

Université de Montréal

**Dynamique de connectivité fonctionnelle et modulation expérimentale des oscillations
cérébrales en sommeil dans le vieillissement**

Par

Maude Bouchard, B.Sc. (h)

Département de Psychologie

Faculté des Arts et Sciences

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

Décembre 2019

© Maude Bouchard, 2019

Résumé

Le sommeil est un état de conscience faisant preuve d'un vaste potentiel au niveau clinique. Par exemple, le sommeil est devenu un outil dans le diagnostic précoce de certains processus dégénératifs au sein du cerveau, ainsi que dans le traitement de différents troubles physiologique et psychologiques. Son potentiel pourrait même être augmenté via la stimulation cérébrale. Bien que le cerveau soit un centre de communication majeur, la recherche en sommeil s'est principalement centrée sur des mesures statiques du sommeil. L'étude des patrons de communication entre les différentes régions du cerveau nous permet pourtant d'inférer sur leur utilité fonctionnelle chez l'humain. Et si ces patrons de communication permettaient une compréhension plus intégrée des changements du sommeil à travers la vie et de leurs conséquences au cours du vieillissement? Cette thèse permet d'étudier, sous un angle dynamique et novateur, l'interaction de l'activité neuronale et la modulation expérimentale du sommeil au cours du vieillissement normal. À l'aide de l'électroencéphalographie, la connectivité fonctionnelle cérébrale est évaluée à l'échelle des stades et des cycles de sommeil, de l'onde lente elle-même, ainsi que sous une perspective expérimentale grâce à la stimulation transcrânienne par courant alternatif.

Les résultats des deux premières études démontrent les changements au niveau de la connectivité cérébrale en sommeil au cours du vieillissement, tandis que la troisième étude démontre la possibilité de moduler cette connectivité, ainsi que les oscillations cérébrales, chez la population âgée. À l'échelle des stades de sommeil, le cerveau des personnes âgées est plus connecté lors du sommeil lent profond et moins connecté lors du sommeil lent léger, comparativement aux jeunes adultes. Ces différences d'âge sont d'ailleurs plus importantes en

début de nuit. Nos résultats démontrent aussi une diminution de connectivité associée à la phase de dépolarisation de l'onde lente chez la population âgée, comparativement aux jeunes adultes. Chez ces derniers, une augmentation marquée de la connectivité pendant l'onde lente est observée. La connectivité au cours de l'onde lente est aussi affectée par la présence d'un fuseau de sommeil en simultané, suggérant soit le mixte de leurs réseaux ou la mise en place de ceux du fuseau. Nous démontrons également, grâce à l'utilisation de métriques novatrices, la présence de deux types d'ondes lentes avec une dynamique de connectivité qui leur est propre, suggérant qu'elles soient impliquées dans des processus fonctionnels distincts. Pendant une sieste, l'utilisation de la stimulation transcrânienne par courant alternatif a aussi permis de moduler les fuseaux de sommeil, leur couplage avec l'onde lente ainsi que la connectivité fonctionnelle des individus âgés. Ces résultats, bien que modestes, démontrent l'aspect prometteur de la modulation non-pharmacologique du sommeil.

Non seulement cette thèse fournit une vision intégrée des changements de connectivité fonctionnelle au cours du vieillissement, mais elle démontre qu'il est possible de moduler le sommeil des personnes âgées à des fins ultimement thérapeutiques. Le manque de flexibilité des différents réseaux des personnes âgées pourrait être à la base, entre autres, des changements au niveau de la consolidation de la mémoire. Les implications de nos résultats pourraient être pertinentes à l'étude des processus de plasticité ayant lieu au cours du sommeil.

Mots clés : Sommeil, Connectivité fonctionnelle, Conscience, Électroencéphalographie, Vieillesse, Cohérence, Ondes lentes, Fuseaux de sommeil, Stimulation transcrânienne par courant alternatif

Abstract

Sleep is a state of consciousness which shows a great potential in the clinical field. For instance, sleep has become a tool in the early diagnosis of certain neurodegenerative processes, as well as in the treatment of various physiological and psychological disorders. Its potential could even be increased via brain stimulation. Although the brain is a major communication center, sleep research has mainly focused on static measures of sleep. The study of the patterns of communication between the different regions of the brain nevertheless allows us to infer on their functional utility in humans. What if these patterns of communication allowed a more integrated understanding of sleep changes throughout life and their consequences during aging? This thesis investigates, from an innovative and dynamic angle, the interaction of neuronal activity and experimental modulation of sleep in normal aging. Using electroencephalography, functional connectivity is assessed at the scale of sleep stages and cycles, at the scale of the slow wave itself, and from an experimental perspective using the transcranial alternating current stimulation.

The results in our first two studies demonstrate changes in EEG functional connectivity during sleep in aging while our third study showed the possibility of experimentally modulating functional connectivity as well as brain oscillations in the same population. At the sleep stage scale, the brain of older individuals is more connected during slow wave sleep and less connected during lighter sleep, compared to young adults. These age differences are predominant at the beginning of the night. Our results also demonstrate a decrease in functional connectivity associated with the slow wave depolarization phase in older individuals. In the young ones, brain connectivity associated to a slow wave is markedly increased. Functional connectivity during slow wave depolarization is also affected by the simultaneous presence of sleep spindles, suggesting either the admixture of their networks or the establishment of those underlying spindle occurrence. We also demonstrate,

through the use of novel metrics, the presence of two types of slow waves, each endowed with specific connectivity dynamics. This suggests the presence of distinct functional implications. These slow waves types could also be inherently modulated by distinct physiological processes. During a nap, the use of transcranial alternating current stimulation has made it possible to experimentally modulate sleep spindles, their coupling with the slow waves, and functional connectivity in older individuals. These results, although modest, demonstrate the promising aspect of non-pharmacological sleep modulation.

This thesis provides an integrated view of functional connectivity changes in aging and also demonstrates the feasibility of experimental sleep modulation in older individuals. The lack of network flexibility that we described in the older population in term of connectivity could underlie changes in sleep-dependent memory consolidation processes. The implications of our results is relevant to the study of sleep-dependent plasticity processes.

Keywords: Sleep, Functional connectivity, Electroencephalography, Aging, Transcranial Alternating Current Stimulation (TACS), Consciousness, Slow waves, Sleep spindles

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures	xi
Liste des abréviations	xi
List of abbreviations.....	xii
Remerciements.....	xv
CHAPITRE I – Contexte théorique.....	1
1. INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	2
2. LE SOMMEIL.....	4
2.1 Le sommeil lent.....	6
2.1.1 Ondes lentes et oscillations lentes.....	6
2.1.2 Fuseaux de sommeil.....	8
2.1.3 Le couplage des oscillations.....	9
2.2 Le sommeil paradoxal.....	10
3. SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT	11
4. ANALYSES DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE À L'ÉTAT DE SOMMEIL.....	12
4.1 Description de la connectivité fonctionnelle en sommeil lent	14
4.2 Description de la connectivité fonctionnelle en sommeil paradoxal.....	16
4.3 Changements de connectivité du cerveau en sommeil dans le vieillissement	17
5. SOMMEIL ET COGNITION	18
5.1 Lien entre les oscillations en sommeil lent et la cognition	18
5.2 La consolidation de la mémoire au cours du sommeil chez les personnes âgées	20
6. MODULATION DU SOMMEIL CHEZ L'HUMAIN	22
7. STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT DIRECT (TDCS) ET PAR COURANT ALTERNATIF (TACS).....	26
7.1 TDCS/TACS, entraînement des oscillations cérébrales et consolidation de la mémoire	27
8. PROBLÉMATIQUE	30
9. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	30
9.1 Étude 1.	31
9.2 Étude 2.	31
9.3 Étude 3.	32
CHAPITRE 2 – Article #1	33
ABSTRACT.....	35

INTRODUCTION.....	37
MATERIAL AND METHODS.....	40
Participants.....	40
Procedures.....	41
Coherence analysis.....	43
Cognitive testing and statistical analysis.....	44
RESULTS.....	45
Section 1: age differences in EEG connectivity.....	45
Section 2: connectivity differences between NREM sleep stages for each sleep cycle.....	46
Section 3: connectivity differences in REM versus NREM sleep.....	49
Section 4: exploratory analyses estimating the relationship between EEG connectivity and cognitive performance.....	51
DISCUSSION.....	52
Older individuals showed lower EEG connectivity in N2 compared to the younger ones.....	52
Older individuals did not show reduced EEG connectivity in N3 as compared to N2 during the first NREM sleep cycle.....	53
EEG connectivity during REM sleep was lower than in N3.....	54
Older individuals showed higher EEG connectivity than younger ones in both REM and N3 sleep.....	55
EEG connectivity in N2 and REM sleep was linked to cognition.....	55
FUTURE DIRECTIONS.....	56
SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	65
Effects of age and sex on polysomnographic variables.....	71
CHAPITRE 3 – Article #2	77
ABSTRACT.....	79
INTRODUCTION.....	80
MATERIAL AND METHODS.....	84
Participants.....	84
Procedures.....	85
Slow Waves Detection.....	86
Sleep Spindles Detection.....	86
Slow Wave Characteristics.....	87
Slow- and Fast-Switchers.....	88
Phase-Locked connectivity analyses.....	89
Slow waves and sleep spindles coupling analyses.....	90
RESULTS.....	91
Section 1: Presence of slow- and fast-switchers in the sleep slow waves distribution.....	91
Section 2: EEG connectivity dynamics within slow- vs fast-switchers.....	93
Section 3: Slow waves and sleep spindles coupling in aging.....	95

Section 4: Disentangling the mechanisms in the slow waves-spindles coupling.	97
DISCUSSION	100
Slow Waves are either slow- or fast-switchers	101
Slow- and fast-switchers show distinct EEG connectivity dynamics	101
Slow- and Fast-switchers change differently with aging.....	102
Slow waves-spindles coupling impact EEG connectivity	103
Slow waves-spindles coupling mechanisms show age-related similarities and differences ...	104
Exploring the link between switchers, sleep spindles coupling and cerebral plasticity.....	105
CONCLUSION	105
ACKNOWLEDGEMENTS	106
REFERENCES	106
SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	113
CHAPITRE 4 – Article #3	120
ABSTRACT.....	122
INTRODUCTION.....	124
MATERIAL AND METHODS	127
Participants.....	127
Procedures.....	128
Transcranial alternating current stimulation	130
Polysomnographic recording	132
Slow waves detection	134
Phase-Amplitude Coupling (PAC) analyses.....	134
Coherence analyses	135
Statistical analyses.....	135
RESULTS	136
Section 1: TACS effects on sleep efficiency and other polysomnographic variables.....	136
Section 2: TACS effects on sleep spindle characteristics.....	137
Section 3: Restricted sigma frequency on slow waves in Active-TACS condition.....	138
Section 4: Trend of EEG connectivity increase in Active-TACS condition	139
DISCUSSION	139
CONCLUSION	143
ACKNOWLEDGEMENT	143
REFERENCES	145
CHAPITRE 5 – Discussion Générale	157
1. RÉSUMÉ ET INTERPRÉTATION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS.....	158
1.1 Objectif général de la thèse	158
1.2 Synthèse des résultats	158
2. DISCUSSION ET INTERPRÉTATION.....	160

2.1 Connectivité fonctionnelle cérébrale	160
2.1.1 La connectivité fonctionnelle diffère entre les stades de sommeil	161
2.1.2 La connectivité fonctionnelle pour définir les Ondes Lentes	169
2.1.3 La dualité et l'intégration des systèmes dynamiques	171
2.1.3 Modulation de la connectivité fonctionnelle cérébrale	173
2.2 Les oscillations en sommeil lent.....	174
2.2.1 Nouvelle catégorisation des OL selon leur fréquence de transition	174
2.2.2 La relation de phase entre les OL et les FS en sommeil lent.....	177
2.2.3 Perspective du vieillissement normal.....	178
2.3 Modulation cérébrale : l'avenir de la recherche en sommeil	180
2.3.1 Paramètres optimaux de stimulation et recommandation en lien avec l'utilisation de la TACS en sommeil dans les études futures	183
2.3.2 Modulation du sommeil dans la population âgée	184
2.4 Limites générales.....	186
3. CONTRIBUTION ORIGINALE LA THÈSE	188
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	190

Liste des tableaux

Chapitre II

EEG connectivity across sleep cycles and age

Supp. Table 2.1 – *Demographic, neuropsychological and polysomnographic variables for young and older subjects*

Supp. Table 2.2 – *Sleep spindles variables for young and older subjects*

Suppl. Table 2.3 – *Mediation analyses testing the indirect effect of age on imaginary coherence measures through sleep spindle amplitude.*

Chapitre III

Sleeping at the switch: A study of Sleep Slow Waves in humans

Supp. Table 3.1 – *Demographic and polysomnographic variables for young and older subjects*

Chapitre IV

Transcranial Alternating Current Stimulation during sleep and its impact on brain oscillations: A Pilot study in older individuals.

Table 4.1 – *Current intensity*

Table 4.2 – *Number of 2 min.stim- and sham-free epochs*

Table 4.3 – *Polysomnographic variables*

Table 4.4 – *Sleep spindle characteristics*

Liste des figures

Chapitre II

EEG connectivity across sleep cycles and age

Figure 2.1 – *Maps of significant connectivity differences between younger and older individuals.*

Figure 2.2 – *Maps of significant connectivity differences between N2 and N3 for younger and older individuals*

Figure 2.3 – *Global connectivity contrast for N2 and N3 across sleep cycles for younger and older individuals*

Figure 2.4 – *Maps of significant connectivity differences between N2 and REM sleep, and between N3 and REM sleep for younger and older individuals*

Supp. Figure 2.1 – *Experimental plan and data acquisition*

Chapitre III

Sleeping at the switch: A study of Sleep Slow Waves in humans

Figure 3.1 – *Transition frequency and the slow- and fast-switcher definition*

Figure 3.2 – *Slow- and fast-switcher slow waves*

Figure 3.3 – *EEG Connectivity signature of slow- and fast-switcher without and with sleep spindles in young and older individuals.*

Figure 3.4 – *Histograms of age-related differences in slow waves and sleep spindles coupling*

Figure 3.5 – *Histograms of age-related differences in slow waves and sleep spindles coupling mechanisms*

Supp. Figure 3.1 – *Inventory of the average frequency and transition frequency of slow waves*

Supp. Figure 3.2 – *Distribution of the transition frequency in central and parietal derivation*

Supp. Figure 3.3 – *Slow- and fast-switcher slow waves with and without sleep spindles*

Supp. Figure 3.4 – *Maps of connectivity*

Chapitre IV

Transcranial Alternating Current Stimulation during sleep and its impact on brain oscillations: A Pilot study in older individuals.

Figure 4.1 – *Sleep spindle characteristics in the two nap conditions*

Figure 4.2 – *zPAC values*

Figure 4.3 – *EEG connectivity differences in theta frequency*

Liste des abréviations

En Français

AOL : Activité à ondes lentes

ECG : Électrocardiogramme

EEG : Électroencéphalogramme

EMG : Électromyogramme

EOG : Électrooculogramme

FS : Fuseaux de sommeil

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MEG : Magnétoencéphalographie

OL : Onde lente

SL : Sommeil lent

SLP : Sommeil lent profond

SOL : Sommeil à ondes lentes

SP : Sommeil paradoxal

TEP : Tomographie par émission de positrons

List of abbreviations

In English

ANOVA: Analysis of variance

BMI: Body mass index

CI: Confidence interval

ECG: Electrocardiogram

EEG: Electroencephalogram

EMG: Electromyogram

EOG: Electrooculogram

fMRI: Functional magnetic resonance imaging

GCI: Global connectivity index

IQ: Intellectual quotient

M: Men

MEG: Magnetoencephalography

n.s.: Non-significant

NREM: Non-rapid-eye-movement

O: Older subjects

PAC: Phase-amplitude coupling

PLI: Phase lag index

PSG: Polysomnography

REM: Rapid-eye-movement

SD: Standard deviation

SS: Sleep spindles

SWS: Slow wave sleep

TACS: Transcranial alternating current stimulation

TDCS: Transcranial direct current stimulation

TMS: Transcranial magnetic stimulation

W: Women

Y: Young Subjects

*Toute ma vie, j'ai voulu participer aux Jeux olympiques.
Je n'y suis jamais arrivée.*

Mes Olympiques, les voici

*À mes parents
Roxanne et Michel,*

Et à mon chat

Remerciements

It takes a village.

J'arrive à la fin d'un processus qui a été grandement inspirant, imparfait, mal et heureux, et pour lequel chaque étape guidera mes actions futures. Les nombreuses personnes m'ayant appris, soutenue, aidée, accompagnée, élevée (...) pendant toutes ces années, méritent leur nom accroché à ce document final.

Je commencerai par souligner la contribution majeure de ma directrice de recherche, Julie Carrier, que j'ai admirée dès le début. Julie, ton sens de l'excellence et ton intelligence m'ont permis de grandement évoluer. J'ai appris de ton humilité et de ta force. Je suis reconnaissante de ton profond soutien et pour avoir cru en moi très tôt, et te remercie surtout de m'avoir laissée être moi-même. Jean-Marc, mon co-superviseur n'ayant jamais eu cette reconnaissance sur papier... Merci d'avoir rempli ce rôle en ne demandant jamais rien en retour. Tu as été le complément parfait, immensément généreux, patient et toujours présent. Julie et Jean-Marc, apprendre sous votre aile aura été un immense privilège. J'ajouterai un merci spécial à Nadia, pour ton avis précieux et ta créativité.

Merci à mes parents qui ont toujours couru à mes côtés, même dans les endroits inconnus. Vous êtes mon tremplin. Merci à ma mère pour son énergie, son optimisme, et pour m'avoir enseigné le respect des gens qu'on côtoie. Merci à mon père pour son sens de la réflexion, son intelligence et ses mots plein de sens dans les moments importants. À mes sœurs, je vous aime à l'infini. Jeanne, j'apprendrai continuellement de ta résilience et de ton éthique de travail. Merci pour tes appels « juste pour prendre des nouvelles » à des moments que tu savais clés, ta présence solide et subtile m'est précieuse. Mathilde, je te vois évoluer plus vite que tout le monde et tu me rends fière. Tu me fais apprendre, toi petite sœur, et je suis chanceuse d'avoir ton écoute, tes réflexions, ta générosité et ton sens des affaires. Tu es la raison pour laquelle je peux magasiner autant... MERCI. Antoine et Olivier, quelle chance vous avez, et quelle chance on a.

À Pierrot.

Les mots ne sauront traduire l'immense gratitude que je ressens de t'avoir dans ma vie. Merci pour ta patience infinie et ta douceur. C'est une chance de pouvoir me voir à travers tes yeux parce que j'ai l'air plus forte. Ta présence a solidifié tout autour. Nos projets sont ce qui me motive le plus, merci de m'aider à réaliser mes rêves.

Merci à mes amis :

À Camille pour avoir été du voyage depuis le tout début et pour être tout ce qui me manque. Ce fut un compliment sur un sac sacrément bien investi.

À Yann pour la musique. À Julie pour la bouffe. Mais surtout à nous quatre, parce que le tout est plus que la somme des parties.

À Geneviève et Gabriel pour les doubles dates trop cher au restaurant qui nous ont gâté l'âme.

À Catherine pour son irremplaçable sens de l'amitié (et pour les connaissances de la langue qui me permettent d'avoir l'air minutieuse en orthographe et en grammaire tout au long de ma thèse, merci Mme Catherine pour ta correction parcimonieuse sous court délai). Merci à mes amies du lac.

À Élise pour le modèle de productivité et la certitude que de croire en ce qu'on vaut c'est la seule option. À toutes les filles de synchro pour les niaiseries et les fous rires qui manquent cruellement à la vie d'adulte en dehors de ce groupe. À mes entraîneuses de nage synchronisée qui m'ont appris l'effort, le travail et le dépassement de soi.

Merci à mon Lou pour toutes ces années à m'accepter comme sœur, les conversations et ce précieux, précieux cadeau qu'est ma filleule. Merci Régine, Yves, Jean-François, Charlotte et Emma-Rose. À mes beaux-parents, Linda et Michel, pour leur grand cœur et leur accueil. Merci Francine, Jean-Guy, Amélia, Lexy et Émy.

À ma grande famille Bouchard, merci pour votre art de la sensibilité et les conversations philosophiques autour d'une toast après un party. Vous êtes la raison pour laquelle j'ai poursuivi des études en psychologie. Un merci spécial à Yvon, et une pensée pour mes grands-mamans, qui ont vécu une vie tellement différente de la mienne.

