

Université de Montréal

**Les ondes en sommeil lent au cours du vieillissement
normal : marqueurs du processus homéostatique et de la
cognition**

par

Marjolaine Lafortune

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de doctorat
en Psychologie – recherche et intervention
option Neuropsychologie clinique

Avril 2014

© Marjolaine Lafortune, 2014

Résumé

Les ondes lentes (OL) et les fuseaux de sommeil (FS) caractérisent le sommeil lent. Ces ondes sont particulièrement vulnérables aux effets du vieillissement, et ce, dès le milieu de l'âge adulte. La signification fonctionnelle de ces changements demeure toutefois inconnue. Les OL constituent des marqueurs sensibles de la pression homéostatique au sommeil qui augmente avec la durée de l'éveil et qui diminue avec la durée de sommeil. L'hypothèse que les changements des OL puissent refléter une altération de la régulation homéostatique demeure toujours matière à débat dans la littérature. D'autre part, les FS et les OL ont tous deux été associés à la plasticité cérébrale et à la cognition. La correspondance entre les ondes en sommeil lent et le fonctionnement cognitif au cours du vieillissement normal demeure peu étudiée et les résultats sont inconsistants. L'objectif de cette thèse est de déterminer comment l'âge affecte la réponse homéostatique des OL et d'évaluer l'association entre les caractéristiques des ondes en sommeil lent et les performances cognitives chez des personnes d'âge moyen et âgées. La première étude a évalué l'effet de 25 heures d'éveil sur les OL durant un épisode de sommeil de récupération diurne chez de jeunes adultes et des personnes d'âge moyen. Comparativement aux jeunes, les personnes d'âge moyen ont montré une augmentation atténuée de la densité des OL après la privation de sommeil. Elles ont également montré une augmentation plus faible de la synchronisation neuronale durant une OL dans les régions frontales et préfrontales, mesurée par l'amplitude et la pente des OL. La deuxième étude a évalué le lien prédictif des OL, des FS et de l'architecture du sommeil sur les performances à des tests neuropsychologiques mesurant les capacités attentionnelles, les fonctions exécutives et les capacités d'apprentissage verbal chez des participants d'âge moyen et âgés en bonne santé. Seule la fluence verbale était associée à la densité et à la pente des OL. Les OL ne semblent donc pas constituer un marqueur stable du fonctionnement cognitif. Comparativement aux OL, les caractéristiques des FS étaient associées de façon plus systématique aux performances cognitives et plus particulièrement aux capacités d'apprentissage et aux fonctions attentionnelles.

Dans l'ensemble, cette thèse suggère que l'augmentation plus faible de la synchronisation neuronale dans les régions antérieures après une privation de sommeil est expliquée par une plasticité synaptique réduite chez les personnes d'âge moyen comparativement aux jeunes. Par ailleurs, la capacité à générer une activité neuronale synchronisée, mesurée par les OL, ne prédit ni la capacité à maintenir le sommeil durant le jour, ni les fonctions cognitives de façon consistante. Les FS, quant à eux, représentent un meilleur marqueur du fonctionnement cognitif au cours du vieillissement normal. Les FS pourraient refléter une meilleure intégrité anatomique/physiologique des réseaux neuronaux impliqués dans les capacités attentionnelles et d'apprentissage.

Mots-clés : sommeil, vieillissement normal, fuseaux de sommeil, ondes lentes, processus homéostatique, mémoire, cognition, EEG

Abstract

Slow waves (SW) and spindles are hallmarks of non-rapid eye movement (NREM) sleep. Both types of oscillations are particularly vulnerable to the effects of aging as early as middle-age. However, the functional significance of these changes is still unknown. SW are sensitive markers of homeostatic sleep pressure which increases with the duration of wakefulness and decreases with sleep duration. The hypothesis that changes in SW may reflect impaired homeostatic regulation is still a matter of debate in the literature. Furthermore, spindles and SW are both associated with brain plasticity and cognition. Few studies have evaluated the correspondence between NREM sleep oscillations and cognitive functioning in normal aging and the results are inconsistent. The objective of this thesis is to determine how age affects the homeostatic response of SW and to evaluate the association between characteristics of NREM sleep oscillations and cognitive performance in middle-aged and elderly participants. The first study evaluated the impact of 25-hours of wakefulness on SW during daytime recovery sleep in young adults and middle-aged participants. Compared to young adults, middle-aged participants showed lower SW density rebound after sleep deprivation. They also showed reduced enhancement of neuronal synchronization in frontal and prefrontal areas, measured by the SW slope and amplitude. The second study evaluated whether spindles, SW and sleep architecture during baseline sleep predict performance in neuropsychological tests measuring attentional capacities, executive functions and verbal learning among healthy middle-aged and older participants. Only verbal fluency was associated with SW density and SW slope. Thus, SW characteristics do not appear to be a stable marker of cognitive functioning. Compared to SW, spindle characteristics were associated more systematically with cognitive performances and especially with learning abilities and attentional functions.

Taken as a whole, this thesis suggests that the lower enhancement of neuronal synchronization in anterior brain regions after sleep deprivation is explained by a reduced synaptic plasticity in middle-aged participants compared to young participants. However,

the ability to generate synchronized neuronal activity, as measured by the SW, does not predict the ability to maintain sleep during the day nor cognitive performances consistently. Spindles, in turn, represent a more robust marker of cognitive functioning during normal aging. Spindles may reflect better anatomical/physiological integrity of the neural networks involved in attentional and learning abilities.

Keywords : sleep, normal aging, sleep spindles, slow waves, sleep homeostasis, memory, cognition, EEG

Table des matières

Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	x
Remerciements	xi
Introduction	1
Chapitre I : Contexte théorique	4
1. L'architecture du sommeil	5
2. Les ondes en sommeil lent	6
2.1 Les fuseaux de sommeil	6
2.2 Les ondes lentes	9
3. Régulation circadienne et homéostatique du cycle éveil-sommeil	12
3.1 Les ondes lentes : marqueurs du processus homéostatique	13
4. Les effets d'âge sur le sommeil	17
4.1 Les effets d'âge sur le sommeil : architecture du sommeil	17
4.2 Les effets d'âge sur le sommeil : puissance spectrale	18
4.3 Les effets d'âge sur le sommeil : ondes en sommeil lent	19
4.4 Les effets d'âge sur le sommeil : effets différentiels selon le sexe	22
4.5 Les effets d'âge sur le sommeil : pression homéostatique	25
5. La cognition	26
5.1 L'influence de l'âge sur la cognition	26
6. Sommeil et cognition	29
6.1 Le sommeil et la consolidation de la mémoire déclarative épisodique chez les jeunes	29
6.2 Les hypothèses expliquant le rôle bénéfique du sommeil lent sur la mémoire	35
6.3 Le rôle récupérateur du sommeil sur les fonctions cognitives « frontales »	38
6.4 Le sommeil et les performances cognitives chez les personnes âgées	41
7. Objectifs et hypothèses	44
7.1 Première étude	44
7.2 Deuxième étude	45
Chapitre II : Partie expérimentale	47

Article 1 : Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects	48
Article 2: Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants	78
Chapitre III : Discussion	103
1. Résumé des principaux résultats	104
2. Interprétation des résultats, implications et recherches futures	106
2.1. Rebond différentiel selon l'âge des ondes lentes suite à une privation de sommeil : besoin de sommeil réduit ou diminution de la capacité de récupération?	106
2.2. Ondes en sommeil lent et fragilisation du sommeil	113
2.3. Les ondes lentes : marqueurs de la restauration cognitive	114
2.4. Les fuseaux de sommeil : marqueurs de l'intégrité des réseaux neuronaux sous-tendant la cognition	117
2.5. Le sommeil paradoxal : marqueur de l'intégrité du système cholinergique	122
3. Conclusion	125
Bibliographie	127

Liste des tableaux

Chapitre II : Partie expérimentale

Article 1 : Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects

Table 1. Polysomnographic variables for young and middle-age in both sleep condition

Article 2 : Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants

Table 1. Cognitive performances descriptive statistics

Table 2. Spindle and SW descriptive statistics

Table 3. PSG descriptive statistics

Table S1. Matrix of correlations between PSG variables and cognitive performances

Liste des figures

Chapitre I : Contexte théorique

Figure 1. Hypnogramme d'un jeune adulte

Figure 2. Exemple de tracé de l'EEG chez un jeune adulte

Figure 3. Hypnogrammes selon l'âge

Figure 4. Tracés de l'EEG selon l'âge

Chapitre II : Partie expérimentale

Article 1 : Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects

Figure 1. SW characteristics showing significant interactions between age group, sleep condition and derivations

Figure 2. SW characteristics showing significant interactions between age group and sleep conditions

Figure 3. SW characteristics showing significant interactions between sleep condition and derivations

Figure 4. SW percent of change from baseline

Figure 5. SW amplitude showing significant interaction between age group, sleep condition and NREMP

Figure 6. SW durations showing significant interactions between age group and sleep pressure

Figure 7. SW characteristics

Article 2 : Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants

Figure 1. Examples of significant correlations between spindle density and attention performance

Figure 2. Examples of significant partial correlations between spindles, REM sleep, and the AVLT composite score

Figure 3. Examples of significant correlations between SW, spindles, and verbal fluency score

Liste des abréviations

ANOVA	Analyse de variance
AOL	Activité à ondes lentes
AVLT	Auditory-Verbal Learning Test
CPT	Continuous Performance Test
DLT	Dépression à long terme
EEG	Électroencéphalogramme / Electroencephalogram
EMG	Électromyogramme / Electromyogram
EOG	Électrooculogramme / Electrooculogram
FS	Fuseau de sommeil
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LTD	Long term depression
LTP	Long term potentiation
NREM	Non rapid eye movement sleep
NREMP	Non-rapid eye movement sleep period
OL	Onde lente
PLT	Potentialisation à long terme
PSG	Polysomnographie / Polysomnography
REM	Rapid eye movement sleep
SL	Sommeil lent
SLP	Sommeil lent profond
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SP	Sommeil paradoxal
STCD	Stimulation transcrânienne par courant direct
SW	Slow wave
SWS	Slow wave sleep

Remerciements

Tant de gens ont été importants dans ce parcours et je tiens à les remercier tous sincèrement. Tout d'abord, j'aimerais remercier ma directrice de recherche : Julie Carrier. Julie, je ne sais comment t'exprimer ma gratitude. Tu as été plus qu'une directrice. Tu as été un mentor, une confidente. Je suis touchée par ta générosité. Merci pour ta rigueur, tes bons conseils, ton soutien. Et surtout : merci pour ton « humour »! Je tiens à remercier également Jean-François Gagnon, mon codirecteur. Jean-François, merci pour ta contribution à ce travail. Merci pour ton esprit de synthèse et tes yeux de lynx. Merci pour ton authenticité et ta bonne humeur. Merci pour les Mojitos à Lisbonne!

Je ne peux faire de remerciements sans démontrer ma reconnaissance à toute l'équipe du Centre d'études avancé en médecine du sommeil. Le CÉAMS compte parmi son équipe des gens extraordinaires. Des personnes généreuses, disponibles, attentionnées. Je remercie spécialement Sonia Frenette, Jean Paquet, Gaétan Poirier, Tyna Paquette, Sébastien Adam, Dominique Petit, Hélène Blais, Sylvie Rompré et Catherine Desjardins. Vous avez tous su créer un climat de travail accueillant et stimulant. Merci pour votre aide.

J'ai partagé la route avec de nombreux étudiants au CÉAMS. Certains y ont élu « domicile », d'autres n'y ont été que de passage, mais tous ont su contribuer à déclencher et à maintenir cette petite étincelle propre au labo. Merci pour votre originalité, votre ouverture d'esprit, votre humour, votre soutien moral. J'aimerais remercier particulièrement Maxime, Isabelle, Nicolas, Hélène, Frédérique, Laurence, Zoran, Amélie, David, Philippe, Jonathan, Annick, Maude, Vanessa et Fanny, qui ont passé des nuits blanches, seuls, dans un laboratoire où il fait froid comme au pôle Nord, à regarder les participants dormir. Je remercie aussi Nicolas, Caroline, Amélie, Annick et Maude de m'avoir aidé à administrer les tests neuropsychologiques. Merci aux collègues et ami(e)s de l'Université de

Montréal et particulièrement aux filles de la cohorte 2008. Merci pour les moments de ventilation et pour les fins de semaine « chalet », en espérant que la tradition se poursuive! J'aimerais aussi remercier les anciens étudiants pour leurs précieux conseils. Rébecca, Marc, Valérie, Mélanie, Véronique. Merci d'être passé par là avant moi!

Et bien sûr la famille! Je n'aurais pas pu faire tout ce chemin sans vous. Luce, merci de m'avoir soutenue. Merci de m'avoir encouragée à ne pas abandonner. Merci pour ta compréhension et ton esprit critique. Bruno, merci de m'avoir toujours encouragée dans tout ce que j'entreprenais, en me répétant constamment que tout ce qui importait c'était de faire ce que j'aime. Jérôme, merci pour ta curiosité intellectuelle. Ta soif de connaissance est contagieuse. Françoise, merci d'avoir été la grande sœur dont j'avais besoin. Merci pour ton écoute. Et les amies... merci. Merci d'avoir été là, même si vous me demandiez un peu trop souvent à mon goût "quand est-ce que tu finis?"... Candide, Marie-Christine, Julie, Joanie, Laurence : Je me sens privilégiée de vous avoir comme amies. Et Dominic. Merci de me faire rire.

Introduction

« Le sommeil est une invention qui ne sert qu'à faire perdre leur temps aux honnêtes gens »
- Réjean Ducharme, L'Océantume.

Dans la société actuelle, où les valeurs de performance et d'efficacité sont glorifiées, le sommeil peut paraître, pour plusieurs personnes, comme une perte de temps. Pourtant, un rôle récupérateur a longtemps été attribué au sommeil. À cet égard, l'avancée fulgurante de la recherche depuis les 50 dernières années a permis de mettre en évidence de nombreux rôles fondamentaux du sommeil. Le sommeil influence de nombreux systèmes, tels le système endocrinien (Van Cauter et Tasali, 2011), le système immunitaire (Besedovsky, et al., 2012), l'humeur (Vandekerckhove et Cluydts, 2010), la vigilance (Killgore, 2010), la mémoire et la plasticité cérébrale (Abel, et al., 2013). Bien que les mécanismes précis de ces fonctions du sommeil demeurent mal compris, le sommeil est manifestement un investissement pour entretenir tant la santé physique que mentale, et ainsi être plus efficace, en meilleure santé et de meilleure humeur au quotidien.

Le sommeil n'est pas un état stationnaire et absolu. Il est dynamique au cours d'une même période de sommeil et varie selon l'expérience d'éveil, en plus d'être en constant changement tout au long de la vie. En effet, l'âge a un impact indéniable sur le sommeil, et ce, de la naissance à la sénescence (Espiritu et Espiritu, 2008; Gaudreau, et al., 2001a). Au cours de l'âge adulte, non seulement la prévalence des troubles du sommeil augmente, mais l'architecture du sommeil, et particulièrement du sommeil lent (SL), se modifient également. Ces changements se produisent même chez les « bons dormeurs » qui ne présentent pourtant aucun trouble de sommeil, ou toute autre condition médicale pouvant influencer le sommeil. Ces changements deviennent particulièrement évidents dès le milieu de l'âge adulte (Ohayon, et al., 2004). De plus, les personnes d'âge moyen se plaignent en général d'une plus grande difficulté à s'adapter à un décalage horaire ou à un changement d'horaire de travail (Monk, 2005).

Il est possible que des changements sur le plan des mécanismes de régulation éveil-sommeil puissent expliquer en partie l'augmentation des plaintes liées au sommeil ainsi

que les modifications touchant l'architecture du sommeil avec l'âge. Certaines évidences suggèrent que le mécanisme de régulation homéostatique du sommeil, qui dépend du temps passé à l'éveil ou en sommeil, puisse se modifier au cours de l'âge adulte. Par ailleurs, les résultats des recherches restent encore contradictoires. Le premier objectif de la thèse vise ainsi à évaluer la différence d'accumulation de la pression homéostatique chez une grande cohorte de participants jeunes et âgés. Ceci sera effectué en mesurant des ondes précises de l'électroencéphalogramme (EEG) en sommeil, soit les ondes lentes (OL), proposées comme marqueurs sensibles de la pression homéostatique. Les associations entre ces mesures d'OL et la qualité de sommeil de récupération seront également évaluées.

D'autre part, étant donné : 1) les évidences de plus en plus nombreuses concernant le rôle bénéfique du sommeil sur la cognition, la mémoire et la plasticité synaptique, et 2) des effets manifestes du vieillissement normal à la fois sur la cognition et sur le sommeil, le deuxième objectif de la présente thèse vise à évaluer si les ondes de l'EEG en SL chez des personnes d'âge moyen et âgées peuvent prédire leurs performances cognitives. Une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives qui dépendent du bon fonctionnement des lobes frontaux étant donné leur déclin au cours du vieillissement normal ainsi que du rôle récupérateur du sommeil sur ces fonctions.

Le premier chapitre de la présente thèse est consacré au contexte théorique ayant mené à nos hypothèses de recherche. Les concepts et notions importantes y seront définis et décrits, tels l'architecture normale du sommeil, les mécanismes de régulation éveil-sommeil, la description des ondes de l'EEG en SL, la cognition ainsi que les facteurs importants influençant ces variables, notamment l'âge et le sexe. De plus, les études liées de plus près à notre problématique seront abordées, ainsi que les théories s'y rattachant. La méthodologie et les résultats des études antérieures ayant évalué les effets d'âge sur les mécanismes de régulation homéostatique ainsi que celles ayant étudié le lien entre le sommeil et la cognition chez la personne âgée seront décrits de façon plus approfondie.

Le deuxième chapitre est constitué des manuscrits de deux articles publiés dans des périodiques scientifiques internationaux avec révision par les pairs. Ces deux articles répondent respectivement aux deux objectifs décrits plus haut.

Finalement, le troisième et dernier chapitre présente la discussion et la conclusion générale des deux études. Les principaux résultats des deux articles seront d'abord résumés, puis les implications théoriques et pratiques, les limites des études, ainsi que des suggestions d'études futures seront abordées.

Chapitre I : Contexte théorique

1. L'architecture du sommeil

Le sommeil est un état comportemental et physiologique caractérisé par une perte de conscience réversible, une absence de réponse ou une diminution de la réponse aux stimuli extérieurs ainsi qu'une immobilité ou une passivité motrice. L'état comportemental du sommeil a été observé chez tous les animaux qui ont été étudiés, même chez la drosophile et certains invertébrés primitifs. Chez tous les mammifères étudiés, dont évidemment l'humain, le sommeil présente deux états d'activité cérébrale et physiologique distincts, soit le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP) (Allada et Siegel, 2008). Selon les plus récents critères de cotation des stades de sommeil de l'American Academy of Sleep Medicine (Iber, et al., 2007), le SL chez l'humain se décline en trois stades représentant trois niveaux croissants de profondeur du sommeil. Une nuit de sommeil est composée de plusieurs cycles de sommeil, caractérisés par une période de SL, suivie par une période de SP, d'une durée d'environ 90 minutes chacun (voir figure 1).

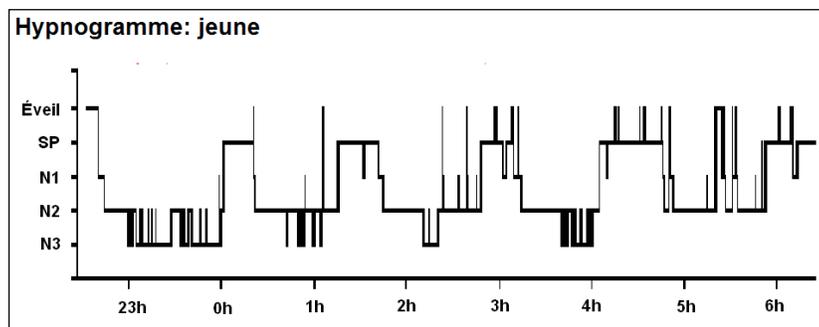


Figure 1. Hypnogramme d'un jeune adulte. Les stades de sommeil sont représentés en fonction de l'heure.

La polysomnographie (PSG), avec ses mesures d'électroencéphalogramme (EEG), d'électromyogramme (EMG) et d'électrooculogramme (EOG), est une méthode permettant de distinguer les différents stades de sommeil chez l'humain. L'objet de cette thèse s'intéresse particulièrement à l'activité neuronale en SL, qui est mesurée chez l'humain à l'aide de l'EEG. Plus précisément, l'EEG permet de mesurer les différences de potentiel électrique sur le cuir chevelu qui proviennent majoritairement de la somme des potentiels

post-synaptiques des neurones pyramidaux dans la région située sous l'électrode (Olejniczak, 2006). La synchronisation de l'activité neuronale en SL augmente lorsque le sommeil passe des stades de sommeil plus légers aux stades de sommeil plus profond. Cette augmentation de la synchronisation de l'activité neuronale est visible par un ralentissement de la fréquence de l'EEG et par une augmentation de l'amplitude des ondes, ainsi que par les fuseaux de sommeil (FS; train d'ondes entre 11 et 16 Hz), les complexes K et ondes delta (voir figure 2). Ces deux derniers types d'ondes sont de grande amplitude ($>75 \mu\text{V}$) et de basse fréquence ($< 4 \text{ Hz}$) et sont formées par les oscillations lentes ($< 1 \text{ Hz}$) corticales (Amzica et Steriade, 1997; Steriade, 2006). Le stade N1 est le stade suivant l'endormissement. La fréquence du signal de l'EEG ralentit et le tonus musculaire diminue par rapport à l'éveil. En stade N2, la fréquence du signal de l'EEG ralenti davantage et deux ondes de l'EEG typiques, les FS et les complexes K, font leur apparition. C'est en stade N3, appelé aussi sommeil lent profond (SLP), que le signal de l'EEG est le plus lent et le plus ample, caractérisé par les ondes delta. Tout comme les complexes K, les ondes delta sont des ondes de grande amplitude et de basse fréquence, mais qui sont quant à elles récurrentes et doivent être présentes sur au moins 20% du signal EEG par période de 30 secondes (Iber, et al., 2007). Durant le SP, l'activité neuronale est similaire à celle de l'éveil et du stade N1, c'est-à-dire qu'elle est désynchronisée. Ceci se traduit par un tracé EEG de fréquence rapide et de faible amplitude et s'accompagne de mouvements oculaires rapides et d'une atonie musculaire (Iber, et al., 2007; Rechtschaffen et Kales, 1968).

2. Les ondes en sommeil lent

2.1 Les fuseaux de sommeil

Description et mécanismes neuronaux. Les FS sont des ondes survenant principalement en stade N2. Leur fréquence varie entre environ 11-16 Hz, et ils durent habituellement entre 0.5 et 1 seconde, avec une amplitude qui augmente et diminue

graduellement (pour une revue de littérature, voir De Gennaro et Ferrara, 2003; Steriade, 2006).

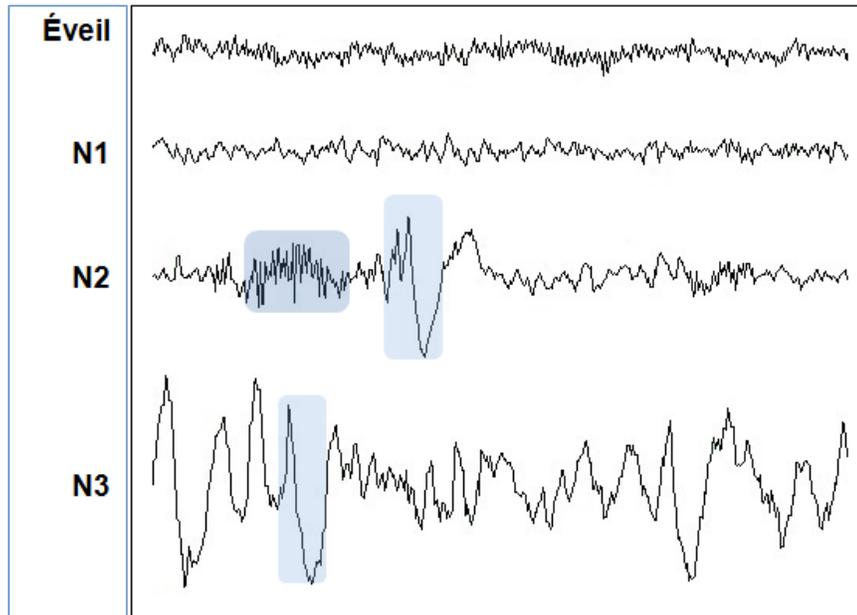


Figure 2. Exemple de tracé de l'EEG chez un jeune adulte. Un fuseau de sommeil et un complexe-K sont surlignés en stade N2. Une onde delta est surlignée en stade N3.

La boucle thalamo-corticale joue un rôle clé dans la génération des FS. En SL, le noyau réticulaire du thalamus inhibe de façon cyclique le thalamus dorsal via des connexions gabaergiques, inhibant par le fait même les neurones thalamo-corticaux. La levée de l'inhibition du thalamus dorsal par le noyau réticulaire provoque un rebond d'activation neuronale dans la fréquence des FS, qui se propage aux neurones corticaux via les projections thalamo-corticales. Le cortex, quant à lui, projette des connexions excitatrices glutamatergiques majoritairement au noyau réticulaire du thalamus et minoritairement au thalamus dorsal. L'activation corticale fait donc en sorte de renforcer l'inhibition du thalamus dorsal par le noyau réticulaire, hyperpolarisant davantage les neurones thalamo-corticaux (Steriade et Timofeev, 2003). Les FS sont présumés jouer un rôle protecteur dans la continuité du sommeil. L'inhibition du thalamus et des neurones thalamo-corticaux empêcherait les informations sensorielles de parvenir au cortex, donc à la conscience, protégeant ainsi le sommeil des éveils (Dang-Vu, et al., 2011; De Gennaro et

Ferrara, 2003; Schabus, et al., 2012; Steriade et Timofeev, 2003). Une étude récente in vivo chez le chat (Bonjean, et al., 2011) a montré que le point milieu du FS, mesuré par les potentiels de champ local, était associé à une plus grande synchronisation entre l'activité intracellulaire thalamique et l'activité intracellulaire corticale. La partie décroissante du FS était associée, inversement, à une désynchronisation entre l'activité thalamique et l'activité corticale. Selon un modèle computationnel, c'est cette désynchronisation entre le thalamus et les structures corticales qui permettrait une rétroaction corticale au thalamus. Cette rétroaction corticale entraînerait une dépolarisation à la fois des neurones du noyau réticulaire du thalamus et des neurones thalamo-corticaux, ce qui empêcherait la génération de l'activité de type fuseau et mettrait ainsi fin au FS (Bonjean, et al., 2011).

Chez l'humain, les FS sont détectés sur l'EEG de surface, soit par détection manuelle (de façon visuelle, par un expert), soit par détection automatique (à l'aide d'un algorithme informatique). Plusieurs caractéristiques des FS peuvent ensuite être mesurées, comme leur nombre, leur densité (nb/min), leur amplitude maximale ou moyenne (μV) ou encore leur fréquence (Hz). La durée des FS (s) peut également être mesurée, mais constitue une variable moins fiable étant donné l'absence de critère objectif afin de déterminer le moment de début et de fin du fuseau sur l'EEG. La mesure de puissance spectrale de l'EEG dans la bande de fréquence des FS (sigma; 11-16 Hz), à l'aide de la transformation de Fourier, est également utilisée comme indice de l'activité des FS (De Gennaro et Ferrara, 2003).

Topographie des fuseaux de sommeil. Bien que la topographie des FS montre une certaine variabilité d'une personne à l'autre, les FS sont le plus souvent détectés sur les régions centrales et pariétales de la ligne médiane, alors que les FS sont minoritaires sur les régions temporales (Zeitlhofer, et al., 1997). De plus, la fréquence moyenne des FS varie selon un axe antéro-postérieur. Les FS détectés sur les électrodes plus postérieures ont des fréquences typiquement plus élevées (FS rapides; environ 14 Hz) alors que les FS sur les

électrodes antérieures ont des fréquences plus basses (FS lents; environ 12 Hz) (De Gennaro et Ferrara, 2003).

Les études combinant IRMf et EEG montrent que l'apparition des FS est associée, de manière consistante, à une augmentation de l'activation neuronale au niveau du thalamus (Bergmann, et al., 2012; Caporro, et al., 2012; Laufs, et al., 2007; Schabus, et al., 2007; Tyvaert, et al., 2008) et des lobes temporaux chez les sujets sains (Bergmann, et al., 2012; Laufs, et al., 2007; Schabus, et al., 2007). Des activations de plusieurs autres structures associées temporellement avec les FS ont également été rapportées dans la littérature, comme l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le striatum ventral, le tronc cérébral (Bergmann, et al., 2012), les régions paralimbiques (Schabus, et al., 2007) et d'autres régions corticales (Laufs, et al., 2007).

Comme il sera question plus bas, les FS sont associés à des activations cérébrales importantes pour les fonctions mnésiques, comme les lobes temporaux et l'hippocampe, ce qui suggère un rôle des FS dans les capacités d'apprentissage. Les FS seront donc évidemment considérés pour la deuxième question de recherche de la présente thèse, soit : « est-ce que les ondes en SL peuvent prédire les performances cognitives des personnes d'âge moyen et âgées? »

2.2 Les ondes lentes

Description et mécanismes neuronaux. Le plus haut niveau de synchronisation neuronale en sommeil est visible sur l'EEG par les OL. Les OL sont caractérisées par une phase négative et une phase positive (Contreras et Steriade, 1995; Steriade, 2006; Steriade, et al., 1994). Ce concept comprend donc à la fois les complexes K et les ondes delta, tous deux également considérés comme des marqueurs de la synchronisation corticale et provenant des oscillations lentes au niveau cellulaire (Amzica et Steriade, 1997; Steriade, 2006). Lors des oscillations lentes, de grandes populations de neurones corticaux alternent

de manière synchronisée entre des périodes d'hyperpolarisation et de dépolarisation, à un rythme lent (<1 Hz) (Contreras et Steriade, 1995; Csicsvari, et al., 2010; Steriade, et al., 1994; Vyazovskiy, et al., 2009). Une étude *in vivo* a montré que les oscillations lentes au niveau cellulaire peuvent être générées seulement à partir du réseau intra-cortical, en l'absence du thalamus (Steriade, et al., 1993). Comme ces oscillations comportent de longues périodes d'hyperpolarisation des neurones corticaux, ces dernières pourraient favoriser la protection du sommeil, à l'instar des FS, en diminuant le traitement sensoriel au niveau cortical (Massimini, et al., 2003; Schabus, et al., 2012).

Les périodes d'hyperpolarisations d'un groupe de neurones se traduisent sur l'EEG par la phase négative de l'OL, alors que les périodes de dépolarisation correspondent à la partie positive de l'OL (Contreras et Steriade, 1995; Vyazovskiy, et al., 2009). Tout comme pour les FS, les OL sont détectées chez l'humain sur l'EEG de surface par détection manuelle ou automatique. Plusieurs variables peuvent ensuite être dérivées, comme le nombre, la densité (nb/min), l'amplitude (μ V), la pente (μ V/s) entre le pic minimal négatif et le pic maximal positif, la fréquence (Hz) et les durées (s) de chacune des composantes. Une étude ayant utilisé l'EEG intracérébral a montré qu'une plus grande amplitude des OL au niveau de l'EEG de surface était reliée à une synchronisation neuronale d'une plus grande population de neurones sur un plus grand territoire (Nir, et al., 2011). La pente (μ V/s) de l'OL représenterait le niveau de synchronisation de l'activité neuronale durant la transition entre l'état inactif et l'état actif (Esser, et al., 2007).

La topographie des ondes lentes. Les études sur la topographie des OL suggèrent que les régions antérieures sont mieux prédisposées à produire une activité neuronale synchronisée (Werth, et al., 1996a; Carrier, et al., 2011). D'une part, soulignons que les indices de synchronisation neuronale mesurés par l'EEG varient selon un axe antéro-postérieur. En effet, la puissance spectrale dans les bandes de fréquence correspondant aux OL (0.5 à 4.75 Hz), appelée « activité à ondes lentes » (AOL) suit un axe antéro-postérieur, en étant dominante au niveau des électrodes frontales comparativement aux électrodes

postérieures (Werth, et al., 1996a). Soulignons que les mesures de puissance spectrale ne permettent pas d'obtenir des informations sur les caractéristiques et la dynamique des ondes de l'EEG en tant que telles. Or, une étude récente de notre groupe a évalué directement les OL et a montré que la densité, l'amplitude et la pente des OL sont, comme l'AOL, plus élevées dans les régions frontales (Carrier, et al., 2011).

D'autre part, l'EEG à haute densité a permis de déterminer le lieu d'origine des OL ainsi que leur patron de propagation. Les OL prennent leur origine le plus souvent au niveau des régions frontales du cortex cérébral (Massimini, et al., 2004; Menicucci, et al., 2009) ou au niveau de l'insula et du gyrus cingulé (Murphy, et al., 2009) et elles se propagent ensuite comme une vague d'activation neuronale synchronisée à travers plusieurs autres régions du cortex. Le trajet le plus souvent emprunté suit un axe antéro-postérieur et la minorité des OL qui prennent leur origine au niveau des régions plus postérieures voyageraient en sens « inverse » jusqu'aux régions centrales et frontales (Massimini, et al., 2004; Menicucci, et al., 2009; Murphy, et al., 2009). Les régions corticales les plus fréquemment recrutées par les OL comprennent aussi l'insula, le précunéus et le gyrus cingulé, ainsi que les gyri frontaux inférieur, moyen, et supérieur médian. Par contre, les OL sont moins souvent observées au niveau des aires sensorielles (Murphy, et al., 2009).

De plus, des études récentes ont combiné l'EEG à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle afin de déterminer les régions corticales actives durant les OL. Ces études ont montré des activations associées aux OL au niveau du pons, du cervelet et du gyrus parahippocampique, ainsi qu'au niveau du cortex préfrontal médian et du gyrus frontal inférieur (Dang-Vu, et al., 2008). Par ailleurs, une autre étude a montré que les complexes K étaient associés à une activation au niveau du thalamus, des lobes frontaux et d'autres régions corticales comme le lobe pariétal et le lobe occipital médian (Caporro, et al., 2012).

Les OL paraissent donc être associées de manière consistante aux lobes frontaux, en étant liées aux activations dans ces régions cérébrales en plus d'être le plus souvent détectées sur les électrodes antérieures de l'EEG. La prédominance frontale des OL suggère que ces ondes pourraient constituer des marqueurs des fonctions cognitives qui dépendent du bon fonctionnement des lobes frontaux, particulièrement chez les personnes âgées, qui, comme nous allons voir plus bas, présentent à la fois un déclin des OL et des fonctions cognitives dites « frontales ».

3. Régulation circadienne et homéostatique du cycle éveil-sommeil

Selon le modèle à deux processus (Borbely, 1982), le cycle éveil-sommeil est le résultat de la combinaison des processus circadien et homéostatique. Les rythmes circadiens sont des processus fondamentaux chez tous les êtres vivants et représentent toute variation cyclique, endogène, de nature physiologique (par ex. : mélatonine, température, cortisol), psychologique (par ex. : vigilance, humeur) ou comportementale (par ex. : activité, repos), dans une période d'environ 24 heures (Turek, 2011). Le processus homéostatique reflète quant à lui la propension au sommeil qui augmente avec le temps d'éveil et qui diminue avec le temps de sommeil (Borbely, 1982). C'est la combinaison des processus circadien et homéostatique qui permet de consolider la période d'éveil et la période de sommeil (Dijk et Czeisler, 1994). D'une part, la pression homéostatique augmente avec les heures d'éveil, donc la propension au sommeil augmente, tandis que le signal circadien d'éveil augmente au cours de la journée pour atteindre son maximum environ 2 heures avant le coucher habituel, ce qui permet de rester éveillé en soirée. Au cours de la nuit, la pression homéostatique se dissipe avec le nombre d'heures de sommeil, donc le besoin de sommeil diminue. En contrepartie, le signal circadien d'éveil diminue au cours de la nuit et atteint son minimum environ 2 heures avant le lever. Ceci nous permet donc de rester endormis. Par ailleurs, si l'on reste éveillé toute la nuit, le niveau de somnolence atteint son maximum vers 5 ou 6 heures du matin, lorsque le signal circadien

d'éveil est à son minimum. Malgré la forte pression homéostatique, un regain d'énergie s'observe un peu plus tard, lorsque le signal circadien d'éveil augmente (pour une revue de littérature, voir Borbely et Achermann, 1992; Turek, 2011).

3.1 Les ondes lentes : marqueurs du processus homéostatique

L'activité à ondes lentes. L'AOL est considérée comme un marqueur de la pression homéostatique étant donné qu'elle varie en fonction de la durée d'éveil et de la durée de sommeil (pour une revue de littérature, voir Achermann, 2004). En effet, une privation de sommeil augmente l'AOL durant le sommeil de récupération (Borbely, et al., 1981; Dijk, et al., 1993; Landolt, et al., 1996), alors que des siestes durant le jour diminuent la quantité d'AOL au cours de la nuit subséquente (Feinberg, et al., 1992; Knowles, et al., 1990; Werth, et al., 1996b). De façon similaire, un sommeil nocturne écourté augmente la quantité d'AOL durant la sieste suivante (Akerstedt et Gillberg, 1986). De plus, la quantité d'AOL augmente de façon exponentielle avec la durée d'éveil et se dissipe au cours du sommeil en suivant, encore une fois, une courbe exponentielle. Ceci a été démontré à l'aide de divers protocoles de siestes ou de privation de sommeil, permettant la mesure de l'AOL après des épisodes d'éveil de durées variées (Dijk, 1995; Dijk et Beersma, 1989; Dijk, et al., 1990) ainsi qu'à l'aide de la mesure de l'AOL à travers les cycles de sommeil (Achermann, et al., 1993; Robillard, et al., 2010).

