941.

McGinty D, Szymusiak R (2011) Neural control of sleep in mammals. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Principles and practice of sleep medicine. Fifth Edition. W.B. Saunders, pp 76-91.

Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA (2001) Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: A review. *Chest* 120 (2):625-633.

Pascualy RA, Warren Soest S (2000) Snoring and sleep apnea: sleep well, feel better, vol 8. European journal of neurology, Third edition. Demos Medical Publishing, New York.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177 (9):1006-1014.

Pitson DJ, Chhina N, Knijn S, van Herwaarden M, Stradling JR (1994) Changes in pulse transit time and pulse rate as markers of arousal from sleep in normal subjects. *Clin Sci (Lond)* 87 (2):269-273.

Pitson DJ, Stradling JR (1998) Autonomic markers of arousal during sleep in patients undergoing investigation for obstructive sleep apnoea, their relationship to EEG arousals, respiratory events and subjective sleepiness. *J Sleep Res* 7 (1):53-59.

Punjabi NM (2008) The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5 (2):136-143.

Punjabi NM, Aurora RN (2009) Epidemiology of sleep-disordered breathing: lessons from the Sleep Heart Health Study. *Sleep Medicine Clinics* 4 (1):47-55.

Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM (2009) Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 6 (8): e1000132.

Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, SHHS Investigators (2004) Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 160 (6):521-530.

Rechtschaffen A, Siegel JM (2000) Sleep and dreaming. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, *Principles of neural science*. Fourth Edition. McGraw-Hill Companies, pp 936-947.

Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM (2001) Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163 (1):19-25.

Vat S, Haba-Rubio J, Tafti M, Tobback N, Andries D, Heinzer R (2015) Scoring criteria for portable monitor recordings: a comparison of four hypopnoea definitions in a population-based cohort. *Thorax* 70 (11):1047-1053.

Villablanca JR (2004) Counterpointing the functional role of the forebrain and of the brainstem in the control of the sleep-waking system. *J Sleep Res* 13 (3):179-208.

Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA (1996) Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 19 (5):388-397.

Wellman A, White DP (2011) Central sleep apnea and periodic breathing. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, *Principles and practice of sleep medicine*. Fifth Edition. W.B. Saunders, pp 1140-1152.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 (17):1230-1235.