Merci à mes collègues devenus amis, Zoran pour l'entière de ton être et le réconfort que ta présence seule m'apporte, Jonathan pour Berlin et les références, Marjolaine, Nicolas, Thäina, Benjamin, Alexandre, Gaëlle, Elizabeth, Christina, et tous les autres avec qui j'ai eu la chance de travailler. À tout le personnel du centre de recherche que j'ai rencontré pendant ces années et qui ont donné de leur temps sans compter pour m'aider, Gaétan, Sonia, Dominique, Tyna, Sébastien, Jean, Carrie et tous les autres. Vous êtes des lumières sur la route de tous les étudiants qui ont le privilège de vous côtoyer. À ma cohorte pour le chemin qu'on a parcouru ensemble. Bref, merci à tous les collaborateurs sur les projets de recherche et les articles, vous démontrez que le travail d'équipe est la seule manière pour un individu d'atteindre l'excellence.

Je remercie les Instituts de Recherche en santé du Canada, les bourses d'études supérieures du Canada Vanier et les Fonds de Recherche du Québec en santé, ainsi que toutes les instances ayant fourni des bourses qui m'ont permis de remplir ces exigences en étant soutenue financièrement pendant toutes ces années. Votre contribution est tellement nécessaire, tellement appréciée. Merci tout spécialement au programme de bourse Vanier, qui m'a permis de m'élever à un autre niveau et m'a fourni une reconnaissance précieuse pour laquelle je serai éternellement reconnaissante.

Et finalement, au sommeil... ta conceptualisation m'a parfois vraiment fait chier, mais je te respecte et surtout te remercie.

CHAMPAGNE.

CHAPITRE I – Contexte théorique

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

De la recherche fondamentale à la recherche clinique, les découvertes et avancées dans l'étude scientifique du sommeil permettent d'apprécier l'étendue de son utilité et de ses bienfaits. Les études ont montré des implications spécifiques du sommeil et des rythmes circadiens dans une multitude de domaines et de fonctions telles la psychiatrie (Baglioni et al., 2016; Goerke, Müller, & Cohrs, 2017; Kamath, Viridi, & Winokur, 2015; Steiger & Pawlowski, 2019; Takaesu, 2018), l'immunologie (Besedovsky, Lange, & Haack, 2019; Zhuang, Rambhatla, Lai, & McKeating, 2017), la métabolisation des déchets du système nerveux central (Hladky & Barrant, 2017; Mendelsohn & Larrick, 2013; Xie et al., 2013), la gestion des émotions (Ben Simon & Walker, 2018; Palmer & Alfano, 2017), la créativité (Barrett, 2017; Lewis, Knoblich, & Poe, 2018; Wagner, Gais, Haider, Verleger, & Born, 2004), la consolidation de la mémoire (Born & Wilhelm, 2012; Sutherland & McNaughton, 2000), les habiletés motrices (Barakat et al., 2011; Boutin et al., 2018; Fogel et al., 2017) et les fonctions cognitives à l'éveil (Ellenbogen, Hu, Payne, Titone, & Walker, 2007; Fattinger et al., 2017). Le sommeil se modifie également tout au long de la vie adulte et ses changements peuvent avoir des conséquences fonctionnelles importantes au cours du vieillissement (Pace-Schott & Spencer, 2011; Schmidt, Peigneux, & Cajochen, 2012; Stone & Xiao, 2018).

Parmi les découvertes des dernières années, le sommeil des personnes âgées fournit des marqueurs sensibles de neurodégénérescence (Carnicelli et al., 2019; Horvath, 2018; Pillai & Leverenz, 2017; Suh et al., 2018) et peut ainsi prédire la démence plusieurs années avant les manifestations cliniques de la maladie (Baril et al., 2018; Latreille et al., 2016; M. Li, Wang, Liu, & Zhan, 2018; Mander, Winer, Jagust, & Walker, 2016; Musiek & Holtzman, 2017; Rodrigues Brazete et al., 2016). Certains processus en sommeil peuvent également être potentialisés via

l'optogénétique chez l'animal ainsi que par différentes stimulations auditives, magnétiques et électriques chez l'humain. Ce type de stimulations en sommeil peut avoir un impact sur la consolidation mnésique au cours du sommeil chez les jeunes adultes (Ketz, Jones, Bryant, Clark, & Pilly, 2018; Marshall, Molle, Hallschmid, & Born, 2004; Ngo, Martinetz, Born, & Mölle, 2013) et les adultes âgés (Ladenbauer et al., 2016; Papalambros et al., 2017; Paßmann et al., 2016).

Malgré que le cerveau soit un centre de communication majeur, la recherche en sommeil s'est principalement attardée à des mesures statiques du sommeil. En effet, un travail important a été effectué pour identifier les changements de sommeil au cours de la vie, mais étonnamment, nous ne connaissons toujours pas l'impact du vieillissement sur la connectivité fonctionnelle du cerveau pendant le sommeil. L'étude des connexions cérébrales et de ses réseaux est donc une manière novatrice et dynamique de caractériser le sommeil des personnes âgées. Non seulement ces informations peuvent documenter la profondeur du sommeil et l'interaction entre les différents états de conscience, mais la manière dont le cerveau communique nous renseigne également sur l'interaction entre les régions impliquées dans la plasticité. La connectivité fonctionnelle nous permet d'analyser sous un nouvel angle les conséquences des changements du sommeil dans le vieillissement et d'innover en termes d'élaboration de traitements. Cette connectivité peut être analysée à différentes échelles de temps ainsi qu'à l'intérieur d'oscillations cérébrales spécifiques, à l'aide d'une pluralité de techniques. Cette thèse se consacre à l'étude de la dynamique de cette connectivité et des oscillations cérébrales en sommeil dans le vieillissement normal, à trois différents niveaux. Le premier volet de la thèse se consacre à l'étude de la connectivité cérébrale fonctionnelle à travers la nuit, en plus d'étudier la relation de ces patrons de connectivité en lien avec la cognition dans le vieillissement. Le deuxième volet explore la connectivité au cours des ondes lentes, des fuseaux de sommeil et de leur couplage au cours du vieillissement. Le troisième

et dernier volet de la thèse tente de modifier expérimentalement les fuseaux de sommeil et la connectivité fonctionnelle du cerveau chez une population âgée.

2. LE SOMMEIL

L'organisation du sommeil est généralement étudiée de manière objective à l'aide de l'enregistrement électroencéphalographique (EEG). Précisément, cette technique permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau et mesure la sommation des potentiels postsynaptiques inhibiteurs et excitateurs d'un grand nombre de neurones. Afin que le tracé EEG soit visible et puisse être interprété, cette sommation doit être amplifiée. Une technique pour quantifier l'activité EEG est l'analyse spectrale. Celle-ci permet de décomposer le signal en fréquences par une transformation rapide de Fourier et de calculer la puissance spectrale de ces fréquences. En sommeil, les fréquences classiques incluent le delta (0.16 – 4 Hz), le thêta (4 – 8 Hz), l'alpha (8 – 13 Hz) et le bêta (13 – 32 Hz). Ces fréquences peuvent être davantage décomposées au besoin et d'autres catégories, comme le Sigma (12 – 14 Hz) sont aussi utilisées selon la question de recherche. De manière complémentaire, l'électroencéphalographie (EEG), combiné à l'enregistrement d'autres variables physiologiques via l'électrocardiogramme (ECG; rythme cardiaque), l'électromyogramme (EMG; activité musculaire) et l'électrooculogramme (EOG; mouvement des yeux) pendant le sommeil constituent ce qu'on appelle la polysomnographie. Cette technique est utilisée afin d'identifier les stades de sommeil, étudier le fonctionnement du cerveau et les mécanismes physiologiques sous-jacents, en plus d'être un outil précieux dans le diagnostic des troubles de sommeil.

Le sommeil lent et le sommeil paradoxal constituent donc deux phases bien distinctes du sommeil et caractérisent même deux niveaux de conscience. La descente du sommeil lent léger au sommeil lent profond est associée à une augmentation des seuils d'éveil (Carskadon & Dement,

2017) et à une diminution de la réponse du cerveau aux stimuli externes (K. Campbell, Bell, & Bastien, 1992). Le sommeil lent est représenté par différents degrés de synchronisation neuronale corticale des neurones thalamo-corticaux progressant d'une basse synchronisation dans les stades de sommeil léger (stades N1 et N2) vers une forte synchronisation lors des stades de sommeil plus profond (stade N3; sommeil lent profond; sommeil à ondes lentes). Le stade N1 englobe l'endormissement et le sommeil très léger. Il est surtout caractérisé par un ralentissement progressif de l'EEG, passant d'un rythme alpha/beta (8 à 12Hz et 12 à 32Hz respectivement) à l'éveil vers des rythmes thêta (4 à 8 Hz). Ce stade est accompagné de roulement des yeux ainsi que d'une légère diminution du tonus musculaire. Le stade N2 montre un EEG plus synchronisé que celui du stade N1 et est caractérisé par l'apparition des fuseaux de sommeil (FS; train d'ondes de 12 à 15 Hz d'une durée variant entre 0.5 et 2 sec) et des complexes K (onde biphasiques négatives-positives de grande amplitude). Le stade N3 constitue celui ayant la synchronisation neuronale la plus forte (Steriade, 2006). C'est dans ce stade que nous retrouvons les ondes lentes (OL; <4Hz et >75 μ V). Lors du sommeil paradoxal, une désynchronisation corticale massive s'effectue et l'EEG devient rapide et de petite amplitude, ressemblant à celui observé lors de l'éveil et du stade N1. Ce stade est accompagné d'une atonie musculaire et de mouvements rapides et saccadés au niveau des yeux.

On retrouve au cours d'une nuit plusieurs cycles de sommeil qui se succèdent, chacun formé d'une période de sommeil lent suivie d'une période de sommeil paradoxal. À moins de troubles de sommeil spécifiques, chaque cycle débute par les stades de sommeil lent, du plus léger au plus profond (N1-N2-N3), pour éventuellement s'alléger et terminer un cycle par une période de sommeil paradoxal. Une nuit complète contient généralement entre quatre et cinq cycles de sommeil, dont la proportion de chaque stade change au cours de la nuit. En effet, le sommeil lent

profond est retrouvé en plus grande quantité dans les premiers cycles, au début de la nuit, tandis que le sommeil paradoxal est retrouvé en plus grande quantité dans les derniers cycles, vers la fin de la nuit.

2.1 Le sommeil lent

2.1.1 Ondes lentes et oscillations lentes

Le sommeil lent chez l'humain est défini essentiellement par les ondes lentes de basse fréquence et de haute amplitude ainsi que par les FS. Au plan cellulaire, les OL représentent le plus haut degré de synchronisation neuronale. Elles sont caractérisées par une phase d'hyperpolarisation du potentiel membranaire, associée au silence des neurones corticaux (phase négative; période OFF) et par une phase de dépolarisation associée à l'intense décharge neuronale (phase positive; période ON) (Contreras & Steriade, 1995; Cserecsa et al., 2010; Steriade, 2006; Timofeev, Grenier, & Steriade, 2001). La littérature sur les ondes lentes utilise un vocabulaire particulièrement précis qui peut sembler se recouper. Par exemple, plusieurs articles font la distinction entre les *ondes lentes* (*delta waves*; 0.16-4Hz) et les *oscillations lentes* (*slow oscillations*; <1Hz) (Achermann & Borbély, 1997; Mölle, Marshall, Gais, & Born, 2002; Muehlroth et al., 2019). Cette distinction sera abordée plus en profondeur à la fin de cette section, mais cette thèse distinguera effectivement le terme « onde lente; OL » de celui « oscillation lente ». En lien avec ce marqueur, d'autres études décrivent leurs résultats en termes d'activité à ondes lentes (AOL: puissance spectrale entre 0.5-4.5Hz). Le terme sommeil à ondes lentes (SOL) désigne toutefois un stade de sommeil, plutôt que l'onde lente elle-même.

Les OL sont généralement détectées automatiquement avec l'utilisation de critères spécifiques d'amplitude (amplitude pic-à-pic > 75 μ V ; amplitude du pic négatif <-40 μ V) et de

durée (durée de la composante positive < 1000 millisecondes; durée de la composante négative entre 125 et 1500 millisecondes) (Carrier et al., 2011). Il est par la suite possible d'analyser les ondes lentes (et les oscillations lentes) selon différentes caractéristiques telles leur amplitude (μV), leur pente entre l'hyperpolarisation et la dépolarisation ($\mu\text{V/s}$), leur fréquence (Hz), leur densité (nb/min) et la puissance de leur bande de fréquence associée (delta). L'amplitude de l'OL pourrait représenter le nombre de neurones impliqués dans l'oscillation (Nir et al., 2011) tandis que la pente représenterait la force de la synchronisation neuronale pendant la transition entre les phases d'hyperpolarisation et de dépolarisation (Esser, Hill, & Tononi, 2007).

L'origine des OL serait corticale et celles-ci prendraient forme plus précisément dans le cortex préfrontal et orbito-frontale (Marcello Massimini, 2004). L'aspect local de leur modulation intrinsèque est mis en évidence via différents protocoles de recherche (Halász, Bódizs, Parrino, & Terzano, 2014; Nir et al., 2011). La prolongation de l'éveil peut par exemple augmenter l'AOL de façon plus importante dans les régions frontales du cerveau comparativement aux régions plus postérieures (Cajochen, Foy, & Dijk, 1999; Finelli, Borbély, & Achermann, 2001; Murphy et al., 2009). De plus, les OL peuvent être modulées selon la représentation corticale et suite à différents types de tâches sensorielles et cognitives (Halász et al., 2014). De fait, il a été démontré chez le rat qu'une immobilisation d'un membre cause une réduction locale de la puissance spectrale en delta dans la région du cerveau responsable de cette activité (Vyazovskiy, Borbély, & Tobler, 2000). Des résultats concordants sont disponibles chez l'humain, chez qui la stimulation sensorielle répétitive d'une main pendant l'éveil cause une augmentation de la puissance spectrale en delta dans le cortex somato-sensoriel de l'hémisphère controlatéral (Kattler, Dijk, & Borbély, 1994). Malgré cet aspect local, les OL se propagent de manière cortico-corticale et peuvent se

synchroniser à travers différentes régions du cerveau (Crunelli, David, Lőrincz, & Hughes, 2015; Marcello Massimini, 2004; Nir et al., 2011).

La distinction physiologique entre OL et oscillation lente est encore floue. Des études signalent que la définition spectrale entre celles-ci n'est pas soutenue d'un rationnel physiologique assez solide et que la limite supérieure de 1Hz quant à l'oscillation lente est plutôt arbitraire (Bersagliere & Achermann, 2010). Pourtant, plusieurs résultats appuient l'idée que ces deux évènements pourraient être complémentaires, tant au niveau physiologique que fonctionnel. Par exemple, comparativement aux OL, les oscillations lentes réagissent seulement partiellement à la pression homéostatique (Achermann & Borbély, 1997; Campbell, Higgins, Darchia, & Feinberg, 2006) et pourraient être régulées par différents mécanismes au niveau moléculaire (I. G. Campbell et al., 2006; Lee, Kim, & Shin, 2004). Les oscillations lentes peuvent d'ailleurs se produire en l'absence du thalamus (M. Steriade, Contreras, Curro Dossi, & Nunez, 1993).

2.1.2 Fuseaux de sommeil

Les FS perçus à l'EEG sont générés via les neurones GABAergiques du noyau réticulaire thalamique inhibant de façon cyclique les neurones thalamo-corticaux. Entre les phases d'inhibition, ces neurones montrent des rebonds d'activité, ce qui entraîne les populations corticales à produire des oscillations correspondant aux FS (De Gennaro & Ferrara, 2003; M. Steriade, 2006). Différentes méthodes sont utilisées afin d'identifier les FS sur un tracé EEG et nous permettre d'en étudier scientifiquement leurs caractéristiques. Bien que la cotation visuelle par des experts en polysomnographie selon des critères standardisés ait longtemps été priorisée, les détecteurs automatiques sont maintenant les plus utilisés et nous permettent de calculer la densité des FS (nombre/minute), leur amplitude (μV), leur fréquence (Hz) ainsi que leur durée (secondes).

La modulation des FS au cours de la nuit pourrait être en lien avec la modulation homéostatique des OL, puisqu'on observe pendant le sommeil une relation inverse dans leur intensité d'apparition (Dijk, Hayes, & Czeisler, 1993). La fréquence des FS est modulée par leur topographie (De Gennaro & Ferrara, 2003). Bien que plusieurs études distinguent les FS lents des FS rapides, des études combinant l'EEG et la magnétoencéphalographie (MEG) ont permis de remettre en doute cette dichotomie. Elles itèrent que les FS subiraient une évolution spatio-temporelle et que les différentes fréquences feraient partie du même phénomène (Dehghani, Cash, & Halgren, 2011; Zerouali et al., 2014). Selon cette hypothèse, un FS commencerait à une fréquence plus rapide et celle-ci diminuerait vers la fin de l'évènement. Les experts ont remarqué que les FS varient substantiellement de manière interindividuelle, mais très peu de manière intraindividuelle, peu importe l'âge, et pourraient donc être le reflet de traits génétiques (Adamczyk, Genzel, Dresler, Steiger, & Friess, 2015; Cox, Schapiro, Manoach, & Stickgold, 2017; T Eggert et al., 2015).

2.1.3 Le couplage des oscillations

La coalescence des rythmes cérébraux en sommeil est particulièrement intéressante puisqu'elle nous informe sur les interactions neuronales (Steriade, 2006). Par exemple, les FS et les oscillations lentes (<1Hz) peuvent apparaître de manière simultanée, témoignant d'un mélange des systèmes corticothalamiques (Steriade, 2006). Ce couplage entre les oscillations a tout d'abord été décrit chez l'animal (Contreras & Steriade, 1995; Steriade, Nunez, & Amzica, 1993), puis chez l'humain (Mölle et al., 2002). Bien que les FS apparaissent majoritairement pendant la phase de dépolarisation (période ON) de l'oscillation lente (Achermann & Borbély, 1997; Klinzing, Mölle, et al., 2016; Mölle et al., 2002; Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade, Nunez, et al., 1993), leur fréquence pourrait jouer un rôle dans leur moment d'apparition. En effet, les FS plus rapides

seraient liés de manière plus robuste à la phase de dépolarisation de l'oscillation lente tandis que les FS plus lents apparaîtraient plus tard dans la phase de dépolarisation, à la transition avec l'hyperpolarisation (Andrillon et al., 2011) ou même directement pendant l'hyperpolarisation (Mölle, Bergmann, Marshall, & Born, 2011). Toutefois, si nous prenons en considération que ces différences de fréquence font partie du même FS, l'apparition des FS sur une oscillation lente se ferait donc principalement pendant sa phase de dépolarisation. Bien que peu d'études abordent cet aspect, il semblerait que le couplage entre les oscillations lentes et les FS puisse avoir lieu autant dans le stade N2 que dans le stade N3 (sommeil lent profond) de sommeil (Mölle et al., 2002). Ce couplage pourrait non seulement être le reflet d'activations spécifiques et de l'activité fonctionnelle lors de la période d'éveil précédant la période de sommeil, mais pourrait aussi refléter des processus de consolidation mnésique distincts des autres marqueurs seuls (Yordanova, Kirov, Verleger, & Kolev, 2017). Il peut d'ailleurs être altéré dans les populations souffrant de troubles psychiatriques accompagnés de troubles cognitifs (Bartsch et al., 2019). Le lien entre le couplage des OL et des FS et la consolidation de la mémoire en sommeil sera d'ailleurs abordé plus en profondeur dans la section *Sommeil, Cognition et Vieillesse*.

2.2 Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal diffère du sommeil lent léger et du sommeil lent profond quant à sa dynamique et sa désynchronisation neuronale, son activité oculaire rapide et l'atonie musculaire qui l'accompagnent (Aserinsky & Kleitman, 1953; Chow et al., 2013; Spoormaker, Czigic, Maquet, & Jäncke, 2011). À l'analyse spectrale, celui-ci est caractérisé par une puissance significative en theta (4 – 8 Hz) (Scammell, Arrigoni, & Lipton, 2017). Le sommeil paradoxal est associé aux rêves les plus articulés et vivides qui mimiquent les expériences sensorielles de l'éveil.

3. SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT

Le sommeil se transforme tout au long de la vie. Par exemple, le sommeil des personnes âgées est plus fragmenté (Dijk, Duffy, & Czeisler, 2001; Klerman, Davis, Duffy, Dijk, & Kronauer, 2004) et généralement de plus courte durée. La succession et la composition des cycles de sommeil des personnes âgées seraient toutefois intactes (Gigli et al., 1996). Le vieillissement est également accompagné d'une diminution du temps passé en sommeil lent profond et une augmentation de la proportion du temps passé dans les stades de sommeil plus légers (Mander, Winer, & Walker, 2017).