La mesure d'AOL comme marqueur du processus homéostatique est d'autant plus pratique étant donné que l'AOL est régulée presque indépendamment du processus circadien. En effet, comme il a été démontré à l'aide d'un protocole de désynchronisation forcée, permettant l'étude du sommeil à tous les moments circadiens tout en contrôlant pour la durée d'éveil, l'AOL est un peu plus faible lorsque le signal circadien d'éveil est à son plus bas, mais cet effet est minime. Par ailleurs, peu importe le moment du jour ou de la nuit, l'AOL suit toujours une courbe de dissipation exponentielle durant le sommeil (Dijk, 1995; Dijk et Czeisler, 1995)

D'autre part, soulignons que les régions frontales semblent plus sensibles au processus homéostatique, comme si ces régions nécessitaient une plus grande récupération. En effet, l'AOL est plus forte au niveau des électrodes frontales au début d'un épisode de sommeil (Werth, et al., 1997). Également, l'effet de la privation de sommeil sur l'AOL est plus marqué au niveau des régions frontales, avec une plus grande augmentation de l'AOL au niveau des électrodes antérieures, comparativement aux électrodes postérieures (Cajochen, et al., 1999; Munch, et al., 2004; Werth, et al., 1996a). De plus, la dissipation de l'AOL au cours d'une nuit de récupération (Cajochen, et al., 1999) ou d'une nuit standard (Robillard, et al., 2010) est plus rapide au niveau des régions frontales comparativement aux régions postérieures. Ces résultats ont également été reproduits chez la souris (Huber, et al., 2000). Cette prédominance frontale de la régulation de l'AOL suggère que l'AOL, et possiblement les OL, pourraient jouer un rôle de récupération sur le plan des fonctions cognitives qui dépendent du bon fonctionnement des lobes frontaux.

Par ailleurs, des études récentes suggèrent que la régulation de l'AOL ne résulterait pas uniquement de la durée de l'éveil, mais dépendrait également de la qualité et de l'expérience de l'éveil. Par exemple, une stimulation sensorielle (Kattler, et al., 1994) et l'apprentissage d'une tâche d'adaptation motrice (Huber, et al., 2004) augmentent l'AOL durant le sommeil subséquent au niveau des régions qui ont été impliquées au cours de la tâche à l'éveil. De plus, une manipulation expérimentale de la plasticité synaptique à l'aide de deux types de protocoles de stimulation magnétique transcrânienne (SMT) à l'éveil est liée à la quantité locale d'AOL durant le sommeil suivant (Huber, et al., 2007). Plus précisément, une SMT à haute fréquence du cortex prémoteur entraîne une potentialisation des circuits neuronaux et une augmentation de l'AOL dans les mêmes régions corticales au début du sommeil subséquent (Huber, et al., 2007). La deuxième étude du même groupe a utilisé un autre protocole de SMT, jumelée cette fois-ci à une stimulation périphérique, permettant d'entraîner soit une augmentation, soit une diminution de l'excitabilité corticale, dépendamment de l'intervalle entre les deux stimulations (Huber, et al., 2008). Une augmentation de l'excitabilité corticale au niveau du cortex sensorimoteur est suivie d'une

augmentation locale de l'AOL durant le sommeil subséquent. À l'inverse, une diminution de l'excitabilité corticale est suivie d'une diminution locale de l'AOL (Huber, et al., 2008). Par ailleurs, ces résultats n'ont pas été reproduits dans une autre étude qui utilisait la SMT au niveau du cortex prémoteur jumelée à une stimulation périphérique (Bergmann, et al., 2008). Cette méthode a plutôt augmenté la densité des FS lents au lieu des OL ou de l'AOL (Bergmann, et al., 2008). Bref, ces études suggèrent que la topographie des ondes en SL reflète l'activation cérébrale à l'éveil précédent et pourraient jouer un rôle dans la récupération des fonctions cognitives utilisées. Le rôle différentiel des FS et des OL demeure toutefois à préciser.

Les ondes lentes. Les études récentes ayant évalué les caractéristiques spécifiques des OL montrent que la diminution de la pression homéostatique au cours d'une nuit de sommeil est associée à une réduction de la densité (nb/min) des OL en sommeil lent (Carrier, et al., 2011; Riedner, et al., 2007; Vyazovskiy, et al., 2007). La diminution de la densité des OL de grande amplitude (80^e-100^e percentile) est plus marquée dans les régions frontales au cours de la nuit (Riedner, et al., 2007). D'autre part, l'effet de la dissipation de la pression homéostatique sur la pente et l'amplitude des OL est plus variable d'une étude à l'autre. Une étude chez l'humain (Riedner, et al., 2007) et une étude chez le rat (Vyazovskiy, et al., 2007) montrent toutes deux une diminution de l'amplitude et de la pente des OL (< 2 Hz; aucun critère d'amplitude) avec encore une fois un effet plus marqué de la diminution de la pente maximale des OL de grande amplitude dans les régions frontales (Riedner, et al., 2007). Toutefois, une étude de notre groupe chez l'humain (Carrier, et al., 2011) ne montre pas cette diminution de la pente et de l'amplitude des OL (<4 Hz, >75 μ V) au cours de la nuit. Ces divergences paraissent être attribuables à des différences méthodologiques concernant les critères de détection des OL; l'étude de notre groupe étant la seule à utiliser un critère d'amplitude minimale (c.-à-d. 75 μ V) lors de la détection des OL. Jusqu'à aujourd'hui, une seule étude en privation de sommeil a évalué l'effet de l'augmentation de la pression homéostatique sur les OL (< 2 Hz; > 75 μ V) chez l'humain. Les résultats ont dévoilé qu'un éveil prolongé de 40 heures augmente le nombre,

la pente, l'amplitude et la fréquence des OL lors du sommeil de récupération, comparativement au sommeil de base, chez un groupe de 8 jeunes hommes (Bersagliere et Achermann, 2010). L'effet de la privation de sommeil sur ces mesures d'OL était également plus proéminent en début de nuit qu'en fin de nuit. Cette étude n'a toutefois pas évalué si le rebond des différentes caractéristiques des OL suite à une privation de sommeil variait en fonction de la topographie.

Une étude chez le rat, avec des mesures d'EEG implanté et d'EEG de surface en sommeil, a permis de caractériser de façon détaillée la dynamique de l'activité neuronale selon le niveau de pression homéostatique ainsi que la relation entre l'activité neuronale et le signal EEG de surface au cours des OL (Vyazovskiy, et al., 2009). Au plan neuronal, une forte pression homéostatique (c.-à-d. après une période d'éveil prolongé, en début de sommeil) est associée à un plus grand nombre d'oscillations lentes. Les neurones entrent dans les phases d'hyperpolarisation et de dépolarisation de façon synchrone. De plus, les phases d'hyperpolarisation (silence neuronal) sont longues alors que les phases de dépolarisations sont courtes. La plus grande synchronie de l'activité neuronale durant le début d'une période de sommeil se traduit sur l'EEG par non seulement une plus grande quantité d'OL, mais également par des ondes de plus grande amplitude avec des pentes plus abruptes. Lorsque la pression homéostatique est faible (c.-à-d. après un sommeil soutenu), les périodes d'hyperpolarisation synchrones sont moins fréquentes et plus courtes, alors que les périodes de dépolarisation sont plus fréquentes et plus longues. En d'autres mots, le moment d'entrée en phase d'hyperpolarisation et de dépolarisation est beaucoup plus variable d'un neurone à l'autre après un sommeil soutenu. Ceci se traduit sur l'EEG par des OL moins amples et moins fréquentes (Vyazovskiy, et al., 2009).

Ces études montrent que la densité, l'amplitude et la pente des OL peuvent être de bons marqueurs de la pression homéostatique et que la synchronisation neuronale en SL augmente avec la pression homéostatique. De plus, les études avec les mesures d'AOL suggèrent une plus grande sensibilité du lobe frontal à la pression homéostatique. Toutefois,

l'influence de la privation de sommeil sur la topographie des OL chez l'humain, en particulier leur prédominance frontale, demeure inconnue.

4. Les effets d'âge sur le sommeil

Les plaintes subjectives concernant la qualité du sommeil augmentent avec le vieillissement. Au-delà de la moitié des personnes âgées de plus de 65 ans rapportent des difficultés d'endormissement, des éveils fréquents durant la nuit, des réveils trop tôt le matin et/ou un sommeil non récupérateur (Foley, et al., 1995; Maggi, et al., 1998). Plusieurs de ces plaintes peuvent être expliquées par une augmentation avec l'âge des troubles du sommeil (par ex. : insomnie, apnée du sommeil, etc.) et des rythmes circadiens (par ex. : syndrome d'avance de phase) ainsi que par des conditions médicales, des conditions psychopathologiques et la médication pouvant influencer le sommeil (Ancoli-Israel, 2005; Foley, et al., 1995; Maggi, et al., 1998). Par ailleurs, chez la population « ultra-normale » où aucun trouble de sommeil n'est observé et où toute condition médicale ou psychologique pouvant influencer le sommeil est contrôlée, des changements objectifs et marqués au niveau du sommeil sont toujours observés avec l'avancement en âge (Ohayon et al., 2004).

4.1 Les effets d'âge sur le sommeil : architecture du sommeil

Sur le plan de l'architecture du sommeil, certaines différences entre les jeunes adultes et les personnes âgées ou d'âge moyen sont systématiquement observées d'une étude à l'autre. Comparativement aux jeunes, les personnes âgées ou d'âge moyen montrent une réduction de la durée de sommeil, de l'efficacité de sommeil et du SLP (par ex.: Carrier, et al., 2001; Carrier, et al., 2011; Crowley, et al., 2002; Landolt, et al., 1996; Munch, et al., 2004; Ohayon, et al., 2004; Robillard, et al., 2010). Certaines études ont également montré que les personnes d'âge moyen et âgées, comparativement aux jeunes adultes, ont une durée plus courte de SP (Carrier, et al., 2001; Crowley, et al., 2002;

Munch, et al., 2004; Ohayon, et al., 2004) avec une plus grande proportion des stades de sommeil plus légers, soit le stade N1 (Crowley, et al., 2002; Landolt et Borbely, 2001; Landolt, et al., 1996; Martin, et al., 2013; Ohayon, et al., 2004) et le stade N2 (Carrier, et al., 2011; Crowley, et al., 2002; Munch, et al., 2004; Ohayon, et al., 2004) (voir figure 3). La plupart des changements sur le plan de l'architecture du sommeil au cours de l'âge adulte sont apparents vers l'âge de 40 ans. Ces changements liés à l'âge deviennent toutefois plus stables après 60 ans, où seulement l'efficacité de sommeil continue de se détériorer (Ohayon, et al., 2004) et où l'augmentation de la latence au sommeil devient plus apparente (Crowley, et al., 2002; Martin, et al., 2013; Ohayon, et al., 2004).

4.2 Les effets d'âge sur le sommeil : puissance spectrale

Les analyses spectrales de l'EEG en SL montrent une diminution de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences inférieures à environ 16 Hz au cours de l'âge adulte (Dijk, et al., 1989b; Landolt, et al., 1996; Larsen, et al., 1995), ce qui comprend donc les bandes de fréquences correspondant à l'AOL (< 4 Hz), au thêta (4-8 Hz), à l'alpha (8-12 Hz) et au sigma (11-16 Hz). Le déclin de la puissance spectrale dans les basses fréquences (<12 Hz) est marqué au cours de l'adolescence (Gaudreau, et al., 2001a) et se poursuit au cours de l'âge adulte, et ce, de façon plus proéminente pour l'AOL (Carrier, et al., 2001; Gaudreau, et al., 2001a; Landolt, et al., 1996). La diminution de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence inférieures à environ 16 Hz au cours de l'âge adulte est accompagnée en contrepartie d'une augmentation de la puissance spectrale dans les hautes fréquences (Bêta; >16 Hz) (Carrier, et al., 2001; Larsen, et al., 1995). De plus, les effets du vieillissement sur la puissance spectrale varient selon la topographie. En effet, les effets du vieillissement sur l'AOL, le thêta, l'alpha et le sigma sont plus marqués dans les régions antérieures (Landolt et Borbely, 2001; Robillard, et al., 2010), bien que des différences d'âge concernant l'alpha et le sigma aient également été observées dans les régions occipitales (Robillard, et al., 2010).

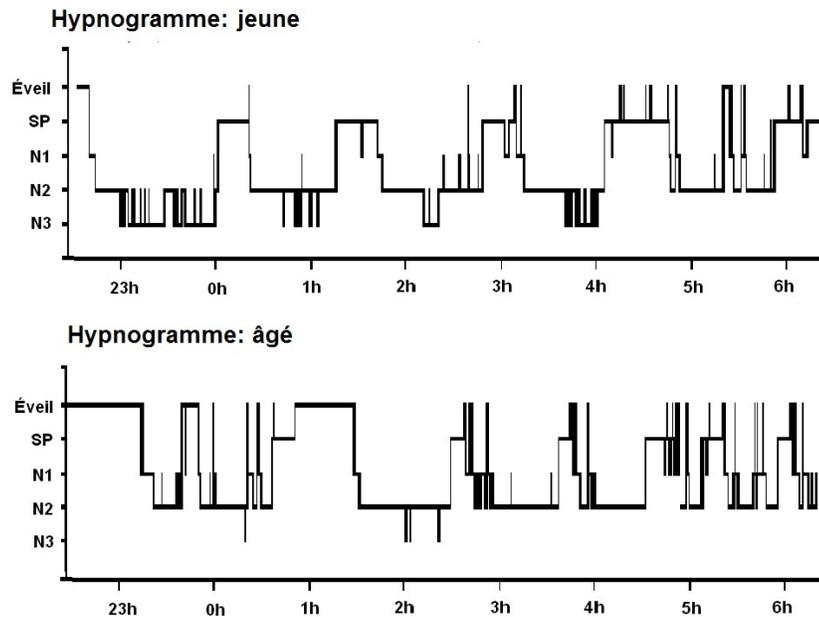


Figure 3. Hypnogrammes selon l'âge. Hypnogramme d'une personne âgée de 25 ans (en haut) et d'une personne âgée de 60 ans (en bas).

Il est à noter également que les effets d'âge sur la puissance spectrale ne sont pas constants à travers la nuit. La diminution de l'AOL et du thêta ainsi que l'augmentation du sigma au cours de la nuit sont atténuées chez les personnes d'âge moyen comparativement aux jeunes. Il y a donc une plus grande différence entre les groupes d'âge en début de nuit pour les basses fréquences (AOL et thêta) et en fin de nuit pour le sigma (Carrier, et al., 2001; Landolt, et al., 1996). Comme nous allons le voir plus bas, ces résultats pourraient être expliqués par une altération du processus homéostatique associé au vieillissement.

4.3 Les effets d'âge sur le sommeil : ondes en sommeil lent

Ondes lentes. Les OL subissent des changements importants avec l'âge. Les analyses d'amplitude par période de l'EEG en SL dévoilent une diminution de la densité et de l'amplitude des OL avec l'âge (Feinberg et Campbell, 2003; Reynolds, et al., 1991). De façon similaire, une étude mesurant les complexes K évoqués à partir de stimulation auditive montre également une diminution du nombre d'ondes évoquées et une diminution

de l'amplitude de la composante négative de l'onde avec l'âge (Colrain, et al., 2010). En plus de présenter aussi une diminution de la densité et de l'amplitude des OL avec l'âge, une étude récente de notre groupe chez 87 participants montre aussi que les personnes d'âge moyen ont des OL avec des durées plus longues (fréquence plus basse) ainsi que des OL présentant une pente moins abrupte que les jeunes, et ce, même lorsque l'amplitude est contrôlée. Ceci suggère que la synchronisation neuronale lors du passage entre les états d'hyperpolarisation et de dépolarisation est plus faible chez les personnes d'âge moyen que chez les jeunes (Carrier, et al., 2011).

Les différences topographiques des différences d'âge concernant la densité des OL varient selon le sexe, comme il sera décrit plus bas. Les effets d'âge sur les autres variables des OL (c.-à-d. l'amplitude, la pente et la fréquence) sont quant à elles plus homogènes topographiquement et ne varient pas selon le sexe (Carrier, et al., 2011). Les différences d'âge sur le plan des OL pourraient être expliquées par une altération du processus homéostatique au cours du vieillissement. Comme nous allons voir ultérieurement, les résultats des études antérieures sur les effets du vieillissement sur la régulation homéostatique sont inconsistants et les études en privation de sommeil n'ont utilisé que des mesures d'AOL ou de SLP. Le premier objectif de recherche vise ainsi à déterminer si une privation de sommeil entraîne un rebond différentiel d'OL selon l'âge et la topographie cérébrale. Les OL pourraient également être un marqueur de la préservation cognitive chez les personnes âgées étant donné le déclin à la fois des OL et de la cognition au cours du vieillissement normal, ainsi que des évidences suggérant un rôle bénéfique des OL sur la cognition et la plasticité cérébrale dont il sera question plus bas. Le deuxième objectif vise de ce fait à évaluer si les OL peuvent prédire les performances cognitives chez les personnes d'âge moyen et âgées.

Fuseaux de sommeil. Tout comme les OL, les FS se modifient au cours du vieillissement normal, dès le milieu de l'âge adulte (Martin, et al., 2013). Les personnes plus âgées présentent une plus petite quantité de FS, des FS de plus faible amplitude et de

plus courte durée que les jeunes adultes (Crowley, et al., 2002; Guazzelli, et al., 1986; Nicolas, et al., 2001; Principe et Smith, 1982; Wei, et al., 1999). Les résultats concernant les effets d'âge sur la fréquence des FS sont moins consistants, avec soit une légère augmentation de la fréquence des FS avec l'âge (Crowley, et al., 2002; Nicolas, et al., 2001; Principe et Smith, 1982), ou aucun changement significatif (Martin, et al., 2013). Au plan topographique, la diminution de densité des FS avec l'âge est plus importante dans les régions antérieures (frontales et préfrontales) comparativement aux régions plus postérieures (centrales, pariétales et occipitales). Le « vieillissement des FS », sur le plan de leur densité, paraît donc plus marqué en frontal et préfrontal (Martin, et al., 2013). Les jeunes montrent également des FS de plus grande amplitude que les personnes d'âge moyen et âgées, avec un effet d'âge plus marqué dans les régions frontales comparativement aux autres régions (préfrontales, centrales, pariétales et occipitales). Les personnes d'âge moyen et âgées montrent une amplitude des FS similaire. (Martin, et al., 2013). Soulignons toutefois que la différence d'âge entre les jeunes (20-30 ans) et les personnes d'âge moyen (40-60 ans) était plus grande qu'entre les personnes d'âge moyen et les personnes âgées (60-70 ans). Il est donc possible que l'amplitude des FS continue à décliner à un âge avancé. Les effets d'âge sur la durée des FS sont quant à eux plus prononcés sur les régions postérieures comparativement aux régions préfrontales, frontales, ou centrales. Les jeunes montrent des FS plus longs que ceux des personnes d'âge moyen ou âgées, sans différence significative entre les deux derniers groupes d'âge (Martin, et al., 2013).

En résumé, les effets d'âge sur les FS sont apparents dès le milieu de l'âge adulte, avec des effets plus marqués sur la densité et l'amplitude des FS dans les régions frontales, alors que les effets sur la durée des FS sont plus proéminents dans les régions postérieures. Les effets d'âge sur la fréquence des FS sont quant à eux de faible ampleur et peu robustes d'une étude à l'autre. La densité des FS pourrait présenter un marqueur sensible des effets du vieillissement sur la cognition, étant donné, comme nous allons le voir en détail plus bas, des effets marqués du vieillissement normal sur les fonctions cognitives qui sont soutenues par le bon fonctionnement des lobes frontaux. Une attention particulière sera donc

portée à cette variable des FS pour répondre à notre deuxième question de recherche, soit : « est-ce que les ondes en SL peuvent prédire les performances cognitives des personnes d'âge moyen et âgées? »

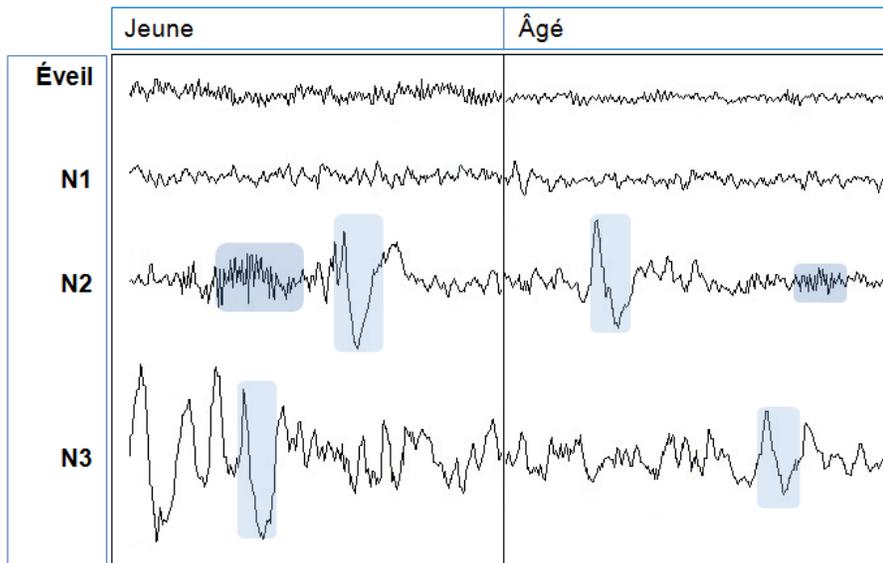


Figure 4. Tracés de l'EEG selon l'âge. Exemples de tracés de l'EEG chez une personne de 25 ans (à gauche) et une personne de 60 ans (à droite).

4.4 Les effets d'âge sur le sommeil : effets différentiels selon le sexe

Architecture du sommeil. Les résultats sont inconsistants concernant les effets de sexe ou l'interaction entre les effets d'âge et de sexe sur l'architecture du sommeil. Plusieurs études montrent que les hommes et les femmes présentent en général une architecture de sommeil similaire entre 20 et 60 ans (Armitage, et al., 2000; Carrier, et al., 2011; Dijk, et al., 1989a; Ehlers et Kupfer, 1997; Goel, et al., 2005; Latta, et al., 2005). Par ailleurs, une étude chez 110 sujets âgés de 20 à 59 ans montre au contraire une plus grande quantité de SLP chez les femmes que chez les hommes, peu importe leur âge (Carrier, et al., 1997). Une autre étude chez 61 adultes âgés de 20 à 40 ans a également montré une durée de SLP plus courte chez les hommes, mais seulement à partir de la trentaine (Ehlers et Kupfer, 1997). Les résultats chez les personnes âgées (> 65 ans) sont plus consistants, les hommes montrant en général une moins de SLP et tendent à avoir une efficacité de

sommeil plus faible que les femmes (Fukuda, et al., 1999; Hume, et al., 1998; Mourtazaev, et al., 1995; Rediehs, et al., 1990; Reynolds, et al., 1991), en plus de présenter plus de sommeil léger (Hume, et al., 1998; Rediehs, et al., 1990; Reynolds, et al., 1991). Les différences liées au sexe sur le plan du SLP paraissent donc plus évidentes à partir de 65 ans.

Puissance spectrale. Sur le plan des mesures d'analyse spectrale, peu importe l'âge, les femmes présentent plus d'AOL sur toute la nuit que les hommes (Armitage, 1995; Armitage, et al., 2000; Carrier, et al., 2001; Dijk, et al., 1989a; Ehlers et Kupfer, 1997; Landolt, et al., 1996; Mourtazaev, et al., 1995). Elles présentent également une plus grande puissance spectrale en thêta, alpha (Carrier, et al., 2001; Dijk, et al., 1989a), de même qu'en haut sigma (Carrier, et al., 2001).

Ondes lentes. La plus grande puissance spectrale en AOL chez les femmes se traduit par une plus grande amplitude des OL, avec une pente plus abrupte et une fréquence plus rapide comparativement aux hommes, peu importe leur âge (Carrier, et al., 2011), ce qui suggère un plus haut niveau de synchronisation neuronale lors des OL chez les femmes. Soulignons par ailleurs qu'il n'y a aucun effet principal de sexe sur la densité des OL chez les jeunes et les personnes d'âge moyen, ce qui peut expliquer la durée de SLP similaire chez les hommes et les femmes âgés de 20 à 60 ans selon certaines études, malgré une AOL plus élevée chez les femmes. Par ailleurs, la diminution de la densité des OL avec l'âge est plus proéminente au niveau des régions frontales et préfrontales chez les hommes alors que cette diminution est moins marquée et plus diffuse à travers les régions cérébrales chez les femmes. Comme mentionnés dans la section précédente, les changements liés à l'âge au niveau des autres paramètres des OL paraissent plus homogènes topographiquement chez les deux sexes. La modulation topographique des différences d'âge sur l'AOL s'expliquerait donc essentiellement par un effet d'âge plus grand au niveau des régions frontales et préfrontales sur la densité des OL chez les hommes (Carrier, et al., 2011).

Fuseaux de sommeil. Des études antérieures ont montré que la densité des FS était similaire chez les hommes et les femmes âgés (Crowley, et al., 2002), alors que les jeunes femmes avaient une plus grande densité de FS que les jeunes hommes (Crowley, et al., 2002; Gaillard et Blois, 1981), suggérant que l'effet du vieillissement sur la densité des FS soit plus rapide chez les femmes que chez les hommes. Or, l'étude de notre groupe (Martin, et al., 2013), avec une taille d'échantillon plus élevée (N=114, comparativement à N=10 ou N=34), suggère au contraire que l'effet du vieillissement sur la densité des FS serait plus prononcé chez les hommes que chez les femmes, particulièrement à un âge plus avancé. En effet, les personnes d'âge moyen montrent significativement moins de FS que les jeunes, peu importe leur sexe. Toutefois, les hommes âgés présentent encore moins de FS que les hommes d'âge moyen, tandis que les femmes d'âge moyen et âgées ont une densité similaire de FS (Martin, et al., 2013). Concernant la fréquence moyenne des FS, un effet d'âge inverse est observé chez les hommes et les femmes, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet d'âge significatif lorsque les analyses sont effectuées sans prendre en considération le sexe. En effet, les hommes âgés de 60 à 70 ans montrent des FS plus rapides que les hommes âgés entre 20 et 60 ans, alors que la fréquence des FS est plus lente chez les femmes âgées entre 60 et 70 ans comparativement aux femmes âgées entre 20 et 60 ans. Les effets d'âge sur l'amplitude et la durée des FS sont quant à eux similaires chez les hommes et les femmes (Martin, et al., 2013).

Bref, comme les OL des hommes et des femmes ne paraissent pas « vieillir » au même rythme selon les régions cérébrales, il sera important de déterminer si le sexe est un facteur confondant avant de répondre à notre première question de recherche, soit : « est-ce que l'accumulation d'un même nombre d'heures d'éveil augmente les mesures d'OL de façon différente chez les personnes d'âge moyen comparativement aux personnes âgées ? » Concernant la deuxième étude, comme l'effet du vieillissement sur la densité des FS paraît aussi varier selon le sexe, l'effet de sexe devra être contrôlé lors des corrélations entre les performances cognitives et les ondes en sommeil lent, dans l'éventualité où les hommes et les femmes montreraient des performances cognitives différentes.

4.5 Les effets d'âge sur le sommeil : pression homéostatique

Une altération du processus homéostatique avec l'âge pourrait expliquer la diminution de l'AOL au cours du vieillissement (Gaudreau, et al., 2001b; Landolt, et al., 1996). Selon cette hypothèse, une même durée d'accumulation d'éveil mènerait à une réduction de la modulation de l'AOL chez les personnes âgées comparativement aux jeunes. Toutefois, bien que certaines évidences supportent cette hypothèse, l'idée que le sommeil des personnes âgées est moins sensible à la pression homéostatique ne fait pas consensus dans la littérature. D'une part, certaines évidences montrent que la synchronisation neuronale, mesurée par l'AOL, est régulée différemment selon le groupe d'âge pour une même durée d'accumulation d'éveil ou de sommeil. Quelques études ont montré que comparativement aux jeunes, les personnes plus âgées montrent une dissipation de l'AOL moins prononcée au cours de la nuit (Carrier, et al., 2001; Gaudreau, et al., 2001a; Landolt, et al., 1996). De plus, certaines études montrent que l'âge réduit les effets d'une privation de sommeil sur la synchronisation neuronale en SL. En effet, le rebond de l'AOL suite à une privation de sommeil est plus faible chez les personnes plus âgées que chez les jeunes, et cet effet est plus proéminent au niveau des régions antérieures du cerveau (Gaudreau, et al., 2001b; Munch, et al., 2004). Par ailleurs, d'autres études observent qu'une réduction de la pression homéostatique, à l'aide de siestes ou d'augmentation de l'opportunité de dormir, produit des effets similaires sur la synchronisation neuronale en SL chez les jeunes et les personnes plus âgées (Campbell et Feinberg, 2005; Munch, et al., 2007). Les différences d'âge semblent donc plus proéminentes dans des conditions de forte pression homéostatique (c.-à-d. en début de nuit ou après une privation de sommeil) comparativement aux conditions de faible pression homéostatique (en fin de nuit ou après une sieste). Une étude récente de notre groupe soutient ces observations et montre que les différences liées à l'âge au niveau de la densité, de la fréquence et de la durée de la composante positive des OL sont plus marquées en début de nuit qu'en fin de nuit (Carrier, et al., 2011).

En résumé, les résultats quant aux effets de l'âge sur les marqueurs de la régulation homéostatique sont inconsistants. De plus, aucune étude n'a évalué si une même durée d'accumulation d'éveil avait un effet différent selon l'âge sur les ondes de l'EEG comme telles. Or, les différentes variables des OL, particulièrement leur densité, leur amplitude et leur pente, constituent des marqueurs sensibles de la pression homéostatique chez le jeune adulte ainsi que chez l'animal et pourraient fournir de plus amples informations quant aux changements possibles concernant la régulation de la pression homéostatique avec l'âge. De plus, les différences topographiques du rebond de synchronisation neuronale après une privation de sommeil n'ont pas été étudiées sur les différentes variables des OL.

5. La cognition

5.1 L'influence de l'âge sur la cognition

Bien que certaines fonctions cognitives demeurent stables au cours du vieillissement normal, d'autres montrent un déclin. L'intelligence cristallisée (par ex. : la mémoire sémantique, le vocabulaire, les capacités de jugement) demeurerait stable, alors que l'intelligence fluide serait plus touchée (Christensen, 2001). Dès le milieu de l'âge adulte, on observe un déclin de la vitesse de traitement de l'information (Salthouse, 1996), de la mémoire à long terme épisodique (Craik et Rose, 2012), ainsi que de certaines fonctions attentionnelles (Andersson, et al., 2008; Coubard, et al., 2011; Sieroff et Piquard, 2004) et exécutives (Gunstad, et al., 2006; Van der Linden, et al., 1999; Verhaeghen et Basak, 2005). Par ailleurs, il est important de préciser que le déclin cognitif ne se présente pas nécessairement de la même façon chez tous les individus. En effet, la variabilité interindividuelle des performances cognitives augmente avec l'âge (Christensen, 2001). Les fonctions cognitives touchées par l'âge peuvent ainsi varier d'une personne à l'autre. De plus, certains individus peuvent montrer un déclin très léger ou demeurer stables au plan cognitif, alors que d'autres vont voir leurs performances décliner beaucoup plus rapidement (Christensen, 2001; Ska et Joannette, 2006). Dans le cadre de cette thèse, nous nous

intéressons plus particulièrement aux fonctions cognitives qui impliquent les lobes frontaux (c.-à-d. les fonctions exécutives, les fonctions attentionnelles et la mémoire épisodique) étant donné qu'elles sont sensibles aux effets du vieillissement normal et que les effets du vieillissement sur certaines caractéristiques des ondes en SL sont plus marqués dans les régions frontales.

La mémoire à long terme peut se diviser selon le type d'information apprise et oppose la mémoire déclarative à la mémoire non déclarative (Squire, et al., 1993). La **mémoire déclarative** comprend la mémoire épisodique et la mémoire sémantique (Tulving et Donaldson, 1972). La **mémoire non déclarative** inclut la mémoire procédurale, la mémoire implicite et le conditionnement classique (Milner, et al., 1998). La **mémoire procédurale** est l'apprentissage de séquences, le plus souvent motrices, comme par exemple apprendre à jouer du piano (Squire, et al., 1993). Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous concentrer sur la mémoire épisodique étant donné sa sensibilité au vieillissement et au bon fonctionnement des lobes frontaux, mais également des évidences suggérant un rôle du sommeil dans la consolidation de ce type de mémoire. La **mémoire épisodique** concerne la mémoire autobiographique, la mémoire des événements, ou la mémoire du contexte (c.-à-d. le lieu ou le moment de l'apprentissage). C'est le « je me souviens », par opposition à la **mémoire sémantique**, qui est le « je sais », où l'information en mémoire n'est associée à aucun contexte (Tulving et Donaldson, 1972). Quoique la mémoire épisodique soit plus souvent associée au fonctionnement des lobes temporaux et de l'hippocampe, plusieurs évidences soutiennent le rôle du cortex frontal dans les tâches de mémoire épisodique, principalement pour l'encodage de l'information et pour la récupération spontanée de l'information en mémoire (pour une revue de littérature, voir Isingrini et Taconnat, 2008; Spaniol, et al., 2009).

L'attention peut être définie de manière générale par la capacité d'allocation des ressources de traitement de l'information (pour une revue de littérature, voir Posner, 2012). La manière dont les ressources attentionnelles sont déployées dépend du type de tâche et

détermine le type d'attention requis, soit l'attention immédiate, l'attention soutenue, l'attention sélective ou l'attention partagée. L'**attention immédiate** représente la quantité d'information que le système attentionnel peut traiter simultanément (empan). L'**attention soutenue**, ou vigilance, représente la capacité de maintien de l'attention à long terme pour répondre de façon efficace à des stimuli qui se produisent rarement, ou pour maintenir un traitement actif et continu sur une longue période de temps. L'**attention sélective** permet de repérer et de répondre à des stimuli parmi d'autres non pertinents. L'**attention divisée** ou partagée permet de répondre à deux tâches ou de traiter deux stimuli ou plus de manière simultanée (Lezak, et al., 2012). Ce sont les performances aux tâches exigeant un plus grand contrôle attentionnel ou un plus grand contrôle volontaire de l'allocation des ressources cognitives, comme les tâches plus complexes d'attention sélective ou divisée, qui seraient les plus sensibles au vieillissement normal (Andersson, et al., 2008; Coubard, et al., 2011; Sieroff et Piquard, 2004). Les régions cérébrales qui sous-tendent les capacités attentionnelles dépendraient du type d'information à traiter, mais les lobes frontaux seraient toujours impliqués, particulièrement lorsque le processus de traitement ne peut être automatique et doit, à l'inverse, être contrôlé (Lezak, et al., 2012; Posner, 2012). Le contrôle attentionnel est d'ailleurs une composante des fonctions exécutives selon le modèle d'Anderson (Anderson, et al., 2008).

Les fonctions exécutives sont typiquement associées au cortex préfrontal (pour une revue de littérature, voir Funahashi, 2001) et permettent toute action volontaire et planifiée dirigée vers un but (Lezak, et al., 2012). Selon le modèle d'Anderson (2008), « le système de contrôle exécutif », les fonctions exécutives se divisent en quatre composantes qui interagissent entre elles. **L'établissement d'un objectif** implique la capacité d'amorcer une activité et de planifier les étapes à suivre pour atteindre le but fixé. Cette composante comprend également les capacités de raisonnement, d'abstraction, de résolution de problème et d'organisation stratégique. **Le contrôle attentionnel** inclut la capacité à porter attention aux éléments pertinents et à mobiliser les ressources cognitives sur une période prolongée. Il comprend aussi les capacités d'autorégulation et d'auto-évaluation qui sont

nécessaires pour suivre adéquatement les étapes fixées et identifier les erreurs. Finalement, cette composante nécessite également le contrôle de l'impulsivité ou l'inhibition d'un comportement automatique. **La flexibilité cognitive** est considérée comme la composante principale des fonctions exécutives selon le modèle d'Anderson. Cette composante permet d'alterner entre des stimuli, des concepts ou des tâches, de traiter plusieurs sources d'information en même temps (attention partagée), de retenir temporairement et de manipuler l'information en mémoire (mémoire de travail), en plus d'apprendre de ses erreurs et concevoir des stratégies alternatives. **Le traitement de l'information** représente la fluence, l'efficacité et la vitesse de traitement de l'information. Ces quatre composantes sont sensibles aux effets du vieillissement normal (Allain, et al, 2005; Bherer, et al., 2004; Salthouse, 1996). Par ailleurs, ce serait particulièrement la mémoire de travail (Verhaeghen et Basak, 2005), la flexibilité mentale (Gunstad, et al., 2006) et la résistance à l'interférence ou l'inhibition attentionnelle (Van der Linden, et al., 1999) qui seraient affectées dès le milieu de l'âge adulte. La diminution de l'efficacité des fonctions exécutives influence la performance à plusieurs épreuves cognitives, comme une tâche de mémoire épisodique, en déterminant les stratégies utilisées pour l'encodage et le rappel des informations (Allain, et al., 2005; Bherer, et al., 2004).

6. Sommeil et cognition

6.1 Le sommeil et la consolidation de la mémoire déclarative épisodique chez les jeunes

Jusqu'à présent, les études qui ont évalué le rôle du sommeil sur la cognition se sont surtout concentrées sur le rôle bénéfique du sommeil sur la consolidation des informations en mémoire épisodique (déclarative) ou procédurale (non déclarative), principalement chez les jeunes adultes. Sur le plan de la mémoire déclarative, la consolidation d'informations de nature épisodique paraît bénéficier de périodes de sommeil riches en SL plutôt qu'en SP (Drosopoulos, et al., 2005; Gais et Born, 2004; Plihal et Born, 1999; Tucker, et al., 2006).

De plus, une plus grande durée de SL, de stade N2 ou de stade N3 est associée à une meilleure rétention de l'information apprise en mémoire épisodique (Clemens, et al., 2005; Tamminen, et al., 2010; Tucker et Fishbein, 2008; Van der Helm, et al., 2011). Comme il sera question en détail plus bas, d'autres études ont évalué de manière plus spécifique le rôle bénéfique des ondes en SL sur la consolidation en mémoire épisodique. Ces études ont montré qu'en général : 1) un apprentissage augmente les ondes en SL subséquent, 2) les ondes en SL post-apprentissage sont associées à de meilleures performances post-sommeil, 3) l'augmentation des ondes en SL suite à un apprentissage, comparativement au sommeil de base, est associée à une meilleure performance post-sommeil et 4) les FS en SL de base prédisent un meilleur potentiel d'apprentissage. Par contre, la majorité des études s'est consacrée aux FS (Bergmann, et al., 2012; Clemens, et al., 2005; Clemens, et al., 2006; Cox, et al., 2012; Eschenko, et al., 2006; Gais, et al., 2002; Holz, 2012; Saletin, et al., 2011; Schabus, et al., 2004; Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008; 2011; Schmidt, et al., 2006; Van der Helm, et al.). Les études qui ont évalué les OL ont surtout utilisé des mesures d'AOL et les résultats sont variables (Antonenko, et al., 2013; Gais, et al., 2002; Goder, et al., 2006; Holz, et al., 2012; Marshall, et al., 2006; Molle, et al., 2009; Schmidt, et al., 2006; Wilhelm, et al., 2011). De plus, la méthodologie utilisée à travers les études varie considérablement, avec par exemple des mesures de sommeil nocturne ou des siestes durant le jour, des analyses sur toute la période de sommeil ou sur un seul cycle de sommeil, des analyses en stade N2, en SLP ou sur tout le SL, sur une seule électrode ou plusieurs électrodes, et ce, sans parler des tailles d'échantillons qui varient aussi. Les variables utilisées pour caractériser les FS sont également différentes d'une étude à l'autre. Les mesures de FS vont de l'analyse spectrale en sigma, aux mesures de densité, de nombre ou de composante combinant la durée et l'amplitude des FS (activité des FS). De plus, certains auteurs font la distinction entre FS rapides et lents (Schabus, et al., 2006; Schabus et al., 2008; Bergmann, 2012 : seulement FS rapides; Van Der Helm, 2011; Saletin, et al., 2011; Gais, 2002), alors que d'autres non (Eschenko, et al., 2006; Schabus, et al., 2004; Clemens, et al., 2005; Clemens, et al., 2006; Cox, 2012; Schmidt, et al., 2006).

Un apprentissage influence les ondes en sommeil lent subséquent. Certaines études ont montré qu'un apprentissage déclaratif épisodique en modalité verbale ou visuelle augmente l'activité des FS, durant le sommeil post-apprentissage, comparativement au sommeil de base, mesurée par leur densité (Eschenko, et al., 2006; Gais, et al., 2002; Schmidt, et al., 2006) ou une composante combinant leur durée et leur amplitude (Schabus, et al., 2004), sans effet toutefois sur le sigma (Gais, et al., 2002) ou avec un effet dans le sigma lent seulement (Schmidt, et al., 2006). L'augmentation des FS durant le sommeil post-apprentissage semble plus marquée dans les régions impliquées dans la tâche de mémoire. En effet, un apprentissage verbal augmente les FS au niveau du cortex frontal gauche (Schmidt, et al., 2006). De plus, une étude combinant l'IRMf et l'EEG a montré que l'augmentation des activations IRMf liées au FS suite à un apprentissage associatif (visages-scènes) était limitée aux régions impliquées dans la tâche d'apprentissage précédant le sommeil, soit l'hippocampe, le gyrus fusiforme (traitement des visages) et le gyrus parahippocampique (traitement des scènes) (Bergmann, et al., 2012). Toutefois, cette dernière étude n'a montré aucune augmentation des FS ou des OL suite à l'apprentissage épisodique (Bergmann, et al., 2012). D'autre part, les effets d'un apprentissage déclaratif sur les OL restent mitigés, avec aucune augmentation significative de l'AOL après un apprentissage (Gais, et al., 2002) ou une augmentation sur une bande de fréquence très restreinte de l'AOL (0.75 Hz) (Schmidt, et al., 2006). Par ailleurs, une étude a montré une plus grande quantité d'AOL après un apprentissage déclaratif lorsque les participants s'attendaient à être testés le lendemain sur leur mémoire, comparativement à ceux qui ne s'y attendaient pas, mais la quantité d'AOL n'a pas été comparée à leur sommeil de base (Wilhelm, et al., 2011). Néanmoins, Molle et ses collègues (2009) ont montré une augmentation de l'amplitude de la phase positive des OL après un apprentissage de paires de mots, sans augmentation toutefois de leur nombre, ce qui pourrait expliquer les résultats inconsistants sur les mesures d'AOL. De plus, l'activité des FS associés aux OL était plus grande après l'apprentissage (Molle, et al., 2009).

Les ondes en sommeil lent post-apprentissage sont associées à de meilleures performances post-sommeil. La quantité d'AOL ou le nombre des FS post-apprentissage est associé à une meilleure performance suivant l'épisode de sommeil. Par exemple, un plus grand nombre de FS (Clemens, et al., 2005; Clemens, et al., 2006; Van der Helm, et al., 2011), une plus grande densité de FS en SLP (Cox, et al., 2012), une plus grande densité de FS rapides (Saletin, et al., 2011), une plus grande quantité de sigma (Holz, et al., 2012) ou d'AOL (Goder, et al., 2006; Holz, et al., 2012) durant le sommeil post-apprentissage sont associés à une plus grande rétention d'informations verbales, visuospatiales ou contextuelles après le sommeil. Aussi, une plus grande quantité d'AOL (0.68-1.17 Hz) en début de nuit et un plus grand nombre de FS en SL post-apprentissage est associé à une amélioration de la performance de rappel après le sommeil, mais seulement lorsque les participants s'attendaient à être testés de nouveau le lendemain matin (Wilhelm, et al., 2011). Toutefois, ces études ne contrôlaient pas pour les ondes en sommeil de base, empêchant ainsi de déterminer si c'est la quantité brute des ondes ou bien l'augmentation des ondes qui est associée à la consolidation mnésique. À cet égard, plusieurs études, qui seront décrites plus bas, ont clairement montré que les FS de sommeil montraient à la fois un lien de trait (par ex. : les personnes qui ont plus de FS ont un meilleur potentiel d'apprentissage) et un lien d'état (par ex. : l'augmentation des FS suite à un apprentissage est associée à une meilleure consolidation mnésique) avec les capacités mnésiques.

L'augmentation des ondes en sommeil lent est associée à une meilleure performance post-sommeil. Peu importe le niveau de base des FS, l'augmentation de ces derniers après un apprentissage est associée à une meilleure rétention de l'information après l'épisode de sommeil. Par exemple, chez de jeunes adultes, une plus grande augmentation des FS lors du sommeil post-apprentissage est corrélée significativement avec une meilleure performance ou une meilleure rétention de l'information en mémoire épisodique verbale (Schabus, et al., 2004; Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008; Schmidt, et al., 2006). L'augmentation des FS par médication sédatrice hypnotique (Zolpidem) augmente aussi la consolidation de l'information en mémoire (Mednick, et al., 2013). De plus,

l'augmentation du SLP, de l'AOL (< 3 Hz) et de l'alpha ou sigma lent (8-12 Hz) à l'aide de la stimulation transcrânienne par courant direct (STCD) durant le sommeil améliore la rétention de paires de mots (Marshall, et al., 2006). À l'inverse, une réduction du SLP, de l'AOL (< 4 Hz) et de l'alpha ou sigma lent (8-12 Hz) à l'aide de la STCD durant le sommeil lent détériore la rétention en mémoire épisodique verbale (Marshall, et al., 2011). Également, une autre étude en STCD a montré qu'une augmentation de l'AOL par neurostimulation augmente la performance d'encodage après une sieste, suggérant un rôle préparateur des OL pour les futurs apprentissages (Antonenko, et al., 2013).

Les fuseaux de sommeil en sommeil lent de base prédisent un meilleur potentiel d'apprentissage. Bien que les processus homéostatique et circadien influencent le sommeil et les ondes de l'EEG, certaines caractéristiques de l'EEG montrent une plus grande variabilité interindividuelle qu'intra-individuelle. Par exemple, la distribution topographique de la puissance spectrale de l'EEG à travers les différentes électrodes ainsi que la densité des FS montrent une grande stabilité à travers différents épisodes de sommeil chez une même personne (De Gennaro, et al., 2005; Finelli, et al., 2001; Gaillard et Blois, 1981). De plus, des études de jumeaux ont montré une grande héritabilité de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences correspondant au delta, thêta, alpha et sigma, et de façon plus proéminente pour les bandes de fréquence entre 8 et 16 Hz. Les ondes de l'EEG en sommeil, et particulièrement les FS, paraissent donc être un trait individuel déterminé par des facteurs génétiques (Ambrosius, et al., 2008; De Gennaro, et al., 2005; De Gennaro, et al., 2008). Les FS pourraient ainsi prédire d'autres caractéristiques individuelles, comme le potentiel cognitif. Certaines études ont d'ailleurs soulevé un lien de type « trait » entre les FS et certaines fonctions cognitives, soit le potentiel d'apprentissage en mémoire épisodique et le raisonnement non verbal (Bodizs, et al., 2005; Fogel, et al., 2007; Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008).

D'une part, les jeunes adultes qui ont de meilleures performances à une échelle standardisée de mémoire épisodique (Weschler Memory Scale) montrent une plus grande

activité (amplitude*durée) des FS lents et rapides, plus de 7 jours après avoir été évalués sur le plan de leur potentiel mnésique (Schabus, et al., 2006). De plus, l'activité des FS rapides prédit les performances à un test de mémoire épisodique verbale (apprentissage de paires de mots), peu importe si la phase d'apprentissage a lieu avant ou après la nuit de sommeil (Schabus, et al., 2008). En d'autres mots, les personnes qui, en général, présentent une plus grande activité des FS, mesurée à la fois par leur amplitude et leur durée moyenne en stade N2, présentent également de meilleures performances aux tests de mémoire épisodique (Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008). À notre connaissance, aucune étude n'a évalué si l'AOL ou les OL en sommeil de base prédisent le potentiel d'apprentissage déclaratif chez les jeunes adultes.

Des associations de type "trait" ont également été révélées entre les FS et des habiletés d'intelligence fluide. En effet, une plus grande densité des FS rapides (Bodizs, et al., 2005) et une plus grande activité (amplitude*durée) des FS rapides ou lents (Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008) est associée, chez de jeunes adultes, à un meilleur raisonnement visuospatial mesuré par les matrices progressives de Raven, alors qu'aucune association significative n'a été retrouvée entre l'AOL en SLP et la performance de raisonnement visuospatial (Bodizs, et al., 2005). Un plus grand nombre de FS en stade N2 ainsi qu'une plus grande puissance spectrale en sigma rapide (14-16Hz) a également été associé à un quotient intellectuel de performance plus élevé, mais seulement chez les participants avec un rendement intellectuel se situant dans la moyenne forte, aucune corrélation significative n'ayant été retrouvée chez les participants avec un rendement intellectuel dans la moyenne ou dans la moyenne faible (Fogel, et al., 2007a).

Bref, des études chez le jeune adulte ont montré à la fois un lien d'état et un lien de trait entre les FS et le potentiel d'apprentissage. Il se peut que l'intégrité des FS soit également un marqueur de la préservation cognitive au cours du vieillissement normal. Comme la densité des FS ainsi que les FS rapides, plutôt que les FS lents, ont été associés à la mémoire épisodique et la cognition chez le jeune (Bodizs, et al., 2005; Fogel, et al.,

2007a; Saletin, et al., 2011), les variables de densité et de fréquence des FS seront incluses dans notre deuxième étude évaluant la corrélation entre les ondes en SL et les performances cognitives chez les personnes d'âge moyen et âgée.

6.2 Les hypothèses expliquant le rôle bénéfique du sommeil lent sur la mémoire

Deux hypothèses majeures, pouvant être complémentaires, tentent d'expliquer les mécanismes neuronaux sous-tendant le rôle bénéfique du sommeil dans la mémoire. Ce sont l'hypothèse de l'homéostasie synaptique et l'hypothèse de la réactivation des réseaux neuronaux.

L'hypothèse de réactivation des réseaux neuronaux. Selon cette hypothèse, les régions activées lors de l'exécution d'une tâche d'apprentissage seraient réactivées lors du SLP subséquent (pour une revue de littérature, voir Diekelmann et Born, 2010; Inostroza et Born, 2013). Cette réactivation permettrait la consolidation mnésique en transférant les informations apprises de l'hippocampe (stockage temporaire) au néocortex (stockage à long terme). La trace mnésique deviendrait donc plus stable et plus accessible en étant intégrée au réseau cortical sous-tendant les connaissances préexistantes. Plusieurs évidences supportent cette hypothèse. D'abord, plusieurs études ont montré une réactivation neuronale durant le SL post-apprentissage des réseaux neuronaux impliqués dans l'exécution de la tâche de mémoire (c.-à-d. l'hippocampe et les régions corticales) chez le rat et chez l'humain (Diekelmann et Born, 2010; Ji et Wilson, 2007; Peigneux, et al., 2004; Wilson et McNaughton, 1994), en plus de montrer une association entre la réactivation et la performance (Diekelmann, et al., 2011; Peigneux, et al., 2004). Par exemple, une étude en tomographie par émission de positons chez l'humain montre un plus grand débit sanguin dans les régions cérébrales impliquées dans une tâche d'apprentissage épisodique visuospatiale (c.-à-d. l'hippocampe et le gyrus parahippocampique) durant le SLP post-apprentissage, comparativement au groupe contrôle. De plus, l'augmentation du débit sanguin dans ces régions en SLP, comparativement à l'éveil, est associée à l'amélioration des performances après le sommeil (Peigneux, et al., 2004).

De plus, les FS et les OL paraissent jouer un rôle dans la communication hippocampo-corticale en sommeil qui est bénéfique à la consolidation des apprentissages. Chez l'animal, l'apparition des FS et des oscillations lentes, particulièrement durant la transition entre la période d'hyperpolarisation à la période de dépolarisation, a été associée temporellement aux oscillations à haute fréquence dans l'hippocampe chez le rat, appelées « ondulations » (Battaglia, et al., 2004; Siapas et Wilson, 1998; Sirota, et al., 2003). Comme une perturbation des ondulations de l'hippocampe par stimulation électrique chez le rat entrave la consolidation d'un apprentissage spatial, ces ondes paraissent donc jouer un rôle actif dans la consolidation mnésique (Girardeau, et al., 2009). Chez l'humain, les FS rapides sont associés à une plus grande activation de l'hippocampe (Schabus, et al., 2007) ainsi qu'à une plus grande connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et les régions néocorticales (Andrade, et al., 2011). Des études avec électrodes implantées chez des patients épileptiques ont également corroboré l'association temporelle entre les FS, les OL et les ondulations hippocampiques (Clemens, et al., 2007; Clemens, et al., 2011). Les oscillations lentes, en regroupant les FS et les ondulations de l'hippocampe lors de la phase de dépolarisation, offriraient un cadre temporel afin de permettre le transfert des informations apprises de l'hippocampe au néocortex (Clemens, et al., 2007). À cet égard, des études chez le chat et l'humain ont montré que les oscillations lentes ou les OL regroupent effectivement les FS et d'autres oscillations plus rapides (>16 Hz) au niveau cortical. Les FS et les autres oscillations plus rapides sont entraînés par la phase de dépolarisation qui suit la phase d'hyperpolarisation des oscillations lentes (Contreras et Steriade, 1995; Molle, et al., 2002; Steriade, 2006).

Par ailleurs, il est possible que l'augmentation des ondes en SL suite à un apprentissage ne soit que le reflet de la qualité de la potentialisation des synapses à l'éveil, pouvant prédire la performance subséquente, sans que ces ondes jouent un rôle direct dans la consolidation mnésique (Wang, et al., 2011). À cet égard, une étude combinant les méthodes d'IRMf et d'EEG montre que les activations de l'hippocampe et des régions corticales impliquées dans la tâche de mémoire épisodique sont associées temporellement

avec la variation d'amplitude des FS (Bergmann, et al., 2012). Par ailleurs, cette association entre les FS et l'activation de l'hippocampe est seulement liée à de meilleures performances durant l'apprentissage de la tâche précédant le sommeil et ne prédit pas la performance de rappel le lendemain (Bergmann, et al., 2012).

L'hypothèse de l'homéostasie synaptique. Cette hypothèse vise à expliquer le rôle récupérateur du sommeil dans le cadre du modèle de régulation homéostatique du cycle éveil-sommeil. Selon cette hypothèse, le sommeil aurait un rôle au niveau de la plasticité synaptique (Tononi et Cirelli, 2003; Tononi et Cirelli, 2006). Le terme « plasticité synaptique » réfère à tout changement morphologique ou physiologique au niveau des synapses, permettant de faciliter ou de diminuer la neurotransmission (Shaw et McEachern, 2001). Selon l'hypothèse de l'homéostasie synaptique, durant l'éveil, de nouvelles synapses seraient créées et les synapses souvent utilisées seraient renforcées par des processus de potentialisation synaptique. La potentialisation à long terme (PLT) serait plus fréquente que la dépression à long terme (DLT) au cours de l'éveil, ce qui entraînerait une augmentation de la force synaptique totale (Tononi et Cirelli, 2006). L'hypothèse de l'homéostasie synaptique prend donc en considération la qualité de l'éveil dans le modèle de la régulation homéostatique de l'AOL; la propension au sommeil serait ainsi fortement dépendante de la plasticité synaptique opérée à l'éveil (Cirelli, 2012; Tononi et Cirelli, 2006). Durant le sommeil, les OL, et plus précisément la densité des OL de forte amplitude ainsi que leur pente, reflèteraient le niveau de potentialisation synaptique de manière locale (Tononi, 2009). Les OL permettraient en plus de diminuer de manière proportionnelle la force synaptique pour chaque neurone au cours du sommeil. Les OL pourraient être bénéfiques à la consolidation des apprentissages en augmentant le ratio signal/bruit au niveau synaptique. Les périodes d'hyperpolarisation et de dépolarisation synchrones des OL feraient en sorte de maintenir les synapses fortement potentialisées et d'éliminer les synapses plus faibles. De plus, les OL permettraient les apprentissages subséquents et la récupération d'autres fonctions cognitives en permettant un emploi optimal d'espace et

d'énergie utilisés par les neurones et en permettant à nouveau la PLT (Tononi, 2009; Tononi et Cirelli, 2006).

Plusieurs évidences supportent cette hypothèse. Tout d'abord, un modèle computationnel a montré que la réduction du poids synaptique était suffisante pour expliquer la modulation homéostatique de l'AOL et des OL (Esser, et al., 2007). De plus, une augmentation de la densité synaptique et de l'expression de la PLT à l'éveil, par stimulation sensorielle, motrice ou cognitive, démontrée chez le rat (Sale, et al., 2009; Van Praag, et al., 2000; Zito et Svoboda, 2002), augmente également l'activité à OL durant le sommeil subséquent, particulièrement au niveau des régions cérébrales impliquées dans l'exécution de la tâche ou dans la stimulation sensorielle, tant chez le rat que chez l'humain (Huber, et al., 2004; Kattler, et al., 1994; Vyazovskiy, et al., 2000). À l'inverse, une diminution de l'expression de la PLT à l'aide d'une diminution de stimulation (Heynen, et al., 2003) produit une diminution de l'AOL (Huber, et al., 2006; Miyamoto, et al., 2003). Certaines études *in vitro* suggèrent un rôle plus direct des OL dans la diminution du poids synaptique. Ces études, effectuées sur des coupes de cortex de rat, montrent que des décharges électriques « en rafale », similaires à l'activité neuronale durant la phase de dépolarisation des OL, induisent des mécanismes de dépression synaptique dans des synapses excitatrices (Birtoli et Ulrich, 2004; Czarnecki, et al., 2007; Lante, et al., 2011). Or, certaines évidences contredisent le modèle, telles des évidences moléculaires d'augmentation nette du poids synaptique durant le sommeil (pour une revue de littérature, voir Frank, 2012). D'ailleurs, l'auteur de cette revue de littérature critique fortement l'hypothèse de l'homéostasie synaptique, arguant que cette théorie ne comporte aucune explication concernant les mécanismes tangibles qui déterminent l'effet des OL sur la diminution du poids synaptique durant le sommeil (Frank, 2013).

6.3 Le rôle récupérateur du sommeil sur les fonctions cognitives « frontales »

Le rôle du sommeil sur les fonctions cognitives dites « frontales » a surtout été étudié à l'aide de paradigmes de privation de sommeil étant donné l'apparente dégradation

de ces fonctions avec l'accumulation de l'éveil ainsi que chez des populations présentant des troubles du sommeil comme l'insomnie. À cet égard, une récente méta-analyse (Fortier-Brochu, et al., 2012) a révélé que les personnes souffrant d'insomnie, comparativement aux dormeurs normaux, montrent des atteintes de la mémoire épisodique, des capacités de résolution de problèmes et de la mémoire de travail.

L'effet de privation de sommeil le plus connu chez de jeunes adultes normaux est la diminution de la vigilance, traduite par un ralentissement de la vitesse psychomotrice et par une plus grande variabilité des performances au cours de la nuit de privation (pour une revue de littérature, voir Killgore, 2010). De plus en plus d'évidences suggèrent également que la privation de sommeil chez de jeunes adultes normaux entraîne des effets délétères sur les fonctions attentionnelles et exécutives, telles l'inhibition d'un comportement automatique (Harrison, et al., 2000; Harrison, et al., 2007; Mander, et al., 2010), la prise de décision et la prise de risques (Harrison et Horne, 2000; Killgore, et al., 2012), la fluence verbale, l'autocritique (Harrison, et al., 2000) et la mémoire de travail (Lo, et al., 2012; Luber, et al., 2013). Ces effets ne sont toutefois pas toujours reproduits, dépendamment de la tâche utilisée (Harrison et Horne, 2000; Sagaspe, et al., 2006; Tucker, et al., 2010). L'effet négatif de la privation de sommeil serait plus robuste sur les capacités attentionnelles plus complexes et certaines fonctions exécutives, particulièrement dans les tâches moins automatisées, qui requièrent plus de flexibilité cognitive et plus de créativité (Harrison et Horne, 2000; Killgore, 2010; Tucker, et al., 2010).

Les effets de la privation de sommeil sur le fonctionnement cognitif sont bien entendu réversibles. Effectivement, plusieurs études montrent que les détériorations cognitives provoquées par une privation sommeil se résorbent après le sommeil subséquent (Gosselin, et al., 2005; Ikegami, et al., 2009; Karakorpi, et al., 2006; Killgore, et al., 2012; Mander, et al., 2010; Tucker, et al., 2010). Par ailleurs, les mécanismes expliquant le rôle réparateur du sommeil sur ces fonctions demeurent peu connus. Une étude récente suggère que l'augmentation de la synchronisation neuronale suite à une privation de sommeil a un

rôle récupérateur au plan cognitif (Mander, et al., 2010). Plus précisément, cette étude a montré que la privation de sommeil entraîne une détérioration de la performance à une tâche d'inhibition d'un comportement automatique et de mémoire de travail (tâche « Go No-Go ») chez 9 jeunes adultes qui se traduit par un plus grand nombre d'erreurs impulsives. Le sommeil subséquent entraîne une récupération de la performance, qui se retrouve alors plus près ou équivalente à la performance avant la privation de sommeil. Fait intéressant, l'augmentation de l'AOL suite à la privation de sommeil est associée à la récupération de la performance. À l'inverse, une plus grande puissance spectrale en sigma est reliée à une moins bonne récupération de la performance (Mander, et al., 2010). Les OL, et non les FS, semblent donc avoir un rôle à jouer dans la récupération des fonctions cognitives dite « frontales ». Ceci est cohérent avec le fait que l'AOL montre une plus grande augmentation dans les régions frontales suite à une privation de sommeil et que l'AOL se dissipe plus rapidement dans ces mêmes régions au cours de la nuit (Cajochen, et al., 1999; Munch, et al., 2004; Werth, et al., 1996a). Ces résultats concordent également avec l'hypothèse de l'homéostasie synaptique.

Certaines études suggèrent également un rôle récupérateur du sommeil et des FS sur les capacités d'encodage. Une privation de sommeil (Yoo, et al., 2007) ou une accumulation de l'éveil au cours de la journée (Mander, et al., 2011) altère les capacités d'encodage sous-tendues par l'hippocampe, alors qu'une sieste permet la restauration des capacités d'apprentissage (Mander, et al., 2011). De plus, la quantité de FS rapides au niveau préfrontal gauche durant la sieste est associée à la récupération de la performance d'apprentissage, toutefois sans corrélation significative avec les différences interindividuelles concernant le potentiel d'apprentissage (Mander, et al., 2011). Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse de réactivation neuronale.

Les effets restaurateurs des OL et des FS pourraient donc dépendre des fonctions cognitives et des différents réseaux neuronaux sous-tendus à la fois par ces fonctions cognitives et par les différents types d'onde en SL. Selon les études décrites plus haut, les

OL pourraient être plus prédictives des fonctions exécutives alors que les FS pourraient être plus prédictifs des capacités d'apprentissage.

6.4 Le sommeil et les performances cognitives chez les personnes âgées

Très peu d'études ont évalué le lien entre les changements au niveau du sommeil et le déclin cognitif qui surviennent au cours du vieillissement normal. Les différences d'âge quant au rôle bénéfique du sommeil sur la consolidation de la mémoire déclarative épisodique ne sont pas consistantes dans la littérature (pour une revue de littérature, voir Fogel, et al., 2012). En effet, deux études (Aly et Moscovitch, 2010; Wilson, et al., 2012) suggèrent que le rôle bénéfique du sommeil sur la consolidation de la mémoire épisodique verbale est similaire chez les jeunes et les personnes âgées. Toutefois, une étude a montré qu'une moins bonne rétention d'une liste de mots après le sommeil chez 14 personnes âgées entre 48 et 55 ans, comparativement à 16 jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans, est associée avec une durée plus courte de SLP en début de nuit (Backhaus, et al., 2007). Par ailleurs, cette dernière étude n'a pas contrôlé l'influence des processus homéostatiques et circadiens lors de l'encodage et du rappel des mots.

À notre connaissance, seulement quatre études ont évalué si l'AOL ou les FS sont associés à la consolidation des apprentissages déclaratifs durant le sommeil chez des participants plus âgés et normaux. Ces études suggèrent un rôle bénéfique de la densité des FS (Seeck-Hirschner, et al., 2011) ou de l'AOL (Mander, et al., 2013b; Westerberg, et al., 2012) pour la consolidation des apprentissages déclaratifs au cours de la nuit. Une plus grande densité de FS en stade N2 post-apprentissage a été associée avec une meilleure performance au rappel d'informations visuospatiales (Figure complexe de Rey-Osterrieth) effectué le matin chez 19 femmes âgées de 61 à 74 ans (Seeck-Hirschner, et al., 2011). Aucune corrélation significative n'a toutefois été observée entre la performance au rappel le matin et les autres variables de l'EEG (densité des FS en SLP et puissance spectrale en delta, sigma et thêta). Inversement, dans une autre étude, une plus grande intensité d'AOL et de thêta post-apprentissage a été associée à une meilleure rétention d'informations

verbales (paires de mots) chez un groupe combinant 16 personnes sans trouble cognitif et 8 personnes atteintes d'un trouble cognitif léger amnésique, âgées de 62 à 82 ans (Westerberg, et al., 2012). De façon similaire, le déclin de l'AOL en SLP relié à l'âge chez 18 adultes âgés de 72 ans en moyenne et 18 jeunes âgés en moyenne de 20 ans a été associée à une moins bonne rétention de l'information chez les deux groupes d'âge pris ensemble ou séparément (Mander, et al., 2013b). À l'inverse, une réduction expérimentale d'AOL chez 13 personnes âgées en santé a affecté la vigilance et la capacité d'encodage d'informations visuelles le jour subséquent (Van Der Werf, et al., 2011).

Quatre études ont quant à elles évalué une association de type « trait » entre l'AOL ou les FS durant le sommeil de base et les performances cognitives chez des participants plus âgés, ou comment les ondes en sommeil peuvent prédire les performances le lendemain. Concernant l'AOL, chez 24 participants âgés en moyenne de 67 ans, une plus grande puissance spectrale entre 0.5 et 1 Hz, au niveau de la dérivation frontale gauche (Fp1-F3) durant la première période de SL, prédisait de meilleures performances aux tâches mesurant les fonctions exécutives (Anderson et Horne, 2003). Plus précisément, les personnes avec une plus grande activité spectrale entre 0.5 et 1 Hz présentaient de meilleures capacités de planification non verbale à la tâche de la Tour de Londres, une meilleure flexibilité mentale au Test de classement de cartes du Wisconsin et une meilleure fluidité verbale lors de la génération de verbes associés à un nom (Anderson et Horne, 2003). Par ailleurs, aucune différence significative concernant l'AOL (0.5-2Hz ou 2-4Hz) mesurée sur l'électrode C3 n'a été décelée chez 32 personnes âgées de plus de 60 ans entre ceux qui montraient une performance plus rapide et ceux qui montraient une performance plus lente à des tâches d'attention soutenue et sélective en modalité visuelle (Crenshaw et Edinger, 1999).

Concernant les FS, chez 48 personnes âgées en moyenne de 71 ans, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre divers paramètres des FS (c.-à-d. la densité, la durée, la fréquence et l'amplitude) et la grande majorité des performances cognitives

mesurées (Guazzelli, et al., 1986). Les données neuropsychologiques utilisées comprenaient le rendement verbal et de performance à l'Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (WAIS), les performances aux sous-tests « blocs » et « assemblage d'images » du WAIS, le « finger tapping », les tracés A et B, le « Tactile performance test », la fluence verbale phonémique, la reconnaissance de visages, la reconnaissance visuelle abstraite et l'apprentissage de paires. Sur une centaine de corrélations effectuées, la vaste majorité était non significative. Il y avait un nombre restreint de corrélations significatives et des tendances qui allaient dans le sens des hypothèses (c.-à-d. une meilleure performance cognitive associée à une plus grande activité des FS), mais également des corrélations significatives qui allaient à l'inverse des hypothèses. Les auteurs ont donc conclu que leurs résultats ne donnaient aucune évidence claire que la préservation du fonctionnement cognitif chez des personnes âgées pouvait être prédite par les FS. Par ailleurs, comme tous les participants étaient des professeurs retraités et avaient un rendement intellectuel se situant dans la moyenne ou bien au-delà de la moyenne, il est possible que le manque de corrélation significative soit dû à la faible variabilité des performances. De plus, les FS n'étaient échantillonnés que sur 30 minutes de sommeil, et seulement sur une électrode (C3). Jusqu'à tout récemment, aucune étude n'avait mesuré les paramètres spécifiques des FS sur un épisode complet de sommeil pour déterminer s'ils peuvent prédire la préservation cognitive chez des adultes âgés en santé. Toutefois, une étude récente a montré que, chez un groupe de 16 jeunes ayant en moyenne 20 ans et un groupe de 14 personnes âgées en moyenne de 72 ans, une plus grande densité de FS rapides détectés en frontal prédisait un meilleur encodage en mémoire épisodique le matin subséquent, et ce même en contrôlant pour le groupe d'âge (Mander, et al., 2013a).

Bref, certaines études suggèrent soit un rôle préparateur des OL ou des FS sur les performances cognitives du lendemain chez les adultes jeunes et âgés (Antonenko, et al., 2013; Mander, et al., 2010; Mander, et al., 2013a, Van der Werf, et al., 2011), soit une association de type « trait » entre les ondes en SL et la cognition (Anderson et al, 2003; Bodizs, et al., 2005; Fogel, et al., 2007a; Mander et al., 2013a; Schabus et al., 2006;

Schabus et al., 2008). Par ailleurs, aucune étude n'a mesuré les variables spécifiques des OL sur toute la nuit afin d'évaluer si ces dernières prédisent de meilleures performances cognitives chez les personnes d'âge moyen et âgées en santé. Parce que la densité et la pente des OL sont considérées comme des marqueurs sensibles de la plasticité synaptique (Tononi, 2009), elles pourraient prédire de meilleures capacités cognitives chez les personnes d'âge moyen et âgées. De plus, comme mentionné plus haut, la densité des FS et des FS plus rapides ont été associés à un meilleur potentiel cognitif, à la fois chez les jeunes et chez les personnes âgées. Une attention particulière sera donc portée à ces variables afin de répondre à notre deuxième question de recherche.

7. Objectifs et hypothèses

Le présent projet est divisé en deux études. L'objectif général consiste à évaluer les ondes de l'EEG en SL en tant que marqueurs de la régulation de la pression homéostatique et de la cognition chez des personnes d'âge moyen et âgées.

7.1 Première étude

L'âge a une influence indéniable sur les indices de synchronisation neuronale en SL, tels l'AOL et les OL. Par contre, les différences d'âge quant à l'influence du processus homéostatique sur les indices de synchronisation neuronale en SL demeurent matière à débat. De plus, à ce jour, aucune étude n'a évalué l'effet d'une privation de sommeil et de l'âge sur les OL. La première étude vise donc à déterminer si l'augmentation de la pression homéostatique, par privation de sommeil, mène à un rebond différent de synchronisation neuronale, mesuré par les OL, chez des jeunes (20-40 ans), comparativement à des personnes d'âge moyen (40-60 ans). La topographie de la modulation homéostatique des OL et des différences d'âge sera également évaluée.

Hypothèses. Les personnes d'âge moyen auront un rebond plus faible d'OL en SL de récupération, soit une augmentation atténuée de la densité, de l'amplitude et de la pente

des OL, suite à une privation de sommeil, comparativement aux jeunes. Cette différence liée à l'âge au niveau du rebond d'OL suite à la privation de sommeil sera plus marquée dans les régions cérébrales antérieures comparativement aux régions cérébrales plus postérieures (c.-à-d. centrale, pariétale et occipitale). En d'autres mots, la prédominance frontale de l'augmentation des OL suite à la privation de sommeil sera moins marquée chez les personnes d'âge moyen que chez les jeunes.

7.2 Deuxième étude

Bien que le rôle du sommeil dans la consolidation des apprentissages soit de plus en plus connu, le rôle des ondes en SL sur les autres fonctions cognitives demeure flou. De plus, l'âge influence de manière manifeste à la fois le sommeil et la cognition. Par contre, l'association entre les ondes en SL et les fonctions cognitives chez les personnes âgées demeure peu étudiée et les résultats sont peu consistants. D'autre part, l'influence de l'âge sur certaines mesures d'ondes en SL paraît plus marquée au niveau des régions frontales et préfrontales. Également, ce sont les fonctions cognitives sous-tendues par le cortex préfrontal qui sont particulièrement touchées lors du vieillissement normal. La deuxième étude vise donc à évaluer, chez des personnes âgées de 50 à 92 ans, les liens entre les ondes en SL et les performances aux tests neuropsychologiques évaluant la mémoire épisodique ainsi que les fonctions attentionnelles et exécutives, toutes dépendantes, du moins en partie, du fonctionnement des lobes frontaux. L'influence de la topographie sur les associations entre les ondes de l'EEG en SL et les performances cognitives sera également évaluée.

Hypothèses. De meilleures performances aux tests neuropsychologiques seront associées à une plus grande densité d'OL et de FS, ainsi qu'à des OL avec des pentes plus abruptes. De plus, comme les FS rapides ont été associés au raisonnement visuospatial et à l'effet bénéfique du sommeil sur la mémoire, nous prédisons que la fréquence des FS sera également corrélée positivement avec les performances aux épreuves cognitives. Les corrélations positives entre les ondes en SL et les performances aux tests

neuropsychologiques seront observées au niveau des régions corticales impliquées dans l'exécution des tâches cognitives.

Chapitre II : Partie expérimentale

Article 1 : Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects

Marjolaine Lafortune, Jean-François Gagnon, Véronique Latreille, Gilles Vandewalle, Nicolas Martin, Daniel Filipini, Julien Doyon et Julie Carrier.

Publié dans : PLoS ONE (2012), 7(8) : e43224

Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects

Marjolaine Lafortune, BSc^{a,c}, Jean-François Gagnon, PhD^{a,d}, Véronique Latreille, BSc^{a,c}, Gilles Vandewalle, PhD^{a,b,c}, Nicolas Martin, BSc^{a,b,c}, Daniel Filipini, MD^a, Julien Doyon, PhD^{b,c}, Julie Carrier PhD^{a,b,c}

^a Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, QC, CANADA

^b Centre de recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, QC, CANADA

^c Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, CANADA

^d Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, CANADA

ABSTRACT

Cortical synchronization during NREM sleep, characterized by electroencephalographic slow waves (SW $<4\text{Hz}$ and $>75\mu\text{V}$), is strongly related to the number of hours of wakefulness prior to sleep and to the quality of the waking experience. Whether a similar increase in wakefulness length leads to a comparable enhancement in NREM sleep cortical synchronization in young and older subjects is still a matter of debate in the literature. Here we evaluated the impact of 25-hours of wakefulness on SW during a daytime recovery sleep episode in 29 young ($27\text{y} \pm 5$), and 34 middle-aged ($51\text{y} \pm 5$) subjects. We also assessed whether age-related changes in NREM sleep cortical synchronization predicts the ability to maintain sleep during daytime recovery sleep. Compared to baseline sleep, sleep efficiency was lower during daytime recovery sleep in both age-groups but the effect was more prominent in the middle-aged than in the young subjects. In both age groups, SW density, amplitude, and slope increased whereas SW positive and negative phase duration decreased during daytime recovery sleep compared to baseline sleep, particularly in anterior brain areas. Importantly, compared to young subjects, middle-aged participants showed lower SW density rebound and SW positive phase duration enhancement after sleep deprivation during daytime recovery sleep. Furthermore, middle-aged subjects showed lower SW amplitude and slope enhancements after sleep deprivation than young subjects in frontal and prefrontal derivations only. None of the SW characteristics at baseline were associated with daytime recovery sleep efficiency. Our results support the notion that anterior brain areas elicit and may necessitate more intense recovery and that aging reduces enhancement of cortical synchronization after sleep loss, particularly in these areas. Age-related changes in the quality of wake experience may underlie age-related reduction in markers of cortical synchronization enhancement after sustained wakefulness.