Le vieillissement apporte des changements considérables au niveau du sommeil lent. Entre 20 et 60 ans, le sommeil à OL diminue substantiellement tandis que les stades plus légers du sommeil lent s'accroissent (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Mander, Winer, & Walker, 2017). Conjointement, il y a une réduction de l'AOL et de la puissance spectrale en sigma particulièrement entre 13 et 14 Hz (Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Darchia, Campbell, Tan, & Feinberg, 2007). Globalement, comparées aux jeunes adultes, les personnes plus âgées montrent non seulement une densité (nombre par minute de sommeil) plus faible d'OL, mais également une réduction de leur amplitude (Carrier et al., 2011). Ces effets sont plus proéminents dans les régions préfrontales et frontales du cerveau. Ces travaux ont également montré une diminution de la pente ($\mu\text{V}/\text{sec}$) des OL ainsi que des durées positives et négatives plus longues. Ces derniers résultats suggèrent que, chez les jeunes, les neurones corticaux entrent de façon plus synchrone dans les phases d'hyperpolarisation et de dépolarisation, alors que ce processus prendrait plus de temps chez les personnes plus âgées.

Des changements au niveau des FS sont aussi observés dans le vieillissement. Par exemple, il y aurait une diminution de la densité, de l'amplitude et de la durée des FS avec l'âge (Martin et

al., 2013). Les changements concernant la densité et l'amplitude sont plus importants dans les régions antérieures du cerveau (e.g. dérivation frontale) que dans les régions plus postérieures (e.g. dérivation occipitale) tandis que la diminution de la durée est observée de manière maximale dans les dérivations postérieures du cerveau (Martin et al., 2013). Par rapport au processus de couplage des OL et des FS au cours du vieillissement, les FS des personnes âgées auraient tendance à arriver plus tôt sur l'oscillation comparativement aux jeunes adultes (Helfrich et al., 2018).

Les changements du sommeil paradoxal seraient plus subtils, mais on observerait une diminution de la puissance spectrale absolue de l'EEG pour les fréquences plus basses que 10 Hz (Landolt & Borbely, 2001). Dans une étude réalisée chez 211 femmes adultes (22-71 ans), les femmes plus âgées présentaient une diminution du temps passé en sommeil paradoxal (Schwarz et al., 2017), tandis qu'une étude de plus de 2000 participants âgés en bonne santé a souligné la diminution de la fréquence delta à l'intérieur de ce stade (Luca et al., 2015).

4. ANALYSES DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE À L'ÉTAT DE SOMMEIL

Le cerveau fonctionne largement via l'interaction de réseaux neuronaux. L'étude des patrons de communication entre les différentes régions cérébrales nous informe ainsi sur le bénéfice de l'intégration fonctionnelle d'une activité distribuée. L'étude de cette activité est toutefois complexe, car celle-ci s'opère à différentes échelles de temps et soutient un grand nombre de fonctions se déroulant en parallèle. La connectivité fonctionnelle est un terme plutôt large désignant une mesure de la relation temporelle associant les régions cérébrales spatialement proches ou éloignées. Concrètement, elle permet l'étude des interactions fonctionnelles cérébrales et s'estime au moyen de différentes techniques quantitatives basées sur la théorie des graphes et différents modèles mathématiques (Bullmore & Sporns, 2009).

En sommeil, l'étude de la connectivité fonctionnelle est complémentaire à l'analyse spectrale. En effet, l'analyse spectrale décrit essentiellement l'activité oscillatoire neuronale de régions qui se synchronisent localement, sans prendre en considération l'interaction de ces régions. Au niveau conceptuel, la comparaison de la connectivité du cerveau dans différents stades de sommeil et au cours de la nuit nous permet de tracer un portrait global et dynamique des interactions neuronales à travers l'architecture du sommeil. La connectivité peut également être définie à une plus petite échelle de temps, comme celle d'évènements transitoires du signal EEG, tels que les OL et les FS, mais très peu d'études ont réalisé de telles analyses chez l'humain et à travers le vieillissement normal.

Il existe un grand nombre d'approches méthodologiques pour évaluer la connectivité fonctionnelle cérébrale, dont l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la Tomographie par Émission de Positrons (TEP), la magnétoencéphalographie (MEG) et l'EEG. Bien que ces techniques puissent sembler hétérogènes, elles démontrent malgré tout une certaine convergence dans leur analyse de la connectivité fonctionnelle (Bullmore & Sporns, 2009). L'IRMf nous informe par exemple sur le métabolisme des populations neuronales actives dans les différentes régions cérébrales à travers le temps et via la détection du signal BOLD (Blood Oxygen Level-Dependant). Cette technique permet d'observer l'activité neuronale de manière indirecte pendant une tâche cognitive, un éveil calme ou encore le sommeil. Une panoplie d'approches statistiques peuvent par la suite être utilisées pour définir la dynamique des réseaux et ainsi la connectivité fonctionnelle basée sur les corrélations du signal préalablement enregistré (pour une revue de littérature sur le sujet, voir Duyn (2012)).

En EEG, différentes métriques de cohérence, de couplage et de synchronie permettent d'analyser les fluctuations conjointes des signaux provenant de deux capteurs. Certaines métriques

sont plus intéressantes que d'autres, car elles s'affranchissent des couplages pouvant être liés à la conduction de volume entre les électrodes EEG (Nunez et al., 1997). Parmi celles-ci, deux approches sont possibles : la cohérence imaginaire et l'index de délai de phase (*Phase Lag Index*; PLI). La cohérence imaginaire a été utilisée dans la première et la troisième étude, tandis que l'index de délai de phase a été utilisé dans la deuxième étude de cette thèse. La cohérence imaginaire est une mesure du couplage des modes spectraux, dans une bande spectrale donnée, avec un délai constant (Marzetti, Nolte, Perrucci, Romani, & Del Gratta, 2007; Nolte et al., 2004). Par une normalisation appropriée, cette mesure de couplage ne dépend pas de la puissance spectrale des électrodes concernées. Le « Phase Lag Index » (PLI), est une autre mesure permettant de quantifier la connectivité à travers uniquement la synchronisation de phase entre deux signaux exprimés dans une bande spectrale commune. Plus spécifiquement, cette métrique est reliée à l'asymétrie de la distribution de la différence de phase entre ces deux signaux (Stam, Nolte, & Daffertshofer, 2007). Ici aussi, la définition permet de ne pas tenir compte de la connectivité due à une synchronisation à délai nul en pénalisant les contributions qui ont un déphasage égal à zéro.

4.1 Description de la connectivité fonctionnelle en sommeil lent

La connectivité fonctionnelle cérébrale est modulée avec l'état de vigilance. À partir d'une connectivité globale impliquant plusieurs régions plus ou moins distantes priorisées à l'éveil ou lors des tâches cognitives, les régions du cerveau se déconnectent généralement au cours de la descente en sommeil (Jobst et al., 2017). La diminution des connexions cortico-corticales entre les régions distantes du cerveau ferait place à une augmentation de la connectivité locale (Andrade et al., 2011; Massimini et al., 2005; Sämann et al., 2011; Spoormaker et al., 2011; Tagliazucchi et al., 2013). Dans les modèles animaux, cette diminution de connectivité a également été observée au niveau cellulaire en mesurant la coordination entre les fluctuations de la vitesse de décharge

neuronale de différentes régions du cerveau (Olcese et al., 2016). En effet, la descente vers le sommeil impliquait, à l'échelle neuronale, une diminution de la connectivité entre les différentes régions distales, mais une augmentation de la connectivité au sein d'une même région (Olcese et al., 2016). Les changements spécifiques dans la connectivité de l'éveil et du sommeil, dont la diminution de connectivité au niveau cortical, pourraient refléter la perte de conscience (Liu, Bartsch, Lin, Mantegna, & Ivanov, 2015; Tononi, 2004).

Des changements de connectivité fonctionnelle peuvent également être décrits à l'intérieur du sommeil lent. Ainsi, la descente du sommeil lent léger au sommeil lent profond est associée au désengagement du réseau de contrôle exécutif mesuré par IRMf (Larson-Prior et al., 2009; Wu et al., 2012). Chez l'être humain, l'utilisation de la TMS conjointement à l'EEG haute densité a pu montrer qu'une stimulation évoquée (par la TMS) se propage dans tout le cerveau pendant le sommeil lent léger, mais reste à l'intérieur de régions spécifiques lors du sommeil lent profond (Massimini et al., 2005). À l'aide d'un modèle à grande échelle du système thalamo-cortical incorporant les principes de bases de l'architecture thalamo-corticale, la physiologie synaptique et cellulaire, ainsi que l'influence de neuromodulateurs excitateurs variés, une autre étude a reproduit de manière in-vivo cette diminution de connectivité pendant le sommeil lent profond (Esser, Hill, & Tononi, 2009).

Pendant le sommeil, des liens privilégiés entre des régions, tels que celui entre le thalamus et le cortex lors d'un fuseau de sommeil, ont été identifiés comme étant nécessaires à des processus de plasticité cérébrale (Durkin et al., 2017; Steriade, 1999, 2003). L'étude de la connectivité associée à des marqueurs spécifiques du sommeil permet de caractériser ces communications afin de mieux comprendre leur lien avec les processus de plasticité. Dans une étude d'IRMf, Andrade et al. (2011) démontre que non seulement le stade N2 est le moment de la nuit où la connectivité

entre la formation hippocampique et les régions corticales est la plus forte comparativement au sommeil lent profond et à l'éveil, mais que cette connectivité serait associée aux FS précisément. Ce patron de connectivité suggère que le stade N2 et ainsi les FS seraient utiles pour un possible transfert global d'informations (Andrade et al., 2011). La connectivité fonctionnelle à l'échelle des OL n'a pas été analysée chez l'humain.

4.2 Description de la connectivité fonctionnelle en sommeil paradoxal

Les bases de la connectivité en sommeil paradoxal sont moins claires que celles du sommeil lent. En effet, l'étude du sommeil paradoxal dans l'IRM est généralement très laborieuse puisque celui-ci apparaît à la fin d'un cycle de sommeil et demande de passer un temps considérable dans le scanner. La quantité d'informations disponibles concernant la connectivité fonctionnelle à l'intérieur de ce stade de sommeil est donc assez limitée. Selon certaines études, en termes de connectivité, le sommeil paradoxal semble être un intermédiaire entre l'éveil et le sommeil lent. Des études utilisant la TEP ont démontré une désactivation du cortex préfrontal dorsolatéral lors du sommeil paradoxal comparativement à l'éveil (Braun et al., 1997; Maquet et al., 1996). L'utilisation de la TMS afin d'évaluer la propagation de la réponse évoquée à une stimulation dans le cerveau pendant le premier épisode de sommeil paradoxal de la nuit a démontré que celui-ci avait des patrons de réponses à la stimulation plus répandus que dans le sommeil lent, mais plus localisés qu'en état d'éveil (Massimini et al., 2010). L'utilisation d'une technique appelée la synchronisation globale des champs (« global field synchronisation » en anglais) chez huit hommes adultes a permis d'observer que le sommeil paradoxal aurait une plus grande synchronie globale que le sommeil lent (Achermann, Rusterholz, Dürr, König, & Tarokh, 2016). Cette technique est une mesure de synchronie de phase à travers toutes les dérivations EEG et est donc, en ce sens, différente des techniques dites de « cohérence », qui évaluent la synchronisation entre deux

électrodes en tenant compte de leur couplage spectral. Toutefois, en excluant les femmes, cette étude du sommeil paradoxal reste partielle. Une autre étude utilisant une mesure de stabilité des délais (« time delay stability » en anglais), qui revient à quantifier la coordination des ondes cérébrales, arrive à la conclusion que le sommeil paradoxal ainsi que le sommeil lent profond sont les deux états dans lesquels le cerveau est le moins globalement connecté, tandis que le cerveau serait très globalement connecté à l'éveil et en sommeil lent léger (Liu et al., 2015).

4.3 Changements de connectivité du cerveau en sommeil dans le vieillissement

Nous savons qu'à l'éveil, l'efficacité des réseaux de connectivité mesurés par IRMf et impliqués dans les fonctions cognitives de haut niveau diminue dans la population âgée, tandis que ceux impliqués dans les fonctions de base resteraient intacts (Geerligs, Renken, Saliassi, Maurits, & Lorist, 2015). Dans une étude récente, Ujma, Konrad, et al. (2019) ont utilisé l'indice de retard de phase pondéré (*weighted phase-lag-index*; WPLI) afin de mesurer la connectivité fonctionnelle EEG d'un groupe de 172 individus âgés entre 17 et 69 ans. Le WPLI est une mesure de synchronisation de phase défini comme étant l'avance ou le retard de phase pondéré par la magnitude de la partie imaginaire du spectre, basé sur une transformation de Fourier (Vinck, Oostenveld, Van Wingerden, Battaglia, & Pennartz, 2011). Les chercheurs de cette étude ont observé une augmentation de la connectivité fonctionnelle avec l'âge dans des bandes de fréquence thêta (4.25 – 5.5 Hz) et beta (26.75 – 40 Hz), tant en sommeil lent qu'en sommeil paradoxal, ainsi que d'une diminution de la connectivité dans la bande de fréquence sigma (10.25 – 14.75 Hz), indistinctement des stades et des cycles de sommeil. En somme, peu de données probantes sont disponibles lorsqu'on s'intéresse aux changements de connectivité fonctionnelle du cerveau en sommeil pendant le vieillissement. Pourtant, l'étude de ces changements au cours du vieillissement

pourrait donner lieu à une panoplie d'interventions justifiées par les déficits ou l'exacerbation de la connectivité en sommeil dans la population âgée. Il est par conséquent primordial d'étendre les connaissances sur ce sujet.

5. SOMMEIL ET COGNITION

5.1 Lien entre les oscillations en sommeil lent et la cognition

Le rôle du sommeil dans la plasticité cérébrale (Fogel et al., 2012; Rosanova & Ulrich, 2005; Timofeev et al., 2002), la consolidation de la mémoire déclarative (Binder et al., 2012; Ekstrand, 1967; Koulack, 1997; Weber, Wang, Born, & Inostroza, 2014) (Gais et al., 2007) et la consolidation de la mémoire procédurale (Diekelmann, Wilhelm, & Born, 2009) est bien documenté dans la littérature, autant chez l'animal que chez l'humain.

Pendant le sommeil, l'état du cerveau permettrait le transfert du nouveau matériel en mémoire préalablement stocké dans la région CA3 de l'hippocampe vers le néocortex où il intégrerait par la suite la mémoire à long terme (Sutherland & McNaughton, 2000). Au niveau physiologique, une hypothèse soulève qu'une réactivation répétée des réseaux neuronaux (principalement de l'hippocampique au cortex), préalablement impliqués dans l'encodage de la mémoire déclarative aurait lieu pendant le sommeil lent (Born & Wilhelm, 2012). Chez l'animal, les traces des expériences récentes de l'éveil seraient réactivées au niveau de l'hippocampe et du néocortex et les représentations au niveau de ces deux circuits réfèreraient à la même expérience (Kudrimoti, Barnes, & McNaughton, 1999; Nádasdy, Hirase, Czurkó, Csicsvari, & Buzsáki, 1999; Qin, Mcnaughton, Skaggs, & Barnes, 1997). Chez l'humain, on démontre l'implication du sommeil lent dans la stabilisation et la reconsolidation de la réactivation des traces mnésiques (Klinzing, Rasch, Born, & Diekelmann, 2016; Moyano, Diekelmann, Pedreira, & Forcato, 2019). La présence

d'une même odeur pendant une tâche d'encodage en mémoire déclarative et à nouveau pendant le sommeil lent permet d'ailleurs d'augmenter la performance en mémoire grâce à la réactivation (Rasch, Buchel, Gais, & Born, 2007; Tamminen & Mebude, 2019). D'autres hypothèses statuent que le sommeil lent aurait pour fonction la réduction de liens synaptiques afin de supprimer les traces mnésiques superflues (Tononi & Cirelli, 2016), tandis que le sommeil paradoxal viendrait par la suite renforcer les traces mnésiques restantes (Mavanji & Datta, 2003).

Plusieurs études suggèrent le lien étroit entre les FS, les OL, et la consolidation de la mémoire déclarative et procédurale (Boutin et al., 2018; Clemens, Fabó, & Halász, 2006; Diekelmann & Born, 2010; S. Fogel et al., 2017, 2012; Gais & Born, 2004; Miyamoto, Hirai, & Murayama, 2017; Moyano et al., 2019; Plihal & Born, 1997; Poe, Walsh, & Bjorness, 2010; Schabus et al., 2004; Tamminen, Payne, Stickgold, Wamsley, & Gaskell, 2010). Un apprentissage en mémoire déclarative avant le sommeil augmente les OL et les FS dans l'épisode de sommeil subséquent (Born & Wilhelm, 2012; Gais et al., 2007; Mölle, Eschenko, Gais, Sara, & Born, 2009; Schabus et al., 2004) et cette augmentation est corrélée avec l'amélioration de la performance à la tâche de mémoire (Gais, Mölle, Helms, & Born, 2002; Wilhelm et al., 2011). L'activité créée par les FS représente les conditions idéales pour une entrée massive de Ca^{2+} qui dépolarise les dendrites des neurones corticaux, un évènement lié à la plasticité synaptique et la potentialisation à long terme (Sejnowski & Destexhe, 2000). Les FS corrèlent également dans le temps avec les ondes à haute fréquence observées dans l'hippocampe, ce qui pourrait refléter le dialogue entre l'hippocampe et le néocortex impliqué au niveau de la consolidation de la mémoire déclarative (Siapas & Wilson, 1998).

Plusieurs études suggèrent également que le couplage entre les FS et les OL jouerait un rôle dans la consolidation de la mémoire (Cox, Hofman, & Talamini, 2012; Mikutta et al., 2019; Mölle

et al., 2011). Des tâches de mémoire déclarative, ainsi que des stimulations cérébrales inférieures à 4 Hz pendant le sommeil peuvent augmenter le couplage entre ces oscillations (Mölle et al., 2011; Ruch et al., 2012) tandis que la suppression du couplage peut avoir un impact négatif sur la consolidation mnésique (Latchoumane, Ngo, Born, & Shin, 2017). La modulation du couplage peut aussi être asymétrique et liée aux régions du cerveau impliquées dans une tâche d'apprentissage (Yordanova et al., 2017).

5.2 La consolidation de la mémoire au cours du sommeil chez les personnes âgées

Les variations de sommeil répertoriées chez la population âgée pourraient avoir un impact fonctionnel significatif (Gui et al., 2017). Les études n'arrivent toutefois pas aux toujours mêmes résultats et l'impact différentiel du sommeil dans la consolidation de la mémoire déclarative et procédurale selon l'âge est encore débattu (Mary, Schreiner, & Peigneux, 2013; Wilson, Baran, Pace-Schott, Ivry, & Spencer, 2012). Plusieurs études montrent un bénéfice réduit du sommeil dans la consolidation de la mémoire déclarative (Backhaus et al., 2007; Baran, Mantua, & Spencer, 2016; Cherdieu, Reynaud, Uhlrich, Versace, & Mazza, 2014; Mander et al., 2013; Scullin, 2013) et procédurale (Bottary, Sonni, Wright, & Spencer, 2016; S. Fogel et al., 2017; Stuart M. Fogel et al., 2014; Pace-Schott & Spencer, 2013; Vien et al., 2016) des personnes âgées. Pourtant, plusieurs autres démontrent que le sommeil est aussi bénéfique aux personnes âgées que les sujets jeunes tant dans des tâches déclaratives (Wilson et al., 2012; Sonni & Spencer, 2015) que procédurales (Al-Sharman & Siengsukon, 2014; Gudberg, Wulff, & Johansen-Berg, 2015; King et al., 2016; Mantua, Baran, & Spencer, 2016; Tucker, McKinley, & Stickgold, 2011).