INTRODUCTION

Homeostatic modulation of sleep pressure has been studied in a variety of species, from fruit flies [1] to various mammals [2-4]. In mammals, more time awake produces higher cortical synchronisation during non-rapid-eye movement (NREM) sleep, whereas more time asleep is associated with lower synchronisation [5]. High levels of cortical synchronisation during NREM sleep is characterized by high-amplitude ($>75\mu\text{V}$) electroencephalographic (EEG) slow waves ($<4\text{ Hz}$; SW). SW have two phases at the cellular level: a hyperpolarisation phase (surface EEG SW negative phase), during which cortical neurons are mostly silent, and a depolarization phase (surface EEG SW positive phase), during which most cortical neurons fire intensively [6,7]. Animal studies have demonstrated that, under high homeostatic sleep pressure, NREM sleep is characterized by short periods of intense cortical neuronal firing (ON periods) which alternate frequently with periods of neuronal silence (OFF periods). Conversely, under low homeostatic sleep pressure, NREM sleep is characterized by longer ON periods interrupted by sporadic OFF periods. In addition, under higher homeostatic pressure, surface SW are associated with steeper slope and more synchronous recruitment of cortical neurons, i.e., less variable entry into the ON and OFF phases compared to lower homeostatic pressure [8]. In humans, higher homeostatic sleep pressure is associated with not only higher SW density and amplitude, but also shorter positive and negative phase durations, higher SW frequency, and steeper SW slope [9,10]. More synchronous entry into the depolarization and hyperpolarisation phases at the cellular level under higher homeostatic pressure may underlie steeper SW slope and shorter surface EEG durations of SW negative and positive phases [11].

Increasing evidence suggests that cortical synchronization during NREM sleep depends not only on the number of hours of wakefulness preceding sleep but also on quality of prior waking activity [12-15]. For instance, daytime motor learning task and sensory stimulation increase slow-wave activity (SWA; spectral power between 0.5-4.5 Hz)

during the subsequent sleep episode in brain areas involved in these tasks [14,15]. According to the synaptic homeostasis hypothesis, cerebral plastic processes during wakefulness produce a net increase in synaptic strength in several brain circuits. NREM sleep oscillations, and SW in particular, downscale synaptic strength to a sustainable energy level, enabling efficient use of grey matter and new learning [16]. Thus, NREM sleep cortical synchronization appears to depend not only on wake/sleep duration [5], but also rely upon behavior and brain activation pattern during the day [12-15,17].

Considerable changes in cortical synchronization during NREM sleep occurs with aging, with a substantial reduction in SWS, an increase in lighter NREM sleep stages and significant decrease in SWA from age 20 to 60 years [18,19]. Older subjects show not only lower SW amplitude but also lower SW density, especially in prefrontal/frontal brain areas [11], where SW originate more frequently [20]. In addition, older subjects demonstrate lower SW slope and longer SW positive and negative phases compared to young subjects, which may indicate that cortical neurons take more time to synchronously enter SW hyperpolarization and depolarization phases [11].

Whether sleep of older subjects is less sensitive to a modulation in the number of hours of wakefulness prior to sleep is still a matter of debate in the literature. A few studies showed lower rebound of SWA after sleep deprivation in older subjects than in young subjects, particularly in anterior brain areas [21-23]. In addition, amplitude of SWA dissipation across the night is reduced in older compared to younger participants [24]. However, other studies showed that a reduction in sleep pressure (i.e. after a nap or when sleep opportunities are enhanced) produces similar effects on NREM sleep synchronization in young and older subjects [25,26].

Reduced cortical synchronization during NREM sleep may reflect age-related changes in the ability of the brain to adapt to new experiences (i.e. brain plasticity) and in the quality of waking experience (lower cognitive/sensory stimulation and/or physical

exercise) [27-31]. Importantly, lower NREM brain synchronization may also lead to important functional consequences such as an enhanced vulnerability to external and internal disturbances. For instance, sleep in older subjects is particularly vulnerable to circadian phases of high wake propensity, which means that it is more difficult for older people to sleep at the ‘wrong’ circadian phase (e.g., in the daytime) [32], even after sleep deprivation [23]. The mechanisms underlying this age-related vulnerability remain unknown. We suggested that lower NREM sleep synchronisation in older subjects would not be able to “override” as efficiently the daytime circadian waking signal [23,33].

The present study will determine whether similar accumulation of wakefulness duration leads to different increase in NREM cortical synchronization in young and middle-aged subjects. The topography of SW homeostatic modulation and SW age-related differences will also be assessed. We predict that middle-aged subjects will have lower rebound of NREM cortical synchronization (lower SW density, amplitude and slope), particularly in frontal areas, compared to young subjects. Finally, this study will evaluate whether age-related changes in NREM sleep cortical synchronization predicts the ability to maintain sleep during daytime recovery sleep.

RESULTS

Sleep architecture. Compared to baseline sleep, sleep efficiency was lower during daytime recovery sleep in both age groups but this effect was more prominent in middle-aged subjects than in young subjects (significant interaction age group * sleep condition; see Table 1). On the other hand, SWS was higher during daytime recovery sleep compared to baseline sleep in both age groups, but this effect was weaker in middle-aged subjects than in young subjects (significant interaction age group * sleep condition). Compared to baseline sleep, daytime recovery sleep was associated with lower sleep latency, REM latency, sleep duration, stage 2 percent and REM percent (significant sleep condition effects). Finally, compared to the young participants, middle-aged subjects showed shorter sleep duration and higher stage 2 percent (significant age group effects).

Table 1. Polysomnographic variables for young and middle-age in both sleep condition

PSG variable	Young		Middle-aged		Age effect	Sleep condition effect	Age x sleep condition interaction	Effect
	B	R	B	R	F (p)	F (p)	F (p)	
Sleep latency	9.2 (5.8)	3.5 (3.6)	10.5 (6.6)	5.2 (5.2)	n.s.	F=42.2 (p< 0.00001)	n.s.	B > R
REM latency	78.4 (23.2)	66.9 (33.3)	77.3 (31.3)	60.2 (36.5)	n.s.	F=7.0 (p< 0.02)	n.s.	B > R
Sleep duration	437.3 (38.5)	377.9 (65.1)	425.9 (47.0)	332.0 (59.8)	F=7.0 (p< 0.02)	F=88.8 (p< 0.00001)	F=4.5 (p< 0.05)	B : Y = MA R : Y > MA
Sleep efficiency	91.1 (5.7)	79.8 (14.4)	87.6 (6.0)	69.3 (13.1)	F=10.5 (p< 0.01)	F=90.5 (p< 0.00001)	F=5.1 (p< 0.03)	Y > MA B > R
Stage 1 (%)	7.7 (3.7)	7.9 (5.4)	8.0 (3.4)	8.7 (3.7)	n.s.	n.s.	n.s.	-
Stage 2 (%)	59.8 (5.6)	56.5 (9.7)	66.2 (5.7)	65.3 (7.1)	F=22.6 (p< .0001)	F=6.1 (p< 0.02)	n.s.	Y < MA B < R
SWS (%)	9.1 (6.4)	16.8 (9.8)	4.0 (4.0)	9.1 (7.3)	F=15.1 (p< 0.001)	F=97.5 (p< 0.00001)	F=4.6 (p< 0.04)	Y > MA B < R
Stage REM (%)	23.4 (4.9)	18.7 (6.7)	21.8 (4.3)	16.9 (6.3)	n.s.	F=48.5 (p< 0.00001)	n.s.	B > R
NREM (min)	301.9 (35.6)	276.5 (51.5)	295.1 (40.5)	250.0 (50.9)	n.s.	F=30.1 (p< 0.00001)	n.s.	B > R

Untransformed mean (standard deviation); Y : Young, MA : Middle-aged, B: Baseline nocturnal sleep, R: Daytime recovery sleep

All-night SW variables. SW slope was stronger and SW amplitude higher during daytime recovery sleep compared to baseline sleep but this effect was stronger in young subjects than in middle-aged participants in Fp1 and F3 derivations (significant interactions

between age groups, sleep condition and derivation : $F(4,244) > 3.52$; $p < 0.05$, all cases; see Figure 1 for post-hoc and contrast analyses). Compared to baseline sleep, SW density increased and SW positive phase duration decreased during daytime recovery sleep in both age groups, but these effects were weaker in middle-aged than in young subjects (significant interactions between age group and sleep condition; $F(1,61) > 4.56$, $p < 0.05$; see Figure 2 for contrast analyses). Compared to baseline sleep, SW density was higher and negative and positive phase durations were shorter during daytime recovery sleep, and this effect was more prominent in anterior derivations compared to posterior derivations (significant interactions between sleep condition and derivations; $F(4,244) > 7.54$, $p < 0.001$; see Figure 3 for contrast analysis).

Analyses on percent of change from baseline gave comparable results. Middle-aged subjects showed weaker percent enhancement in SW amplitude during daytime recovery sleep than young participants did but in Fp1 and F3 derivations only (interaction age group*derivation: $F(4,244) = 3.21$, $p < 0.05$; see Figure 4A for contrast analysis). Percent of increase in SW slope during daytime recovery sleep tended to be stronger in young than in middle-aged subjects (age effect: $p = 0.06$; see Figure 4B). In addition, the diminution of positive SW phase duration during daytime recovery sleep was more pronounced in young than in middle-aged participants (age effect: $F(1,61) = 6.22$, $p < 0.05$; see Figure 4C). On the other hand, percent of change in SW density from baseline to daytime recovery sleep did not show a significant age difference.

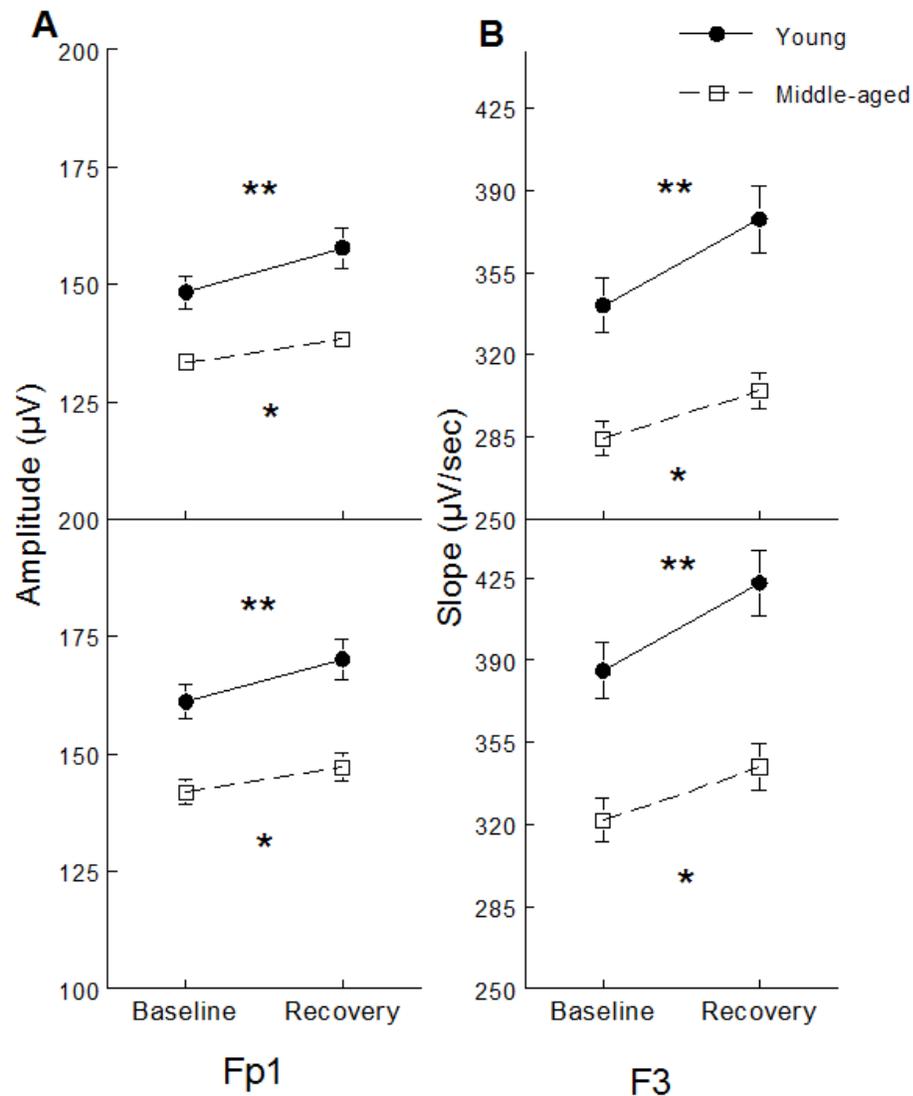


Figure 1. SW characteristics showing significant interactions between age group, sleep condition and derivations. SW amplitude (panel A) and SW slope (panel B) are shown for Fp1 (upper panel) and F3 derivations (lower panel) and for young subjects (black dots) and middle-aged subjects (open squares). Stars indicate differences between baseline sleep and daytime recovery sleep in young and middle-aged subjects (contrast analysis : * : $p < 0.0001$; ** : $p < 0.00001$). A) Post-hoc analyses showed significant interactions between age group and sleep condition only in Fp1 ($F(1,61)=10.93$, $p < 0.01$) and F3 ($F(1,61)=7.11$, $p < 0.01$) derivations. B) Post-hoc analyses showed significant interactions between age group and sleep condition were found only on Fp1 ($F(1,61)=16.31$, $p < 0.001$) and F3 ($F(1,61)=8.19$, $p < 0.01$) derivations.

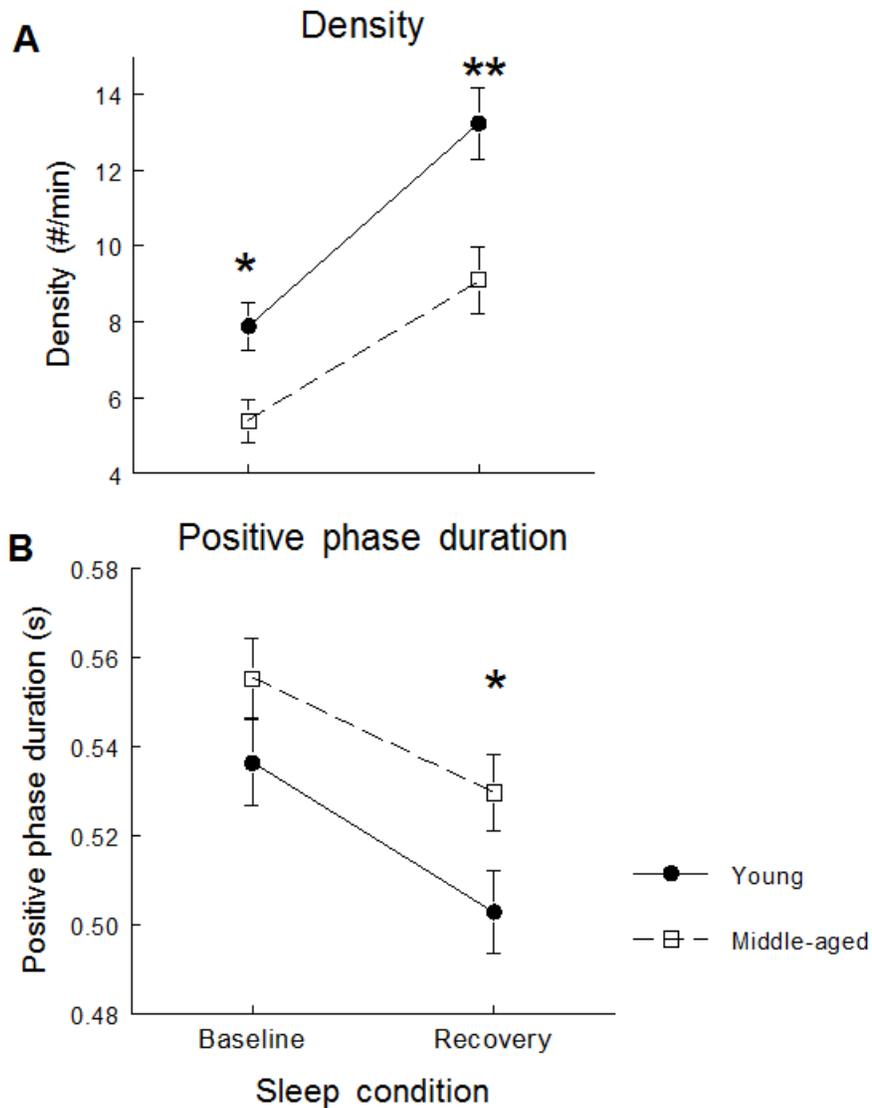


Figure 2. SW characteristics showing significant interactions between age group and sleep conditions. SW density (panel A) and SW positive phase duration (panel B) are shown for young subjects (black dots) and middle-aged subjects (open squares). Stars indicate differences between baseline sleep and daytime recovery sleep in young and middle-aged subjects (Contrast analysis : * : $p < 0.0001$; ** : $p < 0.00001$).

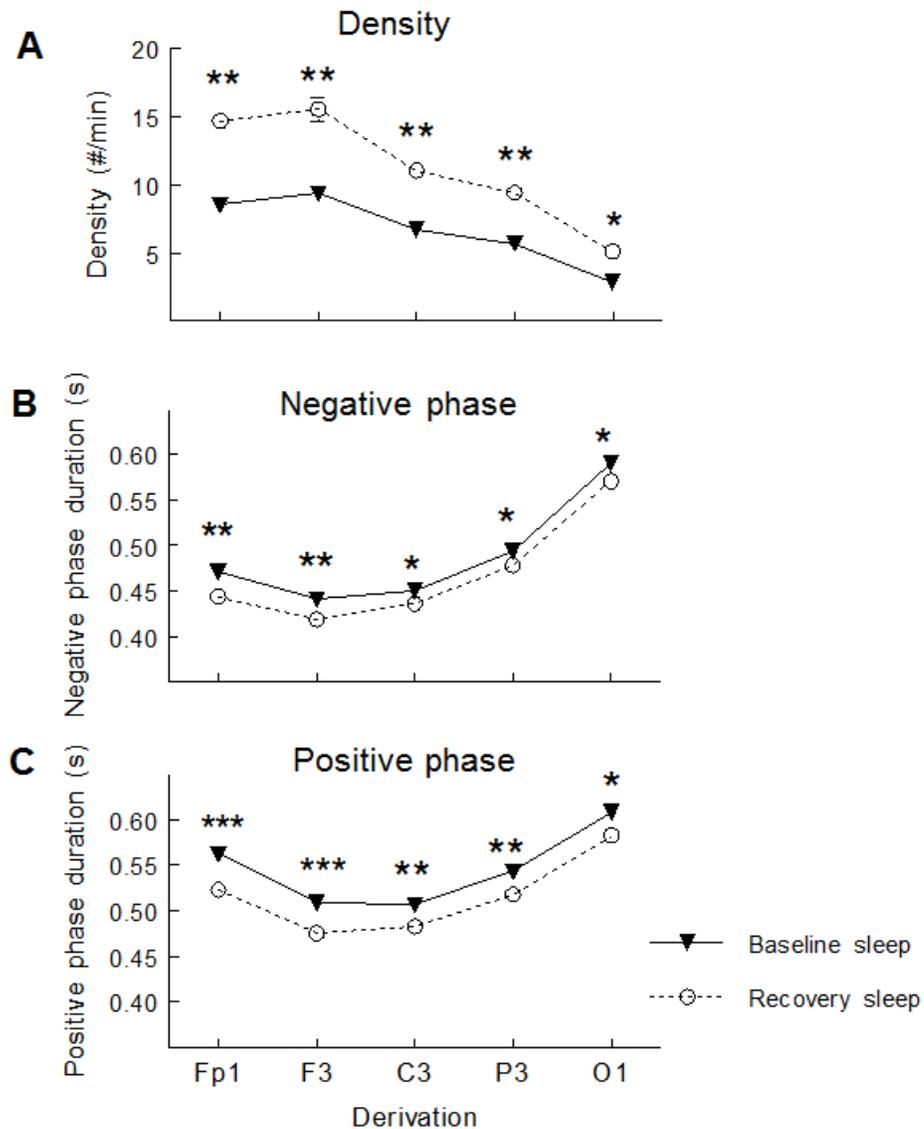


Figure 3. SW characteristics showing significant interactions between sleep condition and derivations. SW density (panel A), negative phase (panel B), and positive phase duration (panel C) are shown for baseline sleep (black triangles) and daytime recovery sleep (open circles). Stars indicate differences between baseline sleep and daytime recovery sleep for each derivation (Contrast analysis* : $p < 0.0001$; ** : $p < 0.00001$; *** : $p < 0.000001$).

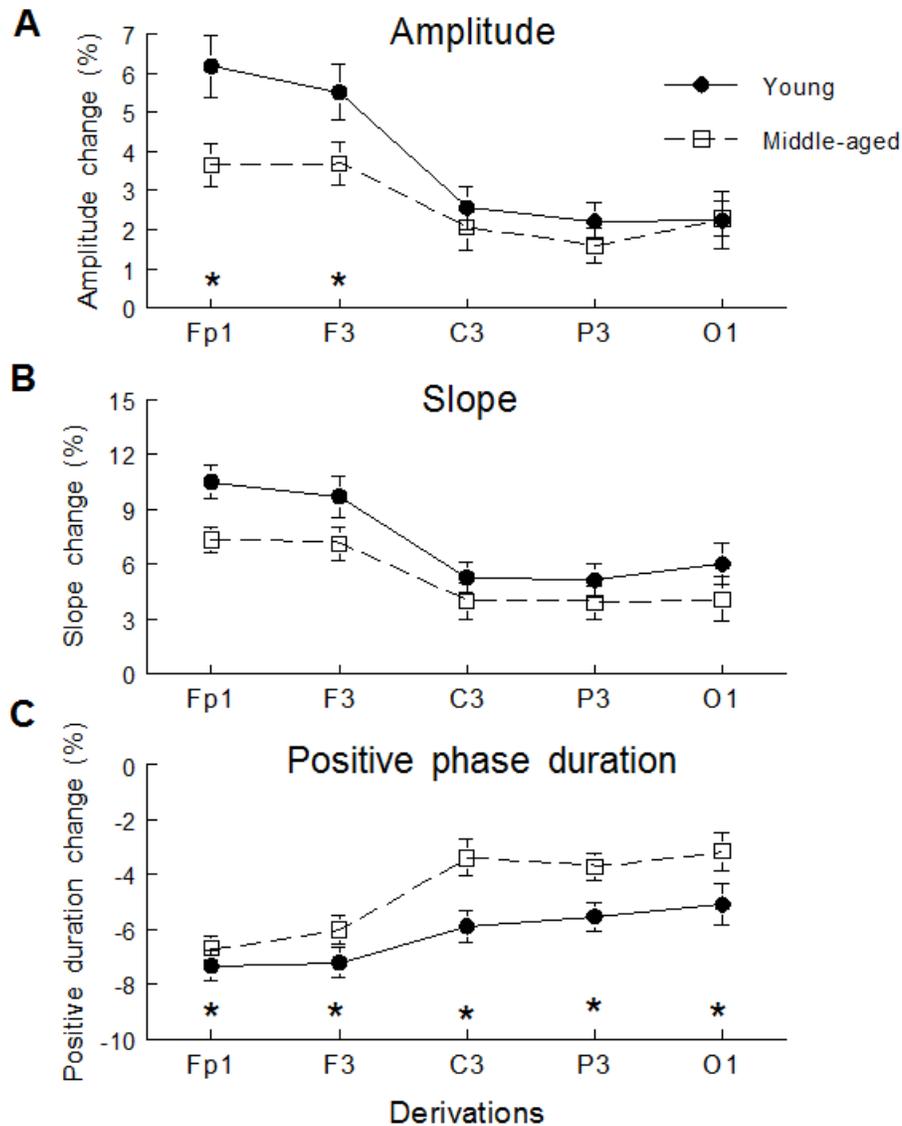


Figure 4. SW percent of change from baseline. SW amplitude (panel A), SW slope (panel B) and SW positive phase duration (panel C) are shown for young subjects (black dots) and middle-aged subjects (open squares). Stars indicate differences between young subjects and middle-aged subjects in each derivation (contrast analysis : * : $p < 0.05$). A) Young subjects showed higher percent of increase in SW amplitude only in Fp1 ($F(1,61)=7.31$, $p < 0.01$) and F3 derivations ($F(1,61)=4.28$, $p < 0.05$). B) Effect of age group on percent of increase in SW slope tended to be significant. C) Percent of decrease in SW positive phase duration showed significant effect of age group.

SW variables for the first and the last NREMP. Analyses including the first and the last NREMP revealed that age differences in SW amplitude and SW slope enhancements after sleep deprivation were significant only during the first NREMP (interaction age group * sleep condition * NREMP: $F(1,61) > 4.09$; $p < 0.05$) see Figure 5A and Figure 5B for post-hoc and contrast analysis). Compared to the young, middle-aged participants showed lower SW density during both nights but this difference was significant only during the first NREMP (interaction age group * NREMP: $F(1,61) = 12.54$; $p < 0.001$; see Figure 6A for contrast analysis). In addition, middle-aged subjects showed weaker SW negative and positive phase durations modulation between the first and the last NREMP, compared to the young (interaction age group * NREMP: $F(1,61) > 11.43$; $p < 0.01$; see Figure 6B and 6C for contrast analysis).

Association between SW characteristics at baseline and change in sleep efficiency between baseline and daytime recovery sleep. Pearson correlations were performed between all-night SW variables during baseline sleep and change in sleep efficiency between baseline and daytime recovery sleep (absolute change and percent of change) in the young and the middle-aged groups separately and pooled together. No significant association was found ($R < 0.16$; $p > 0.21$).

DISCUSSION

The study aimed to compare the impact of 25-hours of wakefulness on NREM sleep cortical synchronization during a daytime recovery sleep episode in young and middle-aged subjects. The results support the notion that sleep deprivation elicits more neural cortical synchronization in anterior brain areas and that aging reduces enhancement of cortical synchronization after sleep deprivation particularly in these areas and in the first NREM period. However, NREM sleep neural synchronization did not predict the ability to maintain sleep during daytime recovery sleep.

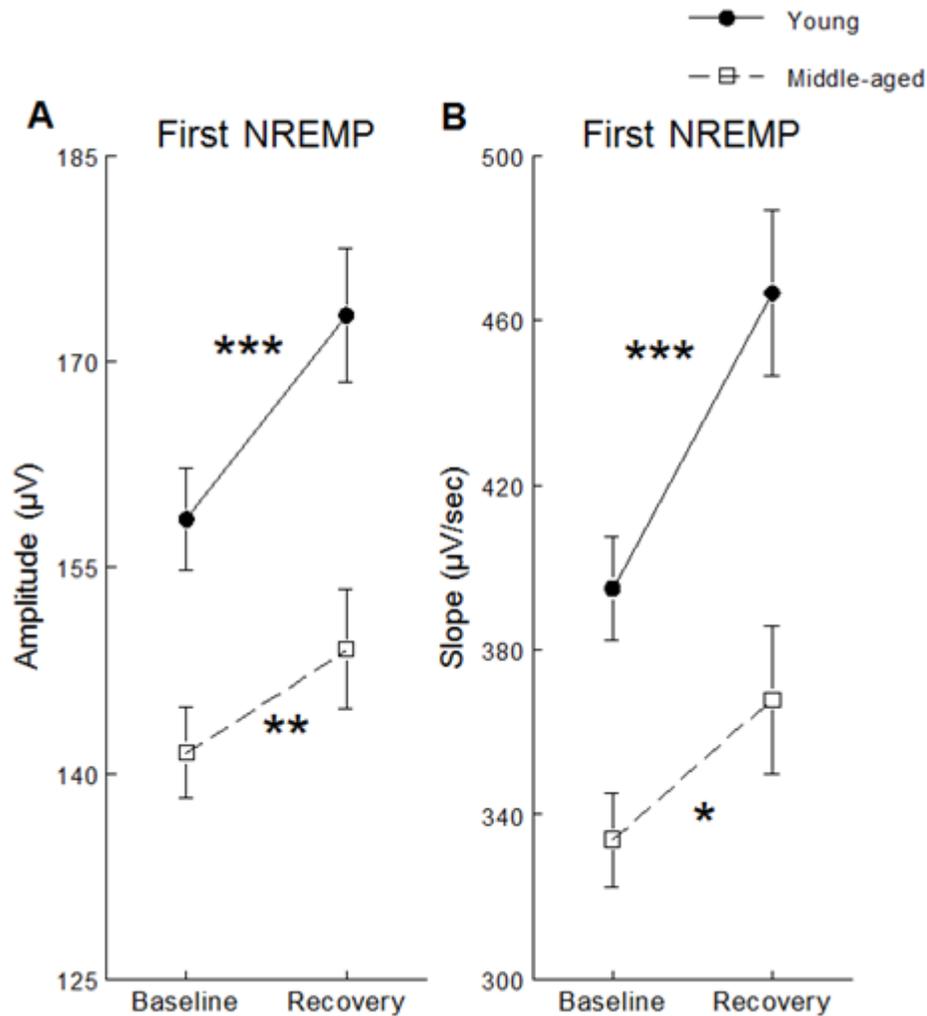


Figure 5. SW amplitude showing significant interaction between age group, sleep condition and NREMP. SW amplitude (panel A) and SW slope (panel B) are shown for young subjects (black dots) and middle-aged subjects (open squares), for baseline and recovery sleep during the first NREMP. Stars indicate differences between baseline and recovery sleep (Contrast analysis : * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.001$; *** : $p < 0.00001$). A) After sleep deprivation, young subjects showed higher SW amplitude enhancement compared to middle-aged subjects during the first NREMP only (interaction age group * sleep condition: $F(1,61)=6.55$; $p=0.05$). B) After sleep deprivation, young subjects tended to show higher slope enhancement compared to middle-aged subjects during the first NREMP only (interaction age group * sleep condition: $F(1,61)=3.71$; $p=0.06$).

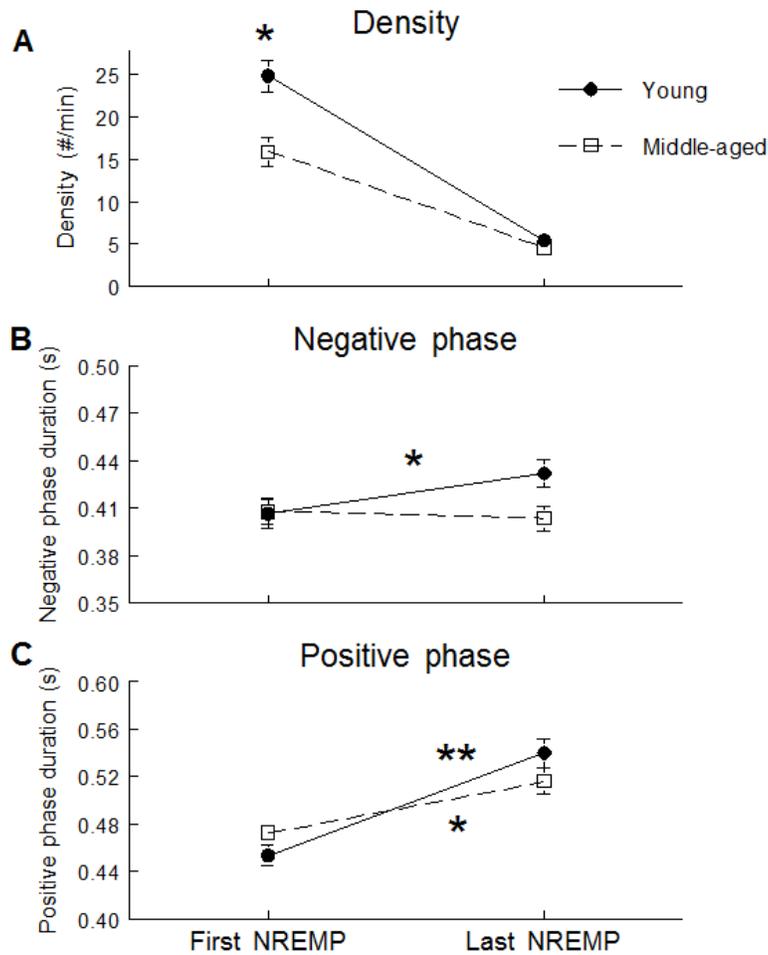


Figure 6. SW durations showing significant interactions between age group and sleep pressure. SW density (panel A), negative phase (panel B) and positive phase (panel C) on F3 derivation are shown for young subjects (black dots), middle-aged subjects (open squares) for the first and last NREMP averaged on the two sleep condition. Star indicates difference between young and middle-aged subjects for SW density and between the first and the last NREMP for SW durations (*: $p < 0.001$; **: $p < 0.0001$). A) Contrast analysis showed higher SW density in young than in middle-aged subjects during the first NREMP only ($F(1,61)=12.15$; $p < 0.001$). B) Contrast analysis showed significant SW negative phase duration increase between the first and last NREMP in young subjects ($F(1,61)=15.12$; $p < 0.001$) and no significant modification in middle-aged subjects. C) Contrast analysis showed higher SW positive phase duration increase between the first and last NREMP in young subjects ($F(1,61)=120.04$; $p < 0.0001$) compared to middle-aged subjects ($F(1,61)=37.48$; $p < 0.001$).

As reported in previous studies in young subjects [9,10,34], compared to baseline sleep, SW slope was steeper, SW amplitude and density were higher and SW durations of positive and negative phases were shorter after sleep deprivation during recovery sleep in both age groups. These effects were more prominent in anterior derivations, supporting previous results using delta spectral power [21,22,35]. These results suggest that frontal brain areas elicit or may need enhanced cortical synchronization after sleep deprivation. Increasing evidence suggests that areas highly activated during wake generate more SWA than other brain areas [14,15]. According to the synaptic homeostasis hypothesis, cerebral plastic processes during wakefulness produce a net increase in synaptic strength in several brain circuits. NREM sleep oscillations, and SW in particular, downscale synaptic strength to a sustainable energy level, enabling efficient use of grey matter and new learning [16]. The higher neural synchronization rebound after sleep deprivation in frontal areas may be explained by higher use and higher synaptic plasticity in those regions, which, in turn, will lead to higher increase in synaptic strength in frontal and prefrontal areas, compared to other brain region [14,16,36]. Interestingly, waking anterior brain areas activity also seems particularly sensitive to the effects of sleep loss. Hence, although brain glucose metabolism decreases globally during sustained wakefulness, this effect is more prominent in some cortical regions, like pre-frontal and frontal areas [37-39]. In addition, a number of cognitive functions associated with frontal lobes, such as executive functions, working memory, inhibition and mental flexibility are especially vulnerable to sleep deprivation [40-44].

Middle-aged subjects showed lower cortical synchrony rebound after a 25-hours sleep deprivation compared to the young as indexed by SW density, SW positive phase duration, SW amplitude and SW slope. Furthermore, frontal dominance in SW amplitude and slope rebound was attenuated in older subjects compared to the young. This last results support a previous study showing lower delta spectral power enhancement in elderly subjects compared to young individuals after a 40-hour sleep deprivation [21,22]. Whether a similar accumulation in the number of hours of wakefulness leads to a comparable

increase in cortical synchronization in young and older subjects seems to depend on the amount of sleep pressure. Hence, studies showed lower delta spectral power rebound in older subjects after 25-hour and 40-hour sleep deprivation (high sleep pressure) [22,23] whereas others depicted no age difference in SWA changes during low sleep pressure situations [25,26]. In the present study, age differences in SW amplitude and slope enhancements after sleep deprivation were only significant at the beginning of the night, when homeostatic sleep pressure was at its highest.

Compared to young subjects, middle-aged subjects showed greater decrease in sleep efficiency after sleep deprivation during daytime recovery sleep, which replicate previous findings [23,33]. Thus, older subjects have more difficulty in maintaining sleep during the high wake propensity circadian phase [32]. We proposed earlier that lower NREM sleep synchronization (lower SWS/SWA) associated with aging increases sleep disturbances caused by the daytime circadian waking signal [23]. The lower NREM sleep synchronization in middle-aged subjects would not be able to “override” the increasing circadian wake propensity as efficiently as in young subjects [23,33,45]. However, since none of the SW characteristics at baseline was associated with daytime recovery sleep efficiency in the present study, individual differences in NREM sleep synchronization does not predict the ability to maintain sleep during daytime.

Age-related changes in neural synchronization and in SW rebound may be associated with environmental and physiological differences in young and middle-aged subjects. Age-related decline in synaptic plasticity potential have been reported in animal [46,47] and human studies [48-50]. Threshold for long term potentiation (LTP) in hippocampus increases, while it decreases for long term depression (LTD) in older rats compared to young rats. Moreover, LTP duration is shorter in older rats compared to young rats [46,47]. In humans, different transcranial magnetic stimulation protocols that elicit LTP and LTD-like mechanisms in the motor cortex have been used in young and older adults [48-50]. Those studies showed an age-dependent reduction in motor cortex plasticity,

measured by motor evoked potential. According to the synaptic homeostasis hypothesis, lower age-related synaptic plasticity would lead to lower increases in NREM neuronal synchrony after sleep deprivation via lower increases in synaptic strength during similar accumulation of wakefulness duration, particularly in frontal areas [36]. In addition to synaptic plasticity changes, age-related differences in the build-up of sleep pressure may also be associated with cognitive/sensory stimulation and physical exercise differences during the day [12-15,17].

Whether vigilance in older subjects is less vulnerable to the effect of sleep deprivation remains a matter of debate. Whereas some studies have shown that reaction time in older subjects is less sensitive to the impact of sleep deprivation or the accumulation of wakefulness [51-56], other studies have not [57-59]. Lower reaction time decrement during sleep deprivation in older subjects may be related to a floor effect, because older adults show longer reaction time. In addition, some subjective variables (e.g., performance self-evaluation and sleepiness) appear to vary similarly in young and middle-aged subjects during sleep deprivation [54,55,59]. In a previous report (including 25 subjects of the present analyses), we found that middle-aged and young subjects showed similar time courses of subjective alertness and spectral power in theta/low alpha frequency bands during a 25-hour sleep deprivation [60]. We concluded that vigilance in middle-aged subjects is as sensitive to the accumulation of wakefulness impact of sleep deprivation as in younger subjects. Unfortunately, 24 of the 38 subjects added to the present report were not evaluated for baseline vigilance (e.g., they arrived at the laboratory only at the end of the afternoon for the sleep deprivation), limiting new analyses of vigilance. Nevertheless, combined with the present result, the results suggest dissociation in middle-aged subjects between sensitivity of both alertness and sleep to the number of hours of wakefulness.

In conclusion, our results have shown that the build-up of homeostatic sleep pressure is different in young and middle-aged subjects, particularly in anterior brain areas. Similar accumulations of wakefulness duration, in a context of high sleep pressure, lead to

lower neural synchronization enhancements in middle-aged subjects compared to young subjects. Future studies should investigate age-related physiological and waking experience differences that may account for age-related differences in SW rebound after sleep deprivation.

MATERIAL AND METHODS

Ethics Statement

All subjects signed an informed consent form and received monetary compensation. All research studies in which the subjects participated were approved by the ethical committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

Subjects

Sixty-three healthy participants were separated into two age groups: young (n=29; 15 women and 14 men; 20 to 38 y.o., mean=27 years; SD=5) and middle-aged (n=34; 20 women and 14 men; 40 to 60 y.o., mean=52 years, SD=5). A homemade questionnaire and a semi-structured interview were used to exclude potential subjects who smoked, used medication known to affect the sleep-wake cycle, complained about their sleep-wake cycle or reported habitual sleep duration of less than 7 hours or more than 9 hours. Potential subjects with a history of psychiatric or neurological illness and those who performed night work or transmeridian travel three months prior to the study were also excluded. Blood sample analysis (complete blood count, serum chemistry including hepatic and renal functions, prolactin level, testosterone level in men, and estrogen, FSH and LH levels in women) and urinalysis results were evaluated by a physician and were used to rule out significant medical conditions. Peri-menopausal women and women using hormonal contraceptives or receiving hormonal replacement therapy were also excluded. Pre-menopausal women reported regular menstrual cycles (25–32 days) in the year preceding the study, had no vasomotor complaints (i.e., hot flashes, night sweats) and showed low FSH levels (<20 iU/L). These women started the laboratory sessions in the follicular phase

of their menstrual cycle. All postmenopausal women reported an absence of menses in the past year, and FSH levels were above 20 iU/L.

Prior to data acquisition, subjects underwent a polysomnographic (PSG) adaptation and screening night, including nasal/oral thermistor and electromyogram (EMG) leg electrode recordings to screen for poor sleep efficiency and sleep disorders. The presence of sleep disturbances such as sleep apneas and hypopnoeas (index per hour >10) and periodic leg movements (index per hour associated with micro arousal >10) resulted in the participant's exclusion.

Procedures

Polysomnographic recording. PSG recordings were obtained from studies conducted in our laboratory between 1999 and 2006 [23,33]. Subjects initially came to the laboratory for a baseline nocturnal sleep episode. The following night, subjects were sleep deprived. A morning recovery sleep episode was initiated one hour after their habitual wake time (following 25 hours of wakefulness). Thirty-nine subjects (17 young and 22 middle-aged) stayed in the laboratory for the entire 25 hours whereas twenty-four subjects (12 young and 12 middle-aged) left in the morning after baseline sleep and performed their regular activities until the end of afternoon, at which point they came back to the laboratory. During the sleep deprivation episode in the laboratory, all subjects remained awake in a semi-recumbent position in dim light (< 15 lux) until the next morning. All sleep episodes were free of active pharmacological manipulation but 24 subjects (12 young and 12 middle-aged) received two placebo pills before daytime recovery PSG (placebo condition of a caffeine study) [33]. Bedtime and wake time in the laboratory were determined using averaged regular schedules obtained from sleep diary entries recorded seven days prior to the subject's PSG recording. EEG electrodes were placed according to the international 10–20 system using a referential montage with linked ears, chin EMG and left and right EOG. PSG was recorded using a Grass Model 15A54 amplifier system (gain 10,000; bandpass 0.3-100 Hz). Signals were digitalized at a sampling rate of 256 Hz using commercial

software (Harmonie, Stellate System). Sleep stages were visually scored on C3 in 20-s epochs on a computer screen (LUNA, Stellate System) according to standard criteria at the moment of the studies [61]. EEG artifacts were detected automatically and rejected from analysis [62]. Further artifacts were also eliminated by visual inspection.

Automatic algorithm detection

SW were automatically detected on left parasagittal derivations: Fp1, F3, C3, P3, and O1. Data were initially bandpass filtered between 0.3 and 4.0 Hz using a linear phase Finite Impulse Response filter (-3 dB at 0.3 and 4.0 Hz) according to published criteria [11,63]. SW were detected on artifact-free NREM sleep using the following criteria: 1) negative peak < -40 μV ; 2) peak-to-peak amplitude > 75 μV ; 3) duration of negative deflection > 125 ms and < 1500 ms; and 4) duration of positive deflection < 1000 ms.

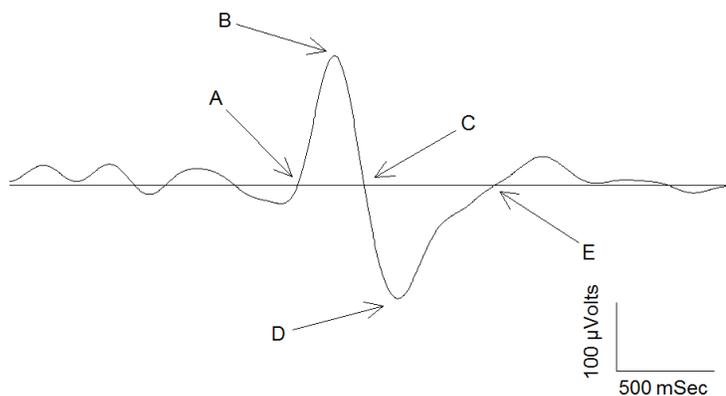


Figure 7. SW characteristics. SW frequency (number of cycles per sec), SW amplitude (difference in voltage between negative peak-B and positive peak-D of unfiltered signals expressed in μV), SW negative phase duration (number of sec between A and C), SW positive phase duration (number of sec between C and E), and SW slope between B and D expressed in $\mu\text{V}/\text{sec}$.

For each SW, a number of characteristics were derived (Figure 7). SW amplitude (difference in voltage between negative and positive peak (B and D) of unfiltered signal expressed in μV), SW negative phase duration (number of sec between A and C), SW positive phase duration (number of sec between C and E) and SW slope between B and D expressed in $\mu\text{V}/\text{s}$. Characteristics of SW were averaged over all-night NREM sleep.

Change in percent from baseline to recovery sleep for each SW variable was also calculated. Finally, SW characteristics on F3 derivation were averaged for four NREM periods (NREMP): each first and last sleep period for both sleep episodes. NREMP were determined according to published criteria and lasted at least 15 minutes and were followed by a REM period lasting at least 5 min [5].

Statistical analyses

Initially, three-way ANOVAs with two independent factors (2 age groups: young and middle-aged; two sex groups) and one repeated measure (2 sleep conditions: baseline and recovery sleep) were performed to assess whether there were significant interactions between age group and sex on PSG variables and SW characteristics for each derivation. No significant interaction between age group and sex was found. Data from men and women were pooled together. To verify that the effects reported in the present study did not differ between the two protocols, we performed mixed ANOVAs with two independent factors (protocol and age group) and one repeated measure (sleep condition) for PSG sleep variables and SW characteristics for each derivation separately. No significant interaction between protocol, age group, and sleep condition was found, except for SW positive phase duration in P3 (interaction between protocol, age groups and sleep condition: $F(1,59)=6.28$; $p<0.05$). Only young subjects showed a significant interaction between protocol and sleep condition ($F(1,27)=7.44$; $p<0.05$). In young subjects, SW positive duration on P3 decreased between baseline sleep and recovery sleep in both protocols. However, this decrease was more significant in the protocol in which subjects stayed in the laboratory during the entire sleep deprivation period ($F(1,27)=110.95$; $p<.000001$) compared to the other protocol ($F(1,27)=27.96$; $p<.0001$). In middle-aged subjects, SW positive phase duration on P3 decreased between baseline sleep and recovery sleep (sleep condition effect: $F(1,32)=51.91$; $p<.000001$), and there was no significant protocol effect. Because only SW positive phase duration on P3 showed significant interaction between age group, protocol, and sleep condition, and presented no significant differences between protocols in both sleep conditions, data from the two protocols were pooled.

To evaluate the impact of age and sleep deprivation on sleep architecture, mixed ANOVAs with one independent factor (2 age groups: young and middle-aged) and one repeated measure (2 sleep conditions: baseline and recovery sleep) were performed on PSG sleep variables. Mixed ANOVAs with one independent factor (2 age groups: young and middle-aged) and two repeated measures (2 sleep conditions: baseline and recovery sleep; 5 derivations: Fp1, F3, C3, P3 and O1) were performed on all-night SW characteristics. In addition, mixed ANOVAs with one independent factor (2 age groups: young and middle-aged) and one repeated measure (5 derivations: Fp1, F3, C3, P3, O1) were performed on all-night SW change in percent from baseline sleep to recovery sleep. To evaluate age-related differences in SW rebound across NREMP, mixed ANOVAs with one independent factor (2 age groups: young and middle-aged) and two repeated measures (2 sleep conditions: baseline and recovery; 2 NREMP: first and last) were performed on F3 derivation. P values for repeated measures with more than two levels were adjusted for sphericity with Huynh-Feldt corrections, but original degrees of freedom are reported. Differences in main effects were assessed with post hoc Tukey HSD tests. Contrast analyses were performed when significant interactions were found. Finally, Pearson correlations were performed between all-night SW variables during baseline sleep and change in sleep efficiency between baseline and daytime recovery sleep (absolute change and % of change) in the young and the middle-aged groups separately and pooled together. Results were considered significant when $p \leq 0.05$.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grants (to J.C.) from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Fonds de recherche en Santé du Québec (FRSQ), and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). We thank Drs Valérie Mongrain and Nadia Gosselin for useful comments on the manuscript.

REFERENCES

1. Seugnet L, Boero J, Gottschalk L, Duntley SP, Shaw PJ (2006) Identification of a biomarker for sleep drive in flies and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103: 19913-19918.
2. Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D (1981) Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 51: 483-495.
3. Franken P, Chollet D, Tafti M (2001) The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. *Journal of Neuroscience* 21: 2610-2621.
4. Shiromani PJ, Lu J, Wagner D, Thakkar J, Greco MA, et al. (2000) Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative & Comparative Physiology* 278: R125-133.
5. Aeschbach D, Borbély AA (1993) All-night dynamics of the human sleep EEG. *Journal of Sleep Research* 2: 70-81.
6. Steriade M (2006) Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137: 1087-1106.
7. Csercsa R, Dombovari B, Fabo D, Wittner L, Eross L, et al. (2010) Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain* 133: 2814-2829.
8. Vyazovskiy VV, Olcese U, Lazimy YM, Faraguna U, Esser SK, et al. (2009) Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron* 63: 865-878.
9. Bersagliere A, Achermann P (2010) Slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep electroencephalogram: Effects of increased sleep pressure. *Journal of Sleep Research* 19: 228-237.
10. Mongrain V, Carrier J, Paquet J, Bélanger-Nelson E, Dumont M (2011) Morning and evening-type differences in slow waves during NREM sleep reveal both trait and state-dependent phenotypes. *PLoS One* 6: e22679.
11. Carrier J, Viens I, Poirier G, Robillard R, Lafortune M, et al. (2011) Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience* 33: 758-766.

12. Cantero JL, Atienza M, Salas RM (2002) Effects of waking-auditory stimulation on human sleep architecture. *Behavioural Brain Research* 128: 53-59.
13. Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience* 11: 114-126.
14. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G, Huber R, et al. (2004) Local sleep and learning. *Nature* 430: 78-81.
15. Kattler H, Dijk DJ, Borbély AA (1994) Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *Journal of Sleep Research* 3: 159.
16. Tononi G, Cirelli C (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews* 10: 49-62.
17. Driver H, Taylor S (2000) Exercise and sleep. *Sleep medicine reviews* 4: 387-402.
18. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH (2001) The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38: 232-242.
19. Darchia N, Campbell IG, Tan X, Feinberg I (2007) Kinetics of NREM delta EEG power density across NREM periods Depend on age and on delta-band designation. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 30: 71-79.
20. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, et al. (2009) Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106: 1608-1613.
21. Cajochen C, Foy R, Dijk DJ (1999) Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online* 2: 65-69.
22. Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Schroder C, Schnitzler C, et al. (2004) The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience* 20: 1402-1410.

23. Gaudreau H, Morettini J, Lavoie HB, Carrier J (2001) Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging* 22: 461-468.
24. Robillard R, Massicotte-Marquez J, Kawinska A, Paquet J, Frenette S, et al. (2010) Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of Sleep Research* 19: 455-465.
25. Campbell IG, Feinberg I (2005) Homeostatic sleep response to naps is similar in normal elderly and young adults. *Neurobiology of Aging* 26: 135-144.
26. Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-Justice A, Cajochen C (2007) Is homeostatic sleep regulation under low sleep pressure modified by age? *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 30: 781-792.
27. Backhaus J, Born J, Hoeckesfeld R, Fokuhl S, Hohagen F, et al. (2007) Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learning & Memory* 14: 336-341.
28. Elavsky S, McAuley E (2007) Lack of perceived sleep improvement after 4-month structured exercise programs. *Menopause* 14: 535-540.
29. Lira FS, Pimentel GD, Santos RV, Oyama LM, Damaso AR, et al. (2011) Exercise training improves sleep pattern and metabolic profile in elderly people in a time-dependent manner. *Lipids in Health & Disease* 10: 1-6.
30. Spencer RMC, Gouw AM, Ivry RB (2007) Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learning & Memory* 14: 480-484.
31. Wilson JK, Baran B, Pace-Schott EF, Ivry RB, Spencer RMC (In press) Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*.
32. Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA (1999) Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *Journal of Physiology* 516: 611-627.

33. Carrier J, Paquet J, Fernandez-Bolanos M, Girouard L, Roy J, et al. (2009) Effects of caffeine on daytime recovery sleep: A double challenge to the sleep-wake cycle in aging. *Sleep Medicine* 10: 1016-1024.
34. Riedner BA, Vyazovskiy VV, Huber R, Massimini M, Esser S, et al. (2007) Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 30: 1643-1657.
35. Cajochen C, Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-Justice A, et al. (2006) Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology International* 23: 461-474.
36. Tononi G, Cirelli C (2003) Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Research Bulletin* 62: 143-150.
37. Taber KH, Hurley RA (2006) Functional neuroanatomy of sleep and sleep deprivation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 18: 1-5.
38. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Maryberg H, et al. (2000) Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Journal of Sleep Research* 9: 335-352.
39. Wu JC, Gillin J, Buchsbaum MS, Chen P, Keator DB, et al. (2006) Frontal Lobe Metabolic Decreases with Sleep Deprivation not Totally Reversed by Recovery Sleep. *Neuropsychopharmacology* 31: 2783-2792.
40. Durmer JS, Dinges DF (2005) Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology* 25: 117-129.
41. Harrison Y, Horne JA, Rothwell A (2000) Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging? *Sleep* 23: 1067-1073.
42. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE, Cade BE, Lee CJ, et al. (2004) Effect of Reducing Interns' Weekly Work Hours on Sleep and Attentional Failures. *The New England Journal of Medicine* 351: 1829-1837.

43. Mander BA, Reid KJ, Baron KG, Tjoa T, Parrish TB, et al. (2010) EEG measures index neural and cognitive recovery from sleep deprivation. *The Journal of Neuroscience* 30: 2686-2693.
44. Tucker AM, Basner RC, Stern Y, Rakitin BC (2009) The variable response-stimulus interval effect and sleep deprivation: an unexplored aspect of psychomotor vigilance task performance. *Sleep* 32: 1393-1395.
45. Korman M, Doyon J, Doljansky J, Carrier J, Dagan Y, et al. (2007) Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neuroscience* 10: 1206-1213.
46. Barnes CA (2003) Long-term potentiation and the ageing brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences* 358: 765-772.
47. Kumar A, Thinschmidt JS, Foster TC, King MA (2007) Aging effects on the limits and stability of long-term synaptic potentiation and depression in rat hippocampal area CA1. *Journal of Neurophysiology* 98: 594-601.
48. Fathi D, Ueki Y, Mima T, Koganemaru S, Nagamine T, et al. (2010) Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical Neurophysiology* 121: 90-93.
49. Muller-Dahlhaus JFM, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U (2008) Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Experimental Brain Research* 187: 467-475.
50. Oliviero A, Profice P, Tonali PA, Pilato F, Saturno E, et al. (2006) Effects of aging on motor cortex excitability. *Neuroscience Research* 55: 74-77.
51. Adam M, Retey JV, Khatami R, Landolt H-P (2006) Age-related changes in the time course of vigilant attention during 40 hours without sleep in men. *Sleep* 29: 55-57.
52. Blatter K, Graw P, Munch M, Knoblauch V, Wirz-Justice A, et al. (2006) Gender and age differences in psychomotor vigilance performance under differential sleep pressure conditions. *Behavioural Brain Research* 168: 312-317.

53. Brendel DH, Reynolds CF, 3rd, Jennings JR, Hoch CC, Monk TH, et al. (1990) Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep deprivation in healthy 80-year-olds and 20-year-olds. *Psychophysiology* 27: 677-685.
54. Duffy JF, Willson HJ, Wang W, Czeisler CA (2009) Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 57: 1245-1251.
55. Philip P, Taillard J, Sagaspe P, Valtat C, Sanchez-Ortuno M, et al. (2004) Age, performance and sleep deprivation. *Journal of Sleep Research* 13: 105-110.
56. Silva EJ, Wang W, Ronda JM, Wyatt JK, Duffy JF (2010) Circadian and wake-dependent influences on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performance in older and young adults. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 33: 481-490.
57. Carskadon MA, Dement WC (1985) Sleep loss in elderly volunteers. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine* 8: 207-221.
58. Karakorpi M, Alhola P, Urrila AS, Kylmala M, Portin R, et al. (2006) Hormone treatment gives no benefit against cognitive changes caused by acute sleep deprivation in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 31: 2079-2088.
59. Urrila AS, Stenuit P, Huhdankoski O, Kerkhofs M, Porkka-Heiskanen T (2007) Psychomotor vigilance task performance during total sleep deprivation in young and postmenopausal women. *Behavioural Brain Research* 180: 42-47.
60. Drapeau C, Carrier J (2004) Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep-deprivation episode in young and middle-aged subjects. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 27: 55-60.
61. Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California.

62. Brunner DP, Vasko RC, Detka CS, Monahan JP, Reynolds CF, et al. (1996) Muscle artefacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research* 5: 155-164.
63. Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G (2004) The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience* 24: 6862-6870.

Article 2: Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants

Marjolaine Lafortune, Jean-François Gagnon, Nicolas Martin, Véronique Latreille, Jonathan Dubé, Maude Bouchard, Célyne Bastien et Julie Carrier.

Publié en ligne dans Journal of Sleep Research le 18 novembre 2013

Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants

Lafortune, Marjolaine^{a,b,c}, Gagnon, Jean-François^{a,b,d}, Martin, Nicolas^{a,b,c}, Latreille, Véronique^{a,c}, Dubé, Jonathan^{a,c}, Bouchard, Maude^{a,c}, Bastien, Célyne^e and Carrier, Julie^{a,b,c}

^a Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, QC, CANADA.

^b Centre de recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, QC, CANADA.

^c Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, CANADA.

^d Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, CANADA.

^e École de psychologie, Université Laval, Québec, QC, CANADA.

SUMMARY

Spindles and slow waves are hallmarks of non-rapid eye movement sleep. Both of these oscillations are markers of neuronal plasticity, and play a role in memory and cognition. Normal aging is associated with spindle and slow wave decline and cognitive changes. The present study aimed to assess whether spindle and slow wave characteristics during a baseline night predict cognitive performance in healthy older adults the next morning. Specifically, we examined performance on tasks measuring selective and sustained visual attention, declarative verbal memory, working memory, and verbal fluency. Fifty-eight healthy middle-aged and older adults (aged 50–91 years) without sleep disorders underwent baseline polysomnographic sleep recording followed by neuropsychological assessment the next morning. Spindles and slow waves were automatically detected on artifact-free non-rapid eye movement sleep electroencephalogram. All-night stage N2 spindle density (No./min) and mean frequency (Hz) and all-night non-rapid eye movement sleep slow wave density (No./min) and mean slope ($\mu\text{V}/\text{s}$) were analyzed. Pearson's correlations were performed between spindles, slow waves, polysomnography, and cognitive performance. Higher spindle density predicted better performance on verbal learning, visual attention, and verbal fluency, whereas spindle frequency and slow wave density or slope predicted fewer cognitive performance variables. In addition, rapid eye movement sleep duration was associated with better verbal learning potential. These results suggest that spindle density is a marker of cognitive functioning in older adults and may reflect neuroanatomic integrity. Rapid eye movement sleep may be a marker of age-related changes in acetylcholine transmission, which plays a role in new information encoding.

Keywords: Elderly, EEG, sleep spindles, slow oscillation, neuropsychology

INTRODUCTION

Spindles and slow waves (SW) are non-rapid eye movement (NREM) sleep electroencephalogram (EEG) oscillations associated with neuronal plasticity, learning, and memory (for a review, see Fogel, et al., 2012). Spindles are transient neural events (11–15 Hz, >0.5s) constituting the first marker of increasing neural synchronization during NREM sleep. SW are high-amplitude (>75 μ V), low-frequency (<4Hz) waves reflecting higher neural synchronization. Both wave types are thought to reflect the integrity and plasticity of thalamocortical networks (Steriade, 2006).

Studies have demonstrated that in young adults, spindles may be predictive of performance on specific cognitive tasks. For instance, young individuals with higher baseline spindle activity or density show better declarative memory performance, visuospatial reasoning ability, and non-verbal intellectual quotient (IQ). In addition, fast spindles (14–15 Hz), compared to slow spindles (11–13Hz), appear to be preferentially involved in memory consolidation and general mental ability (for a review, see Fogel and Smith, 2011).

Compared to younger adults, older adults show lower spindle density, amplitude, and duration (Martin, et al., 2013). SW density, amplitude, and slope between the negative and positive SW peak are also lower in older compared to younger adults (Carrier, et al., 2011). Although spindles and SW change considerably with aging, few studies evaluated directly the predictive value of NREM sleep oscillations on cognitive performance in middle-aged and older adults. Some studies have assessed whether NREM sleep characteristics are associated with overnight declarative memory retention in older participants and have led to mixed results. For example, all-night higher delta (0.5-4.5 Hz) and theta (4.5-8.5Hz) activity were associated with better overnight declarative memory retention in a group of 16 healthy elderly adults and 8 patients with mild cognitive impairment, while no significant correlation was found with stage 2 spindle density

detected on frontal electrodes (Westerberg, et al., 2012). On the other hand, higher sleep stage 2 spindle density detected on central electrodes was associated with better overnight visuospatial memory recall in 19 healthy older women, while no significant correlation was found with SWS and stage 2 delta (1-4 Hz), theta (4-7 Hz) or sigma (12-16 Hz) power (Seeck-Hirschner, et al., 2011). However, those studies lacked a control night to distinguish state-like associations (NREM sleep oscillations enhancement after learning and memory performance) from trait-like associations (inter-individual differences in NREM sleep oscillations predict individual differences in learning potential). To our knowledge, four studies have investigated the association between spectral delta power (0.5–4 Hz), lower delta power (0.5–1Hz), or spindles during a baseline sleep episode (i.e. without prior experimental manipulation, such as memory encoding before sleep which may alter NREM sleep oscillations) and cognitive functions in older adults, with also mixed results. In 24 older adults (mean age = 67 years), higher spectral power between 0.5 and 1 Hz was related to better non-verbal planning, mental flexibility, and verbal fluency (Anderson and Horne, 2003), whereas no significant difference in delta power (0.5-2Hz or 2-4Hz) was found between fast and slow performers on sustained and selective visual attention tasks in 32 older adults (mean age = 67.5 years) (Crenshaw and Edinger, 1999). Furthermore, in 48 older adults (mean age = 71.9 years), Guazzelli et al. (1986) found no significant correlation between spindle density, duration, frequency, or amplitude and most cognitive functions, ranging from episodic memory to attention and visuoperceptual skills. However, these spindles were measured during a sample of only 30 minutes of NREM sleep. On the other hand, in a recent study in a group of 16 young adults (mean age = 20.5) and 14 older adults (mean age = 71.9), higher fast spindle density on F3 derivation predicted better episodic memory encoding, mediated by higher hippocampus activation during encoding (Mander, et al., 2013).

Specific SW and spindle variables, such as spindle density, spindle frequency, SW density, and SW slope, may be better markers of cognitive potential. As mentioned above, spindle density and faster spindles have been related to better cognitive potential in young

as well as learning ability in young and older adults (Fogel and Smith, 2011; Mander, et al., 2013). Also, because SW density and slope appear to be good markers of neural plasticity (Tononi, 2009), they may predict more preserved cognitive functioning in older adults.

The present study aimed to determine whether baseline overnight NREM sleep oscillations (i.e., spindles and SW) predict cognitive performance in a group of 58 older participants on tasks requiring sustained and selective attention, declarative memory, verbal fluency, and working memory. We predicted that older adults showing higher spindle density, faster spindles, higher SW density, and steeper SW slope would perform better on neuropsychological tasks.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Data were collected from 58 healthy middle-aged and older participants (25 women, 33 men) aged 50 to 91 years ($M=63.06$, $SD=8.49$). All participants underwent a PSG screening night, including nasal and oral thermistor and electromyogram leg electrode recordings to screen for sleep disorders. Participants presenting sleep disturbances such as sleep apneas and hypopnoeas (index per hour >10) or periodic leg movements (index per hour associated with microarousal >10) were excluded. Inclusion criteria were no sleep or cognitive complaints, no history of neurological or psychiatric disorder, and a score <13 (no – minimal depression) on the Beck depression inventory II. No participants reported using medication liable to affect sleep or cognition. No participants met dementia criteria based on the neuropsychological assessment (DSM-IV-R). All procedures that participants underwent were approved by the ethics committee of l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, and participants signed an informed consent form.

Design and procedures

Data were retrospectively drawn from various studies conducted with control participants under baseline conditions in our laboratory, following similar recording procedures. However, none of these studies investigated relationships between sleep EEG and neuropsychological performance. Twenty-seven participants underwent a screening night before the baseline night. The remaining 31 participants underwent sleep screening during the baseline night. All participants underwent sleep EEG recording during the baseline night in the laboratory prior to neuropsychological assessment the next morning, at least one hour after waking.

Polysomnographic recording

EEG electrodes were placed according to the international 10–20 system using a referential montage with linked ears, chin EMG, and left and right EOG. PSG was recorded using a Grass Model 15A54 amplifier system (gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz). Signals were digitalized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate System). Sleep stages were visually scored on C3 and F3 in 30-s epochs on a computer screen (LUNA, Stellate System) by a trained technician according to AASM criteria (Iber, et al., 2007). EEG artifacts were detected automatically and rejected for analysis (Brunner, et al., 1996). Further artifacts were eliminated by visual inspection.

Automatic spindle detection algorithm. Each spindle was automatically detected on left parasagittal derivations (Fp1, F3, C3, P3, and O1) during NREM sleep stage N2. Data were bandpass filtered from 11 to 15 Hz using a linear phase finite impulse response (FIR) filter (-3 dB at 11.1 and 14.9 Hz). Forward and reverse filtering was performed to obtain zero phase distortion and double the filter order. The root mean square (RMS) of the filtered signal was then calculated with a 0.25-s time window and thresholded at the 95th percentile (Martin, et al., 2013). A spindle was identified when at least two consecutive RMS time points exceeded the threshold, meeting the duration criterion (0.5 s). Two spindle parameters were analyzed: 1) stage N2 spindle density (total number of stage N2

spindles per minute of stage N2), and 2) mean stage N2 spindle frequency (number of cycles/s expressed in Hz).

Automatic SW detection algorithm. SW were automatically detected on the same derivations as spindles, but during overnight NREM sleep. Data were initially bandpass filtered from 0.3 to 4.0 Hz using a linear phase FIR filter (−3 dB at 0.3 and 4.0 Hz) according to published criteria (Carrier, et al., 2011; Massimini, et al., 2004). SW were detected on artifact-free NREM sleep using the following criteria: 1) negative peak <-40 μV ; 2) peak-to-peak amplitude >75 μV ; 3) duration of negative deflection >125 ms and <1500 ms; and 4) positive deflection duration <1000 ms. We analyzed two SW variables: 1) SW density (total SW number per minute of NREM sleep), and 2) SW mean slope ($\mu\text{V/s}$ between the minimal negative peak and the maximal positive peak).

Neuropsychological assessment

The Bells Test (Gauthier, et al., 1989). This test measures visual perceptual skills and visual selective attention. The Bells test is a cancellation task: as quickly as possible, participants must find all the bells (35 targets) among 280 distracters depicted on a sheet of paper. Omissions and completion time are recorded. To control for the number of omissions, performance was scored as the completion time divided by the number of correctly detected targets. A total of 54 participants (29 men; $M=63.17$ y.o., $SD=8.67$) completed the task.

Conners' Continuous Performance Test II (CPT). The CPT (Conners, 2000) is a computerized task that assesses attention disorder. It measures sustained attention, selective attention, and impulsivity. Participants press a space bar as quickly as possible when a letter is presented on the screen, except for the letter "X," when participants must avoid responding. We used the clinical confidence index to measure attention. This variable is commonly used in clinics as a measure of attention deficit probability. The task was administered to 27 participants (11 men, $M=59.80$ y.o., $SD=5.66$).

The Auditory Verbal Learning Test (AVLT). The AVLT (Rey, 1964) is a declarative verbal memory task. It consists of two lists of 15 words (list A and list B) that participants must remember. List A is presented orally five times (five trials) and participants are asked to recall it at each trial. List B is then presented and participants recall it. List B is presented only once, to produce interference before immediate recall of list A. After a 30-minute delay, participants again recall list A from memory (delayed recall). To reduce the number of variables, a composite score of overall performance was calculated by combining all recalls (i.e., trials one to five, interference list, immediate recall, and delayed recall), using the mean score as a percentage (total number of words correctly recalled divided by 120 and multiplied by 100). All 58 participants performed this task.

Verbal Fluency. We measured French adapted version of phonemic (Spreen and Benton, 1977) and semantic fluency (Goodglass and Kaplan, 1983). Under the phonemic condition, participants had to name as many words as possible beginning with a given letter of the alphabet within 60 seconds (3 trials; P, F, and L). In the semantic condition, participants had to name as many words as possible in a certain category within 60 seconds (2 trials; animals, fruits, or vegetables). The verbal fluency score was calculated as the total words evoked in both conditions. A total of 46 participants (23 men; $M=62.18$ y.o., $SD=7.42$) performed this task.

N-Back task (Owen, et al., 2005). This computerized task assesses working memory at two difficulty levels. The first level (1-Back) is a practice condition consisting of 3 sets of 30 phonologically distinct consonants presented aurally for 2 seconds each. Participants respond to each letter by pressing “True” on a keyboard when the previously heard letter is the same as the current letter, or “False” if it differs. The settings for the second level (2-Back) are the same, but participants respond with “True” when the letter is the same as that heard two items before and “False” when it differs. The score was calculated as the number

of accurate responses on the 2-Back divided by the number of accurate responses on the 1-Back in percentage. Twenty-five participants completed this task (10 men; $M=59.57$ y.o.; $SD=5.80$).

Statistical analyses

Pearson's correlations were performed between baseline NREM sleep oscillation variables for each derivation and cognitive performance scores for each derivation. Pearson's correlations were also performed between baseline PSG variables (sleep latency, sleep duration, and sleep efficiency, stages N1, N2 and N3 duration, and REM sleep duration). Partial correlations to control for age and sex effects were performed when a significant correlation was found between age and the dependent variable or when a significant sex effect was found on the dependent variable.

RESULTS

Descriptive statistics for cognitive performance are presented in Table 1. Descriptive statistics for NREM sleep oscillations are presented in Table 2. Descriptive statistics for PSG variables are presented in Table 3. A matrix of correlations between PSG variables and cognitive performance is presented in online supplement (Table 1; supplemental data).

Neuropsychological test	Variable	N	Mean	SD	Min	Max
Bells Test	Completion time/target (s)	54	3.30	1.08	1.56	6.42
CPT-II	Clinical confidence index (%)	27	46.44	7.78	27.49	59.80
AVLT	Composite score (%)	58	59.11	13.65	22.66	86.33
Verbal fluency	Total evoked words	46	79.00	20.85	31.00	139.00
2-Back	Response accuracy (%)	25	85.17	17.32	25.56	100.00

Table 1. Cognitive performances descriptive statistics.

Bells Test: completion time/target. A significant correlation between age and Bells Test performance score was found ($R=.29$; $p<.05$), with older participants being slower for detecting targets among distracters compared to younger participants. Therefore, partial correlations controlling for age were performed between Bells Test performance and sleep variables. Significant negative partial correlations were found between Bells Test performance and spindle density for all derivations ($R<-.28$; $p<.05$; see Fig. 1, panel A for Fp1 and F3). Participants with higher spindle density were better at detecting visual targets among distracters. No significant correlations were found between Bells Test performance and other sleep variables.

Derivation	Spindles		SW	
	Density (No./min)	Frequency (Hz)	Density (No./min)	Slope ($\mu\text{V/s}$)
Fp1	2.93 (0.33)	12.33 (0.18)	4.97 (3.64)	247.74 (37.42)
F3	3.09 (0.28)	12.52 (0.21)	4.70 (3.34)	275.68 (50.66)
C3	3.05 (0.29)	13.03 (0.29)	3.30 (2.44)	251.00 (49.34)
P3	3.16 (0.34)	13.29 (0.35)	2.71 (2.14)	215.82 (39.10)
O1	2.78 (0.52)	13.17 (0.33)	1.14 (1.28)	168.18 (32.60)

Table 2. Spindle and SW descriptive statistics; Mean and (SD) for each derivation. N=58.

PSG variable	Mean	SD
Sleep latency (min)	13.61	10.91
REM latency (min)	84.43	33.64
Sleep duration (min)	401.91	45.39
Sleep efficiency (%)	82.90	9.49
Stage N1 duration (min)	57.48	29.05
Stage N2 duration (min)	239.70	45.31
Stage N3 duration (min)	33.48	31.10
REM sleep duration (min)	71.25	22.31
Stage N1 duration (%)	14.57	7.87
Stage N2 duration (%)	59.58	8.54
Stage N3 duration (%)	8.25	7.40
REM sleep duration (%)	17.60	4.76

Table 3. PSG descriptive statistics; N=58.

Conners' Continuous Performance Test II (CPT-II): clinical confidence index. No significant age or sex effects were found on the mean CPT-II clinical confidence index. Significant negative correlations were found between the CPT-II clinical confidence index and spindle density for Fp1, F3, and O1 ($R < -.42$; $p < .05$; see Fig. 1, panel B for Fp1 and F3). Participants with higher spindle density showed lower attention deficit probability. No significant correlations were found between CPT-II clinical confidence index and other sleep variables.

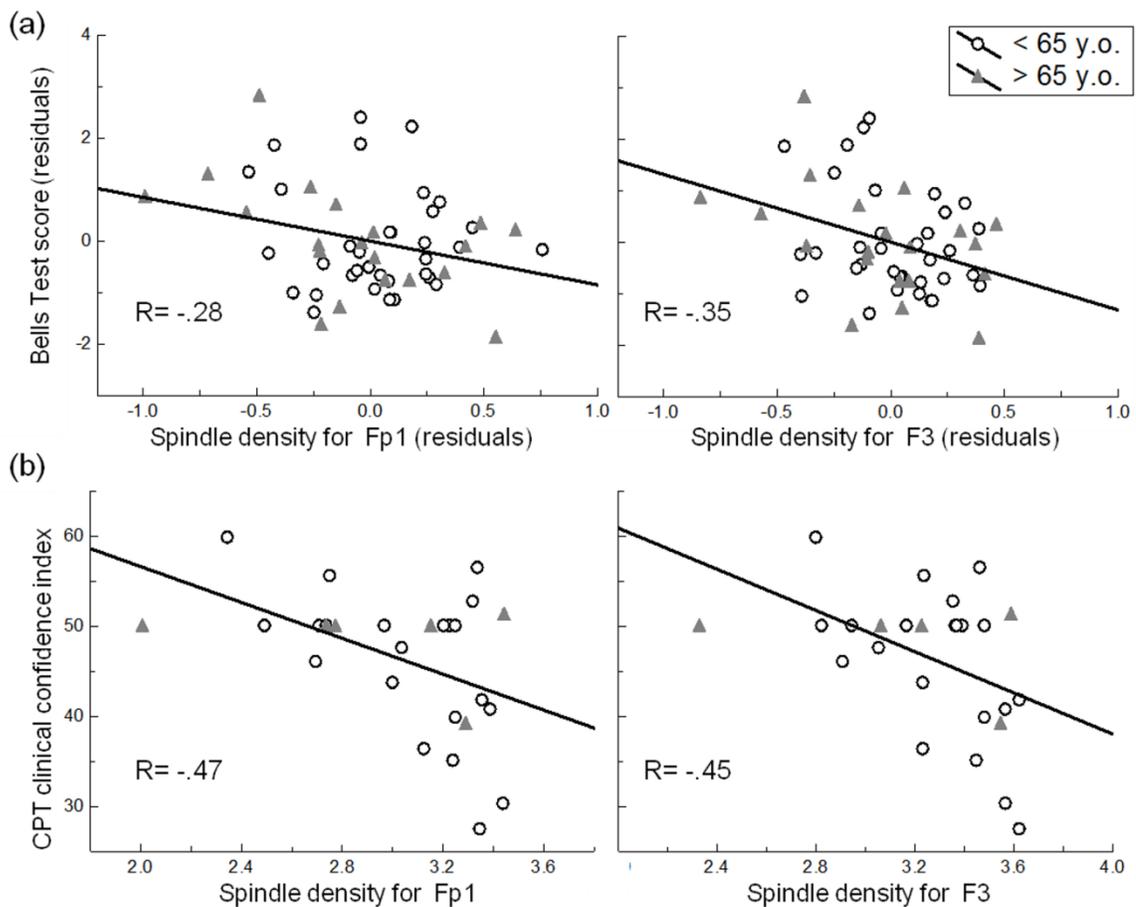


Figure 1. Examples of significant correlations between spindle density and attention performance. (a) Spindle density residuals for Fp1 and F3 plotted against Bells Test score residuals, controlled for age effect. (b) Spindle density for Fp1 and F3 plotted against the CPT clinical confidence index.