Vu la diminution et les changements topographiques des OL et des FS au cours du vieillissement, certains processus de plasticité liés à ces oscillations pourraient être altérés (Fogel

et al., 2012). Chez l'animal, le rat âgé, comparativement au jeune rat, n'arrive pas à conserver l'ordre temporel des patrons d'activation dans l'hippocampe liés à l'expérience comportementale effectuée (Gerrard, Burke, McNaughton, & Barnes, 2008). En utilisant un modèle de médiation, une étude a montré qu'une diminution de 40% des FS chez les personnes âgées explique en partie les effets de l'âge sur les résultats au rappel d'une tâche de mémoire déclarative le lendemain matin (Mander et al., 2014). Dans cette étude, les participants âgés ayant moins de FS rapides dans les régions préfrontales ont montré une détérioration proportionnelle de leur habileté à consolider les nouveaux apprentissages le lendemain matin. La réduction des FS rapides dans les régions frontales du cerveau dans le vieillissement corrèle également avec une moins bonne consolidation de séquences motrices pendant le sommeil (Mander et al., 2017). Il a d'ailleurs été démontré que le fonctionnement cognitif était généralement mieux préservé chez des individus âgés ayant des changements moins importants au niveau de leur FS (Fogel et al., 2012; Mander et al., 2014).

Helfrich et al., (2018) démontre que les changements dans le couplage des FS et des oscillations lentes dans le vieillissement jouent aussi un rôle sur la consolidation de la mémoire. En effet, il démontre que la qualité de la coordination temporelle entre le FS et l'oscillation lente (0,5-1,25Hz) prédit la rétention du matériel verbal en mémoire. Plus particulièrement, il a aussi démontré que dans le vieillissement, l'atrophie sélective du cortex frontal médian de la population plus âgée affectait la coordination temporelle du couplage entre OL et FS, affectant spécifiquement la consolidation de la mémoire des participants âgés. Ces résultats ont été répliqués dans une étude de Muehlroth et al., (2019), démontrant la valeur prédictive de la précision du couplage entre l'oscillation lente (0,5-1Hz) et le FS de sommeil sur la consolidation de la mémoire chez des participants jeunes et âgés.

6. MODULATION DU SOMMEIL CHEZ L'HUMAIN

Chez l'humain, la manipulation des oscillations comme les OL et les FS nous permet d'analyser leur rôle dans la plasticité et la consolidation de la mémoire. Plusieurs méthodes telles le neurofeedback, les agents pharmacologiques, ainsi que les méthodes de stimulations cérébrales telles la TMS, la stimulation transcrânienne par courant direct et alternatif (TDCS/TACS; discuté dans la section suivante) ont été utilisées afin de moduler le sommeil chez l'humain.

Une étude aurait par exemple utilisé la tiagabine (un agoniste du GABA) connue pour augmenter le sommeil à OL afin de voir l'impact de cette augmentation sur la consolidation de la mémoire pendant le sommeil. La prise de cette molécule chez de jeunes participants en santé avait augmenté leur temps passé en SOL, les OL et la densité des oscillations lentes. Les résultats aux tâches de mémoire déclarative (apprentissage de paires de mots) et procédurales (apprentissage d'une séquence avec le doigt) testées le lendemain lors de la condition expérimentale étaient toutefois similaires à ceux de la condition placebo. Bien que la modulation du sommeil ait été efficace dans ce cas, celle-ci n'a pas amélioré la consolidation mnésique. Il faut noter que la tiagabine a toutefois également diminué le nombre de FS chez les participants, notamment ceux couplés aux OL. Le fait que les OL aient une moins bonne efficacité à conduire et synchroniser les FS pendant leur phase positive pourrait expliquer l'échec de l'agent pharmacologique à augmenter la rétention de la mémoire déclarative (Feld et al., 2013). Dans une autre étude, l'utilisation du zolpidem (ambien), un agoniste du GABA à courte action, pendant une sieste, aurait permis l'augmentation de la densité des FS chez des sujets jeunes. Cette augmentation était corrélée avec une meilleure consolidation en mémoire verbale comparativement au groupe contrôle et à un épisode de sommeil sans le zolpidem (Mednick et al., 2013). Ces méthodes pharmacologiques sont utiles à notre compréhension du lien de causalité entre les oscillations en sommeil lent et la

consolidation de la mémoire, mais amènent aussi des limites méthodologiques et sont souvent trop peu spécifiques.

Le neurofeedback est également une technique utilisée dans la modulation des rythmes cérébraux et de la cognition, mais à l'éveil. Par exemple, l'entraînement spécifique de la fréquence theta a permis de meilleurs résultats à une tâche de mémoire procédurale que l'entraînement de la fréquence Bêta. Les résultats de cette étude étaient d'ailleurs toujours présents une semaine après la session expérimentale (Rozengurt, Barnea, Uchida, & Levy, 2016). Cette augmentation de performance dans le groupe theta a d'ailleurs été potentialisée par une nuit de sommeil (Reiner, Rozengurt, & Barnea, 2014). Une différente étude utilisant le neurofeedback avant un épisode de sommeil a tenté de moduler la bande de fréquence sigma (bande de fréquence associée aux FS) afin d'augmenter la consolidation mnésique pendant l'épisode subséquent de sommeil (Berner, Schabus, Wienerroither, & Klimesch, 2006). Cette méthode n'a cependant pas eu d'effet sur la densité de FS ou sur la consolidation à la tâche de mémoire comparativement au groupe contrôle. Les auteurs ont toutefois noté une tendance à l'augmentation de la puissance spectrale en sigma dans la condition de neurofeedback seulement, ainsi qu'une corrélation positive entre la puissance spectrale sigma et la performance à la tâche de rappel le lendemain matin.

La stimulation auditive reçoit de plus en plus d'attention dans l'analyse expérimentale du sommeil et les résultats, tant sur la modulation du sommeil que sur l'augmentation des performances en mémoire, sont prometteurs. Plusieurs études ont réussi à moduler les rythmes endogènes du cerveau de jeunes adultes pendant une sieste, notamment en augmentant la densité des OL et la puissance spectrale du delta (Simor et al., 2018) ainsi que les FS (Antony & Paller, 2017). La particularité de ces études réside dans l'utilisation, pour la majorité, d'un logiciel « *closed-loop* » afin de synchroniser les stimulations avec les oscillations cérébrales endogènes.

Ces logiciels permettent l'identification des OL en temps réel et paient les sons avec leur phase ascendante, précisément. Une première étude de stimulation auditive, paient au logiciel *closed-loop*, a utilisé des sons de 50ms au rythme de 1Hz pendant 210 minutes pendant un sommeil de nuit (Ngo et al., 2013). Dans cette étude, l'équipe avait d'ailleurs fait une analyse individuelle des OL de leurs participants lors de la nuit d'adaptation afin d'ajuster le temps d'apparition de la stimulation auditive pour chacun. Ce type de stimulation a augmenté l'amplitude des OL et prolongé leurs cycles, en plus d'augmenter le couplage entre FS et OL. Ces résultats étaient corrélés avec une performance supérieure à la tâche de mémoire (neuf paires de mots rappelées de plus) que les sujets de la condition contrôle (Sham). Les stimulations auditives données sans être couplées avec l'OL n'ont pas eu d'impact sur la performance en mémoire, démontrant ainsi l'importance de la synchronisation des sons à l'OL et de la prise en compte de l'état endogène du cerveau dans ce type de protocole. D'autres études ont démontré des résultats positifs sur la modulation du sommeil et la performance en mémoire via la stimulation auditive *closed-loop*. Via l'augmentation des OL, la stimulation auditive a permis d'augmenter l'efficacité de l'encodage d'une tâche de mémoire déclarative (Ong et al., 2016). Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Leminen et al. (2017) dans laquelle l'augmentation des OL et des FS via le même type de stimulation auditive était associée à une meilleure performance en mémoire verbale. À l'aide d'un métronome, une étude a également permis une augmentation significative des résultats à une tâche de mémoire déclarative (22 mots rappelés versus 13 mots dans le groupe contrôle), via l'augmentation de la puissance des FS rapides, des OL, et de leur couplage (Oudiette, Santostasi, & Paller, 2013).

La majorité des études en stimulation auditive se sont concentrées sur l'augmentation des OL. Sachant l'apport spécifique du couplage entre les FS et les OL, une équipe de recherche a tenté

d'augmenter directement les FS couplés à la phase de dépolarisation d'une OL via la stimulation auditive afin de tester l'impact de cette stimulation sur la mémoire des participants (Ngo, Seibold, Boche, Mölle, & Born, 2018). Dans cette étude, la composition des sons de chaque participant était déterminée selon la fréquence typique de leurs FS rapides détectée dans la nuit de dépistage. Malgré l'augmentation de la puissance spectrale en Sigma lors des phases de dépolarisation des OL, les chercheurs n'ont pas été en mesure d'augmenter la densité des FS. De plus, leur résultat concernant la puissance spectrale Sigma n'était pas spécifique à la condition de stimulation des FS et pouvait aussi être produit par un type de stimulation ne ciblant pas les FS. Ces stimulations n'ont pas, non plus, eu d'effets bénéfiques sur la mémoire déclarative. Il existe donc encore à ce jour peu d'informations concernant l'augmentation expérimentale des FS. De plus, une seule étude s'est intéressée à l'efficacité de la stimulation auditive *closed-loop* sur la modulation des OL et des FS et la mémoire déclarative chez les personnes âgées (Papalambros et al., 2017). Leurs résultats sont toutefois prometteurs, avec une augmentation de l'AOL et une meilleure performance en mémoire déclarative suite à la condition de stimulation auditive. Un protocole similaire a par la suite été testé chez des individus âgés souffrant de trouble cognitif léger et a permis d'augmenter l'AOL ainsi que la performance en mémoire déclarative de cinq de leurs neuf participants (Papalambros et al., 2019).

Massimini et al., (2007) ont quant à eux utilisé la TMS pour augmenter la densité et l'amplitude des OL chez de jeunes adultes. L'utilisation de cette technique en sommeil est plutôt compliquée puisqu'elle exige que les participants restent immobiles, et que ceux-ci ne contrôlent pas leurs mouvements pendant qu'ils sont endormis. La stimulation pourrait aussi réveiller les participants. Toutes ces études démontrent bien l'intérêt de la stimulation du sommeil et démontre

un lien causal entre les oscillations principales en SL et la consolidation de la mémoire déclarative (surtout verbale).

7. STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT DIRECT (TDCS) ET PAR COURANT ALTERNATIF (TACS)

La stimulation électrique est une des méthodes également utilisées pour la modulation des rythmes cérébraux. Par les propriétés électriques du cerveau et des neurones, cette technique permettrait de modifier la potentialisation synaptique et le taux de décharge des neurones (Cirillo et al., 2017; Ozen et al., 2010; Rohan, Carhuatanta, McInturf, Miklasevich, & Jankord, 2015; Rroji, van Kuyck, Nuttin, & Wenderoth, 2015) avec comme objectif d'induire des changements à court et long termes dans le cerveau. Ces techniques sont utilisées dans une multitude de protocoles de recherche fondamentales et cliniques. Les études examinent le potentiel clinique de ces méthodes autant chez des populations souffrant de troubles psychiatriques (Dondé, Neufeld, & Geoffroy, 2018; Kuo, Chen, & Nitsche, 2017; Milev et al., 2016; Mutz et al., 2019; Philip et al., 2017) que neurologiques (Di Pino et al., 2014; Fregni, 2005; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Hummel et al., 2005; Shin, Foerster, & Nitsche, 2015). En sommeil, chez l'animal, la stimulation électrique intracrânienne a permis de produire des OL pendant le sommeil des rats (Vyazovskiy, Faraguna, Cirelli, & Tononi, 2009). Chez l'humain, la TDCS, une méthode de stimulation électrique non-invasive, est privilégiée. Une manière simple de concevoir le type de stimulation est de les catégoriser selon leur nature anodale ou cathodale. Généralement, la stimulation anodale crée une dépolarisation des neurones et elle est donc considérée excitatrice, tandis que la stimulation cathodale produit une hyperpolarisation des neurones et est considérée inhibitrice (Nitsche & Paulus, 2000; Purpura & McMurtry, 1965). Toutefois, dans les études cognitives, les résultats concernant la polarité des électrodes sont hétérogènes (Jacobson et al., 2012).

La TACS se base sur les mêmes principes de base, mais en faisant osciller le courant électrique à une fréquence particulière. La TACS comporte aussi d'autres avantages par rapport à la TDCS. Premièrement, Manoli, Grossman, & Samaras (2012) défendent qu'une stimulation par TACS à basse fréquence (10Hz) permet une pénétration plus profonde et plus focale dans le cerveau qu'une stimulation à 100Hz, 1000Hz ou une stimulation par TDCS. De plus, l'utilisation de la TDCS permet de dépolairiser une certaine partie du cerveau (sous l'anode) et d'hyperpolariser une autre partie du cerveau (sous la cathode). La TACS pourrait quant à elle rectifier les effets du courant en une augmentation unidirectionnelle du taux de décharge des neurones, malgré les deux polarités des électrodes. L'hypothèse derrière l'utilisation de la TACS est que le courant oscillant à différentes fréquences pourrait augmenter ou diminuer la puissance des rythmes endogènes du cerveau en synchronisant ou en désynchronisant les réseaux neuronaux (Reato et al. 2013), rendant son utilisation en sommeil particulièrement indiquée. Toutefois, un inconvénient de plusieurs études de TACS est le manque d'évidences de ses effets au niveau électrophysiologique (Herrmann, Rach, Neuling, & Strüber, 2013).

7.1 TDCS/TACS, entraînement des oscillations cérébrales et consolidation de la mémoire

Une des études pionnières dans l'entraînement des oscillations cérébrales et la mémoire est celle de Marshall et al. 2004. Le groupe de chercheurs a utilisé la TACS pendant le sommeil afin de voir l'impact qu'une stimulation oscillant à 0.75Hz aurait sur les OL et la mémoire déclarative de jeunes adultes. Dans la condition expérimentale, des blocs de stimulation de cinq minutes avec des intervalles sans stimulation d'une minute étaient donnés pour un total de 30 minutes après l'endormissement. Une tâche de 46 paires de mots avait été préalablement présentée aux participants. La tâche de rappel indicé était effectuée soit pendant la nuit, quelque temps après la

stimulation, soit le matin subséquent. Comparativement à une condition contrôle (SHAM), l'utilisation de la TACS oscillant à 0.75Hz a permis d'augmenter les oscillations lentes (<1Hz) au niveau pariétal et le nombre de FS au niveau des régions frontales du cortex, en plus de la performance à la tâche de mémoire (Marshall et al. 2004). Les participants de cette étude avaient aussi, à la fin de la stimulation et pour les 15 minutes subséquentes, un sommeil généralement plus profond. Par la suite, ce même groupe de recherche a modulé les OL, les FS et leur couplage et augmenté la consolidation de la mémoire déclarative chez des jeunes adultes via la TACS (Marshall, Helgadóttir, Mölle, & Born, 2006; Marshall, Kirov, Brade, Mölle, & Born, 2011). Dans une autre étude, l'augmentation spécifique du couplage entre OL et FS a également eu un impact positif sur la mémoire déclarative de participants souffrant de trouble cognitif léger (Ladenbauer et al., 2017).

Différentes hypothèses sont considérées afin d'expliquer l'effet modulateur d'une stimulation électrique sur la consolidation mnésique. Par exemple, une étude de stimulation électrique sinusoïdale chez le rat a démontré l'augmentation des bouffées d'oscillations à haute fréquence dans l'hippocampe, spécifiquement associées à la réactivation de traces mnésiques (Greenberg, Whitten, & Dickson, 2016). Cette étude avait également observé une augmentation des FS. La modulation des FS grâce à la stimulation électrique pourrait donc également expliquer la meilleure consolidation mnésique. En effet, les FS sont associés à une plus grande entrée de Ca^{2+} dans les cellules pyramidales du néocortex et peuvent donc déclencher la potentialisation à long-terme des synapses du néocortex et fortifier les connexions synaptiques. Une étude ayant enregistré les FS de manière intracrânienne pendant une stimulation de TACS de basse fréquence (1Hz et 0,75Hz) chez l'humain n'a, pour sa part, démontré aucun entraînement des rythmes ciblés (Lafon et al., 2017) bien que plusieurs limites, telles l'utilisation d'un petit nombre de patients

épileptiques et l'application d'une stimulation unique de la TACS, aient été soulevées. Une autre étude a utilisé la même technique de stimulation et des paramètres semblables à Marshall (2004), mais chez une population schizophrène. Les résultats montrent que l'oubli des mots était moins important après la stimulation comparativement à la condition contrôle, bien qu'aucune différence n'ait été observée dans les paramètres de sommeil entre les conditions. De plus, l'humeur des participants était supérieure le lendemain matin dans la condition expérimentale seulement (Goder et al. 2013).

Aucune étude de stimulation électrique en sommeil n'a pour le moment tenté de moduler la connectivité fonctionnelle cérébrale. Une seule étude, utilisant la TDCS de haute définition à l'éveil, 25 minutes par jour, à tous les jours pendant deux semaines, a démontré une diminution de la connectivité fonctionnelle (à l'éveil) entre le réseau du mode par défaut et les réseaux sous-corticaux (Sheng, Xie, Fan, Lei, & Yu, 2018a). Leur protocole a même permis d'augmenter la durée de sommeil des participants.

La modulation du sommeil via la stimulation électrique chez l'individu âgé présente des résultats contradictoires. Une des premières études a utilisé la TACS pendant le sommeil chez des sujets âgés en bonne santé (60 à 90 ans) (Eggert et al., 2013). Les sujets ont effectué des tâches de mémoire déclarative (54 paires de mots à apprendre) et procédurale (apprentissage d'une séquence motrice avec le doigt), ainsi que plusieurs autres tâches contrôles pour lesquelles le rappel était testé le lendemain matin. La TACS n'a pas été en mesure d'améliorer la performance aux tâches mnésiques dans cette étude. La condition expérimentale était d'ailleurs associée à une augmentation de l'éveil et une diminution des stades de sommeil profond. La TDCS à l'éveil (stimulation de 25 minutes, à chaque jour, pendant deux semaines) chez des participants âgés a pour sa part démontré des résultats sur la connectivité fonctionnelle pendant l'éveil calme. Dans

les années suivantes, plusieurs études n'ont démontré aucun résultat de la TACS sur la mémoire dans le vieillissement (Bueno-Lopez, Eggert, Dorn, & Danker-Hopfe, 2019; Paßmann et al., 2016) et il est possible de penser que les résultats négatifs d'autres études n'ont tout simplement pas été publiés. D'autres équipes de recherche ont tout de même réussi à avoir un impact sur la rétention mnésique en utilisant la TACS en sommeil chez des participants âgés en santé (Ladenbauer et al., 2016; Westerberg et al., 2015) et souffrant de trouble cognitif léger (Ladenbauer et al., 2017).

Ces résultats mitigés démontrent l'importance de continuer les recherches pour mieux comprendre et définir les mécanismes de fonctionnement de la TDCS et de la TACS et le potentiel de ces techniques dans la modulation du sommeil, dans la connectivité fonctionnelle et dans la potentialisation de la cognition.

8. PROBLÉMATIQUE

L'étude de la connectivité cérébrale et du couplage des oscillations permet une vision dynamique des changements de sommeil dans le vieillissement. Parallèlement, de plus en plus de recherches s'intéressent à la modulation du sommeil et de ses impacts, mais les résultats sont souvent contradictoires et les paramètres de stimulation optimaux doivent encore être identifiés, notamment chez la population âgée. De plus, nous ne savons pas, à ce jour, s'il est possible de modifier la connectivité cérébrale fonctionnelle à l'aide de telles techniques.

9. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

L'objectif de la thèse était d'investiguer différents niveaux de connectivité cérébrale fonctionnelle à l'état de sommeil dans le vieillissement normal. Pour ce faire, nous avons décrit la connectivité globale à travers les différents stades et cycles de sommeil ainsi que pendant les oscillations en sommeil lent chez des individus jeunes et âgés. La thèse pose également un regard

critique sur la stimulation cérébrale et ses défis pendant le sommeil via une dernière étude pilote utilisant la TACS et essayant d'entraîner les FS pendant une sieste chez des participants âgés.

9.1 Étude 1.

La première étude se concentre sur les changements globaux de la connectivité fonctionnelle en EEG à différents niveaux de conscience : le sommeil lent et le sommeil paradoxal, et à travers la nuit, au cours du vieillissement à l'aide d'une mesure de cohérence en EEG. Comme la littérature le suggère, nos hypothèses sont que la connectivité en EEG diminuera avec l'approfondissement du sommeil, mais que cette diminution sera moins importante chez les individus âgés. Nous prédisons également que la connectivité en EEG du sommeil paradoxal sera entre celle du sommeil léger et celle du sommeil lent profond. Cette étude explore aussi sommairement le lien entre la connectivité et les résultats à différentes tâches neuropsychologiques de mémoire verbale et de vitesse de traitement de l'informations, ainsi qu'à une mesure de quotient intellectuel.

9.2 Étude 2.