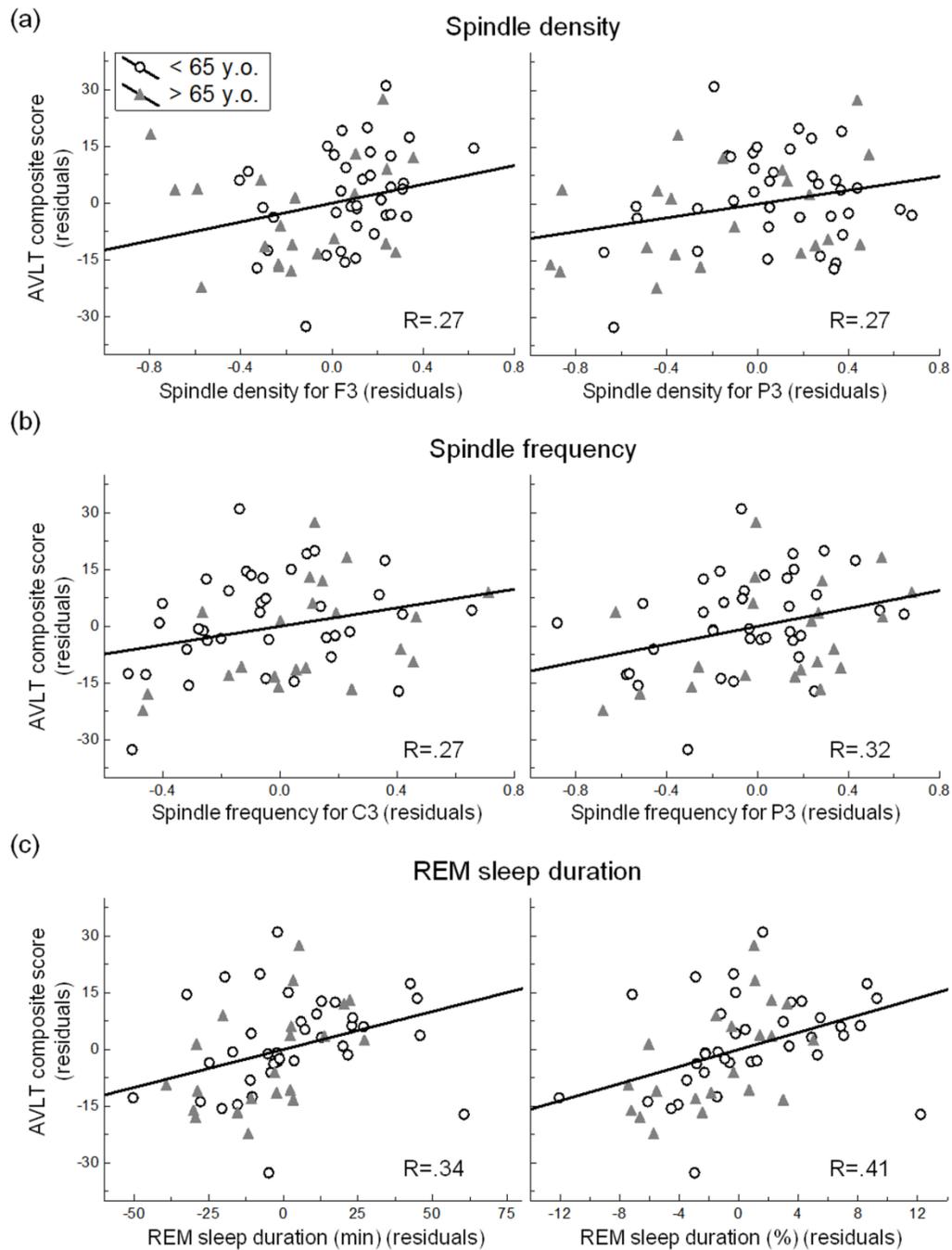


Figure 2. Examples of significant partial correlations between spindles, REM sleep, and the AVLT composite score. (a) Spindle density residuals for F3 and P3 plotted against AVLT composite score residuals, controlled for sex effect. (b) Spindle frequency residuals for C3 and P3 plotted against AVLT composite score residuals, controlled for sex effect. (c) REM sleep duration residuals (min and %) plotted against AVLT composite score residuals, controlled for sex effect.

Auditory Verbal Learning Test (AVLT): composite score. No significant correlations were found between the AVLT composite score and age. However, a significant sex effect was found on the AVLT composite score ($t=-2.46$; $p<.05$), with women showing better verbal memory performance ($M=63.81$, $SD=11.85$) compared to men ($M=55.30$, $SD=13.99$). Therefore, partial correlations controlling for sex were performed between sleep variables and the AVLT composite score. Significant positive partial correlations were found between the AVLT composite score and spindle density for F3, C3, P3, and O1 derivations ($R>.27$; $p<.05$; see Fig. 2, panel A for F3 and P3) and spindle frequency for C3 and P3 derivations ($R>.27$; $p<.05$; see Fig. 2, panel B for C3 and P3). Significant positive partial correlations were also found between the AVLT composite score and rapid eye movement (REM) sleep duration (minutes and percentage; $R>.34$; $p<.01$; see Fig.2, panel C).

Verbal fluency: total evoked words. No significant age or sex effects were found on verbal fluency performance. Significant correlations were found between verbal fluency performance and spindle density for the F3 derivation ($R=.32$; $p<.05$; see Fig. 3, panel A), and between verbal fluency and SW density for the F3 derivation ($R=.29$; $p<.05$, see Fig. 3, panel B). Participants with higher NREM sleep oscillations were more fluent. Significant correlations were also found between verbal fluency performance and SW slope for Fp1, F3, C3, and P3 derivations ($R>.29$; $p<.05$, see Fig.3, panel C for F3). No PSG variables were significantly associated with verbal fluency.

2-Back: response accuracy (%). No significant correlations were found between 2-Back performance and any sleep or demographic variables.

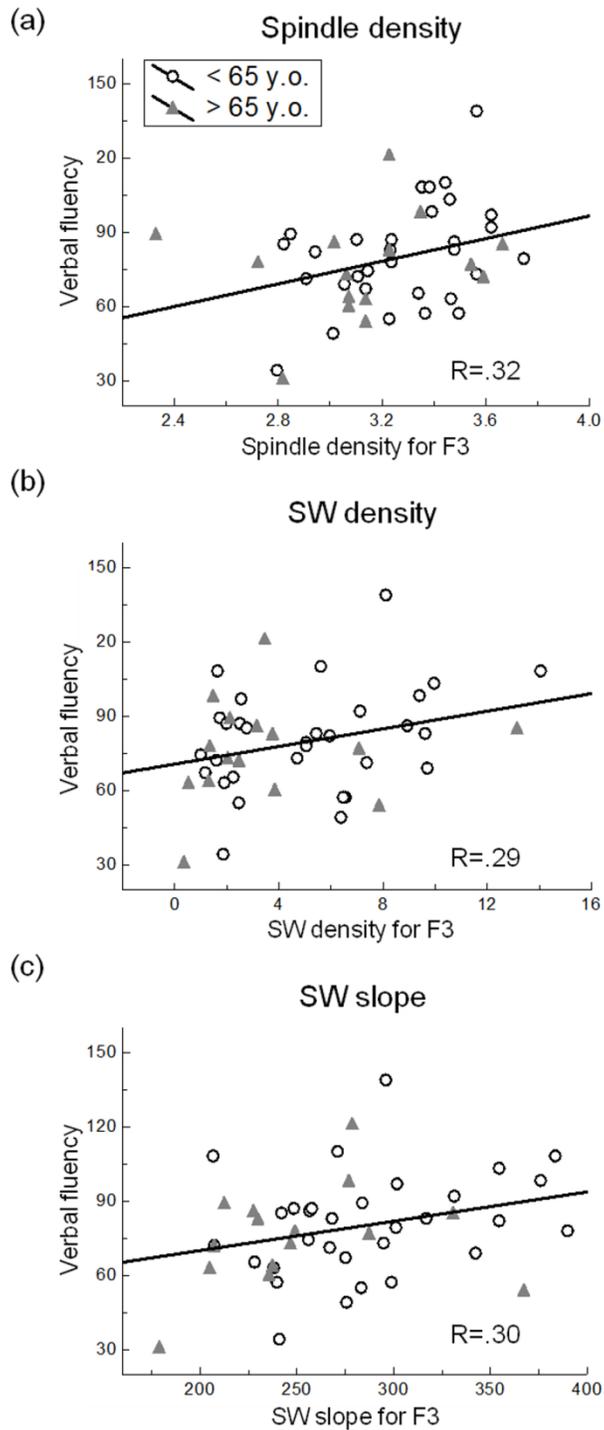


Figure 3. Examples of significant correlations between SW, spindles, and verbal fluency score. (a) Spindle density for F3 plotted against verbal fluency scores. (b) SW density for F3 plotted against verbal fluency scores. (c) SW slope for F3 plotted against verbal fluency scores.

DISCUSSION

In this study, spindle density in healthy middle-aged and older participants predicted verbal learning, visual attention, and verbal fluency performance. Fewer significant correlations were found with SW; SW density and SW slope predicting verbal fluency performance only. REM sleep duration was associated with verbal learning potential.

Consistent with our hypothesis, higher spindle density was associated with better cognitive performance, except for working memory, which showed no significant correlations with sleep variables. Spindle density was significantly associated with declarative verbal memory for F3, C3, P3, and O1 derivations. This trait-like association between spindle density and episodic learning potential in middle-aged and older adults concurs with previous results in young adults (Schabus, et al., 2006) and older adults (Mander, et al., 2013). Higher spindle frequency in centro-parietal areas also predicted better verbal learning potential. This result is consistent with previous studies showing that fast spindles, which are more present in centro-parietal areas, appear to be preferentially involved in cognitive performance such as visuo-spatial reasoning ability (Fogel and Smith, 2011), motor memory consolidation (Barakat, et al., 2011), declarative memory consolidation in young subjects (van der Helm, et al., 2011), verbal memory encoding before sleep in patients with Alzheimer's disease (Rauchs, et al., 2008), and predict better episodic encoding the next morning in young and older adults (Mander, et al., 2013). Our results suggest that fast spindles may be a marker of verbal learning potential in healthy middle-aged and older adults. Our findings are also the first to demonstrate a trait-like association between spindles, verbal fluency, and visual attention. The positive association between spindle density and selective and sustained visual attention was more widespread over the cortex, whereas the positive association between spindle density and verbal fluency was significant only on frontal derivations. This is somewhat consistent with cerebral regions involved in these tasks: attention appears to be mediated by the fronto-parietal network, temporo-parietal regions, and subcortical structures (Bisley, 2011;

Langner, et al., 2012), whereas verbal fluency appears to be mediated by frontal and temporal regions (Baldo, et al., 2006).

Participants with higher SW density for the F3 derivation and steeper slope in widespread brain areas generally showed better verbal fluency. These results in a large sample of middle-aged and older adults support previous correlations between low delta for the left frontal channel and verbal fluency in 24 older adults (Anderson and Horne, 2003). About half the correlations (52%) between spindle density and cognitive performance were significant, greatly exceeding chance (5%), whereas only 8% of correlations with spindle frequency, 4% with SW density, and 16% with SW slope were significant. Thus, spindle density appears to be a more robust marker of cognitive performance in older adults than SW or spindle frequency. Spindle density has been proposed as a good marker of brain connectivity, which is essential for general cognitive functioning (for a review, see Fogel and Smith, 2011). For example, spindles are associated with activity in the hippocampus (Schabus, et al., 2007), and are temporally coupled with hippocampal sharp wave ripple oscillations during sleep (e.g. Clemens, et al., 2011), suggesting that spindles are markers of hippocampo-cortical connectivity, and could be involved in sleep-dependent memory consolidation by transferring information from the hippocampus to the neocortex (for a review, see Girardeau and Zugaro, 2011). The trait-like association between spindle density and cognitive performance may be explained by stable neuroanatomic and neurophysiologic characteristics such as white matter tract integrity and synaptic density. Recent studies on the association between sleep EEG and brain structure support this hypothesis (e.g. Piantoni, et al., 2013). Furthermore, the predictive value of sleep spindles on verbal learning performances the next morning may be mediated by restoration of hippocampic encoding capacity, as suggested by a recent study showing that age-related decline in frontal spindle density predicts lower episodic learning performances the next morning, which is mediated by lower hippocampal activation during encoding (Mander, et al., 2013).

SW may not predict stable cognitive potential as well as spindles do because they are less stable across nights and are highly reactive to homeostatic sleep pressure (Lafortune, et al., 2012). All correlations with SW density/slope variables were with verbal fluency. These correlations could be influenced by a first night effect on SWs since verbal fluency was the only cognitive test to be lower when performed after the first PSG night (with lower SW density and slope) than the second PSG night (with higher SW density and slope; see supplemental for more details on possible impact of a first night effect on cognitive variables). The lack of results with SWs is coherent with the hypothesis that they are not a good “trait” marker since they show higher inter-night variability.

We elected to use the automatic spindle detection instead of visual scoring not only to be more efficient, but above all to systematize spindle detection and to present reproducible results. High reliability between human scorers and between laboratories for visually spindle detection is difficult to reach. One reason to explain this difficulty is the lack of amplitude criteria to determine what is a “significant” spindle. High reliability between scorers is even more difficult to reach in older subjects. This is probably explained by age-related reduced spindle amplitude and faster background EEG activity making spindles more difficult for the eye to discriminate. The automatic detector used by our group applies a simple criterion i.e. root mean square (RMS) of the filtered signal (11-15 Hz) at the 95th percentile. Thus, the criterion adapts somewhat to differences in EEG amplitude and background activity. One may agree or disagree with this methodological choice but it has the merit of being entirely reproducible between laboratories (which is not the case of visual scoring, especially in older subjects). Of course, we cannot be sure that our detected spindles are “real” spindles or not in older participants. However, a previous study that assessed age-related differences on spindle variables using the same automatic detection algorithm in a large group of young, middle-aged and older adults show age-related effects coherent with those reported with visual detection or spectral analysis (Martin, et al., 2013). Indeed, as previously demonstrated by visual detection, middle-aged and older adults show lower spindle density, amplitude and duration compared to young

adults. Moreover, topographical age-related differences are also coherent with those reported with spectral analysis, with age effects more prominent in anterior derivations for spindle density and spindle amplitude (Martin, et al., 2013). Still, our study needs replication to support our results and to corroborate the validity of the method. This will be possible since the prerequisite of reproducible methodology is fulfilled.

The association between REM sleep and episodic memory potential was a fortuitous finding. REM sleep duration in minutes and percentage correlated only with the measure of memory and not with other cognitive performances (20% of correlations with REM sleep were significant; see Table 1 in supplemental). This is coherent with the results from few studies conducted in the late 60s and 70s which found positive relationship between REM sleep duration and intellectual and declarative memory potential in normal older adults (Feinberg, et al., 1967; Kahn and Fisher, 1969) as well as with lower intellectual and verbal memory longitudinal decline (Prinz, 1977). Also, a few studies have proposed a role for REM sleep theta activity in declarative memory consolidation (Fogel, et al., 2007; Westerberg, et al., 2012), and a role for REM sleep in the consolidation of spatial and contextual information (Rauchs, et al., 2004). Experimental REM sleep manipulations suggest that the beneficial effect of REM sleep on memory consolidation is attributable to cholinergic activation (Harand, et al., 2012). Furthermore, acetylcholine levels are high during waking state and REM sleep, and they also play a role in new information encoding during wake (Gais and Born, 2004). Our results suggest that middle-aged and older adults with more REM sleep are generally better learners. Interindividual differences in cholinergic systems may underlie this association. Thus, longer REM sleep duration in healthy older adults may be a marker of acetylcholine system integrity, which mediates encoding capacities.

Limitations and further interpretations

One limitation is that a high number of correlations were performed. However, as already mentioned, the percent of significant correlations performed with spindles density

and REM sleep duration greatly exceed chance. The correlation analyses do not allow drawing a causal relationship, and the significant correlations had mild to moderate effect sizes. Confounding factors, such as participants' motivation, effort, and strategies used during the tasks, may have influenced the strength of the relationships. The generalization of the present results should be limited to middle-aged and older persons in good physical and psychological health. Also, the first night effect was not controlled in this study.

CONCLUSION

Spindle density may constitute a marker of stable neuroanatomic and neurophysiologic characteristics involved in learning and cognitive functioning in middle-aged and older healthy individuals. Longer REM sleep duration may also be a marker of acetylcholine system integrity, which mediates encoding capacities. Future studies could investigate the associations between neuroanatomic, neurophysiologic, and NREM sleep oscillation changes with aging.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by grants of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and le Fonds de recherche du Québec – santé (FRQS). We thank Catherine Wiseman-Hakes and Véronique Daneault for useful comments on the manuscript. We also thank Jean Paquet for advices on statistical analysis.

REFERENCES

- Anderson, C. and Horne, J. A. Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology*, 2003, 40: 349-357.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D. and Dronkers, N. F. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2006, 12: 896-900.
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., et al. Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav. Brain Res.*, 2011, 217: 117-121.
- Bisley, J. W. The neural basis of visual attention. *J. Physiol.*, 2011, 589: 49-57.

- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F., 3rd and Kupfer, D. J. Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J. Sleep Res.*, 1996, 5: 155-164.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., et al. Sleep slow wave changes during the middle years of life. *Eur. J. Neurosci.*, 2011, 33: 758-766.
- Clemens, Z., Molle, M., Eross, L., et al. Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. *Eur. J. Neurosci.*, 2011, 33: 511-520.
- Conners, C. K. *Conners' Continuous Performance Test II*. Multi-Health Systems, Toronto, 2000
- Crenshaw, M. C. and Edinger, J. D. Slow-wave sleep and waking cognitive performance among older adults with and without insomnia complaints. *Physiol. Behav.*, 1999, 66: 485-492.
- Feinberg, I., Koresko, R. L. and Heller, N. Eeg Sleep Patterns as a Function of Normal and Pathological Aging in Man. *J. Psychiatr. Res.*, 1967, 5: 107-144.
- Fogel, S., Martin, N., Lafortune, M., et al. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front. Neurol.*, 2012, 3: 176.
- Fogel, S. M. and Smith, C. T. The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2011, 35: 1154-1165.
- Fogel, S. M., Smith, C. T. and Cote, K. A. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav. Brain Res.*, 2007, 180: 48-61.
- Gais, S. and Born, J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem.*, 2004, 11: 679-685.
- Gauthier, L., Dehaut, F. and Joanette, Y. The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int. J. Neuropsychol.*, 1989, 11: 49-54.
- Girardeau, G. and Zugaro, M. Hippocampal ripples and memory consolidation. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2011, 21: 452-459.
- Goodglass, H. and Kaplan, E. *Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1983
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T. C. and Maggini, C. Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1986, 63: 526-539.
- Harand, C., Bertran, F., Doidy, F., et al. How aging affects sleep-dependent memory consolidation? *Front. Neurol.*, 2012, 3: 8.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L. and Quan, S. F. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007
- Kahn, E. and Fisher, C. Some correlates of rapid eye movement sleep in the normal aged male. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1969, 148: 495-505.
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Latreille, V., et al. Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects. *PLoS One*, 2012, 7: e43224.

- Langner, R., Kellermann, T., Eickhoff, S. B., et al. Staying responsive to the world: modality-specific and -nonspecific contributions to speeded auditory, tactile, and visual stimulus detection. *Hum. Brain Mapp.*, 2012, 33: 398-418.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., et al. Impaired Prefrontal Sleep Spindle Regulation of Hippocampal-Dependent Learning in Older Adults. *Cereb. Cortex*, 2013,
- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., et al. Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol. Aging*, 2013, 34: 468-476.
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S. and Tononi, G. The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J. Neurosci.*, 2004, 24: 6862-6870.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. and Bullmore, E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.*, 2005, 25: 46-59.
- Piantoni, G., Poil, S. S., Linkenkaer-Hansen, K., et al. Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *J. Neurosci.*, 2013, 33: 227-233.
- Prinz, P. N. Sleep patterns in the healthy aged: Relationship with intellectual function. *J. Gerontol.*, 1977, 32: 179-186.
- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., et al. Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 2004, 27: 395-401.
- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., et al. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport*, 2008, 19: 1159-1162.
- Rey, A. L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France, Paris, 1964
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, 104: 13164-13169.
- Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., et al. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur. J. Neurosci.*, 2006, 23: 1738-1746.
- Seeck-Hirschner, M., Baier, P., Weinhold, S., et al. Declarative Memory Performance Is Associated With the Number of Sleep Spindles in Elderly Women. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2011, 20: 782-788.
- Spreen, O. and Benton, A. L. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia: Manual of instructions. University of Victoria, Victoria, BC, 1977
- Steriade, M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 2006, 137: 1087-1106.
- Tononi, G. Slow wave homeostasis and synaptic plasticity. *J. Clin. Sleep Med.*, 2009, 5: S16-19.
- van der Helm, E., Gujar, N., Nishida, M. and Walker, M. P. Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. *PLoS One*, 2011, 6: e27421.
- Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., et al. Concurrent Impairments in Sleep and Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2012, 18: 1-11.

Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants

Marjolaine Lafortune, Jean-François Gagnon, Nicolas Martin, Véronique Latreille,
Jonathan Dubé, Maude Bouchard, Célyne Bastien, and Julie Carrier

SUPPORTING INFORMATION

PSG variable	Bells Test	CPT-II	AVLT	Verbal fluency	2-Back
Sleep latency (min)	-.25	-.17	-.10	-.16	.08
REM latency (min)	.09	-.06	-.14	-.01	-.23
Sleep duration (min)	.22	.02	-.04	-.13	.13
Sleep efficiency (%)	.16	.11	.05	.01	.33
Stage N1 duration (min)	.13	.27	-.22	-.26	.17
Stage N2 duration (min)	.22	.18	-.08	-.09	-.11
Stage N3 duration (min)	-.20	-.25	.01	.13	.07
REM sleep duration (min)	.10	-.16	.34*	.07	.17
Stage N1 duration (%)	.07	.27	-.22	-.23	.15
Stage N2 duration (%)	.10	.21	-.05	-.02	-.21
Stage N3 duration (%)	-.22	-.28	.02	.17	.06
REM sleep duration (%)	.03	-.19	.41*	.14	.13

Table S1. Matrix of correlations between PSG variables and cognitive performances.

*Significant correlations ($p < .05$) are marked by an asterisk.

Data S1. First night effect.

Statistical analysis. Twenty-one subjects ($M=59.76$, $SD=5.65$) had neuropsychological assessment the day after the first PSG recording (PSG1) whereas 27 participants ($M=65.94$, $SD=9.54$) had their assessment after the second PSG night (PSG2). To exclude the possibility of a first night effect bias on correlations between sleep variables and cognition, covariance analysis were first performed between age (since age was significantly different between PSG1 and PSG2) and sleep condition (PSG1 and PSG2) on each cognitive performances (Bells Test, AVLT, and verbal fluency performances). These analyses did not include CPT and N-back tasks since they were only administered after PSG2, preventing bias by a first-night effect. Second, we performed covariance analysis between age and sleep condition on sleep variables that were significantly associated with to cognitive tasks showing significant differences between PG1 and PG2.

Results and interpretations. There was no significant difference between PSG1 and PSG2 on cognitive performances, except for verbal fluency ($F(1,43)=4.27$; $p=0.04$). Verbal fluency was significantly lower after PSG1 than PSG2. Since we have found significant correlations between verbal fluency and spindle density for F3, SW density for F3, and SW slope for Fp1, F3, C3, and P3, we performed covariance analysis between age and sleep condition on these SW and spindle variables ($N=46$). Compared to PSG2, F3 SW density was lower ($F(1,43)=4.94$; $p=0.03$) and Fp1 SW slope was smoother ($F(1,43)=6.14$; $p=.02$) in PSG1 compared to PG2. No significant sleep condition effect on spindle density.

Thus, since spindles are not affected by sleep condition, it is unlikely that the significant correlations found between spindles and verbal fluency would be strongly biased by the first-night effect, while correlations between SW and verbal fluency may be influenced by the first-night effect.

Chapitre III : Discussion

1. Résumé des principaux résultats

Selon la **première étude**, les personnes d'âge moyen montrent une atténuation du rebond de la synchronisation neuronale suite à une privation de sommeil comparativement aux jeunes. Plus précisément, après 25 heures d'éveil continu, les personnes âgées de 40 à 60 ans montrent une augmentation plus faible du SLP et de la densité des OL durant leur sommeil de récupération de jour que les personnes âgées entre 20 et 30 ans. Les études antérieures ont rapporté une augmentation plus faible de l'AOL suite à une privation de sommeil chez les personnes d'âge moyen ou âgées, comparativement aux jeunes adultes, et particulièrement dans les régions frontales et préfrontales (Gaudreau, et al., 2001b; Munch, et al., 2004). Ces résultats sont expliqués, selon notre étude, par un rebond différentiel selon l'âge de la pente et de l'amplitude des OL dans ces régions, et non par la densité des OL. De plus, les différences d'âge quant à la régulation du processus homéostatique, mesurées par l'augmentation de l'amplitude et de la pente des OL, sont significatives lorsque la pression homéostatique est forte (c.-à-d. en début de sommeil) et ne sont pas significatives lorsque la pression homéostatique est faible (c.-à-d. en fin de sommeil). Ces derniers résultats corroborent ceux d'études antérieures qui ne montrent pas de différence d'âge lors de manipulations de faible pression homéostatique (Campbell et Feinberg, 2005; Munch, et al., 2007). La différence de régulation homéostatique associée à l'âge paraît également plus robuste avec les mesures d'amplitude et de pente des OL qu'avec la densité des OL lorsqu'on considère les résultats sur le pourcentage d'augmentation par rapport au sommeil de base. Après une privation de sommeil, les personnes d'âge moyen paraissent donc relativement aptes à augmenter la densité d'OL durant le sommeil subséquent. Toutefois, l'augmentation de la synchronisation neuronale durant une OL, mesurée par la pente et l'amplitude, est altérée, mais seulement dans les régions frontales et préfrontales, et seulement en début de sommeil. Ces résultats suggèrent une réduction de la sensibilité des lobes frontaux à l'accumulation de l'éveil chez les personnes d'âge moyen et/ou une altération de la capacité des lobes frontaux à générer une activité neuronale synchronisée.

Également, il est plus difficile pour les deux groupes d'âge de maintenir leur sommeil durant la période de récupération de jour que durant la période de base nocturne. Par ailleurs, cet effet est plus marqué chez les personnes d'âge moyen, qui ont beaucoup plus de difficulté à dormir durant la « mauvaise phase circadienne » que les jeunes, les personnes d'âge moyen présentant une plus grande détérioration de leur efficacité de sommeil que les jeunes durant le sommeil de récupération de jour, répliquant les résultats d'études antérieures (Carrier, et al., 2009; Gaudreau, et al., 2001b). Or, contrairement à notre hypothèse, cet effet paraît indépendant de la capacité à générer une activité corticale synchronisée durant le sommeil.

La **deuxième étude** suggère que les FS constituent des marqueurs plus robustes du potentiel cognitif chez les personnes âgées de plus de 50 ans que les OL, la densité des FS prédisant de meilleures capacités d'apprentissage verbal ainsi que de meilleures capacités d'attention visuelle et de fluence verbale, alors que la densité des OL ainsi que leur pente ne prédisent que la fluence verbale. Toutefois, ni les OL ni les FS ne sont associés de façon significative avec les performances de mémoire de travail. Les associations entre les FS et le potentiel d'apprentissage épisodique corroborent les études antérieures chez les jeunes et les personnes âgées (Mander, et al., 2013a; Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008), alors que les associations entre les FS et les capacités attentionnelles sont, à notre connaissance, rapportées pour la première fois dans la littérature. Comme il était attendu, la topographie des corrélations significatives concorde en général avec les régions cérébrales importantes pour l'exécution des tâches cognitives spécifiques. D'autre part, le sommeil paradoxal paraît représenter un marqueur des capacités d'apprentissage, ce qui représente un résultat inattendu, aucune hypothèse n'ayant été émise préalablement à ce sujet.

En somme, les OL représentent un bon marqueur de la pression homéostatique et sont régulées différemment avec la durée d'éveil selon l'âge, ce qui suggère une réduction de l'accumulation de la pression homéostatique au cours de l'éveil avec l'âge ou une moins bonne capacité à récupérer suite à la privation de sommeil. Les impacts fonctionnels et les implications de l'augmentation plus faible des OL avec l'âge seront discutés plus bas.

D'autre part, les OL ne paraissent pas être des marqueurs fiables du potentiel cognitif des personnes âgées de plus de 50 ans. Les FS, quant à eux, semblent représenter un bon marqueur des capacités attentionnelles et d'apprentissage chez les personnes d'âge moyen et âgées. Les réseaux neuronaux pouvant sous-tendre ces associations seront donc abordés plus bas.

2. Interprétation des résultats, implications et recherches futures

2.1. Rebond différentiel selon l'âge des ondes lentes suite à une privation de sommeil : besoin de sommeil réduit ou diminution de la capacité de récupération?

Les différences d'âge concernant la diminution de la synchronisation neuronale, mesurée par le SLP, l'AOL et les OL, en plus du rebond atténué de la synchronisation neuronale après une privation de sommeil peuvent refléter une diminution du besoin de synchronisation neuronale suite à une augmentation de la pression homéostatique. Une hypothèse alternative est que le cerveau des personnes âgées ou d'âge moyen est moins apte à produire une activité neuronale synchronisée et ainsi moins en mesure de réduire la pression homéostatique accumulée (Carrier, et al., 2009; Dijk, et al., 2010).

Puisque le sommeil (Gosselin, et al., 2005; Ikegami, et al., 2009; Karakorpi, et al., 2006; Killgore, et al., 2012; Tucker, et al., 2010) et l'AOL (Mander, et al., 2010) sont associés à un rôle récupérateur sur les plans de la vigilance et de la cognition chez les jeunes, une réduction de la capacité d'augmentation des OL avec l'accumulation de l'éveil pourrait impliquer que le sommeil des personnes plus âgées est moins réparateur. Ceci aurait donc un impact sur leur fonctionnement diurne avec, par exemple, une plus grande somnolence et une réduction des performances cognitives chez les personnes plus âgées. Par ailleurs, certaines études ayant mesuré le fonctionnement normal diurne des personnes âgées en bonne santé ainsi que l'impact d'une privation de sommeil sur leur somnolence et leur vigilance ne supportent pas cette hypothèse.

Somnolence diurne au cours du vieillissement. Les études sur la somnolence objective, mesurée à l'aide de la latence au sommeil au cours de siestes répétées, ont mené à des résultats inconsistants concernant les différences d'âge; les personnes âgées montrant soit moins (Brendel, et al., 1990; Dijk, et al., 2010), autant (Hoch, et al., 1992), ou plus (Carskadon et Dement, 1987) de somnolence que les jeunes. Ces inconsistances peuvent toutefois être expliquées par des différences méthodologiques concernant le contrôle du sommeil précédent et des troubles de santé associés. Néanmoins, une étude récente ayant bien contrôlé ces aspects (c.-à-d. : participants en bonne santé physique selon un examen médical exhaustif; sans trouble de sommeil selon la PSG; ayant maintenu un horaire de sommeil stable une semaine avant l'expérimentation, confirmée par les mesures d'actigraphie et les agendas de sommeil) rapporte une propension au sommeil plus faible durant le jour chez des personnes âgées et d'âge moyen que chez les jeunes, peu importe le moment de la journée (Dijk, et al., 2010). Sur le plan de la somnolence subjective, mesurée par questionnaires (c.-à-d. le Karolina Sleepiness Scale ou une échelle visuelle analogique), les études montrent soit une plus grande somnolence subjective chez les jeunes, soit aucune différence significative entre les jeunes et personnes plus âgées. Durant le jour, les jeunes rapportent être légèrement plus somnolents que les personnes d'âge moyen (Dijk, et al., 2010), mais ils ne sont pas plus somnolents que les personnes âgées (Dijk, et al., 2010; Sagaspe, et al., 2012). Une étude en désynchronisation forcée montre quant à elle une plus grande somnolence subjective chez les jeunes comparativement aux personnes âgées durant les six premières heures d'éveil, peu importe le moment circadien, et une somnolence subjective similaire pour les heures d'éveil suivantes. Au plan circadien, les jeunes présentent une plus grande somnolence subjective lorsque le signal circadien d'éveil est à son plus bas (c.-à-d. vers 4 h du matin), mais également lorsque le signal circadien d'éveil est modéré (c.-à-d. vers minuit et vers midi), peu importe le temps passé à l'éveil (Silva, et al., 2010). Bref, une personne d'âge moyen ou âgée en bonne santé physique, qui ne présente aucun trouble de sommeil à proprement parler, mais une altération de la synchronisation neuronale en sommeil, semble avoir une qualité de sommeil suffisante pour rétablir l'état d'éveil (Dijk, et al., 2010).

Effets de la privation de sommeil sur la vigilance et la cognition au cours du vieillissement. D'autres études ont suggéré une meilleure tolérance à la privation de sommeil chez les personnes d'âge moyen ou âgées en santé. Celles-ci se sentent subjectivement moins somnolentes que les jeunes et montrent une moins grande détérioration de leurs performances au cours de l'accumulation de l'éveil, mesurées par leur temps de réaction ou le maintien attentionnel (Adam, et al., 2006; Blatter, et al., 2006; Brendel, et al., 1990; Duffy, et al., 2009; Philip, et al., 2004; Sagaspe, et al., 2012; Urrila, et al., 2007). Par contre, le ralentissement moins prononcé des temps de réaction durant une privation de sommeil chez les personnes âgées comparativement aux jeunes pourrait être expliqué par un effet plancher. En d'autres mots, les temps de réaction, d'emblée plus lents chez les personnes âgées que chez les jeunes, ne pourraient ralentir davantage. Toutefois, certains résultats contredisent l'hypothèse d'effet plancher en montrant des performances brutes inférieures chez les jeunes comparativement aux personnes plus âgées (Adam, et al., 2006; Duffy, et al., 2009; Sagaspe, et al., 2012). En d'autres mots, les jeunes ne montrent pas seulement une plus grande diminution de leurs performances, mais des performances qui deviennent inférieures à celles des personnes plus âgées. Par exemple, durant la nuit de privation de sommeil, lorsque le signal circadien d'éveil est à son plus bas, les jeunes ont plus de difficulté à maintenir leur attention, mesurée par une plus grande variabilité de leurs performances et un plus grand nombre d'omissions que les personnes plus âgées (Adam, et al., 2006; Duffy, et al., 2009; Sagaspe, et al., 2012). Également, certaines études montrent plus d'assoupissements involontaires et une plus grande somnolence subjective chez les jeunes comparativement aux personnes plus âgées (Adam, et al., 2006; Duffy, et al., 2009).

Par ailleurs, comme la vigilance psychomotrice est modulée à la fois par le processus homéostatique et le processus circadien (Graw, et al., 2004; Silva, et al., 2010), la moins grande vulnérabilité des temps de réaction à la privation de sommeil chez les personnes d'âge moyen et âgées paraît être expliquée, du moins en partie, par une modulation atténuée du signal circadien, ou encore par une interaction entre la plus faible pression homéostatique et la plus faible amplitude du cycle circadien. En effet, certaines

études montrent une diminution de l'amplitude du cycle circadien, mesuré par la mélatonine, la température corporelle ou le cortisol (pour une revue de littérature, voir Cajochen, et al., 2006). En d'autres mots, ces mesures montrent une réduction de la modulation sur 24 heures chez les personnes plus âgées comparativement aux jeunes adultes, avec, par exemple, une sécrétion plus faible de mélatonine durant la nuit chez les personnes âgées et une diminution moins prononcée de leur température corporelle (Cajochen, et al., 2006). Ceci suggère que le signal d'éveil circadien serait plus élevé au petit matin chez les personnes plus âgées comparativement aux jeunes, contribuant ainsi au maintien de leur vigilance.

D'autre part, une possible restriction chronique de sommeil chez les jeunes pourrait influencer les résultats concernant leur plus grande somnolence subjective et objective, tant durant le jour que durant la privation de sommeil, ainsi que la plus grande vulnérabilité de leur vigilance objective à la privation de sommeil. En effet, ces derniers, comparativement aux personnes âgées retraitées, pourraient avoir tendance à se coucher tard et se réveiller tôt durant la semaine, puis faire la grasse matinée durant la fin de semaine afin de récupérer leur dette de sommeil. Toutefois, ils ne peuvent récupérer la fin de semaine lorsqu'on leur impose un horaire de sommeil régulier durant la semaine précédant l'expérimentation. De plus, lors des expérimentations, le temps alloué à la période de sommeil est le même pour tous les groupes d'âge (c.-à-d. 8 h), peu importe le besoin de sommeil propre à chacun (Adam, et al., 2006; Blatter, et al., 2006; Duffy, et al., 2009; Sagaspe, et al., 2012). Il est donc possible que la pression homéostatique soit d'emblée plus forte chez les jeunes que chez les personnes plus âgées, avant même que la privation de sommeil débute.

D'autres études montrent toutefois un effet similaire, peu importe l'âge, de la diminution expérimentale du SLP et de l'AOL sur la somnolence subjective et objective (Dijk, et al., 2010), ou de la privation de sommeil sur la vigilance subjective (Drapeau et Carrier, 2004; Duffy, et al., 2009; Karakorpi, et al., 2006; Philip, et al., 2004; Sagaspe, et al., 2012; Urrila, et al., 2007), la puissance spectrale aux EEG à l'éveil (Drapeau et Carrier,

2004), l'augmentation des temps de réaction chez les femmes (Urrila, et al., 2007), ainsi que les mesures d'inhibition motrice, qui elles, ne sont pas influencées par le moment circadien (Sagaspe, et al., 2012). Ces études suggèrent une possible dissociation entre les effets d'une privation de sommeil sur les performances et sur la synchronisation neuronale lors du sommeil de récupération (Drapeau et Carrier, 2004; Gaudreau, et al., 2001b). La moins grande vulnérabilité des personnes âgées à la privation de sommeil semble également varier selon le sexe, les fonctions mesurées et l'influence du processus circadien sur ces fonctions. L'impact de ces facteurs sur la vulnérabilité à la privation de sommeil devra être clarifié dans les études futures afin de mieux caractériser les effets de la privation de sommeil au cours du vieillissement. Par exemple, peu d'études ont mesuré l'effet de la privation de sommeil sur des fonctions cognitives sensibles à la fois à l'accumulation de l'éveil et au vieillissement, telles les fonctions exécutives. La seule étude qui a étudié une composante des fonctions exécutives (c.-à-d. l'inhibition) montre un effet similaire de la privation de sommeil chez les jeunes et les personnes âgées (Sagaspe, et al., 2012). D'autres fonctions pourraient être particulièrement sensibles au vieillissement normal combiné à l'accumulation de l'éveil. En effet, il a été démontré que la privation de sommeil a un plus grand impact sur le contrôle postural des personnes âgées que des jeunes adultes, pouvant entraîner un plus grand risque de chutes (Robillard, et al., 2011).