La deuxième étude se concentre sur les changements de connectivité à l'échelle des oscillations en sommeil lent et de leur couplage dans le vieillissement. Le premier objectif était d'utiliser la fréquence de transition pour examiner la possible présence de groupes physiologiquement et fonctionnellement distincts dans le spectre de fréquence des OL. Ensuite, à l'aide d'une analyse de connectivité EEG de type « phase-locked », nous avons investigué la connectivité fonctionnelle à l'échelle de l'OL et dans le vieillissement. Nous avons également étudié les différences liées à l'âge dans le couplage des OL et des FS en comparant les caractéristiques des FS sur l'OL d'un groupe d'enfants à un groupe de jeunes adultes et à un groupe

d'adultes âgés. En lien avec la littérature, nos hypothèses étaient que nos analyses nous permettraient de discriminer deux types d'OL. Concernant le couplage OL-FS, l'hypothèse était que celui-ci serait altéré par le vieillissement.

9.3 Étude 3.

Le but de la troisième et dernière étude est d'évaluer si l'utilisation d'une stimulation électrique transcrânienne par courant alternatif (TACS) pendant une sieste peut moduler les rythmes endogènes du cerveau en entraînant spécifiquement les FS chez les personnes âgées. La fréquence rapide des FS pourrait avoir une relation particulière avec la consolidation de la mémoire déclarative, via sa forte corrélation avec l'activation de l'hippocampe (Mölle et al., 2011). C'est pourquoi nos paramètres de stimulation sont basés sur la fréquence des FS rapides. Nos hypothèses sont que l'application de la stimulation aura un impact positif sur la densité et l'amplitude des FS, comparativement à une condition contrôle. Comme plusieurs études utilisant la TACS ont observé une augmentation du couplage entre les OL et les FS suite à une stimulation de basse fréquence, la condition de stimulation dans notre étude pourrait potentiellement avoir un impact sur la connectivité du cerveau, spécifiquement entre la fréquence delta et sigma. Cette étude pilote nous permet de formuler des lignes directrices sur l'utilisation de la stimulation électrique transcrânienne pendant le sommeil des personnes âgées dans les études futures.

CHAPITRE 2 – Article #1

Article 1: EEG connectivity across sleep cycles and age

Maude Bouchard^{1,2}, Jean-Marc Lina Ph.D.^{1,3} Pierre-Olivier Gaudreault Ph.D.^{1,2}, Jonathan
Dubé^{1,2}, Nadia Gosselin Ph.D.^{1,2}, & Julie Carrier*, Ph.D. ^{1,2}

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

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

³Department of Electrical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montreal, Canada

Publié dans : SLEEP (2019)
doi : 10.1093/sleep/zsz236

ABSTRACT

Study Objectives: In young adults, sleep is associated with important changes in cerebral connectivity during the first cycle of non-rapid eye movement (NREM) sleep. Our study aimed to evaluate how electroencephalography (EEG) connectivity during sleep differs between young and older individuals, and across the sleep cycles.

Methods: We used imaginary coherence to estimate EEG connectivity during NREM and rapid eye movement (REM) sleep in 30 young (14 women; 20–30 years) and 29 older (18 women; 50–70 years) individuals. We also explored the association between coherence and cognitive measures.

Results: Older individuals showed lower EEG connectivity in stage N2 but higher connectivity in REM and stage N3 compared to the younger cohort. Age-related differences in N3 were driven by the first sleep cycle. EEG connectivity was lower in REM than N3, especially in younger individuals. Exploratory analyses, controlling for the effects of age, indicated that higher EEG connectivity in delta during N2 was associated with higher processing speed, whereas, during REM sleep, lower EEG connectivity in delta and sigma was associated with higher verbal memory performance and a higher global averaged intelligence quotient score.

Conclusion: Our results indicated that age modifies sleep EEG connectivity but the direction and the magnitude of these effects differ between sleep stages and cycles. Results in N3 and REM point to a reduced ability of the older brains to disconnect as compared to the younger ones. Our results also support the notion that cerebral functional connectivity during sleep may be associated with cognitive functions.

Keywords: sleep; brain connectivity; consciousness; aging; EEG; cognition

Statement of Significance

Cerebral functional connectivity of the awake brain underlies cognition and brain integrity. Most conclusions on functional connectivity during human sleep come from studies on the first non-rapid eye movement (NREM) sleep cycle in young individuals. Here, we compared electroencephalography connectivity between young and older individuals during both NREM and rapid eye movement (REM) sleep across sleep cycles. Older individuals showed lower connectivity during light sleep but higher connectivity in REM and in deeper sleep, especially at the beginning of the night. Functional connectivity was associated with performance on specific cognitive tasks. Our study indicates that sleep stages and cycles modify the direction and the magnitude of age-related changes in sleep connectivity. Future studies should evaluate whether functional connectivity in sleep predicts cerebral and cognitive integrity in aging.

INTRODUCTION

Sleep is a dynamic process evolving at different time scales. At one extreme, sleep is strongly modified across one's lifespan, whereas, on a smaller time scale, it also changes from the beginning of the night until the end of it. Sleep has been studied over recent years in several domains ranging from immunology to psychiatry, including cerebral metabolic clearance [1], mood disturbances, and emotional processing [2], as well as cognitive functioning during wakefulness [3]. Recent studies showed that not only does sleep modification during normal and pathological aging have important functional consequences [4] but also that the sleeping brain is a window on cerebral and cognitive integrity and may predict neurodegenerative processes several years before the clinical manifestations of dementia [5, 6].

Concomitant with sleep stages transitions are variations in neuronal synchrony and cerebral functional connectivity. During the descent from light NREM sleep to the deeper slow-wave sleep (SWS), arousal thresholds increase [7] and the brain's response to external stimuli is reduced [8]. During sleep, brain regions functionally disconnect from each other. The breakdown of global long-range connections is replaced by an intensified local corticocortical connectivity [9, 10]. In animal models, this breakdown was also observed at the cellular level by measuring coordination between neuronal firing rate fluctuations of different brain regions [11]. In humans, transcranial magnetic stimulation (TMS) showed that neuronal activity and sensory inputs spread throughout the brain in lighter NREM sleep but occur and stay within a specific region in SWS [12]. The descent from light to deep sleep is associated with a fading in sensory awareness and the disengagement of the executive control network [13, 14]. These specific changes in sleep connectivity are thought to reflect a fading of consciousness [15, 16].

Neuronal firing in REM sleep is mostly less synchronous than in NREM, making its electroencephalography (EEG) signature more similar to that of wakefulness [17]. REM sleep is usually seen as an intermediate state between wakefulness and NREM sleep as it shares features of both. In the literature, it is referred to as a “third state of consciousness” [18, 19]. The basics of REM connectivity are less understood than those of NREM sleep and are still being explored. Using TMS to assess the spreading of the evoked response to stimulation throughout the brain, one study found that the response pattern in REM sleep is more widespread and differentiates itself from NREM sleep but is more localized than in wakefulness [20]. However, two recent studies showed different patterns of functional connectivity during REM sleep. The first reported higher global phase alignment across EEG derivations in REM sleep than in both NREM sleep and wakefulness [21] and the second showed lower long-range coordinated bursts of brain waves activity in both REM sleep and SWS as compared to light sleep and wakefulness [16]. Most conclusions on brain connectivity patterns during sleep come from studies in young adults. While studies have provided a better understanding of how brain connectivity is reorganized to support healthy sleep in early adulthood, how communication between brain areas differs during the aging process needs to be further investigated [22].

This question regarding brain functional connectivity is particularly intriguing as aging is associated with a wide range of sleep modifications, which may impact, or be due to, how brain regions connect and disconnect themselves. In fact, it is known that between the ages 20 and 60, lighter NREM sleep stages increase together with a substantial reduction in both SWS duration and absolute NREM spectral power in the delta, theta, and sigma frequency bands [23–25]. Considerable changes in specific NREM EEG waves also occur with aging, including a decrease in density and amplitude of both slow waves and sleep spindles [26–28]. As for REM sleep, spectral

power analysis shows an age-related decrease in EEG absolute power for frequencies below 10 Hz [29]. Importantly, age-related changes in sleep have been linked to cortical thinning, decreased sleep-dependent memory consolidation, increased β -amyloid depositions, and decreased cognitive functions [30–33].

Memory difficulties are one of the most reported complaints in the older population while processing speed objectively decreases early on [34]. Studies also showed that specific sleep markers of neuronal synchrony, such as sleep spindles, are associated with sleep-dependant memory consolidation as well as more global cognitive functioning like intelligence [35, 36]. Intricate interactions between cerebral regions underlying complex cognitive functions are mostly studied in wakefulness and our understanding of how cerebral connectivity during sleep is linked to cognition is still fairly thin, especially in the older population. Importantly, changes in brain connectivity during sleep could be associated with cognitive dysfunction in normal and pathological aging.

Our study aimed to evaluate how functional connectivity during sleep differs between younger and older individuals. To do so, we compared young and older individuals on EEG connectivity throughout sleep cycles in two distinct states of consciousness (NREM and REM sleep). EEG connectivity was quantified with spectral imaginary coherence, which assesses the degree to which two signals are coupled in their fluctuations [37, 38], with a stable delay, irrespectively from the spectral power. It allows quantifying the strength of the connectivity between close and distant scalp regions. This connectivity metric was specifically targeted since defining sleep stages relies on spectral amplitude, and imaginary coherence measures explicitly the coupling of spectral modes. Thus, imaginary coherence is the only connectivity metric to quantify

the coupling between these spectral modes together with the synchronization of the signal in-between electrodes as assessed by a stable delay.

In line with the literature, we hypothesized that EEG connectivity will decrease with the deepening of NREM sleep but that older participants will have less of a decrease in SWS as compared to younger individuals. We also predicted that REM sleep coherence would be midway between lighter and deeper NREM sleep stages. We also wanted to explore whether EEG connectivity in sleep is associated with cognition. We, therefore, assessed the link between coherence results and measures of verbal memory, processing speed, and estimated intelligence quotient (IQ) from the neuropsychological battery performed the morning after the polysomnography.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Fifty-nine participants: 30 young (16 men, 14 women; 20–30 years; mean = 23.49 years; SD = 2.79) and 29 older (11 men, 18 women, 50–70 years; mean= 59.6 years; SD = 5.61) adults in good physical and mental health completed the study protocol (demographic data for each group is presented in Supplementary Table 2.1). Physical and mental health were assessed using a semistructured interview, a homemade questionnaire, and a range of standardized questionnaires. The first wave of exclusion criteria was investigated by phone and included smoking, having a body mass index (BMI) higher than 27, or the usage of any drugs and/or medication that could affect the sleep–wake cycle and/or the nervous system. Any complaint about the sleep–wake cycle and/or cognition, transmeridian travel within 3 months prior to the study, and 10 years of night-shift work or night-shift work in the last 3 months also resulted in the exclusion of the participant. In order to stay within a normal range of sleep duration, participants included in the study had a

habitual sleep duration between 7 and 9 hours per night. The second wave of exclusion criteria was assessed using questionnaires and included a possible depressive affect (score higher than 13 at the Beck Depression Inventory) [39], anxiety (score higher than 7 at the Beck Anxiety Inventory) [40], or potential cognitive impairment (measured by extensive neuropsychological assessment). Premenopausal women reported having regular menstrual cycles (25–32 days) during the previous year. Menopausal women showed amenorrhea for at least a year and reported no vasomotor complaints (i.e., night sweat and hot flashes). Perimenopausal women were excluded. The entire protocol was approved by the ethics committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and performed in accordance with the relevant guidelines and regulations. Participants provided informed consent and they received financial compensation for their participation.

To detect potential sleep problems and disorders, each participant underwent a screening and adaptation night of polysomnographic (PSG) recording at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. PSG evaluation included leg and chin electromyogram (EMG), thoracoabdominal plethysmograph, oral/nasal cannula, and frontal, central, and parietal electrodes (F3–F4, C3–C4, and O1–O2) referred to linked earlobes [41]. Snoring was monitored using a microphone and scored subsequently. Participants with periodic leg movements or sleep apneas/hypopneas (index >10/h of sleep associated with a microarousal) were excluded from the study. The decision for our apneas/hypopneas cutoff was made to better represent a healthy older population that presents a higher prevalence of such respiratory events [42].

Procedures

After the screening night, all participants underwent a night of PSG recording for which the first three sleep cycles have been identified. Polysomnographic variables are presented in

Supplementary Table 2.1. To avoid unnecessary sleep deprivation or radical changes in their sleep schedule, participants had to follow a regular sleep–wake cycle 7 days before the experimental protocol that was based on their individual habitual bedtimes and wake times (± 30 min). Compliance was checked with a sleep diary and actigraphy. To take into consideration the wake–sleep cycle of the participants, bedtime and habitual wakes in the laboratory were adjusted according to the information collected in the sleep diary. The Vocabulary and Block Designs subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) [43] used for the estimated IQ were performed the evening before the screening night. The morning after the experimental PSG recording, each participant underwent neuropsychological testing, including the Trail Making Test (TMT) [44], the Conner’s Continuous Performance Test II (CPT-II) [45], and the Auditory Verbal Learning Test (AVLT) [46]. For a schematic summarizing the experimental plan and data acquisition, refer to Supplementary Figure 2.1. The results of age and sex effects on polysomnographic and cognitive variables are presented in the result section of Supplementary Material.

Polysomnographic recordings

On the experimental PSG night, 20 EEG derivations (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, Oz, O1, O2, T3, T4, T5, and T6) referred to linked earlobes were used (10–20 international system; EEG: gain 10 000; bandpass 0.3–100 Hz; -6 dB), in addition to chin EMG, electrooculogram, and electrocardiogram. Signals were recorded using an amplifier system (grass model 15A54; Natus Neurology, Warwick, RI) and digitalized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, Quebec, Canada). Sleep stages (N1, N2, N3, and REM) were visually scored by an electrophysiology technician in 30 s epochs and

according to standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) [41]. Artifacts were first detected automatically [47] and then visually by a technician to be rejected from analysis.

Coherence analysis

Cross-spectral coherence is a pair-wise quadratic coupling metric between two electrodes at a given frequency. The estimate of coherency relies on an average over epochs free from artifacts. The normalization with respect to the spectral power of each electrode provides a quantity strictly related to the coupling, irrespective of the power at each electrode. Coherency can be decomposed in two terms: the real and imaginary parts. To assess functional connectivity between EEG derivations, we used the imaginary part of coherence, which removes “zero-lag” contribution to connectivity that may be associated with spurious conductivity leakage between EEG derivations. Coherence values between electrode pairs were averaged in low delta (0.3–2 Hz), high delta (2–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), low sigma (12–14 Hz), and high sigma (14–16 Hz). To obtain one statistic for each subject and pair of electrodes [$n(n-1)/2$ pairs], we defined a z -statistics through the Fisher transform of the imaginary coherence that we further averaged over the frequencies in each spectral band. Significance threshold was set at $p < .01$ for all pairs of electrodes in each frequency band. About 2% of those statistics were not reliable due to residual artifacts and have been estimated using the Yates estimator [48]. For statistical analyses, we computed the Welch t -stat to compare the mean z -stats over the two groups (young vs. middle-age) or two conditions of interest (cycle differences within the same age group; sleep stage differences within the same age group). Controlling for Family-wise Error Rate through the Maximum Statistics over the set of derivations, we determined the False Detection Rate threshold (one for each spectral band), with a null hypothesis generated from a bootstrapping over the overall set of trials (16 000 resampling). For each contrast of interest and each frequency band, a global

connectivity contrast was defined as the sum of the differences in connectivity between two conditions, across all the significant pairs of electrodes. The absolute value of this index characterizes the global strength of the contrast in connectivity, whereas the sign of this index indicates which of the two conditions shows the highest connectivity.

Cognitive testing and statistical analysis

Exploratory analyses were carried out to assess whether brain connectivity patterns were associated with cognition. Cognitive measures were targeted to represent various neuropsychological functions implicating different regions of the brain. First, to assess processing speed, the hit reaction time of the CPT-II and the result of the TMT-A were used. Memory functions were assessed through three specific measures of the AVLT, namely the total learning score, immediate recall, and delayed recall. The result of the TMT-B was also used to assess cognitive flexibility. Finally, an estimated IQ was computed from the scores at Vocabulary and Block Designs subtests of the WAIS-IV. Raw scores on cognitive measures were used, whereas the imaginary coherence values between pairs of electrodes were averaged per contrast between brain regions (e.g.. prefrontal electrodes to central electrodes). Region contrasts included: prefrontal–frontal (Fp–F), prefrontal–central (Fp–C), prefrontal–parietal (Fp–P), prefrontal–occipital (Fp–O), frontal–central (F–C), frontal–parietal (F–P), frontal–occipital (F–O), central–parietal (C–P), central–occipital (C–O), and parietal–occipital (P–O). Hierarchical regressions were used to assess whether brain connectivity patterns could predict cognitive measures while correcting for the effect of age. To do so, statistical analyses were carried out by entering the age group as a controlled variable in step 1. Cognitive measures were then entered in step 2. Results were considered significant according to a threshold of $p < .05$ for all statistical analyses. Neuropsychological group differences are presented in Supplementary Table 2.1.

RESULTS

Section 1: age differences in EEG connectivity

We first sought to compare global and local brain connectivity between young adults and older individuals in different sleep stages. Compared to younger participants, older subjects showed lower overall connectivity during N2 and this difference was more prominent in high delta, theta, and low sigma frequencies (Figure 2.1; upper panel). An opposite effect of age was observed in N3 and REM sleep: older individuals showed higher overall EEG connectivity than the younger ones in most low frequencies (<8 Hz) for both sleep stages (Figure 2.1; middle and lower panels). In REM sleep, results indicated higher connectivity in older as compared to young participants, particularly in high delta. In N3, only a few prefrontal derivations showed lower coherence in alpha and sigma frequency in older individuals compared to the younger group.

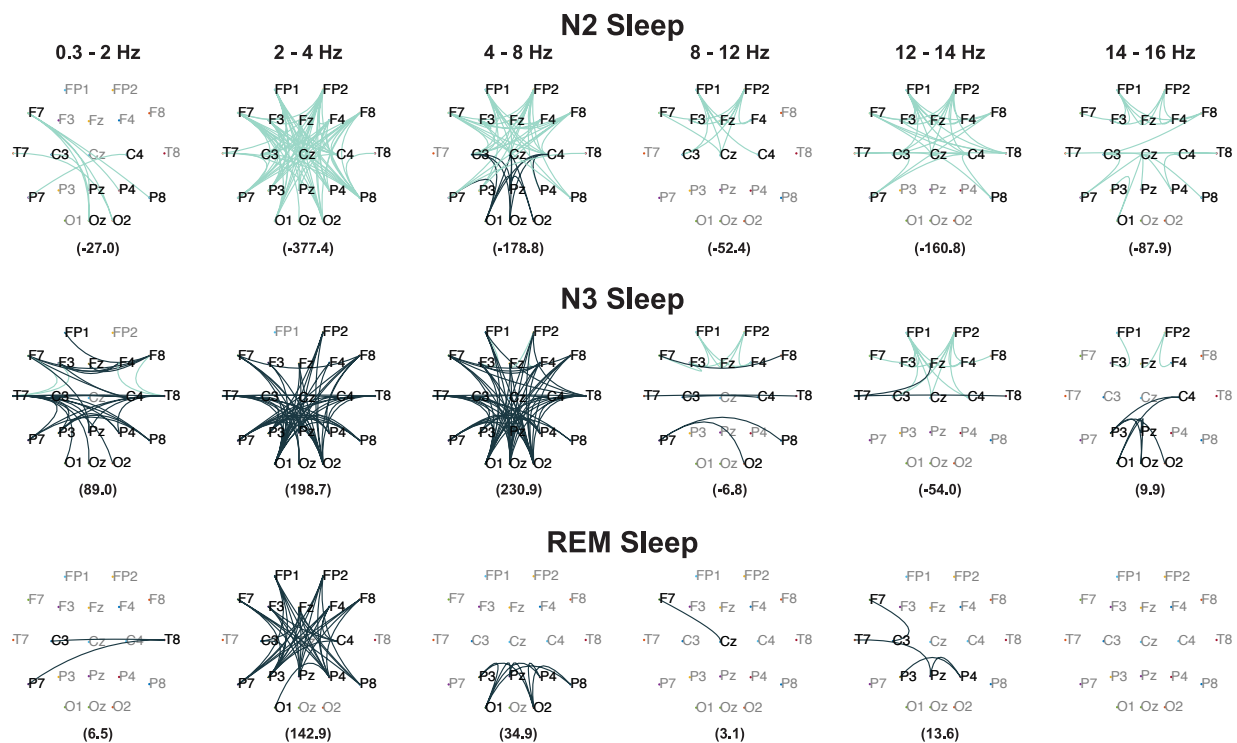


Figure 2.1: Maps of significant connectivity differences between younger and older individuals

Caption: This figure shows the nonparametric statistical differences in connectivity (imaginary coherence; $p < .01$ after spatial correction) between younger and older individuals for N2, N3, and REM sleep for each frequency band. Significant links where connectivity is lower in older compared to younger individuals are shown in light green, whereas links where connectivity is significantly higher in older compared to younger individuals are shown in dark green. Between-group global connectivity contrast is presented within brackets below each map.

Section 2: connectivity differences between NREM sleep stages for each sleep cycle

To study the dynamics of NREM EEG connectivity during the night, we evaluated the differences between N2 and N3 separately for the first two cycles and for each age group. These analyses were restricted to the first two sleep cycles as N3 was mostly absent in the third sleep cycle. For the younger group, N2 showed higher overall connectivity than N3 during the first sleep cycle (Figure 2.2; first panel). Drastic changes were observed in the second sleep cycle as the pattern of EEG connectivity was massively inverted in the younger participants: NREM 3 showed higher connectivity than N2 in all frequencies and between most derivations (Figure 2.2; second panel). This reversal was not observed in older individuals. Indeed, N3 showed higher connectivity than N2 for both the first (Figure 2.2; third panel) and second sleep cycles (Figure 2.2; fourth panel). This difference was more notable in the second cycle. These results showed lower EEG connectivity in N3 as compared to N2 at the beginning of the night in the younger individuals, which was not present in the second cycle or in older individuals. In older individuals, EEG connectivity tended to be lower in N2 as compared to N3 in both the first and second cycles.

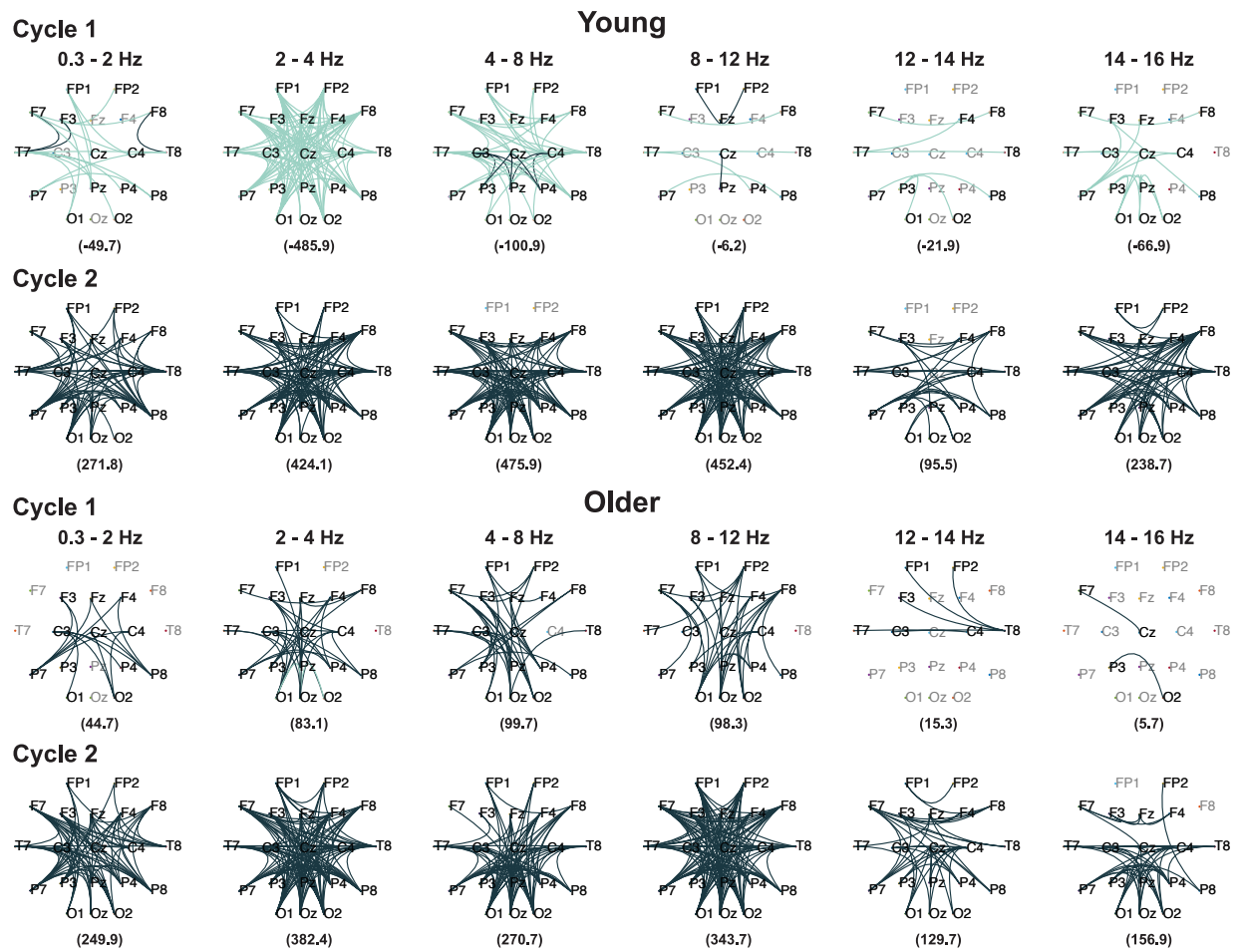


Figure 2.2: Maps of significant connectivity differences between N2 and N3 for younger and older individuals

Caption: This figure shows the statistical differences in connectivity (imaginary coherence, $p < .01$ after spatial correction) between N2 and N3. In younger subjects, results for the first and second sleep cycles are presented in the first and second panels, respectively. The third and fourth panels represent the results in older individuals for the first and second sleep cycles, respectively. Links where connectivity is significantly lower in N3 as compared to N2 are shown in light green, whereas links where connectivity is significantly higher in N3 than in N2 are shown in dark green. Global connectivity contrast between N2 and N3 is presented below each map.

High delta was the frequency band in which most of the age differences were observed; therefore, a closer look was given to its global connectivity contrast for each sleep cycle of N2 and N3 for the younger and the older groups separately (Figure 2.3). In both age groups, EEG connectivity in N2 was somewhat constant across the three NREM cycles. Although N3 sleep showed lower connectivity in the first sleep cycle compared to the second sleep cycle in both age groups, older individuals showed a flattening of this difference. Indeed, sleep cycles were more similar in older individuals than in the younger participants where more drastic connectivity changes were observed.

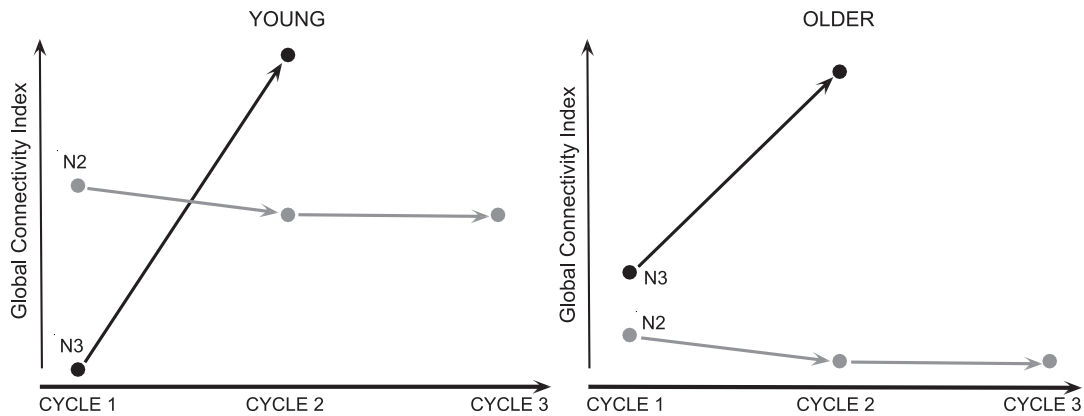


Figure 2.3: Global connectivity contrast for N2 and N3 across sleep cycles for younger and older individuals

Caption: This figure illustrates differences in global connectivity contrast across sleep cycles in N2 (gray lines) and N3 (black lines) in the high delta frequency band (2–4 Hz) for younger (left panel) and older individuals (right panel). The display of N2 differences is relative to the differences in N3. The disposition of points for each graph is equivalent and, therefore, allows between-group comparison.

A statistical assessment using the changes in global connectivity between N2 and N3 across the first two sleep cycles was carried out through a two-way 2 groups (young and older) \times 2 cycles (cycle 1 and cycle 2) mixed ANOVA with repeated measures. Significant effects were decomposed and a significance threshold of $p < .05$ was considered. The results of this mixed ANOVA showed a significant interaction between age groups and sleep cycles ($F(1,58) = 15.330, p = .001$), indicating that the age-related differences in EEG connectivity between N2 and N3 differ between the sleep cycles.

Section 3: connectivity differences in REM versus NREM sleep

We then aimed to compare the EEG connectivity in NREM and REM states. First, REM sleep was compared to the first and second cycles of N2 and N3 in young and older individuals for the high delta frequency (Figure 2.4). Younger participants showed reductions in EEG connectivity between electrodes in REM sleep compared to N2, while older participants showed higher EEG connectivity in REM sleep than in N2. In both age groups, differences in EEG connectivity between REM and N2 are similar for cycle 1 and cycle 2. There is lower EEG connectivity in REM sleep than in N3 in both age groups, but this difference is greater when REM sleep is compared to the second cycle of N3.

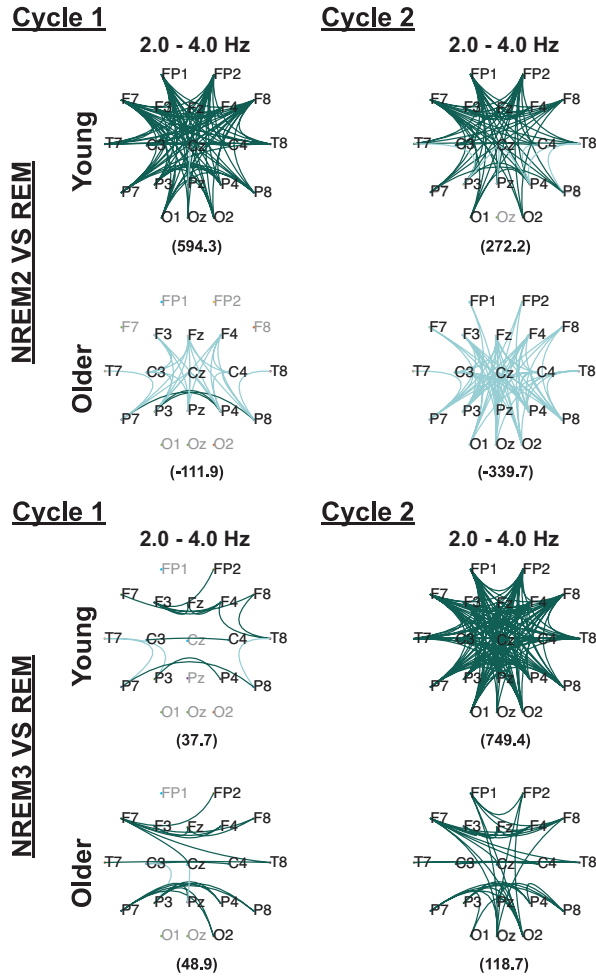


Figure 2.4: Maps of significant connectivity differences between N2 and REM sleep and between N3 and REM sleep for younger and older individuals

Caption: This figure illustrates nonparametric statistical differences in connectivity (imaginary coherence, $p < .01$ after spatial correction) between N2 and REM sleep and between N3 and REM sleep in the high delta frequency band (2–4 Hz) for younger and older subjects individually. Each contrast is presented for the first and second sleep cycle of NREM sleep. The links where connectivity is significantly lower in REM sleep compared to either N2 or N3 are presented in dark green, whereas links where connectivity is significantly higher in REM sleep compared to either

N2 or N3 are presented in light green. Global connectivity contrast for each condition is shown in brackets below the maps.

Section 4: exploratory analyses estimating the relationship between EEG connectivity and cognitive performance

Exploratory analyses were carried out to assess whether EEG connectivity between brain regions was associated with cognitive functions. Hierarchical regressions were used to assess the predictive effect of EEG connectivity on processing speed, memory, cognitive flexibility, and averaged IQ, while correcting for the effect of age. The values of imaginary coherence were averaged per brain regions (see Methods). To reduce the number of statistical tests, we targeted our analyses to the 2–4 Hz and the 12–14 Hz frequency bands in the first cycle since they showed the most robust age-related connectivity differences.

In N2, imaginary coherence in the 2–4 Hz frequency bands between all pairs of cerebral regions significantly predicted the score at the TMT-A, where higher imaginary coherence was associated with a faster score at the TMT-A when correcting for age (Fp–F: $\beta = -0.3, p < .05$; Fp–C: $\beta = -0.4, p < .01$; Fp–P: $\beta = -0.4, p < .01$; Fp–O: $\beta = -0.4, p < .01$; F–C: $\beta = -0.4, p < .01$; F–P: $\beta = -0.4, p < .01$; F–O: $\beta = -0.4, p < .01$; C–P: $\beta = -0.3, p < .05$; C–O: $\beta = -0.4, p < .01$; P–O: $\beta = -0.3, p < .05$). In N3, no significant correlations were found for both frequency bands. Finally, many significant relationships were observed between imaginary coherence in REM sleep and cognitive performance. Indeed, when correcting for the effect of age, the imaginary coherence in the 2–4 Hz frequency band significantly predicted results in the delayed recall of the AVLT where higher connectivity between the prefrontal region and the frontal/central regions were associated with lower scores (Fp–F: $\beta = -0.2, p < .05$; Fp–C: $\beta = -0.2, p < .05$). The same pattern emerged for the estimated IQ, where higher connectivity between the prefrontal region and the

frontal/central regions in the 2–4 Hz frequency band was associated with lower estimated IQ (Fp–F: $\beta = -0.3, p < .05$; Fp–C: $\beta = -0.3, p < .05$) after controlling for the effect of age. As for the 12–14 Hz frequency band, increased imaginary coherence during REM was significantly associated with lower performances at the immediate recall of the AVLT (Fp–O: $\beta = -0.3, p < .05$) and at the delayed recall of the AVLT (Fp–C: $\beta = -0.3, p < .01$; Fp–O: $\beta = -0.3, p < .01$; F–C: $\beta = -0.3, p < .05$; F–O: $\beta = -0.2, p < .05$), as well as lower estimated IQ (Fp–C: $\beta = -0.3, p < .05$; Fp–P: $\beta = -0.3, p < .05$; Fp–O: $\beta = -0.4, p < .01$; F–O: $\beta = -0.4, p < .01$; C–O: $\beta = -0.4, p < .01$; P–O: $\beta = -0.4, p < .01$) after correcting for age. No other significant correlations were found.

DISCUSSION

This study investigated the brain functional connectivity based on EEG data collected during different sleep stages of healthy younger and older individuals across the sleep cycles. It enabled us to show that the dynamics of EEG connectivity across sleep cycles differed in younger and older individuals. Compared to younger individuals, older individuals showed higher between-region connectivity during N3 and REM sleep but lower connectivity during N2. These age-related differences in EEG connectivity during NREM sleep were more prominent in the first NREM sleep cycle. Our results also demonstrated that the brain showed lower overall connectivity during REM sleep than during N3 sleep stage, especially in younger individuals.

Older individuals showed lower EEG connectivity in N2 compared to the younger ones

Compared to young adults, older individuals showed lower EEG connectivity during N2. Sleep spindles, which are known to be physiological markers of neuronal synchrony between cortical and subcortical regions of the brain [49], are mostly associated with N2. They play an important role in synaptic plasticity [50], declarative memory consolidation [51, 52], and motor learning [53], but their amplitude, duration, and density are significantly lower with aging [26].

One study looked at coherence peaks in young subjects for NREM and REM sleep in the spectral range of 0.75–50 Hz without investigating the effect of sleep cycles. They found distinct peaks of coherence in NREM sleep only in the bandwidth associated with sleep spindles (13–14 Hz) [54], suggesting strong cortical connectivity for these young subjects during spindles. Importantly, in our study, supplementary analyses (see Supplementary Methods, Supplementary Results, and Supplementary Tables 2.2 and 2.3) showed that spindle amplitude is positively correlated with EEG connectivity in 12–14 Hz frequency band when controlling for age. Furthermore, the indirect effect of age on sleep spindle amplitude partly explains our age-related changes in EEG connectivity. Interestingly, lower EEG connectivity in N2 between 8 and 16 Hz in older individuals compared to younger adults is predominantly observed between frontal regions and other cortical areas. This is in line with the age-related changes observed for sleep spindles in frontal brain area [26]. Looking at coherence, specifically during sleep spindles, should be considered in future work.

Older individuals did not show reduced EEG connectivity in N3 as compared to N2 during the first NREM sleep cycle

In our study, younger individuals exhibited a global disconnection between brain regions as their sleep deepened in the first cycle of sleep. This was not the case with older individuals who had higher EEG connectivity during N3 sleep as compared to N2. Compared to N2, N3 is a stage where the young adult brain works in more local networks [9, 10]. Recent theories stipulate that slow waves facilitate brain homeostasis by interrupting thalamocortical and corticocortical transfer of information, which could be linked with cortical synchrony [55, 56]. It is possible that impaired neuronal synchrony in sleep during aging [23, 28] may be related to the less-efficient disconnection of brain regions while sleep deepens as observed in our results. This difficulty to decrease EEG connectivity during N3 may not only affect sleep-related cognitive processes but could also lead

to functional consequences, such as enhanced vulnerability to external disturbances that would be concomitant with recurrent sleep complaints in the older population.

Recent work from Ujma et al. [22] showed higher EEG connectivity for specific frequency range in NREM (indistinctive of sleep stages and cycles) and REM sleep as well as lower EEG connectivity in sigma frequency band in NREM with increasing age. These results are, thus, in line with our findings. However, our study highlighted age-related differences in connectivity patterns between N2 and N3 sleep stages and the specific contribution of the first sleep cycle to the difference in EEG connectivity between younger and older participants. Our results pointed out the importance of looking at N2 and N3 separately when studying age-related NREM sleep changes and brought new insights about the dynamics of EEG connectivity across sleep cycles.

EEG connectivity during REM sleep was lower than in N3

Most of our knowledge on sleep connectivity comes from NREM sleep. REM sleep is difficult to observe in protocols using functional magnetic resonance imaging (fMRI) or magnetoencephalography (MEG) since its appearance at the end of the first sleep cycle requires more time spent asleep. REM sleep connectivity is, thus, less well understood than that of NREM sleep. N3 sleep is generally portrayed as a globally disconnected state [57]; however, our results revealed that the brain is even more significantly disconnected during REM sleep than during N3 sleep. REM sleep is the sleep stage during which the most vivid dreams occur. Even if dreaming mimics the sensory experiences of wakefulness, it operates with a different physiological substrate and it can be difficult to understand the overall dreaming experience [58]. It has been suggested that less efficient contextual control while dreaming could be triggered by the functional disconnection of the prefrontal cortex, a brain region critical for executive processes [59]. Our

results showed that the disconnection in REM sleep is global and goes beyond the mere prefrontal cortex.

Older individuals showed higher EEG connectivity than younger ones in both REM and N3 sleep

Here, similar patterns of age-related connectivity differences were observed for N3 and REM sleep, with higher EEG connectivity in both states in the older participants as compared to younger individuals. We know that both stages are primordial for memory consolidation [60], but it is currently unknown if lower EEG connectivity in N3 and REM sleep, as observed in young adults, comes from a similar mechanism and if it benefits memory consolidation. Here, the similar age-related differences in EEG connectivity in N3 and REM sleep are mostly seen in high delta frequency, which is a frequency band also showing a decrease of its power with aging in both NREM and REM sleep [23, 28, 61]. While it is currently unknown whether age-related differences in EEG connectivity in REM and NREM are supported by common cortical substrate modifications, a study from Latreille et al. [62] showed that a reduction in the cortical integrity of the medial frontal and anterior cingulate cortices mediates the loss of delta power during both NREM and REM sleep. Future studies should determine the mechanisms underlying the similar age-related increase of EEG connectivity in REM and N3.