Bien que la vigilance des personnes âgées puisse paraître moins vulnérable à la privation de sommeil, leurs performances montrent tout de même un déclin avec l'accumulation de l'éveil et un déclin aussi important que les jeunes sur certaines mesures, dont l'inhibition motrice, qui est dépendante du bon fonctionnement des lobes frontaux (Sagaspe, et al., 2012). La question à savoir si le sommeil, en particulier les OL, est aussi efficace pour restaurer la cognition chez les personnes plus âgées se pose donc toujours. À notre connaissance, l'impact fonctionnel du moins grand rebond d'OL ou d'AOL après une privation de sommeil chez les personnes d'âge moyen n'a toutefois jamais été testé empiriquement et n'a pu être évalué dans le cadre de notre première étude. La tâche de vigilance psychomotrice était le seul test psychométrique administré et la performance de

vigilance au niveau de base n'était pas disponible chez 24 sujets qui arrivaient au laboratoire seulement qu'en soirée. Néanmoins, certaines études montrent une récupération similaire concernant les temps de réaction chez les jeunes femmes et les femmes post ménopausées (Karakorpi, et al., 2006), ou même une moins bonne récupération chez les jeunes concernant leur somnolence subjective et leurs temps de réaction (Urrila, et al., 2007). Par ailleurs, il est important de préciser que le sommeil de récupération dans ces études avait lieu la nuit. Or, les personnes d'âge moyen et âgées présentent plus de difficulté à maintenir leur sommeil durant le jour, ce qui a été associé à leur plus grande difficulté à s'adapter à un décalage horaire comparativement aux jeunes (Moline, 1992; Monk, 2005). La plus grande difficulté des personnes âgées à maintenir leur sommeil durant le jour pourrait ainsi altérer leur capacité à récupérer d'une nuit blanche.

Ondes lentes et homéostasie synaptique. Selon l'hypothèse de l'homéostasie synaptique, la synchronie atténuée des OL et la diminution du rebond des OL selon le temps d'éveil avec l'âge pourraient représenter une diminution de la plasticité synaptique observée au cours du vieillissement normal. Certaines observations supportent cette hypothèse. Au plan physiologique, on observe une dégradation des mécanismes de PLT avec l'âge. Les études animales ont montré que l'avancée en âge est associée à une diminution de la PLT, et ce, de façon précoce au cours de l'âge adulte (Barnes, 2003; Kumar, et al., 2007; Lynch, et al., 2006).

Chez l'humain, des protocoles de TMS associés à une stimulation nerveuse périphérique provoquant des mécanismes similaires à la PLT ou à la DLT ont été utilisés chez de jeunes adultes et des personnes âgées. Ces stimulations produisent une excitabilité corticale plus faible chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes, suggérant une altération de la plasticité neuronale liée à l'âge (Fathi, et al., 2010; Muller-Dahlhaus, et al., 2008; Oliviero, et al., 2006).

L'augmentation plus faible de la synchronisation neuronale après un éveil prolongé avec l'âge pourrait également être associée à une différence liée à l'âge sur le plan de la

qualité de l'éveil qui entraînerait ainsi une augmentation plus faible de la force synaptique chez les personnes plus âgées. Ces différences concernant la qualité de l'éveil pourraient se traduire par des occasions d'apprentissage moins fréquentes (les jeunes participants étant presque tous des étudiants), moins de stimulation sensorielle, ou encore moins d'activité physique. Ceci reste toutefois à tester empiriquement.

Bref, une augmentation atténuée de la synchronisation neuronale après une privation de sommeil, observée via les OL, chez les personnes d'âge moyen comparativement aux jeunes adultes, paraît être mieux expliquée par une augmentation atténuée de la pression homéostatique chez les personnes plus âgées. Ceci pourrait être expliqué par diminution de la plasticité cérébrale à l'éveil chez les personnes plus âgées et donc signifier un moins grand besoin de récupération suite à la privation de sommeil.

Ondes lentes et neuroanatomie. D'autre part, certains changements survenant avec l'âge au plan neuroanatomique pourraient être associés avec le déclin des OL en limitant la capacité de synchronisation neuronale. En effet, on observe au cours du vieillissement normal une diminution de l'arborisation dendritique et du nombre d'épines dendritiques de façon prédominante dans les régions préfrontales chez le macaque et l'humain, ce qui suggère une diminution de la densité synaptique (pour une revue de littérature, voir Hof et Morrison, 2004). Une étude récente en IRM chez l'humain a montré que les différences d'âge sur le plan de l'AOL seraient expliquées en partie par un déclin du volume de matière grise en préfrontal (Mander, et al., 2013b). Des résultats préliminaires de notre groupe de recherche montrent également que la diminution liée à l'âge de la densité des OL détectées en frontal est expliquée par une diminution de l'épaisseur corticale dans les gyri précentral et inféro-temporal (Dubé, et al., 2013). La diminution de l'intégrité de la matière blanche au cours du vieillissement normal pourrait également contribuer à la diminution de la synchronisation neuronale au cours des OL. Selon les études en imagerie par tenseur de diffusion, l'effet de l'avancée en âge sur l'intégrité de la matière blanche est plus prééminent au niveau des fibres associatives cortico-corticales (par ex. : fascicule longitudinal supérieur) que sur les fibres connectant les régions sous-corticales aux régions

corticales (pour une revue de littérature, voir Bennett et Madden, 2013; Stadlbauer, et al., 2008). De plus, une association entre la pente des OL et l'intégrité de la matière blanche a été retrouvée chez le jeune adulte (Piantoni, et al., 2013). Une pente plus abrupte des OL détectées sur les électrodes antérieures était reliée à une meilleure intégrité des fibres de matière blanche, principalement au niveau des réseaux frontaux (c.-à-d. : corps calleux antérieur, forceps mineur, faisceau longitudinal supérieur droit, faisceau unciné, partie temporale du faisceau fronto-occipital inférieur) (Piantoni, et al., 2013). L'association entre les mesures de synchronisation neuronale en sommeil lent et l'intégrité de la matière blanche au cours du vieillissement normal sera évaluée prochainement.

2.2. Ondes en sommeil lent et fragilisation du sommeil

Ondes lentes et efficacité de sommeil. Le sommeil des personnes d'âge moyen et âgées est plus sensible aux facteurs perturbateurs, tels le stress (Vgontzas, et al., 2001) ou un mauvais alignement circadien (Moline, 1992; Monk, 2005). Nous avons donc émis l'hypothèse que l'augmentation plus faible de la pression homéostatique, mesurée par les OL, pourrait rendre compte de la plus grande difficulté à maintenir le sommeil durant le jour chez les personnes d'âge moyen. Par ailleurs, selon nos résultats, la capacité à générer une activité neuronale synchronisée, mesurée par les OL durant le sommeil de base, n'est pas associée significativement à l'efficacité de sommeil durant la période de récupération durant le jour. Cette vulnérabilité du sommeil au mauvais alignement circadien ne peut s'expliquer également par une augmentation du signal d'éveil circadien avec l'âge, étant donné l'amplitude du cycle circadien plus faible chez les personnes âgées comparativement aux jeunes, comme mentionné plus haut (Cajochen, et al., 2006). L'absence de corrélation entre les OL et l'efficacité de sommeil est toutefois compatible avec les résultats d'une étude montrant une plus grande vulnérabilité du sommeil des femmes face aux perturbations externes, bien qu'elles présentent une plus grande AOL en sommeil de base comparativement aux hommes (Latta, et al., 2005). Plus précisément, cette étude a évalué, chez des adultes d'âge moyen, l'effet différentiel du sexe sur la vulnérabilité du sommeil aux prises de sang par cathéter toutes les 20 minutes. Malgré que les femmes montrent une

plus grande AOL en sommeil de base comparativement aux hommes, la perturbation du sommeil provoquée par la prise de sang tend à être plus prononcée chez les femmes. Ces dernières présentent une plus grande augmentation de leur latence au sommeil ainsi qu'une diminution de stade N2. Elles ont aussi tendance à avoir une plus grande réduction de leur durée de sommeil. Finalement, la diminution de l'AOL entraînée par la prise de sang est plus prononcée chez les femmes que chez les hommes (Latta, et al., 2005). Ces résultats suggèrent donc que la capacité à produire une activité neuronale synchronisée n'est pas liée à une meilleure résistance du sommeil aux perturbations.

Fuseaux de sommeil et maintien du sommeil. Le rôle des FS dans le maintien du sommeil durant la mauvaise phase circadienne chez les personnes âgées serait également à examiner. En effet, les FS sont modulés à la fois par le processus homéostatique et circadien (Cajochen, et al., 2006) et jouent possiblement un rôle dans le maintien du sommeil en empêchant les stimulations de parvenir au cortex (Dang-Vu, et al., 2011; De Gennaro et Ferrara, 2003; Schabus, et al., 2012; Steriade et Timofeev, 2003). Cette hypothèse a d'ailleurs été supportée par deux études chez le jeune adulte montrant une réduction des activations corticales en IRMf associées au traitement sensoriel lors de stimulation auditive durant un FS comparativement à une stimulation auditive en l'absence de FS (Dang-Vu, et al., 2011; Schabus, et al., 2012). De plus, les jeunes qui présentent plus de FS ont besoin d'une plus grande intensité de stimulation auditive pour provoquer un éveil (Dang-Vu, et al., 2010), alors que l'avancée en âge de l'enfance à l'âge adulte est associée à une plus grande vulnérabilité du sommeil aux sons (Busby, et al., 1994). La diminution des FS associée au vieillissement pourrait donc expliquer les différences d'âge quant au maintien du sommeil durant le jour. Cette hypothèse sera évaluée prochainement.

2.3. Les ondes lentes : marqueurs de la restauration cognitive

L'augmentation plus faible de la synchronisation neuronale dans les régions frontales/préfrontales chez les personnes d'âge moyen comparativement aux jeunes suggère que ces régions montrent un déclin de la plasticité synaptique au cours du vieillissement.

Ces résultats sont d'autant plus intéressants lorsqu'on considère que le vieillissement normal est associé à un déclin cognitif touchant particulièrement les fonctions dites « frontales » et que la privation de sommeil altère certaines de ces fonctions (pour une revue de littérature, voir Killgore, et al., 2010). Il a donc été émis comme hypothèse que les modifications concernant les OL puissent représenter un marqueur des fonctions cognitives au cours du vieillissement normal. Cependant, les résultats de notre deuxième étude ne suggèrent pas de lien robuste entre les OL et les fonctions cognitives chez des personnes d'âge moyen et âgées. Les OL pourraient être beaucoup plus variables d'une nuit à l'autre comparativement aux FS, plus stables (De Gennaro, et al., 2005; Gaillard et Blois, 1981), en étant influencées plus fortement par divers facteurs, comme la stimulation sensorimotrice (Huber, et al., 2006; Kattler, et al., 1994) et la pression homéostatique (Carrier, et al., 2011; Lafortune, et al., 2012).

Par contre, les OL pourraient tout de même jouer un rôle dans la récupération des fonctions cognitives après l'accumulation de l'éveil, sans que la capacité à produire des OL au niveau de base ne soit prédictive du potentiel cognitif individuel ou de la capacité de récupération, comme le suggère l'étude de Mander et collègues (2010) chez 9 jeunes adultes. Ce groupe a étudié l'effet d'une privation de sommeil de 38 h sur les performances à une tâche mesurant à la fois la mémoire de travail et l'inhibition motrice (tâche de Go No-Go). La privation de sommeil augmente les erreurs impulsives, le nombre d'omissions et la variabilité des temps de réaction, alors que le sommeil subséquent restaure la performance. De plus, c'est l'augmentation de l'AOL durant le sommeil de récupération après la privation de sommeil, et non les différences individuelles absolues d'AOL, qui est associée à une meilleure récupération de la performance (Mander, et al., 2010). Une autre étude chez de jeunes adultes montre qu'une augmentation de l'AOL durant une sieste à l'aide de la STCD améliore les capacités d'encodage subséquent de paires de mots (Antonenko, et al., 2013). Soulignons toutefois que le sommeil nocturne des jeunes avait été écourté (heure de réveil à 5h du matin) afin de favoriser le sommeil diurne. Les résultats suggèrent donc un rôle récupérateur de l'AOL pour les capacités d'encodage (Antonenko, et al., 2013). Une

étude chez la personne âgée suggère également un rôle récupérateur de l'AOL sur les fonctions cognitives, avec une diminution expérimentale de l'AOL qui entraîne une réduction de la vigilance et des capacités d'encodage en mémoire épisodique le jour suivant (Van Der Werf, et al., 2011).

Par ailleurs, l'étude d'Anderson et Horne (2003) a tout de même soulevé des liens de trait entre une composante de l'AOL et les performances à certains tests mesurant les fonctions exécutives. Toutefois, les corrélations ont été effectuées sur le premier cycle seulement, et elles sont significatives sur une mini-bande de fréquence très restreinte (c.-à-d. puissance spectrale entre 0.5 et 1 Hz relative à la puissance totale entre 0.5 et 4 Hz), ce qui ne fournit pas d'information sur les ondes de l'EEG en tant que telles, ni sur le niveau d'intensité de l'AOL, mais plutôt sur la prépondérance de la puissance en très basse fréquence relativement à la puissance spectrale en delta. La seule performance cognitive associée aux OL dans notre deuxième étude était la fluence verbale et la force de la corrélation était faible. Or, c'est justement cette variable qui variait selon l'effet de première nuit. Les participants qui dormaient pour la première fois au laboratoire, comparativement à ceux qui en étaient à leur deuxième nuit, montraient une moins bonne efficacité de sommeil, une synchronisation neuronale, mesurée par les OL, plus faible, et une moins bonne fluence verbale le lendemain matin. Il est donc possible que leur performance de fluence verbale ne représentait pas leur plein potentiel étant donné la moins bonne qualité de sommeil. Les participants qui ont mieux dormi et qui ont pu produire assez d'OL montrent une meilleure fluence verbale comparativement à ceux qui ont moins bien dormi, ce qui suggère un rôle récupérateur des OL sur cette performance.

Bref, les OL pourraient jouer un rôle récupérateur au niveau des fonctions cognitives qui sont affectées par l'accumulation de l'éveil, sans toutefois prédire le potentiel cognitif, les OL présentant une plus grande variabilité d'une nuit à l'autre, influencée par trop de facteurs pour représenter un trait individuel stable. Ce serait donc l'augmentation des OL suite à une privation de sommeil qui pourrait être associée de manière plus consistante avec la restauration des performances.

L'AOL a également été associée à la consolidation mnésique épisodique au cours du sommeil chez la personne âgée (Mander, et al., 2013b; Westerberg, et al., 2012) mais ce résultat n'est pas toujours reproduit (Seeck-Hirschner, et al., 2011). La consolidation mnésique chez le jeune a souvent été associée à une augmentation des FS (Mednick, et al., 2013; Schabus, et al., 2004; Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008; Schmidt, et al., 2006), mais certaines études, particulièrement les études en STCD, suggèrent également un rôle de l'AOL (Marshall, et al., 2006; Marshall, et al., 2011). Les études futures devront préciser le rôle différentiel des OL et des FS dans la consolidation mnésique dépendante du sommeil chez les jeunes adultes et les personnes âgées.

2.4. Les fuseaux de sommeil : marqueurs de l'intégrité des réseaux neuronaux sous-tendant la cognition

Les FS, quant à eux, sont très stables d'une nuit à l'autre chez un même individu (De Gennaro, et al., 2005; Finelli, et al., 2001; Gaillard et Blois, 1981) et pourraient donc mieux prédire d'autres fonctions stables, tels le potentiel cognitif ou le potentiel d'apprentissage, comme le suggèrent certaines études chez les jeunes adultes (Bodizs, et al., 2005; Fogel, et al., 2007a; Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008). Également, étant donné que les FS et certaines fonctions cognitives déclinent au cours du vieillissement normal, les FS représentent un candidat idéal pour prédire la préservation cognitive. À cet effet, la deuxième étude a montré que les FS, et particulièrement leur densité, prédisent les capacités d'apprentissage, les capacités attentionnelles et la fluence verbale. Les FS pourraient être reliés à une meilleure intégrité anatomique et/ou physiologique des réseaux neuronaux qui sous-tendent ces fonctions.

Mémoire épisodique. Comme mentionné précédemment, la mémoire épisodique dépend du bon fonctionnement des lobes temporaux et préfrontaux (Isingrini et Tacconat, 2008). De plus, une méta-analyse a montré que les performances d'encodage et de rappel sont associées avec l'activation du lobe temporal médian, incluant entre autres l'hippocampe, ainsi que des régions pariétales et préfrontales, particulièrement au niveau de

l'hémisphère gauche (Spaniol, et al., 2009). D'autre part, les FS ont été associés à l'activation de plusieurs régions cérébrales, dont plusieurs jouant un rôle dans la mémoire déclarative épisodique, comme les lobes temporaux (Bergmann, et al., 2012; Laufs, et al., 2007; Schabus, et al., 2007), l'hippocampe, le gyrus parahippocampique (Bergmann, et al., 2012) et le cortex frontal (Laufs, et al., 2007; Schabus, et al., 2007). Les FS ont également été associés temporellement aux ondulations hippocampiques, présumées jouer un rôle dans le transfert des informations de l'hippocampe aux régions corticales et ainsi favoriser la consolidation mnésique (pour une revue de littérature, voir Diekelmann et Born, 2010). Au plan anatomique, une plus grande puissance des FS a été associée, chez le jeune adulte, à une meilleure intégrité de la matière blanche dans diverses régions, dont certaines importantes dans la mémoire, comme au niveau des faisceaux du lobe temporal (Piantoni, et al., 2013).

Les corrélations significatives entre la densité des FS et la performance au test de mémoire ont été retrouvées sur la quasi-totalité des électrodes étudiées, ce qui suggère que les FS, peu importe leur lieu de détection, sont associés aux capacités de mémoire épisodique. Une plus grande fréquence des FS dans les régions centro-pariétales était également associée à un meilleur potentiel d'apprentissage verbal dans la deuxième étude, ce qui concorde avec les études antérieures ayant soulevé que les FS rapides, prédominants dans régions centro-pariétales, sont associés à une meilleure consolidation mnésique (Van der Helm, et al., 2011) et prédisent un meilleur encodage chez les jeunes et les personnes âgées (Mander, et al., 2013a). Les FS rapides ont également été associés à une activation de l'hippocampe en sommeil (Schabus, et al., 2007) ainsi qu'à une plus grande connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et les régions néocorticales (Andrade, et al., 2011), supportant le rôle des FS, et particulièrement des FS rapides, dans la consolidation mnésique. Les FS rapides pourraient aussi permettre de restaurer la capacité de plasticité de l'hippocampe, et ainsi rétablir les capacités d'encodage la journée suivante, comme le suggère l'étude récente de Mander et ses collègues (2013a). Bref, les FS dépendraient probablement de l'intégrité de réseaux neuronaux importants pour la mémoire déclarative

épisodique. Ils constitueraient ainsi un marqueur des capacités d'apprentissage de la personne âgée. Également, les FS pourraient être associés aux mécanismes permettant la restauration des capacités d'encodage dépendantes de l'hippocampe, et ainsi prédire les capacités d'apprentissage subséquentes.

Soulignons également que les fonctions attentionnelles sont importantes pour les capacités d'apprentissage en mémoire épisodique. L'attention accordée à la tâche est effectivement un pré requis à l'encodage efficace de l'information (Craik et Rose, 2012). Rappelons que la densité des FS corrèle positivement avec la performance d'apprentissage verbal sur toutes les électrodes étudiées, dont les régions frontales et pariétales. Comme il sera question dans la section suivante, ces régions jouent un rôle clé au plan attentionnel.

Attention. Les fonctions attentionnelles regroupent le réseau fronto-pariétal ainsi que certaines structures sous-corticales (c.-à-d. : thalamus et mésencéphale), tant pour l'attention soutenue que sélective (pour une revue de littérature, voir Posner, 2012), et dépendent aussi de la modalité sensorielle recrutée. Par exemple, en plus de mobiliser les régions cérébrales mentionnées, une tâche attentionnelle en modalité visuelle va également impliquer le cortex occipital (Langner, et al., 2012). Dans la deuxième étude, les corrélations observées entre les FS et les performances attentionnelles correspondent aux régions recrutées au cours de la tâche. La densité des FS, détectés sur l'ensemble des électrodes étudiées, prédit une meilleure performance de repérage de cibles parmi des distracteurs (Test des cloches) en termes de rapidité et de précision. De façon concordante, les tâches de recherche visuelle d'objets impliquent de nombreuses régions corticales, et particulièrement le réseau pariéto-frontal, le cortex occipital et le réseau temporo-pariétal (Bisley, 2011; Humphreys et Mavritsaki, 2012). Concernant le CPT, cette tâche nécessite au participant de maintenir son attention pour répondre rapidement à une cible fréquente, en plus d'inhiber une réponse automatique à une cible plus rare. Dans la deuxième étude, une meilleure performance, mesurée par l'index de confiance clinique, est associée à une plus grande densité de FS au niveau des régions préfrontales, frontales et occipitales, ce qui correspond à certaines régions impliquées dans la tâche. En effet, l'exécution du CPT chez

de jeunes adultes normaux est associée à l'activation des régions frontales, temporales et occipitales, en plus d'activations au niveau de l'insula et du cervelet. Les activations frontales sont toutefois les plus prédominantes (Tana, et al., 2010).

Bref, le pouvoir prédictif des FS sur les performances à ces épreuves est probablement expliqué par les substrats neuronaux communs aux fonctions attentionnelles et aux FS. À cet égard, le noyau dorso-médian du thalamus, impliqué dans la génération des FS (Steriade et Timofeev, 2003), joue également un rôle dans l'attention et communique avec le lobe préfrontal (Smythies, 1997). De plus, un déclin du volume global du thalamus est observé avec l'avancée en l'âge et le déclin du volume et de l'intégrité des projections thalamo-corticales est plus prédominant pour les projections thalamo-frontales (Hughes, et al., 2012).

Fonctions exécutives : Fluence verbale, mémoire de travail, inhibition et flexibilité cognitive. Dans la deuxième étude, la densité des FS détectés sur les électrodes frontales et préfrontales prédit une meilleure fluence verbale, ce qui correspond également aux régions importantes pour l'exécution de la tâche. La fluence phonémique dépendrait principalement du bon fonctionnement du lobe frontal gauche. Le fonctionnement frontal serait également important pour la fluence sémantique, mais la performance serait plus dépendante des lobes temporaux (Baldo, et al., 2006; Henry et Crawford, 2004; Robinson, et al., 2012). Par ailleurs, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les mesures de FS et la performance à la tâche de 2-Back auditive mesurant la mémoire de travail. Ce résultat est surprenant étant donné le déclin de la performance à ce type de tâche au cours du vieillissement normal (Cansino, et al., 2013) en plus du déclin de la densité des FS prépondérant dans les régions frontales (Martin, et al., 2013).

Par ailleurs, deux autres tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives ont été administrés. Il s'agit de deux versions de la tâche de Stroop (Chatelois, 1993; Delis, et al., 2001) et du Trail Making Test A et B (TMT; Tombaugh et Tombaugh, 2004). La tâche de Stroop est une tâche de dénomination de couleur sous contrainte d'inhibition de

lecture. Le Stroop du D-KEFS (Delis, et al., 2001) comprend également une condition qui mesure la flexibilité cognitive avec l'alternance entre l'inhibition et la lecture. La tâche du TMT, quant à elle, est une tâche sollicitant plusieurs fonctions cognitives, tels le balayage visuel, l'attention sélective, la mémoire de travail et la flexibilité cognitive. Vingt-six participants âgés de 50 à 70 ans ont complété le Stroop du D-KEFS alors que 30 participants âgés de 51 à 92 ans ont complété la version de Chatelois. Aucune corrélation significative n'a été observée entre la performance à la composante d'inhibition ou d'alternance et les variables de sommeil étudiées (FS, OL, architecture de sommeil), peu importe la version du test utilisée. De façon similaire, la composante d'alternance au TMT n'était associée significativement à aucune variable de sommeil. De plus, l'absence de corrélation ne semble pas être influencée par l'effet de première nuit affectant la moitié des sujets; la performance d'alternance n'étant pas significativement différente selon le protocole en contrôlant pour l'âge. Bien que la motivation et l'effort déployé, ainsi que les stratégies utilisées pour accomplir les tâches puissent avoir varié d'une personne à l'autre et ainsi avoir influencé la force des relations, les FS ne paraissent pas prédire ces fonctions cognitives.

L'association entre les FS et la cognition apparaît donc plus robuste pour la mémoire déclarative épisodique que les fonctions exécutives, des études antérieures ayant également observé des associations entre les FS et le potentiel d'apprentissage chez le jeune (Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008). L'association entre les FS et les capacités attentionnelles est, quant à elle, rapportée pour la première fois dans la littérature. Malgré que ce résultat soit supporté par la présence de substrats neuronaux communs aux FS et aux fonctions attentionnelles, des études futures devront appuyer ces résultats avec d'autres mesures attentionnelles chez les jeunes et les personnes âgées. Les études futures devront également se consacrer à l'étude des substrats neuroanatomiques et neurophysiologiques qui sous-tendent les FS chez les personnes d'âge moyen et âgées, avec une attention particulière aux régions importantes pour la mémoire et les fonctions attentionnelles.

Il est difficile de conclure que les personnes d'âge moyen et âgées qui présentent plus de FS ont une meilleure préservation de leurs capacités d'apprentissage verbal. En effet, il est possible, par exemple, que les personnes qui présentent plus de FS et de meilleures capacités d'apprentissage aient toujours eu plus de FS et de meilleures capacités mnésiques, comme une association de trait entre les FS et les capacités de mémoire épisodique ont été retrouvées chez le jeune adulte également (Schabus, et al., 2006; Schabus, et al., 2008). Des études longitudinales mesurant à la fois le déclin des FS et le déclin des capacités d'apprentissage seraient nécessaires afin de déterminer si un déclin plus rapide des FS est associé à un déclin plus rapide de la mémoire.

2.5. Le sommeil paradoxal : marqueur de l'intégrité du système cholinergique

L'association positive entre la durée du SP et les capacités d'apprentissage verbal constitue une découverte fortuite comme nous n'avions aucune hypothèse préalable. Ce résultat est intéressant lorsqu'on s'attarde à la neurochimie du SP, aux études chez des populations cliniques, comme les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ainsi qu'aux résultats d'études plus anciennes ayant évalué le lien entre le SP et la mémoire épisodique chez des personnes âgées.

Tout d'abord, des études datant des années 60-70 ont rapporté une association entre la durée du SP, les capacités de mémoire épisodique (mesurée par le Weschler Memory Scale) ainsi que le QI de performance (mesuré par le Weschler Adult Intelligence Scale) chez des personnes âgées sans trouble cognitif (Feinberg, et al., 1967; Kahn et Fisher, 1969). De plus, le déclin longitudinal de la mémoire épisodique et du QI de performance chez 12 personnes âgées a été associé à une durée de SP plus courte après un suivi sur 18 ans (Prinz, 1977). Également, le SP paraît jouer un rôle dans la consolidation de la mémoire épisodique chez de jeunes adultes normaux; une privation de SP est liée à une moins bonne rétention d'informations épisodiques spatiales, comparativement à une privation de SLP (Rauchs, et al., 2004). De plus, une augmentation de la puissance spectrale en thêta durant le SP est observée après un apprentissage épisodique chez de jeunes adultes (Fogel, et al.,

2007b) et une plus grande puissance en thêta est associée à une meilleure rétention mnésique, tant chez les jeunes (Fogel, et al., 2007b) que chez un groupe de personnes âgées combinant 16 participants sans trouble cognitif et 8 participants avec un trouble cognitif léger (Westerberg, et al., 2012).

Ensuite, au plan physiologique, des manipulations expérimentales du SP ont suggéré que l'effet bénéfique du SP sur la consolidation mnésique est attribuable à l'activation des systèmes cholinergiques (Harand, et al., 2012). Précisons que les systèmes cholinergiques jouent un rôle à la fois à l'éveil et en SP. L'activité cholinergique au niveau du tegmentum pontique permet le déclenchement et le maintien du SP (Harris, 2005). De plus, une grande activité cholinergique au niveau du cerveau antérieur basal est observée en SP et est associée à un EEG de fréquence rapide (Berntson, et al., 2002). À l'éveil, l'activation cholinergique, également élevée, est associée au maintien de la vigilance (Harris, 2005) ainsi qu'aux capacités d'encodage (Gais et Born, 2004; Hasselmo, 1999). Nos résultats suggèrent que les personnes d'âge moyen et âgées qui présentent plus de SP ont en général de meilleures capacités d'apprentissage déclaratif et que les différences interindividuelles sur le plan du fonctionnement du système cholinergique pourraient sous-tendre cette association. Donc, une durée de SP plus longue chez les adultes normaux âgés de plus de 50 ans pourrait être un marqueur de l'intégrité de leur système cholinergique.

Les associations entre la maladie d'Alzheimer, la mémoire, le système cholinergique et le SP soutiennent cette hypothèse. Tout d'abord, la maladie d'Alzheimer est associée à une dégénérescence des neurones cholinergiques, surtout au niveau du cerveau antérieur basal (Whitehouse, et al., 1982), mais également au niveau mésopontin (Xuereb, et al., 1990; Zhang, et al., 2005), régions importantes pour le déclenchement du SP et l'activité de l'EEG en SP (Berntson, et al., 2002; Harris, 2005). De plus, la perte neuronale au niveau du cerveau antérieur basal a été reliée au trouble précoce de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer (Weintraub, et al., 2012). Finalement, la maladie d'Alzheimer a été associée à un déclin de la durée du SP et à un ralentissement de l'EEG en SP (pour une revue de littérature, voir Gagnon, et al., 2008). L'effet de la maladie

d'Alzheimer sur la durée du SP n'est toutefois pas toujours reproduit, particulièrement pour la proportion de SP (en pourcentage) plutôt que pour la durée (en minutes) (Gagnon, et al., 2006; Gagnon, et al., 2008; Rauchs, et al., 2008). De façon intéressante, les modifications du SP avec la maladie d'Alzheimer ont été associées au fonctionnement cognitif général. Par exemple, une durée de SP plus courte ou un ralentissement de l'EEG en SP sont associés à une plus grande sévérité de la démence (Moe, et al., 1995; Montplaisir, et al., 1996; Prinz, et al., 1982). Bien qu'aucune corrélation entre la durée du SP et les performances de mémoire épisodique n'ait été décelée chez 15 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Kundermann, et al., 2011), un modèle de la maladie d'Alzheimer chez la souris montre une perte neuronale cholinergique dans le tegmentum pontique ainsi qu'une réduction du SP avec l'avancée en âge qui est associée à une diminution du conditionnement de peur contextuelle dépendant de l'hippocampe (Zhang, et al., 2005). Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le SP pourrait être un marqueur du déclin mnésique au cours du vieillissement normal ainsi que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Les rôles spécifiques du SP et du SL dans la consolidation de la mémoire épisodique et dans la restauration des capacités d'encodage demeurent donc à éclaircir (Abel, et al., 2013; Stickgold, 2013). Notre deuxième étude montre que, malgré que le SP, et non le SL, prédise les capacités d'apprentissage verbal subséquentes, le SL, et plus précisément les ondes précises retrouvées en SL, soit les FS, prédisent aussi les capacités d'apprentissage. Bref, les analyses quantitatives des ondes de l'EEG comme telles s'avèrent plus précises et permettent de fournir plus d'informations que les analyses sur la durée des stades de sommeil. Néanmoins, le rôle spécifique des ondes en SL dans les différents types d'apprentissage demeure à élucider. En effet, les corrélations entre les types d'apprentissage distincts et les différents types d'ondes et n'étant pas consistantes, et non spécifiques à un type d'apprentissage en particulier (Stickgold, 2013).

Finalement, le pouvoir prédictif du SP ou de l'activité de l'EEG en SP dans le trouble cognitif léger et le risque de conversion vers une démence aurait avantage à être

étudié plus en profondeur. Les personnes qui sont le plus à risque de développer une démence pourraient ainsi bénéficier d'interventions visant à maximiser leur réserve cognitive. Le trouble cognitif léger est justement un facteur de risque important de développement d'une démence (Gauthier, et al., 2006), mais il existe beaucoup de variabilité interindividuelle, entre autres dans le délai de conversion. L'étude des caractéristiques du sommeil chez des personnes atteintes de ce trouble pourrait permettre de mieux distinguer les personnes qui vont convertir vers une démence de celles qui vont demeurer stable ou bien revenir à un fonctionnement cognitif normal. À cet effet, une étude récente a montré que 8 participants atteints d'un trouble cognitif léger de type amnésique présentent à la fois des altérations sur le plan du sommeil (c.-à-d. ils tendent à présenter moins de SP, ils ont une moins bonne efficacité de sommeil, moins de sommeil lent, moins de FS rapides en frontal et moins d'AOL) comparativement aux 16 participants contrôle, mais également une moins bonne consolidation de l'information en mémoire épisodique durant le sommeil (Westerberg, et al., 2012).

3. Conclusion

La diminution du rôle bénéfique du sommeil sur la consolidation mnésique avec l'âge demeure matière à débat et semblerait dépendre du type de mémoire en jeu (c.-à-d. déclarative ou procédurale) ou du type de tâche utilisée (par ex. : apprentissage d'une séquence motrice ou apprentissage de paires de mots) (Wilson, et al., 2012). Certains chercheurs évoquent la possibilité d'augmenter l'AOL chez les personnes âgées afin de favoriser leur cognition, avec la vision que leur sommeil n'est plus aussi bénéfique pour la consolidation mnésique (Cirelli, 2012; Eggert, et al., 2013). Les résultats de la présente thèse suggèrent un rôle bénéfique des FS sur les capacités d'apprentissage subséquentes chez les personnes d'âge moyen et âgées, qui pourrait aussi être sous-tendu par des substrats neuronaux communs. Les études ayant manipulé expérimentalement l'AOL ou les FS chez les jeunes ont montré un effet bénéfique de ces ondes sur la consolidation mnésique ou sur la restauration des capacités d'encodage (Antonenko, et al., 2013; Marshall, et al., 2006; Mednick, et al., 2013). Or, à notre connaissance, la seule étude qui a

tenté d'améliorer la consolidation mnésique par STCD chez la personne âgée a été incapable d'augmenter l'AOL ou le sigma, ni d'avoir un impact sur la consolidation mnésique (Eggert, et al., 2013). Différents paramètres de STCD devront être étudiés chez la personne âgée afin d'évaluer si cette intervention peut avoir un effet sur leurs ondes en SL et leurs capacités de consolidation mnésique.

Par ailleurs, dans des conditions normales, les « bons dormeurs », en bonne santé physique et psychologique, s'avèrent manifestement aptes à produire une qualité de sommeil suffisante afin de restaurer leur état de vigilance et leurs performances à leur niveau de base, peu importe leur âge. Par contre, comme mentionné plus haut, le sommeil des personnes d'âge moyen et âgées est plus sensible aux facteurs perturbateurs, comme le stress (Vgontzas, et al., 2001) ou un mauvais alignement circadien (Moline, 1992; Monk, 2005). Une altération du sommeil dans ces conditions ferait donc en sorte de diminuer l'effet réparateur du sommeil et ainsi affecter le fonctionnement diurne. Une meilleure compréhension des mécanismes neuronaux qui sous-tendent le sommeil et la génération de ses ondes, leurs changements avec l'âge ainsi que leurs rôles fonctionnels, pourrait permettre le développement d'interventions plus efficaces afin de promouvoir la qualité de sommeil et le fonctionnement cognitif chez la personne âgée.

On parle souvent de la stimulation intellectuelle ou de l'exercice physique pour favoriser un vieillissement optimal au plan cognitif. Or, le sommeil s'avère tout aussi important pour préserver un bon fonctionnement cognitif avec l'âge. Toutefois, l'avancée en âge est associée avec l'augmentation de la prévalence des troubles du sommeil, comme l'insomnie ou l'apnée du sommeil (Partinen et Hublin, 2011). Le diagnostic précoce et le traitement des troubles du sommeil est crucial afin de promouvoir le fonctionnement cognitif, la santé et le bien-être des personnes âgées.

Bibliographie

- Abel, T., Havekes, R., Saletin, J. M. et Walker, M. P. (2013). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Current biology*, 23(17), R774-788.
- Achermann, P. (2004). The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviation, space, and environmental medicine* 75(3 Suppl), A37-43.
- Achermann, P., Dijk, D. J., Brunner, D. P. et Borbely, A. A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin*, 31(1-2), 97-113.
- Adam, M., Retey, J. V., Khatami, R. et Landolt, H.-P. (2006). Age-related changes in the time course of vigilant attention during 40 hours without sleep in men. *Sleep*, 29(1), 55-57.
- Akerstedt, T. et Gillberg, M. (1986). Sleep duration and the power spectral density of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 64(2), 119-122.
- Allada, R. et Siegel, J. M. (2008). Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Current biology*, 18(15), R670-R679.
- Allain, P., Nicoleau, S., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., Barre, J., Berrut, G., . . . Le Gall, D. (2005). Executive functioning in normal aging: a study of action planning using the Zoo Map Test. *Brain and cognition* 57(1), 4-7.
- Aly, M. et Moscovitch, M. (2010). The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memory*, 18(3), 327-334.
- Ambrosius, U., Lietzenmaier, S., Wehrle, R., Wichniak, A., Kalus, S., Winkelmann, J., . . . Friess, E. (2008). Heritability of sleep electroencephalogram. *Biological psychiatry*, 64(4), 344-348.
- Amzica, F. et Steriade, M. (1997). The K-complex: its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology*, 49(4), 952-959.
- Ancoli-Israel, S. (2005). Sleep and aging: prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (Suppl 9), 24-30.
- Anderson, C. et Horne, J. A. (2003). Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology*, 40(3), 349-357.
- Anderson, V., Jacobs, R. et Anderson, P. J. (2008). *Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective* Philadelphia, PA: Taylor & Francis.
- Andersson, M., Reinvang, I., Wehling, E., Hugdahl, K. et Lundervold, A. J. (2008). A dichotic listening study of attention control in older adults. *Scandinavian journal of psychology*, 49(4), 299-304.
- Andrade, K. C., Spooemaker, V. I., Dresler, M., Wehrle, R., Holsboer, F., Samann, P. G. et Czisch, M. (2011). Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *Journal of Neuroscience*, 31(28), 10331-10339.

- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J. et Molle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*, 37(7), 1142-1151.
- Armitage, R. (1995). The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep*, 18(5), 334-341.
- Armitage, R., Hoffmann, R., Trivedi, M. et Rush, A. J. (2000). Slow-wave activity in NREM sleep: sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls. *Psychiatry research*, 95(3), 201-213.
- Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F. et Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learning & Memory*, 14(5), 336-341.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D. et Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(6), 896-900.
- Barnes, C. A. (2003). Long-term potentiation and the ageing brain. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 358(1432), 765-772.
- Battaglia, F. P., Sutherland, G. R. et McNaughton, B. L. (2004). Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical "up-state" transitions. *Learning & Memory*, 11(6), 697-704.
- Bennett, I. J. et Madden, D. J. (2013). Disconnected Aging: Cerebral White Matter Integrity and Age-Related Differences in Cognition. *Neuroscience*, 10.1016/j.neuroscience.2013.11.026.
- Bergmann, T. O., Molle, M., Diedrichs, J., Born, J. et Siebner, H. R. (2012). Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *Neuroimage*, 59(3), 2733-2742.
- Bergmann, T. O., Molle, M., Marshall, L., Kaya-Yildiz, L., Born, J. et Roman Siebner, H. (2008). A local signature of LTP- and LTD-like plasticity in human NREM sleep. *European Journal of Neuroscience*, 27(9), 2241-2249.
- Berntson, G. G., Shafi, R. et Sarter, M. (2002). Specific contributions of the basal forebrain corticopetal cholinergic system to electroencephalographic activity and sleep/waking behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 16(12), 2453-2461.
- Bersagliere, A. et Achermann, P. (2010). Slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep electroencephalogram: Effects of increased sleep pressure. *Journal of Sleep Research*, 19(1, Pt 2), 228-237.
- Besedovsky, L., Lange, T. et Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 463(1), 121-137.
- Bherer, L., Belleville, S. et Hudon, C. (2004). Executive function deficits in normal aging, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 2(3), 181-189.
- Birtoli, B. et Ulrich, D. (2004). Firing mode-dependent synaptic plasticity in rat neocortical pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(21), 4935-4940.
- Bisley, J. W. (2011). The neural basis of visual attention. *The Journal of physiology*, 589(Pt 1), 49-57.

- Blatter, K., Graw, P., Munch, M., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A. et Cajochen, C. (2006). Gender and age differences in psychomotor vigilance performance under differential sleep pressure conditions. *Behavioural Brain Research*, 168(2), 312-317.
- Bodizs, R., Kis, T., Lazar, A. S., Havran, L., Rigo, P., Clemens, Z., . . . Halasz, P. (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *Journal of Sleep Research*, 14(3), 285-292.
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T. et Bazhenov, M. (2011). Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *Journal of Neuroscience*, 31(25), 9124-9134.
- Borbely, A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.
- Borbely, A. A. et Achermann, P. (1992). Concepts and models of sleep regulation: an overview. *Journal of Sleep Research*, 1(2), 63-79.
- Borbely, A. A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. et Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 51(5), 483-495.
- Brendel, D. H., Reynolds, C., Jennings, J., Hoch, C. et et al. (1990). Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep deprivation in healthy 80-year-olds and 20-year-olds. *Psychophysiology*, 27(6), 677-685.
- Busby, K. A., Mercier, L. et Pivik, R. T. (1994). Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology*, 31(2), 182-188.
- Cajochen, C., Foy, R. et Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online*, 2(3), 65-69.
- Cajochen, C., Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Wirz-Justice, A., Cajochen, C., . . . Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology International*, 23(1-2), 461-474.
- Campbell, I. G. et Feinberg, I. (2005). Homeostatic sleep response to naps is similar in normal elderly and young adults. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 135-144.
- Cansino, S., Hernandez-Ramos, E., Estrada-Manilla, C., Torres-Trejo, F., Martinez-Galindo, J. G., Ayala-Hernandez, M., . . . Rodriguez-Ortiz, M. D. (2013). The decline of verbal and visuospatial working memory across the adult life span. *Age (Dordr)*, 35(6), 2283-2302.
- Caporro, M., Haneef, Z., Yeh, H. J., Lenartowicz, A., Buttinelli, C., Parvizi, J. et Stern, J. M. (2012). Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. *Clinical neurophysiology*, 123(2), 303-309.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J. et Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, 38(2), 232-242.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J. et Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). *Journal of Sleep Research*, 6(4), 230-237.

- Carrier, J., Paquet, J., Fernandez-Bolanos, M., Girouard, L., Roy, J., Selmaoui, B. et Filipini, D. (2009). Effects of caffeine on daytime recovery sleep: A double challenge to the sleep-wake cycle in aging. *Sleep Medicine*, 10(9), 1016-1024.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., . . . Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758-766.
- Carskadon, M. A. et Dement, W. C. (1987). Daytime sleepiness: quantification of a behavioral state. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 11(3), 307-317.
- Chatelais, J. (1993). *Épreuve de Stroop, 4 couleurs*.
- Christensen, H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 768-775.
- Cirelli, C. (2012). Brain plasticity, sleep and aging. *Gerontology*, 58(5), 441-445.
- Clemens, Z., Fabo, D. et Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529-535.
- Clemens, Z., Fabo, D. et Halasz, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neuroscience Letters*, 403(1-2), 52-56.
- Clemens, Z., Molle, M., Eross, L., Barsi, P., Halasz, P. et Born, J. (2007). Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain*, 130(Pt 11), 2868-2878.
- Clemens, Z., Molle, M., Eross, L., Jakus, R., Rasonyi, G., Halasz, P. et Born, J. (2011). Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. *European Journal of Neuroscience*, 33(3), 511-520.
- Colrain, I. M., Crowley, K. E., Nicholas, C. L., Afifi, L., Baker, F. C., Padilla, M., . . . Trinder, J. (2010). Sleep evoked delta frequency responses show a linear decline in amplitude across the adult lifespan. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 841-883.
- Contreras, D. et Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *Journal of Neuroscience*, 15(1 Pt 2), 604-622.
- Coubard, O. A., Ferruffino, L., Boura, M., Gripon, A., Renaud, M. et Bherer, L. (2011). Attentional control in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 25(3), 353-367.
- Cox, R., Hofman, W. F. et Talamini, L. M. (2012). Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learning & Memory*, 19(7), 264-267.
- Craik, F. I. et Rose, N. S. (2012). Memory encoding and aging: a neurocognitive perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1729-1739.
- Crenshaw, M. C. et Edinger, J. D. (1999). Slow-wave sleep and waking cognitive performance among older adults with and without insomnia complaints. *Physiology & Behavior*, 66(3), 485-492.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M. et Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical neurophysiology*, 113(10), 1615-1622.
- Csercsa, R., Dombovari, B., Fabo, D., Wittner, L., Eross, L., Entz, L., . . . Ulbert, I. (2010). Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain*, 133(9), 2814-2829.

- Czarnecki, A., Birtoli, B. et Ulrich, D. (2007). Cellular mechanisms of burst firing-mediated long-term depression in rat neocortical pyramidal cells. *The Journal of physiology*, 578(Pt 2), 471-479.
- Dang-Vu, T. T., Bonjean, M., Schabus, M., Boly, M., Darsaud, A., Desseilles, M., . . . Maquet, P. (2011). Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15438-15443.
- Dang-Vu, T. T., McKinney, S. M., Buxton, O. M., Solet, J. M. et Ellenbogen, J. M. (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current biology*, 20(15), R626-627.
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., . . . Maquet, P. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(39), 15160-15165.
- De Gennaro, L. et Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, 7(5), 423-440.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Vecchio, F., Curcio, G. et Bertini, M. (2005). An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *Neuroimage*, 26(1), 114-122.
- De Gennaro, L., Marzano, C., Fratello, F., Moroni, F., Pellicciari, M. C., Ferlazzo, F., . . . Rossini, P. M. (2008). The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: a twin study. *Annals of neurology*, 64(4), 455-460.
- Delis, D., Kaplan, E. et Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive function Scale* San Antonio: Psychological Corporation.
- Diekelmann, S. et Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114-126.
- Diekelmann, S., Buchel, C., Born, J. et Rasch, B. (2011). Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nature Neuroscience*, 14(3), 381-386.
- Dijk, D. J. (1995). EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 109-116.
- Dijk, D. J. et Beersma, D. G. (1989). Effects of SWS deprivation on subsequent EEG power density and spontaneous sleep duration. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 72(4), 312-320.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. et Bloem, G. M. (1989a). Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Sleep*, 12(6), 500-507.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. et van den Hoofdakker, R. H. (1989b). All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiology of Aging*, 10(6), 677-682.
- Dijk, D. J., Brunner, D. P., Beersma, D. G. et Borbely, A. A. (1990). Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep*, 13(5), 430-440.
- Dijk, D. J. et Czeisler, C. A. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves,

- and sleep spindle activity in humans. *Journal of Neuroscience*, 15(5 Pt 1), 3526-3538.
- Dijk, D. J. et Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, 166(1), 63-68.
- Dijk, D. J., Groeger, J. A., Stanley, N. et Deacon, S. (2010). Age-related reduction in daytime sleep propensity and nocturnal slow wave sleep. *Sleep*, 33(2), 211-223.
- Dijk, D. J., Hayes, B. et Czeisler, C. A. (1993). Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Research*, 626(1-2), 190-199.
- Drapeau, C. et Carrier, J. (2004). Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep-deprivation episode in young and middle-aged subjects. *Sleep*, 27(1), 55-60.
- Drosopoulos, S., Wagner, U. et Born, J. (2005). Sleep enhances explicit recollection in recognition memory. *Learning & Memory*, 12(1), 44-51.
- Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Latulipe-Loiselle, A., Martin, N., Bouchard, M., . . . Carrier, J. (2013, October 4-6). Grey matter atrophy mediates the decrease of slow wave density in the middle years of life. Communication par affiche présentée à *6th Conference of the Canadian Sleep Society*, Halifax.
- Duffy, J. F., Willson, H. J., Wang, W. et Czeisler, C. A. (2009). Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(7), 1245-1251.
- Eggert, T., Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M. A., Bajbouj, M. et Danker-Hopfe, H. (2013). No Effects of Slow Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Sleep-Dependent Memory Consolidation in Healthy Elderly Subjects. *Brain stimulation*, 6(6), 938-945.
- Ehlers, C. L. et Kupfer, D. J. (1997). Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently? *Journal of Sleep Research*, 6(3), 211-215.
- Eschenko, O., Molle, M., Born, J. et Sara, S. J. (2006). Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *Journal of Neuroscience*, 26(50), 12914-12920.
- Espiritu, J. R. et Espiritu, J. R. D. (2008). Aging-related sleep changes. *Clinics in Geriatric Medicine*, 24(1), 1-14.
- Esser, S. K., Hill, S. L., Tononi, G., Esser, S. K., Hill, S. L. et Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*, 30(12), 1617-1630.
- Fathi, D., Ueki, Y., Mima, T., Koganemaru, S., Nagamine, T., Tawfik, A. et Fukuyama, H. (2010). Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical neurophysiology*, 121(1), 90-93.
- Feinberg, I. et Campbell, I. G. (2003). Kinetics of non-rapid eye movement delta production across sleep and waking in young and elderly normal subjects: theoretical implications. *Sleep*, 26(2), 192-200.
- Feinberg, I., Koresko, R. L. et Heller, N. (1967). Eeg Sleep Patterns as a Function of Normal and Pathological Aging in Man. *Journal of Psychiatric Research*, 5(2), 107-144.

- Feinberg, I., Maloney, T. et March, J. D. (1992). Precise conservation of NREM period 1 (NREMP1) delta across naps and nocturnal sleep: implications for REM latency and NREM/REM alternation. *Sleep*, 15(5), 400-403.
- Finelli, L. A., Achermann, P. et Borbely, A. A. (2001). Individual 'fingerprints' in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology*, 25(5 Suppl), S57-62.
- Fogel, S., Martin, N., Lafortune, M., Barakat, M., Debas, K., Laventure, S., . . . Carrier, J. (2012). NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Frontiers in neurology*, 3(176), 1-7.
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A. et Smith, C. T. (2007a). Sleep spindles and learning potential. *Behavioral Neuroscience*, 121(1), 1-10.
- Fogel, S. M., Smith, C. T. et Cote, K. A. (2007b). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural brain research*, 180(1), 48-61.
- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S., Simonsick, E. M. et et al. (1995). Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, 18(6), 425-432.
- Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H. et Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 83-94.
- Frank, M. G. (2012). Erasing synapses in sleep: is it time to be SHY? *Neural Plasticity*, 10.1155/2012/264378.
- Frank, M. G. (2013). Why I am not shy: a reply to Tononi and Cirelli. *Neural Plasticity*, 10.1155/2013/394946.
- Fukuda, N., Honma, H., Kohsaka, M., Kobayashi, R., Sakakibara, S., Kohsaka, S. et Koyama, T. (1999). Gender difference of slow wave sleep in middle aged and elderly subjects. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 53(2), 151-153.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience research*, 39(2), 147-165.
- Gagnon, J. F., Petit, D., Fantini, M. L., Rompre, S., Gauthier, S., Panisset, M., . . . Montplaisir, J. (2006). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep*, 29(10), 1321-1325.
- Gagnon, J. F., Petit, D., Latreille, V. et Montplaisir, J. (2008). Neurobiology of sleep disturbances in neurodegenerative disorders. *Current pharmaceutical design*, 14(32), 3430-3445.
- Gaillard, J. M. et Blois, R. (1981). Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, 4(4), 385-391.
- Gais, S. et Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learning & Memory*, 11(6), 679-685.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., Born, J., Gais, S., Molle, M., . . . Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience*, 22(15), 6830-6834.
- Gaudreau, H., Carrier, J. et Montplaisir, J. (2001a). Age-related modifications of NREM sleep EEG: From childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*, 10(3), 165-172.

- Gaudreau, H., Morettini, J., Lavoie, H. B. et Carrier, J. (2001b). Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging*, 22(3), 461-468.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsaki, G. et Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience*, 12(10), 1222-1223.
- Goder, R., Aldenhoff, J. B., Boigs, M., Braun, S., Koch, J. et Fritzer, G. (2006). Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 18(4), 529-535.
- Goel, N., Kim, H. et Lao, R. P. (2005). Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiology international*, 22(5), 905-915.
- Gosselin, A., De Koninck, J. et Campbell, K. B. (2005). Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning. *Clinical neurophysiology*, 116(1), 211-222.
- Graw, P., Krauchi, K., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A. et Cajochen, C. (2004). Circadian and wake-dependent modulation of fastest and slowest reaction times during the psychomotor vigilance task. *Physiology & behavior*, 80(5), 695-701.
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T. C. et Maggini, C. (1986). Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 63(6), 526-539.
- Gunstad, J., Paul, R. H., Brickman, A. M., Cohen, R. A., Arns, M., Roe, D., . . . Gordon, E. (2006). Patterns of cognitive performance in middle-aged and older adults: A cluster analytic examination. *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology*, 19(2), 59-64.
- Harand, C., Bertran, F., Doidy, F., Guenole, F., Desgranges, B., Eustache, F. et Rauchs, G. (2012). How aging affects sleep-dependent memory consolidation? *Frontiers in neurology*, 3(8), 1-6.
- Harris, C. D. (2005). Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respiratory care clinics of North America*, 11(4), 567-586.
- Harrison, Y. et Horne, J. A. (2000). The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *Journal of experimental psychology: Applied*, 6(3), 236-249.
- Harrison, Y., Horne, J. A. et Rothwell, A. (2000). Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging? *Sleep*, 23(8), 1067-1073.
- Harrison, Y., Jones, K., Waterhouse, J., Harrison, Y., Jones, K. et Waterhouse, J. (2007). The influence of time awake and circadian rhythm upon performance on a frontal lobe task. *Neuropsychologia*, 45(8), 1966-1972.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(9), 351-359.

- Henry, J. D. et Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 18(4), 621-628.
- Heynen, A. J., Yoon, B. J., Liu, C. H., Chung, H. J., Haganir, R. L. et Bear, M. F. (2003). Molecular mechanism for loss of visual cortical responsiveness following brief monocular deprivation. *Nature Neuroscience*, 6(8), 854-862.
- Hoch, C. C., Reynolds, C. F., 3rd, Jennings, J. R., Monk, T. H., Buysse, D. J., Machen, M. A. et Kupfer, D. J. (1992). Daytime sleepiness and performance among healthy 80 and 20 year olds. *Neurobiology of aging*, 13(2), 353-356.
- Hof, P. R. et Morrison, J. H. (2004). The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends in Neurosciences*, 27(10), 607-613.
- Holz, J., Piosczyk, H., Feige, B., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Riemann, D. et Nissen, C. (2012). EEG Sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *Journal of Sleep Research*, 21(6), 612-619.
- Huber, R., Deboer, T. et Tobler, I. (2000). Topography of EEG dynamics after sleep deprivation in mice. *Journal of Neurophysiology*, 84(4), 1888-1893.
- Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J. et Tononi, G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One*, 2(3), e276.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., Riedner, B. A., Peterson, M. J., . . . Tononi, G. (2006). Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature Neuroscience*, 9(9), 1169-1176.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Tononi, G., Huber, R., Ghilardi, M. F., . . . Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Huber, R., Maatta, S., Esser, S. K., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Watson, A., . . . Tononi, G. (2008). Measures of cortical plasticity after transcranial paired associative stimulation predict changes in electroencephalogram slow-wave activity during subsequent sleep. *Journal of Neuroscience*, 28(31), 7911-7918.
- Hughes, E. J., Bond, J., Svrckova, P., Makropoulos, A., Ball, G., Sharp, D. J., . . . Counsell, S. J. (2012). Regional changes in thalamic shape and volume with increasing age. *Neuroimage*, 63(3), 1134-1142.
- Hume, K. I., Van, F. et Watson, A. (1998). A field study of age and gender differences in habitual adult sleep. *Journal of Sleep Research*, 7(2), 85-94.
- Humphreys, G. W. et Mavritsaki, E. (2012). Models of Visual Search From Abstract Function to Biological Constraint. Dans M. I. Posner (Eds), *Cognitive neuroscience of attention* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L. et Quan, S. F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Ikegami, K., Ogyu, S., Arakomo, Y., Suzuki, K., Mafune, K., Hiro, H. et Nagata, S. (2009). Recovery of cognitive performance and fatigue after one night of sleep deprivation. *Journal of occupational health*, 51(5), 412-422.

- Inostroza, M. et Born, J. (2013). Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annual review of neuroscience*, 36(Jul 8), 79-102.
- Isingrini, M. et Taconnat, L. (2008). Episodic memory, frontal functioning, and aging. *Revue Neurologique*, 164(Suppl 3), S91-S95.
- Ji, D. et Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, 10(1), 100-107.
- Kahn, E. et Fisher, C. (1969). Some correlates of rapid eye movement sleep in the normal aged male. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 148(5), 495-505.
- Karakorpi, M., Alhola, P., Urrila, A. S., Kylmala, M., Portin, R., Kalleinen, N. et Polo-Kantola, P. (2006). Hormone treatment gives no benefit against cognitive changes caused by acute sleep deprivation in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology*, 31(9), 2079-2088.
- Kattler, H., Dijk, D. J. et Borbely, A. A. (1994). Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *Journal of Sleep Research*, 3(3), 159-164.
- Killgore, W. D., Grugle, N. L. et Balkin, T. J. (2012). Gambling when sleep deprived: don't bet on stimulants. *Chronobiology international*, 29(1), 43-54.
- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*, 185(N/D), 105-129.
- Knowles, J. B., Coulter, M., Wahnon, S., Reitz, W. et MacLean, A. W. (1990). Variation in process S: effects on sleep continuity and architecture. *Sleep*, 13(2), 97-107.
- Kumar, A., Thinschmidt, J. S., Foster, T. C. et King, M. A. (2007). Aging effects on the limits and stability of long-term synaptic potentiation and depression in rat hippocampal area CA1. *Journal of neurophysiology*, 98(2), 594-601.
- Kundermann, B., Thum, A., Rocamora, R., Haag, A., Krieg, J. C. et Hemmeter, U. (2011). Comparison of polysomnographic variables and their relationship to cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Psychiatric Research*, 45(12), 1585-1592.
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Latreille, V., Vandewalle, G., Martin, N., Filipini, D., . . . Carrier, J. (2012). Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects. *PLoS One*, 7(8), e43224.
- Landolt, H. P. et Borbely, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369-377.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P. et Borbely, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research*, 738(2), 205-212.
- Langner, R., Kellermann, T., Eickhoff, S. B., Boers, F., Chatterjee, A., Willmes, K. et Sturm, W. (2012). Staying responsive to the world: modality-specific and -nonspecific contributions to speeded auditory, tactile, and visual stimulus detection. *Human brain mapping*, 33(2), 398-418.
- Lante, F., Toledo-Salas, J. C., Ondrejcek, T., Rowan, M. J. et Ulrich, D. (2011). Removal of synaptic Ca²⁺-permeable AMPA receptors during sleep. *Journal of Neuroscience*, 31(11), 3953-3961.

- Larsen, L. H., Moe, K. E., Vitiello, M. V. et Prinz, P. N. (1995). Age trends in the sleep EEG of healthy older men and women. *Journal of Sleep Research*, 4(3), 160-172.
- Latta, F., Leproult, R., Tasali, E., Hofmann, E. et Van Cauter, E. (2005). Sex differences in delta and alpha EEG activities in healthy older adults. *Sleep*, 28(12), 1525-1534.
- Laufs, H., Walker, M. C. et Lund, T. E. (2007). 'Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study'--its limitations and an alternative approach. *Brain*, 130(Pt 7), e75; author reply e76.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. et Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5th ed.)* New York, NY: Oxford University Press.
- Lo, J. C., Groeger, J. A., Santhi, N., Arbon, E. L., Lazar, A. S., Hasan, S., . . . Dijk, D. J. (2012). Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PLoS One*, 7(9), e45987.
- Luber, B., Steffener, J., Tucker, A., Habeck, C., Peterchev, A. V., Deng, Z. D., . . . Lisanby, S. H. (2013). Extended Remediation of Sleep Deprived-Induced Working Memory Deficits Using fMRI-guided Transcranial Magnetic Stimulation. *Sleep*, 36(6), 857-871.
- Lynch, G., Rex, C. S. et Gall, C. M. (2006). Synaptic plasticity in early aging. *Ageing research reviews*, 5(3), 255-280.
- Maggi, S., Langlois, J. A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D. J. et Enzi, G. (1998). Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 161-168.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J. et Walker, M. P. (2013a). Impaired Prefrontal Sleep Spindle Regulation of Hippocampal-Dependent Learning in Older Adults. *Cerebral Cortex*, 10.1093/cercor/bht188.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., . . . Walker, M. P. (2013b). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, 16(3), 357-364.
- Mander, B. A., Reid, K. J., Baron, K. G., Tjoa, T., Parrish, T. B., Paller, K. A., . . . Zee, P. C. (2010). EEG measures index neural and cognitive recovery from sleep deprivation. *Journal of Neuroscience*, 30(7), 2686-2693.
- Mander, B. A., Santhanam, S., Saletin, J. M. et Walker, M. P. (2011). Wake deterioration and sleep restoration of human learning. *Current biology*, 21(5), R183-184.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M. et Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610-613.
- Marshall, L., Kirov, R., Brade, J., Molle, M. et Born, J. (2011). Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PLoS ONE*, 6(2), e16905.
- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., . . . Carrier, J. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of aging*, 34(2), 468-476.

- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S. et Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, 24(31), 6862-6870.
- Massimini, M., Rosanova, M. et Mariotti, M. (2003). EEG slow (approximately 1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *Journal of neurophysiology*, 89(3), 1205-1213.
- Mednick, S. C., McDevitt, E. A., Walsh, J. K., Wamsley, E., Paulus, M., Kanady, J. C. et Drummond, S. P. (2013). The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: a pharmacology study. *Journal of Neuroscience*, 33(10), 4494-4504.
- Menicucci, D., Piarulli, A., Debarnot, U., d'Ascanio, P., Landi, A. et Gemignani, A. (2009). Functional Structure of Spontaneous Sleep Slow Oscillation Activity in Humans. *Plos One*, 4(10), e7601.
- Milner, B., Squire, L. R. et Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445-468.
- Miyamoto, H., Katagiri, H. et Hensch, T. (2003). Experience-dependent slow-wave sleep development. *Nature Neuroscience*, 6(6), 553-554.
- Moe, K. E., Vitiello, M. V., Larsen, L. H. et Prinz, P. N. (1995). Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of Sleep Research*, 4(1), 15-20.
- Moline, (1992). Age-related differences in recovery from simulated jet lag. *Sleep*, 15(1), 28-40.
- Molle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J. et Born, J. (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *European Journal of Neuroscience*, 29(5), 1071-1081.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S. et Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 22(24), 10941-10947.
- Monk, T. (2005). Aging human circadian rhythms: conventional wisdom may not always be right. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 366-374.
- Montplaisir, J., Petit, D., McNamara, D. et Gauthier, S. (1996). Comparisons between SPECT and quantitative EEG measures of cortical impairment in mild to moderate Alzheimer's disease. *European neurology*, 36(4), 197-200.
- Mourtazaev, M. S., Kemp, B., Zwinderman, A. H. et Kamphuisen, H. A. (1995). Age and gender affect different characteristics of slow waves in the sleep EEG. *Sleep*, 18(7), 557-564.
- Muller-Dahlhaus, J. F., Orekhov, Y., Liu, Y. et Ziemann, U. (2008). Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Experimental brain research*, 187(3), 467-475.
- Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schroder, C., Schnitzler, C., Krauchi, K., . . . Cajochen, C. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, 20(5), 1402-1410.

- Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Wirz-Justice, A. et Cajochen, C. (2007). Is homeostatic sleep regulation under low sleep pressure modified by age? *Sleep*, 30(6), 781-792.
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F. et Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1608-1613.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S. et Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, 112(3), 521-527.
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I. et Tononi, G. (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*, 70(1), 153-169.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. et Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*, 27(7), 1255-1273.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of clinical neurophysiology*, 23(3), 186-189.
- Oliviero, A., Profice, P., Tonali, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., . . . Di Lazzaro, V. (2006). Effects of aging on motor cortex excitability. *Neuroscience research*, 55(1), 74-77.
- Partinen, M. et Hublin, C. (2011). Epidemiology of sleep Disorder. Dans M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (Eds), *Principle and Practice of Sleep Medicine* St. Louis, Missouri: Elsevier Saunder.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., . . . Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44(3), 535-545.
- Philip, P., Taillard, J., Sagaspe, P., Valtat, C., Sanchez-Ortuno, M., Moore, N., . . . Bioulac, B. (2004). Age, performance and sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, 13(2), 105-110.
- Piantoni, G., Poil, S. S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J. et Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *Journal of Neuroscience*, 33(1), 227-233.
- Plihal, W. et Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 36(5), 571-582.
- Posner, M. I. (2012). *Cognitive neuroscience of attention* (2nd Edition). New York, NY: Guilford Press.
- Principe, J. C. et Smith, J. R. (1982). Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep*, 5(1), 73-84.
- Prinz, P. N. (1977). Sleep patterns in the healthy aged: Relationship with intellectual function. *Journal of Gerontology*, 32(2), 179-186.
- Prinz, P. N., Vitaliano, P. P., Vitiello, M. V., Bokan, J., Raskind, M., Peskind, E. et Gerber, C. (1982). Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiology of aging*, 3(4), 361-370.

- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., . . . Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27(3), 395-401.
- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., . . . Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport*, 19(11), 1159-1162.
- Rechtschaffen, A. et Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects* Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California.
- Rediehs, M. H., Reis, J. S. et Creason, N. S. (1990). Sleep in old age: focus on gender differences. *Sleep*, 13(5), 410-424.
- Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Hoch, C. C., Jennings, J. R., Buysse, D. J., Houck, P. R., . . . Kupfer, D. J. (1991). Electroencephalographic sleep in the healthy "old old": a comparison with the "young old" in visually scored and automated measures. *Journal of gerontology*, 46(2), M39-46.
- Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M. et Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*, 30(12), 1643-1657.
- Robillard, R., Massicotte-Marquez, J., Kawinska, A., Paquet, J., Frenette, S. et Carrier, J. (2010). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of Sleep Research*, 19(3), 455-465.
- Robillard, R., Prince, F., Filipini, D. et Carrier, J. (2011). Aging worsens the effects of sleep deprivation on postural control. *PLoS One*, 6(12), e28731.
- Robinson, G., Shallice, T., Bozzali, M. et Cipolotti, L. (2012). The differing roles of the frontal cortex in fluency tests. *Brain*, 135(Pt 7), 2202-2214.
- Sagaspe, P., Sanchez-Ortuno, M., Charles, A., Taillard, J., Valtat, C., Bioulac, B. et Philip, P. (2006). Effects of sleep deprivation on Color-Word, Emotional, and Specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain and cognition*, 60(1), 76-87.
- Sagaspe, P., Taillard, J., Amieva, H., Beck, A., Rascol, O., Dartigues, J. F., . . . Philip, P. (2012). Influence of age, circadian and homeostatic processes on inhibitory motor control: a Go/Nogo task study. *PLoS One*, 7(6), e39410.
- Sale, A., Berardi, N. et Maffei, L. (2009). Enrich the environment to empower the brain. *Trends in Neurosciences*, 32(4), 233-239.
- Saletin, J. M., Goldstein, A. N. et Walker, M. P. (2011). The role of sleep in directed forgetting and remembering of human memories. *Cerebral Cortex*, 21(11), 2534-2541.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403-428.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., . . . Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13164-13169.

- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Heib, D. P., Boly, M., Desseilles, M., Vandewalle, G., . . . Maquet, P. (2012). The Fate of Incoming Stimuli during NREM Sleep is Determined by Spindles and the Phase of the Slow Oscillation. *Frontiers in neurology*, 3, 1-11.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klosch, G., Anderer, P., . . . Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479-1485.
- Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klosch, G., . . . Zeitlhofer, J. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1738-1746.
- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., . . . Zeitlhofer, J. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Research*, 1191, 127-135.
- Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V., Schenkel, M., Knoblauch, V., Munch, M., . . . Cajochen, C. (2006). Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *Journal of Neuroscience*, 26(35), 8976-8982.
- Seeck-Hirschner, M., Baier, P., Weinhold, S., Dittmar, M., Heiermann, S., Aldenhoff, J. et Göder, R. (2011). Declarative Memory Performance Is Associated With the Number of Sleep Spindles in Elderly Women. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(9), 782-788.
- Shaw, C. A. et McEachern, J. C. (2001). *Toward a theory of neuroplasticity* Philadelphia: Psychology Press.
- Siapas, A. G. et Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21(5), 1123-1128.
- Sieroff, E. et Piquard, A. (2004). Attention and aging. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 2(4), 257-269.
- Silva, E. J., Wang, W., Ronda, J. M., Wyatt, J. K. et Duffy, J. F. (2010). Circadian and wake-dependent influences on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performance in older and young adults. *Sleep*, 33(4), 481-490.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D. et Buzsaki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4), 2065-2069.
- Ska, B. et Joannette, Y. (2006). Normal aging and cognition. *M/S: Médecine Sciences*, 22(3), 284-287.
- Smythies, J. (1997). The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention. *Consciousness and cognition*, 6(4), 455-481.
- Spaniol, J., Davidson, P. S., Kim, A. S., Han, H., Moscovitch, M. et Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47(8-9), 1765-1779.
- Squire, L. R., Knowlton, B. et Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual review of psychology*, 44, 453-495.

- Stadlbauer, A., Salomonowitz, E., Strunk, G., Hammen, T. et Ganslandt, O. (2008). Age-related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion-tensor imaging and quantitative fiber tracking. *Radiology*, 247(1), 179-188.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087-1106.
- Steriade, M., Contreras, D. et Amzica, F. (1994). Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends in Neurosciences*, 17(5), 199-208.
- Steriade, M., Nunez, A. et Amzica, F. (1993). Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *Journal of Neuroscience*, 13(8), 3266-3283.
- Steriade, M. et Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, 37(4), 563-576.
- Stickgold, R. (2013). Parsing the role of sleep in memory processing. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(5), 847-853.
- Tamminen, J., Payne, J. D., Stickgold, R., Wamsley, E. J. et Gaskell, M. G. (2010). Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *Journal of Neuroscience*, 30(43), 14356-14360.
- Tana, M. G., Montin, E., Cerutti, S. et Bianchi, A. M. (2010). Exploring cortical attentional system by using fMRI during a Continuous Performance Test. *Computational intelligence and neuroscience*, 10.1155/2010/329213.329213.
- Tombaugh, T. N. et Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203-214.
- Tononi, G. (2009). Slow wave homeostasis and synaptic plasticity. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(2 Suppl), S16-19.
- Tononi, G. et Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Research Bulletin*, 62(2), 143-150.
- Tononi, G. et Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49-62.
- Tucker, A. M., Whitney, P., Belenky, G., Hinson, J. M. et Van Dongen, H. P. (2010). Effects of sleep deprivation on dissociated components of executive functioning. *Sleep*, 33(1), 47-57.
- Tucker, M. A. et Fishbein, W. (2008). Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*, 31(2), 197-203.
- Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., Chaklader, A. et Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning & Memory*, 86(2), 241-247.
- Tulving, E. et Donaldson, W. (1972). *Organization of memory*. Oxford, England: Academic Press.
- Turek, F. W. (2011). Chronobiology. Dans M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (Eds), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (5th). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

- Tyvaert, L., Levan, P., Grova, C., Dubeau, F. et Gotman, J. (2008). Effects of fluctuating physiological rhythms during prolonged EEG-fMRI studies. *Clinical neurophysiology*, 119(12), 2762-2774.
- Urrila, A. S., Stenuit, P., Huhdankoski, O., Kerkhofs, M. et Porkka-Heiskanen, T. (2007). Psychomotor vigilance task performance during total sleep deprivation in young and postmenopausal women. *Behavioural Brain Research*, 180(1), 42-47.
- Van Cauter, E. et Tasali, E. (2011). Endocrine Physiology in Relation to Sleep and Sleep Disturbances. Dans M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (Eds), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (5th). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Van der Helm, E., Gujar, N., Nishida, M. et Walker, M. P. (2011). Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. *PLoS One*, 6(11), e27421.
- Van der Linden, M., Hupet, M., Feyereisen, P., Schelstraete, M.-A., Bestgen, Y., Bruyer, R., . . . Seron, X. (1999). Cognitive mediators of age-related differences in language comprehension and verbal memory performance. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 6(1), 32-55.
- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Vis, J. C., Koene, T. et Van Someren, E. J. W. (2011). Reduction of nocturnal slow-wave activity affects daytime vigilance lapses and memory encoding but not reaction time or implicit learning. *Progress in Brain Research*, 193, 245-255.
- Van Praag, H., Kempermann, G. et Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 191-198.
- Vandekerckhove, M. et Cluydts, R. (2010). The emotional brain and sleep: an intimate relationship. *Sleep Medicine Reviews*, 14(4), 219-226.
- Verhaeghen, P. et Basak, C. (2005). Ageing and switching of the focus of attention in working memory: Results from a modified N-Back task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology*, 58(1), 134-154.
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Wittman, A. M., Zachman, K., Lin, H. M., Vela-Bueno, A., . . . Chrousos, G. P. (2001). Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(4), 1489-1495.
- Vyazovskiy, V., Borbely, A. A. et Tobler, I. (2000). Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *Journal of Sleep Research*, 9(4), 367-371.
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., . . . Tononi, G. (2009). Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, 63(6), 865-878.
- Vyazovskiy, V. V., Riedner, B. A., Cirelli, C., Tononi, G., Vyazovskiy, V. V., Riedner, B. A., . . . Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep*, 30(12), 1631-1642.
- Wang, G., Grone, B., Colas, D., Appelbaum, L. et Mourrain, P. (2011). Synaptic plasticity in sleep: learning, homeostasis and disease. *Trends in Neurosciences*, 34(9), 452-463.

- Wei, H. G., Riel, E., Czeisler, C. A. et Dijk, D. J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, 260(1), 29-32.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H. et Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a006171.
- Werth, E., Achermann, P. et Borbely, A. A. (1996a). Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *Neuroreport*, 8(1), 123-127.
- Werth, E., Achermann, P. et Borbely, A. A. (1997). Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *Journal of Sleep Research*, 6(2), 102-112.
- Werth, E., Dijk, D. J., Achermann, P. et Borbely, A. A. (1996b). Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *The American journal of physiology*, 271(3 Pt 2), R501-510.
- Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Zee, P. C. et Paller, K. A. (2012). Concurrent Impairments in Sleep and Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 1-11.
- Whitehouse, P. J., Price, D. L., Struble, R. G., Clark, A. W., Coyle, J. T. et Delon, M. R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215(4537), 1237-1239.
- Wilhelm, I., Diekelmann, S., Molzow, I., Ayoub, A., Molle, M. et Born, J. (2011). Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *Journal of Neuroscience*, 31(5), 1563-1569.
- Wilson, J. K., Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ivry, R. B. et Spencer, R. M. (2012). Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of aging*, 33(5), 991-1000.
- Wilson, M. A. et McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.
- Xuereb, J. H., Perry, E. K., Candy, J. M., Bonham, J. R., Perry, R. H. et Marshall, E. (1990). Parameters of cholinergic neurotransmission in the thalamus in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*, 99(2-3), 185-197.
- Yoo, S. S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A. et Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, 10(3), 385-392.
- Zeitlhofer, J., Gruber, G., Anderer, P., Asenbaum, S., Schimicek, P. et Saletu, B. (1997). Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *Journal of Sleep Research*, 6(3), 149-155.
- Zhang, B., Veasey, S. C., Wood, M. A., Leng, L. Z., Kaminski, C., Leight, S., . . . Trojanowski, J. Q. (2005). Impaired rapid eye movement sleep in the Tg2576 APP murine model of Alzheimer's disease with injury to pedunculopontine cholinergic neurons. *The American journal of pathology*, 167(5), 1361-1369.
- Zito, K. et Svoboda, K. (2002). Activity-dependent synaptogenesis in the adult Mammalian cortex. *Neuron*, 35(6), 1015-1017.