EEG connectivity in N2 and REM sleep was linked to cognition

Although the link between EEG connectivity during wakefulness and cognitive performance has been extensively studied, the question whether EEG connectivity during sleep is linked to general cognitive abilities remains unknown. Our exploratory analyses indicated that higher connectivity in delta during N2 was associated with higher processing speed, whereas, during REM sleep, lower connectivity in delta and sigma was associated with higher verbal

memory performance and higher global IQ score. These preliminary results support the notion that cerebral functional connectivity during sleep may be associated with cognitive abilities.

The lack of specific memory consolidation task in our protocol may explain why we did not observe significant correlations between memory and EEG connectivity in N2 and N3. Indeed, one recent study indicated that source localization of coherence-based metrics between cortical and subcortical structures over sigma frequencies during the first sleep cycle is associated with motor learning sleep-dependant consolidation [63]. Our results stress the importance of testing more extensive cognitive functioning with a broader range of tasks in order to investigate whether better sleep-dependant memory processing is associated with EEG connectivity during NREM and REM sleep during the night.

FUTURE DIRECTIONS

Older individuals showed lower connectivity during light sleep but higher connectivity in REM and in deeper sleep, especially at the beginning of the night, when homeostatic pressure is high. Further studies using experimental protocols as well as other methods like high-density EEG and MEG may define more precisely the connectivity dynamics during sleep in aging and may determine the causal effects of changes in sleep connectivity. Since connectivity measures were associated with performance on specific cognitive tasks, future studies should evaluate whether cerebral connectivity in sleep may predict cognitive integrity in aging. Our work brings a new understanding of cerebral connectivity during sleep and suggests that EEG coherence could be a promising tool to better understand the dynamics of consciousness.

Funding

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), grant number 190750 (J.C.) and by a Vanier scholarship (M.B).

Acknowledgments

The authors would like to thank Sonia Frenette for her help with data collection and analysis and Dominique Petit, PhD, for the critical review of the manuscript. This work was performed at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal in Montreal, Canada.

Disclosure Statement

Financial Disclosure: none.

Nonfinancial Disclosure: none.

REFERENCES

1. Xie L, *et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;**342**(6156):373–377.
2. Ben Simon E, *et al.* Sleep loss causes social withdrawal and loneliness. *Nat Commun*. 2018;**9**(1):3146.
3. Fattinger S, *et al.* Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. *Nat Commun*. 2017;**8**:15405.
4. Musiek ES, *et al.* Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*. 2016;**354**(6315):1004–1008.
5. Latreille V, *et al.* Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson’s disease. *Brain*. 2016;**139**(Pt 4):1189–1199.
6. Mander BA, *et al.* Sleep: a novel mechanistic pathway, biomarker, and treatment target in the pathology of Alzheimer’s disease? *Trends Neurosci*. 2016;**39**(8):552–566.
7. Carskadon M, *et al.* Normal human sleep : an overview. In: Kryger M, Roth T, Dement W, eds. *Principles and Practice in Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2017.
8. Campbell K, *et al.* Evoked potential measures of information processing during natural sleep. In: Broughton R, Oglivie R, eds. *Sleep Arousal and Performance*. Boston, MA: Birkhauser; 1992:86–116.
9. Spoormaker VI, *et al.* Large-scale functional brain networks in human non-rapid eye movement sleep: Insights from combined electroencephalographic/functional magnetic resonance imaging studies. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011;**369**(1952):3708–3729.
10. Massimini M, *et al.* Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;**104**(20):8496–8501.

11. Olcese U, *et al.* Spike-Based functional connectivity in cerebral cortex and hippocampus: loss of global connectivity is coupled to preservation of local connectivity during Non-REM sleep. *J Neurosci.* 2016;**36**(29):7676–7692.
12. Esser SK, *et al.* Breakdown of effective connectivity during slow wave sleep: investigating the mechanism underlying a cortical gate using large-scale modeling. *J Neurophysiol.* 2009;**102**(4):2096–2111.
13. Larson-Prior LJ, *et al.* Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;**106**(11):4489–4494.
14. Wu Y-C, *et al.* Variations in connectivity in the sensorimotor and default-mode networks during the first nocturnal sleep cycle. *Brain Connect.* 2012;**2**(4):177–190.
15. Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci.* 2004;**5**:42.
16. Liu KK, *et al.* Plasticity of brain wave network interactions and evolution across physiologic states. *Front Neural Circuits.* 2015;**9**:62.
17. Coenen L. Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials of sleeping and waking: implications for information processing. *Neurosci Biobehav Rev.* 1995;**19**(3):447–463.
18. Usami K, *et al.* Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2015;**36**(11):4714–4729.
19. Chow HM, *et al.* Rhythmic alternating patterns of brain activity distinguish rapid eye movement sleep from other states of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;**110**(25):10300–10305.

20. Massimini M, *et al.* Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. *Cogn Neurosci.* 2010;**1**(3):176–183.
21. Achermann P, *et al.* Global field synchronization reveals rapid eye movement sleep as most synchronized brain state in the human EEG. *R Soc Open Sci.* 2016;**3**(10):160201.
22. Ujma PP, *et al.* Sleep EEG functional connectivity varies with age and sex, but not general intelligence. *Neurobiol Aging.* 2019;**78**:87–97.
23. Carrier J, *et al.* The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology.* 2001;**38**(2):232–242.
24. Redline S, *et al.* The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med.* 2004;**164**(4):406–418.
25. Moraes W, *et al.* Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep Med.* 2014;**15**(4):401–409.
26. Martin N, *et al.* Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging.* 2013;**34**(2):468–476.
27. Fogel S, *et al.* NREM sleep oscillations and brain plasticity in aging. *Front Neurol.* 2012;**3**:176.
28. Carrier J, *et al.* Sleep slow wave changes during the middle years of life. *Eur J Neurosci.* 2011;**33**(4):758–766.
29. Landolt HP, *et al.* Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clin Neurophysiol.* 2001;**112**(2):369–377.
30. Spencer RM, *et al.* Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learn Mem.* 2007;**14**(7):480–484.

31. Backhaus J, *et al.* Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn Mem.* 2007;**14**(5):336–341.
32. Dubé J, *et al.* Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *J Neurosci.* 2015;**35**(20):7795–7807.
33. Mander BA, *et al.* Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci.* 2013;**16**(3):357–364.
34. Harada CN, *et al.* Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;**29**(4):737–752.
35. Fogel SM, *et al.* The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;**35**(5):1154–1165.
36. Fang Z, *et al.* Sleep spindles and intellectual ability: epiphenomenon or directly related? *J Cogn Neurosci.* 2017;**29**(1):167–182.
37. Nolte G, *et al.* Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol.* 2004;**115**(10):2292–2307.
38. Marzetti L, *et al.* The use of standardized infinity reference in EEG coherency studies. *Neuroimage.* 2007;**36**(1):48–63.
39. Beck A, *et al.* Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988;**8**(1):77–100.
40. Beck AT, *et al.* An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;**56**(6):893–897.
41. Iber C, *et al.* *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

42. Gaudreau H, *et al.* Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiol Aging*. 2001;**22**(3):461–468.
43. Strauss E, *et al.* *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006.
44. Tombaugh TN. Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;**19**(2):203–214.
45. Conners C. *Conners' Continuous Performance Test II*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems; 2000.
46. Rey A. *L'examen Clinique En Psychologie*. Paris, France: Presses Universitaires de France; 1964.
47. Brunner DP, *et al.* Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res*. 1996;**5**(3):155–164.
48. Yates F. The analysis of replicated experiments when the field results are incomplete. *Emp J Exp Agric*. 1933;**1**:129–142.
49. Clawson BC, *et al.* Form and function of sleep spindles across the lifespan. *Neural Plast*. 2016;**2016**:6936381.
50. Blanco W, *et al.* Synaptic homeostasis and restructuring across the sleep-wake cycle. *PLoS Comput Biol*. 2015;**11**(5):e1004241.
51. Lustenberger C, *et al.* The Multidimensional aspects of sleep spindles and their relationship to word-pair memory consolidation. *Sleep*. 2015;**38**(7):1093–1103.
52. Mednick SC, *et al.* The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: a pharmacology study. *J Neurosci*. 2013;**33**(10):4494–4504.

53. Fogel SM, *et al.* fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Hum Brain Mapp.* 2014;**35**(8):3625–3645.
54. Achermann P, *et al.* Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience.* 1998;**85**(4):1195–1208.
55. Tononi G, *et al.* Time to be SHY? Some comments on sleep and synaptic homeostasis. *Neural Plast.* 2012;**2012**:415250.
56. Vyazovskiy V V. Cortical neuronal mechanisms of sleep homeostasis. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 2013;**63**(1):13–23.
57. Tüshaus L, *et al.* In human non-REM sleep, more slow-wave activity leads to less blood flow in the prefrontal cortex. *Sci Rep.* 2017;**7**(1):14993.
58. Hobson JA, *et al.* Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci.* 2000;**23**(6):793–842; discussion 904.
59. Maquet P, *et al.* Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. *Prog Brain Res.* 2005;**150**:219–595.
60. Born J, *et al.* System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res.* 2012;**76**(2):192–203.
61. Luca G, *et al.* Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Ann Med.* 2015;**47**(6): 482–491.
62. Latreille V, *et al.* Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiol Aging.* 2019;**76**:106–114.

63. Boutin A, *et al.* Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *Neuroimage*. 2018;**169**:419–430.

Article 1: EEG connectivity across sleep cycles and age

Maude Bouchard^{1,2}, Jean-Marc Lina Ph.D.^{1,3} Pierre-Olivier Gaudreault Ph.D.^{1,2}, Jonathan Dubé^{1,2}, Nadia Gosselin Ph.D.^{1,2}, & Julie Carrier*, Ph.D. ^{1,2}

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

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

³Department of Electrical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montreal, Canada

Publié dans : SLEEP (2019)
doi : 10.1093/sleep/zsz236

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Methods

Spindle detection and statistical analyses

With the age-related differences in coherency in Sigma frequency in fronto-central region, we asked ourselves if the changes could be explained by the characteristics of spindles. Exploratory analyses were therefore performed to evaluate whether spindle characteristics were associated with age-related modification in imaginary coherence between 12-14Hz within the sigma band. Spindles were automatically detected on artifact-free NREM epochs in Fz and Cz derivations using a previously published detection algorithm.^{1,2} Spindles were detected in NREM sleep stages only and their density (number/minute) and mean amplitude (in μV) were calculated. Student's T-tests (two age groups: young and older) were performed to investigate age differences on spindle's characteristics in N2 sleep stage for the first three cycles. Partial correlation controlling for the age group were then performed between spindle density and amplitude on Fz and Cz derivations for the first three sleep cycles, and imaginary coherence in the 12-14Hz frequency band. Pairs of averaged regions showing age differences in functional connectivity were used. The averaged pairs were based on the one used in the supplementary analyses between cognition and imaginary coherence. Results were considered significant according to a threshold of $p < 0.01$ for all statistical analyses. Finally, the indirect effect of age on the imaginary coherence through the age-related changes in spindle amplitude was assessed with mediation analyses. The analyses were carried out using the SPSS macro PROCESS (v3.1) and 5000 stratified bootstrap resamples were used to determine the bias-corrected 95th percentile confidence intervals.³⁻⁵ First, age group was added as a categorical variable and spindle amplitude on Fz and Cz derivation was entered as a mediator in distinct analyses. The indirect effect was calculated through the multiplication of the effect of age-

group on spindle amplitude (a) by the effect of spindle amplitude on imaginary coherence values (b). The total (c) and direct (c') effects were interpreted using a significance threshold of $p < 0.05$ and the significant mediation of indirect effects were interpreted through a 95% bias-corrected confidence interval not including zero.³⁻⁵

Imaginary coherence measures and statistical analyses

A. Imaginary coherence. Cross-spectral –complex-valuedcoherency $C_{e,e'}(f)$ is a pair-wise quadratic coupling metric between two electrodes e and e' , at a given frequency f . The estimate relies on an average over epochs of T samples, free from artefacts. The normalization with respect to the spectral power of each electrode provides a quantity strictly related to the spectral coupling between electrodes, irrespective of the power involved at each electrode. The usual Mean Square Coherence is then defined as the amplitude of the complex coherency. It has been noted that such a quantity may be corrupted by spurious zero-lag coherence between electrodes due to conductivity over the scalp (or other extra neuronal sources). To remove the zero-lag contribution, the so-called imaginary part of the coherency ($iCoh_{e,e'}(f)$) has been defined to characterize ‘true’ connectivity between two electrodes. In practice, this quantity is defined from the FFT of each epoch τ , i.e. $\hat{x}_e[f; \tau] = A_e[f; \tau] e^{i \phi_e[f; \tau]}$, for a pair of electrode e, e' :

$$iCoh_{e,e'}(f) = \frac{|\sum_{\tau} A_e[f; \tau] A_{e'}[f; \tau] \sin(\phi_e[f; \tau] - \phi_{e'}[f; \tau])|}{\sqrt{\sum_{\tau} A_e[f; \tau]^2} \sqrt{\sum_{\tau} A_{e'}[f; \tau]^2}}$$

This real-valued quantity is an average over the epochs (index τ) and involves spectral coupling between e and e' with a non-vanishing delay (i.e. only non-vanishing phase shifts will contribute in the sinusoid function).

B. Statistics. The imaginary coherence will be defined on frequency bands as an average over a set of frequencies. We first Z-transformed the coherence through the Fischer transform,

$$Z_{e,e'}(f) = \tanh^{-1} \left(iCoh_{e,e'}(f) \right) - \frac{1}{df - 2}$$

where $df = 2 N_S$ is the degree of freedom for the coherence estimate (N_S) is the number of trials for the subject S. The last term in Z corrects for the bias: $Z(f)$ is approximately normally distributed with mean $\tanh^{-1}(C_{true}(f))$.

Finally, given a frequency interval, say $B = [f_i, f_j]$, we computed a coherence in this frequency band:

$$Z_{e,e'}^B = \frac{1}{card(B)} \sum_{f \in B} Z_{e,e'}(f)$$

With N_e electrodes, this provided for each subject a matrix Z^B of dimension $N_e \times N_e$ with $U = N_e (N_e - 1)/2$ distinct entries.

C. Missing data. For four subjects, one to six electrodes were spoiled by artefacts. For each subject, we first identified all pairs that contained at least one suspicious electrode. Regrouping subjects and conditions in a group (say CONTROL and TEST) that will define a statistic, we obtained for a given frequency a matrix $N_S \times U$ with $Z_{e,e'}^B$ as entries (each line corresponds to one subject in a group, each column corresponds to a pair of derivations). Some entries of this matrix were thus corrupted and had to be replaced. Let's consider $Z(s, p)$ such an entry: we collected all suspicious values for this subject (there is n_s such values, the sum of which defines z_s) and all suspicious values across subjects for the pair p (there is n_p such values, the sum of which defines z_p). The

initialization of Yates amounts to substituting the original value with the mean computed with ‘clean values’ only:

$$\bar{Z}_{i,new}(s,p) = \frac{a + b}{n_a + n_b}$$

where $a = \sum_n Z(s,n) - z_s$, $b = \sum_k Z(k,p) - z_p$, $n_a = N_S - n_s$ and $n_b = U - n_p$.

This was done once sequentially through all the ‘spurious entries’ in the matrix Z^B (without replacement) and then, we iterated 200 times this estimation (with replacement) choosing randomly the ‘spurious entries’. This ‘on-line iterative Yates’ algorithm⁶ converges towards an unbiased estimator of the spurious entries of Z^B . The same algorithm ran independently for each frequency and each group separately. About 2% of the overall connectivity measurements in each frequency bands were replaced by our method.

D. Significance and non parametric testing. In order to quantify differences between two groups, hereafter designated by CONTROL and TEST, we considered the Yates-updated matrices $Z_{i,Control}^B$ and $Z_{i,Test}^B$ that we obtained from averaging across the subjects in each group. The contrast of interest is given by the Welch’s t-statistics for each pair of electrodes ‘i’:

$$t_i = \frac{Z_{i,Test}^B - Z_{i,Control}^B}{\sqrt{\frac{\sigma_{i,control}^2}{n_{control}} + \frac{\sigma_{i,test}^2}{n_{test}}}}$$

where $n_{control}$ and n_{test} are the cardinality of CONTROL and TEST respectively. We used a non-parametric significance test based on max-stats and bootstrap resampling for each frequency band

separately. This approach allowed to control for multiple comparisons with respect to the pairs of electrodes. Specific codes are available upon request.

Supplementary Results

Effects of age and sex on neuropsychological measures

Significant interactions between age and sex on demographic and neuropsychological variables were assessed using two-ways ANOVAs with two independent factors (two age groups: young and older; two sex groups: men and women). Simple effects were decomposed for significant interactions. No significant difference was found for the years of education between both groups. As for cognitive measures of processing speed, a significant group effect was found for the Trail Making Test A ($F(1,53) = 13.2, p < 0.01$) and for the CPT-II hit reaction time ($F(1,52) = 11.7, p < 0.01$) where young subjects were significantly faster than older individuals. Group effects were also observed for the estimated IQ ($F(1,49) = 9.6, p < 0.01$) where younger subjects showed higher IQ than older ones. Moreover, significant interactions between age and sex were found for memory measures, namely the AVLT total learning score ($F(1,55) = 4.8, p < 0.05$), the AVLT immediate recall ($F(1,55) = 11.2, p < 0.01$), and AVLT delayed recall ($F(1,55) = 6.9, p < 0.05$). Simple effects analysis showed that young men had significantly better total learning score ($F(1,55) = 22.1, p < 0.001$) and immediate recall ($F(1,55) = 37.4, p < 0.001$) compared to older men whereas no difference was found in women. Similar results were found for the simple effects analysis for AVLT delayed recall where young participants showed better performance than older individuals, the effect being observed both in men ($F(1,55) = 32.5, p < 0.001$) and women ($F(1,55) = 5.5, p < 0.05$).

Effects of age and sex on polysomnographic variables

Identical statistical analyses were carried out for measuring the presence of significant interactions between age and sex on polysomnographic variables. Older subjects showed significantly shorter sleep duration ($F(1,55) = 22.4, p < 0.001$), lower sleep efficiency ($F(1,55) = 22.0, p < 0.001$), and higher percentage of N2 sleep stage ($F(1,55) = 16.7, p < 0.001$) during the night when compared to young subjects. Significant interactions between age and sex were found for the percentage of N1 ($F(1,55) = 12.8, p < 0.01$) and N3 sleep stages ($F(1,55) = 8.3, p < 0.01$). Simple effects analysis showed that older men presented a higher percentage of N1 sleep stage ($F(1,55) = 20.0, p < 0.001$) but a lower percentage of N3 sleep stage ($F(1,55) = 31.2, p < 0.001$) than younger men whereas no effect was found in women.

Exploratory analyses estimating the relationship between functional connectivity and sleep spindles

Supplementary analyses were carried out to investigate whether age-related differences in imaginary coherence in the 12-14 Hz frequency band could be explained by spindles characteristics. Spindles density (Fz: $t(1,57) = 4.421, p < 0.001$; Cz: $t(1,57) = 3.496, p = 0.001$) and amplitude (Fz: $t(1,57) = 4.749, p < 0.001$; Cz: $t(1,57) = 4.544, p < 0.001$) were both significantly lower in the older population compared to the younger one in the first three cycle. Then, partial correlation correcting for age were performed between spindles characteristics (density and amplitude in Fz and Cz) and imaginary coherence. In N2, for the 12-14Hz frequency band and in the first three sleep cycles, higher spindle amplitude was associated with higher imaginary coherence in Fz (Fp-F: $r = 0.684, p < 0.001$; Fp-C: $r = 0.705, p < 0.001$; Fp-P: $r = 0.572, p < 0.001$; Fp-O: $r = 0.516, p < 0.001$; F-C: $r = 0.491, p < 0.001$; F-O: $r = 0.405, p < 0.01$; C-P: $r = 0.343, p < 0.01$; C-O: $r = 0.362, p < 0.01$) and Cz (Fp-F: $r = 0.508, p < 0.001$; Fp-C: $r = 0.564, p$

< 0001; Fp-P: $r = 0.511$, $p < 0.001$; Fp-O: $r = 0.478$, $p < 0.001$; F-C: $r = 0.503$, $p < 0.001$) after controlling for the effects of age. There was no correlation between spindle density and imaginary coherence.

In order to test whether spindle amplitude can explain the age differences observed in connectivity, we performed mediation analyses (see Table 2.3 in supplementary section). The mediation analyses showed significant indirect effects of age on imaginary coherence between prefrontal derivations and the frontal, central, and parietal derivations through spindle amplitude in Fz (Fp-F: $a \cdot b = -0.073$, 95% CI = $-0.013 - -0.038$) ; Fp-C: $a \cdot b = -0.089$, 95% CI = $-0.137 - -0.045$) ; Fp-F: $a \cdot b = -0.058$, 95% CI = $-0.099 - -0.023$). The same significant indirect effects were found through spindle amplitude in Cz (Fp-F: $a \cdot b = -0.052$, 95% CI = $-0.091 - -0.021$) ; Fp-C: $a \cdot b = -0.068$, 95% CI = $-0.115 - -0.031$) ; Fp-F: $a \cdot b = -0.050$, 95% CI = $-0.090 - -0.019$). These results suggest that the age-related decrease in spindle amplitude on Fz and Cz derivations explains the decrease in imaginary coherence between prefrontal-frontal, prefrontal-central, and prefrontal-parietal regions observed in older individuals. No significant indirect effect was found with the imaginary coherence between the other pairs of brain regions.

Supplementary references

1. Martin N, Lafortune M, Godbout J, et al. Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging*. 2013; 34 (2): 468-476. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020
2. Lafortune M, Gagnon J-F, Martin N, et al. Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older

participants. *J Sleep Res.* 2013; 23 (2): 159-167. doi:10.1111/jsr.12108

3. Hayes AF. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach.* 2nd Edition. New York: The Guilford Press; 2017.
4. MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. Mediation Analysis. *Annu Rev Psychol.* 2007; 58 (1): 593-614. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085542
5. Preacher KJ, Hayes AF. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav Res Methods.* 2008; 40 (3): 879-891. doi:10.3758/BRM.40.3.879
6. Yates F. The analysis of replicated experiments when the field results are incomplete. *Emp J Exp Agric.* 1933; 1: 129-142.

Supplementary Table 2.1 Demographic, neuropsychological and polysomnographic variables for young and older subjects

	Young (YO)	Older (OL)	Main effect (p values)			Effect
	N = 30	N = 29	Age	Sex	Interaction	
Demographic Variables						
Sex (M/W)	16/14	11/18	N/A	N/A	N/A	--
Education (year)	15.4 ± 2.2	15.4 ± 3.4	n.s.	n.s.	n.s.	--
Neuropsychological Results						
TMT A (sec)	24.3 ± 7.9	33.5 ± 10.4	< 0.01	n.s.	n.s.	YO < OL
TMT B (sec)	48.9 ± 4.4	66.9 ± 4.5	< 0.01	n.s.	n.s.	YO < OL
AVLT – Learning score	60.7 ± 6.4	53.2 ± 8.4	N/A	N/A	< 0.05	(M) YO > OL (W) n.s.
AVLT – Immediate Recall	13.4 ± 1.6	10.8 ± 2.7	N/A	N/A	< 0.01	(M) YO > OL (W) n.s.
AVLT – Delayed Recall	13.5 ± 1.7	80.9 ± 5.0	N/A	N/A	< 0.05	(M) YO > OL (W) YO > OL
Estimated IQ	115.8 ± 11.0	104.7 ± 13.1	< 0.01	n.s.	n.s.	YO > OL
CPT-II Hit RT (ms)	330.5 ± 59.8	391.8 ± 67.6	< 0.01	n.s.	n.s.	YO < OL
Polysomnographic Variables						
Sleep latency (min)	8.2 ± 5.9	9.0 ± 7.3	n.s.	n.s.	n.s.	--
REM latency (min)	97.7 ± 49.4	78.6 ± 29.2	n.s.	n.s.	n.s.	--
Sleep duration (min)	451.3 ± 36.0	408.9 ± 36.4	< 0.001	n.s.	n.s.	YO > OL
Sleep efficiency (%)	93.1 ± 5.6	85.6 ± 6.8	< 0.001	n.s.	n.s.	YO > OL
Stage NREM (%)	79.4 ± 5.0	81.3 ± 4.8	n.s.	n.s.	n.s.	--
Stage REM (%)	20.6 ± 5.0	18.7 ± 4.8	n.s.	n.s.	n.s.	--
NREM stage N1 (%)	7.6 ± 4.2	10.6 ± 4.5	N/A	N/A	< 0.01	(M) YO < OL (W) n.s.
NREM stage N2 (%)	53.0 ± 6.1	60.0 ± 7.6	< 0.001	n.s.	n.s.	YO < OL
NREM stage N3 (%)	18.8 ± 5.9	10.7 ± 7.4	N/A	N/A	< 0.01	(M) YO > OL (W) n.s.
Min. of wake (C1)	5,0 ± 17,9	4,8 ± 6,5	n.s.	N/A	N/A	--

Notes: Data expressed as mean ± SD. P values were considered significant at $p < 0.05$. AVLT, Auditory Verbal Learning Test; CPT, Continuous Performance Test; IQ, Intellectual Quotient; M, men; ms, millisecond; N/A, non-applicable; NREM, Non-rapid eye movement sleep; C1, Cycle 1; n.s., non-significant; OL, older subjects; REM, Rapid eye movement sleep; TMT, Trail Making Test; W, women; YO, young subjects

Supplementary Table 2.2 Sleep spindles variables for young and older subjects

	Young (YO) N = 30	Older (OL) N = 29	Main effect (p values) Age	Effect
<u>Spindles characteristics (Cycle 1-2-3)</u>				
<u>Density (nb/min)</u>				
Fz	3.91 ± 0.56	3.35 ± 0.41	< 0.001	YO > OL
Cz	3.79 ± 0.44	3.41 ± 0.39	< 0.01	YO > OL
<u>Amplitude (µV)</u>				
Fz	43.81 ± 14.07	29.02 ± 9.28	< 0.001	YO > OL
Cz	46.63 ± 11.48	33.85 ± 10.05	< 0.001	YO > OL

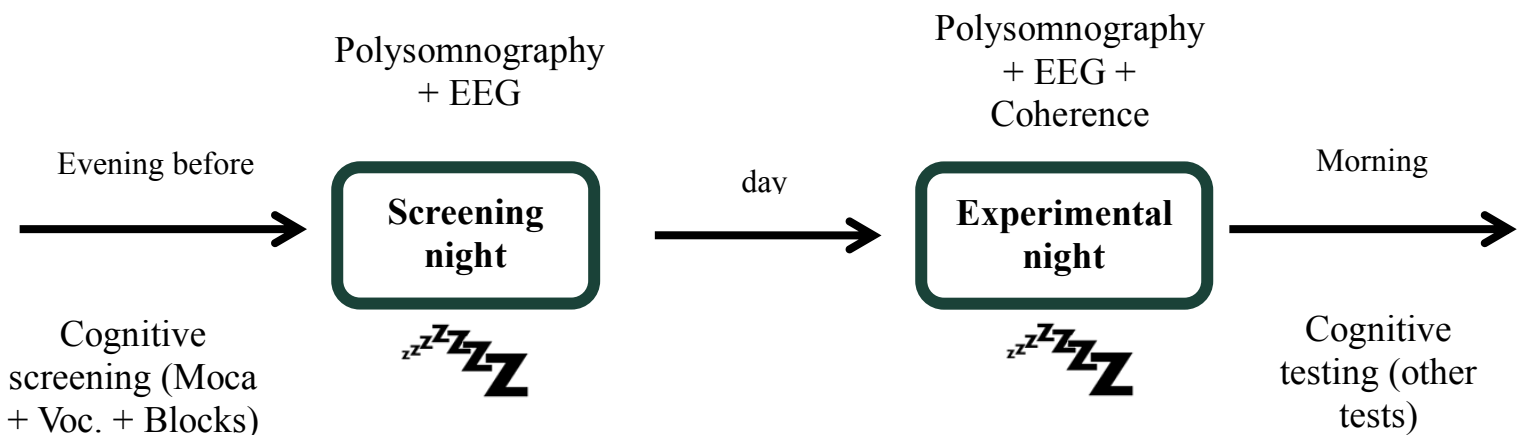
Notes: Data expressed as mean ± SD. P values were considered significant at $p < 0.01$.

Supplementary Table 2.3 – Mediation analyses testing the indirect effect of age on imaginary coherence measures through sleep spindle amplitude.

	c	a	b	c'	Indirect effects (95% CI) (a · b)
Fz spindle amplitude					
Fp-F	-0.132***	-14.789***	0.005***	-0.059**	-0.073 (-0.113 – -0.038)*
Fp-C	-0.125***	-14.789***	0.006***	-0.037	-0.089 (-0.137 – -0.045)*
Fp-P	-0.058*	-14.789***	0.004***	0.002	-0.058 (-0.099 – -0.023)*
C-P	-0.020*	-14.789***	0.001**	-0.007	-0.013 (-0.031 – 0.002)
C-O	-0.026*	-14.789***	0.002**	-0.004	-0.022 (-0.048 – 0.001)
Cz spindle amplitude					
Fp-F	-0.132***	-12.785***	0.004***	-0.080***	-0.052 (-0.091 – -0.021)*
Fp-C	-0.125***	-12.785***	0.005***	-0.058*	-0.068 (-0.115 – -0.031)*
Fp-P	-0.056*	-12.785***	0.004***	-0.006	-0.050 (-0.090 – -0.019)*
C-P	-0.020*	-12.785***	0.001	-0.012	-0.009 (-0.026 – 0.003)
C-O	-0.026*	-12.785***	0.001*	-0.010	-0.016 (-0.042 – 0.003)

Notes: c = total effect of age on imaginary coherence; a = effect of age on spindle amplitude; b = association between spindle amplitude and imaginary coherence; c' = direct effect of age on imaginary coherence; CI = 95% bootstrap confidence interval for indirect effect (5,000 stratified resamples). *p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001

Supplementary figure 2.1 Experimental plan and data acquisition



CHAPITRE 3 – Article #2

Article 2: Sleeping at the switch: A study of Sleep Slow Waves in humans

Maude Bouchard B.Sc.^{1,2}, Jean-Marc Lina Ph.D.^{1,3,4} Pierre-Olivier Gaudreault Ph.D.¹, Alexandre Lafrenière B.Sc.¹, Jonathan Dubé M.Sc.^{1,2}, Stéphanie Mazza Ph.D.⁵, Nadia Gosselin Ph.D.^{1,2}, & Julie Carrier, Ph.D.^{1,2}

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

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

³Department of Electrical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montreal, Canada

⁴Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal, Montreal, Canada

⁵Laboratoire HESPER, Université Claude-Bernard-Lyon1, Lyon, France

Prêt à soumettre dans “Cerebral cortex” ou “PNAS”

ABSTRACT

Non-Rapid Eye Movement (NREM) oscillations like slow waves and sleep spindles are widely studied for their role in brain plasticity. In the present work, we proposed novel metrics to define transition between the hyperpolarized and depolarized states of slow waves as well as their coupling with spindles in aging, and we describe the intrinsic EEG connectivity associated with the depolarisation transition of the slow wave.

Thirty young, 29 older adults, and 22 children underwent a night of polysomnographic recordings. Surprisingly, using our new metrics, we discovered two distinct types of slow waves, those with a slow transition (slow-switchers) and those with a fast transition (fast-switchers). Compared to younger individuals, older individuals had a higher probability of producing slow-switchers. Using the Phase Lag Index (PLI) to assess EEG connectivity, we showed distinct connectivity dynamics in both type of switchers that could support distinct functional network integration. Older adults showed an overall lower EEG connectivity in both slow-wave types. Regarding slow wave-spindle occurrence, only children showed a symmetric and widespread distribution of spindle onset. Compared to younger adults, older adults showed a slight advance of spindle onset peak.

The results of this study identified two types of slow waves with different EEG connectivity dynamics. While the presence of slow- and fast-switcher in both young and older individuals points to preserved slow wave generation mechanisms in aging, the EEG connectivity changes suggest a decrease of flexibility in slow-wave ability to connect/disconnect and to mobilize their network.

Keywords: Electroencephalography, EEG connectivity, Aging, Non-REM sleep, Slow waves, Sleep spindles

INTRODUCTION

The non-rapid eye movement (NREM) sleep is characterized by strong neuronal synchrony which leads to characteristic waveforms visible on the electroencephalogram (EEG). These oscillations, the sleep slow waves (< 4 Hz) and the sleep spindles (10-16 Hz) reflect the strength of cortico-cortical and thalamo-cortical network interactions that occur during NREM sleep. Slow waves and spindles have given rise to a sustained interest in neuroscience research, as they have been linked to restorative function of sleep, sleep continuity, synaptic plasticity, sleep-dependant memory consolidation, and global intelligence (Bodizs et al., 2005; Boutin et al., 2018; S. Fogel et al., 2017; S. M. Fogel & Smith, 2011; Gais, Mölle, Helms, & Born, 2002; Inostroza & Born, 2013; Schabus et al., 2006; Steriade, 2006; Ujma et al., 2015). More recently, the coupling of slow waves and sleep spindles has attracted a new attention and emerged as a key element in sleep-dependent memory consolidation (Latchoumane, Ngo, Born, & Shin, 2017). This finding offers new avenues to better understand the role of sleep in cognition, particularly for a population in which slow waves, spindles and their coupling are modified as is the case with development and normal aging.

Sleep slow waves are characterized by a hyperpolarizing state (negative phase), during which cortical neurons are synchronously more silent, followed by a depolarizing state (positive phase) during which cortical neurons fire more intensively (Csercsa et al., 2010; Steriade, 2006). The transition from the negative to the positive phase is critical, as it is a strong marker of the ability of brain networks to switch from a state of hyperpolarization to a state of massive depolarization. It has been proposed that the slope of slow wave half-oscillations (the rate of amplitude change from the negative to the positive peak) is a better measure to assess synaptic strength and sleep homeostasis compared to more classic parameters drawn from the entire oscillation (Bersagliere & Achermann, 2010; Riedner et al., 2007). However, using slope as a

measure of transition speed has also important limitations when studying age differences since it is affected by slow wave amplitude (Bersagliere & Achermann, 2010). Compared to younger individuals, older subjects show not only reduced slow waves density and amplitude but also a smoother slope, and a longer slow waves positive and negative phase duration (Carrier et al., 2011), which may indicate that cortical neurons enter less synchronously into the hyperpolarization and depolarization phases. Therefore, our ability to disentangle the influence of slow wave amplitude over our typical metric of down-to-up state transition, e.g. the slope, is compromised and a novel metric that captures transition speed without being affected by amplitude needs to be developed. With major sleep transformations occurring during childhood and aging, children and the older population are particularly intriguing in terms of EEG oscillations during sleep. Those groups were thus targeted to investigate our new metrics.

Visual inspection of the EEG signal during NREM sleep clearly shows that slow waves are often superposed by spindles. Studies focussing on infra-slow oscillations (<1 Hz) have observed this slow wave to spindles coupling in animals (Sirota, Csicsvari, Buhl, & Buzsaki, 2003) and humans (Mölle, Marshall, Gais, & Born, 2002). Evidences suggest that the coupling between slow oscillations and spindles is a key element in sleep-dependant learning and memory consolidation (Helfrich et al., 2018; Mölle, Bergmann, Marshall, & Born, 2011). Hence, learning a declarative memory task prior to sleep enhances the coupling between these oscillations (Molle 2011). Moreover, suppressing the coupling between spindles and slow waves negatively impacts sleep-dependant memory consolidation in mice (Latchoumane et al., 2017). When a learning task targets one hemisphere before sleep in humans, we observe higher coupling in this hemisphere compared to the non-targeted hemisphere during subsequent sleep (Yordanova, Kirov, Verleger, & Kolev, 2017). Many studies also found that transcranial direct current stimulation (tDCS) oscillating at

slow-waves frequency, as well as auditive stimulation during sleep, subsequently enhanced spindle activity, and their coupling with slow waves (Krugliakova, Volk, Jaramillo, Sousouri, & Huber, 2019; Marshall, Helgadóttir, Mölle, & Born, 2006; Ngo, Martinetz, Born, & Mölle, 2013). The promotion of this coupling using tDCS enhances visual declarative memory consolidation in older adults with mild cognitive impairment (Ladenbauer et al., 2017). In older adults, the timing of slow-wave and spindle coupling seems to be mediated by atrophy within the medial frontal cortex (Helfrich et al., 2018) and the integrity of the medial prefrontal cortex, thalamus, hippocampus and entorhinal cortex (Muehlroth et al., 2019). These changes could impact memory consolidation processes. In older adults, impaired slow waves and spindle coupling predicted higher medial temporal lobe tau burden, namely an Alzheimer's disease-relevant measure of pathology (Winer et al., 2019). Altogether, these findings underscore the pertinence of investigating the dynamics of the spontaneous coupling between slow waves and spindles to better understand the role of sleep in cognition.

We have recently highlighted age-related changes in EEG functional connectivity, especially in deep sleep when slow waves are prominent. These results indicated that older individuals show higher between-region EEG connectivity at the whole brain scale in deep NREM sleep (stage N3) as compared to younger adults (Bouchard et al. 2019). These results support the notion that the brain of younger individuals during N3 sleep operates with reduced long range cortico-cortical connectivity (Spoormaker et al. 2011; Massimini et al. 2007). However, EEG connectivity at the temporal scale of specific sleep oscillations has not yet been studied in humans, and should be investigated to understand functional consequences of age-related changes in NREM sleep.

In the present work, we defined new metrics to characterize the transition between the hyperpolarized and depolarized states that are not affected by slow wave amplitudes. First, we used the time delay required to transit from the maximal down to the maximal up state, from which we referred to as *transition frequency*. Secondly, we defined the phase in the depolarization transition where the slope is maximal, which we called *max speed*. This phase represents when the fastest synchronization of neurons involved in the depolarization process occurs. We propose that these features are necessary for characterizing age-related changes in slow waves independently of their amplitude changes. Thirdly, we investigated EEG connectivity networks at different moments in the slow wave transition, with or without concomitant spindles, in young and older adults. We then identified, for every participant, the preferential timing in the slow wave to produce a spindle. Finally, we characterized the age-related differences in the slow waves to spindles coupling with respect to their timing in children, young adults, and older individuals.

Based on the previous features, we identified two distinct types of slow waves, those with a slow transition (“slow-switchers”) and those with a fast transition (“fast-switchers”). The two slow wave types were found regardless of the age of the individuals, but compared to younger individuals, older individuals had higher probability of producing slow-switchers slow-waves. We also demonstrated that slow- and fast-switchers are each endowed with a specific connectivity signature along the depolarization transition and that the connectivity of slow- and fast-switchers is lower at the beginning of the depolarisation phase in the presence of spindling activity. EEG connectivity is also overall lower in older individuals as compared to the younger ones. Finally, in comparison with children, both younger and older adults have a more precise window of opportunity to produce a spindle coupled with slow waves in both slow- and fast-switchers.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Younger and Older adults cohorts: Fifty-nine participants, 30 young (14 women, 16 men; 20-30 years; mean=23.49 ± 2.79 yo) and 29 older (18 women, 11 men; 50-70 years; mean=59.6 ± 5.61 yo) adults in good physical and mental health completed the study protocol (demographic data for each group is presented in Supplementary Table 3.1). Exclusion criteria were first investigated during a phone screening using a semi-structured interview. Smoking, a body mass index (BMI) over 27, the use of drugs and/or medication that could affect the sleep-wake cycle and/or the nervous system, complaints about the sleep-wake cycle and/or cognition, transmeridian travel within three months prior to the study and 10 years of night-shift work or night-shift work in the last three months all resulted in the exclusion of the participant. Participants included in the study were asked to maintain between seven and nine hours of sleep per night prior to the study. Possible depressive affect (score higher than 13 at the Beck depression inventory)(Beck, Steer, & Garbin, 1988) and anxiety (score higher than 7 at the Beck Anxiety Inventory)(Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988) were assessed using questionnaires and participants presenting such an affect were excluded from the study. Potential cognitive impairment was measured by extensive neuropsychological assessment in which IQ, memory, attention, processing speed, and executive functions were tested. Pre-menopausal women had regular menstrual cycles (25-32 days), and menopausal women showed amenorrhea, for at least a year before the testing. They reported no night sweats or hot flashes.

Child cohort: data from 22 children (10 girls, 12 boys; 5.5-13.5 years; mean=9.3 ± 2) from a distinct sleep protocol were used in a specific section of the results to obtain a more general picture of ontogenetic changes in the coupling of slow waves and spindles. These children were

part of a control group and performed a memory task before going to sleep. Further methodological information concerning this third age group can be found in the supplementary section.

Procedures

All adult participants underwent one screening and one experimental night of polysomnographic (PSG) recording at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. For the screening night only, PSG also included leg electromyogram (EMG), thoracoabdominal plethysmograph, oral/nasal canula as well as frontal, central, and parietal electrodes referred to linked earlobes (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Participants with periodic leg movements or sleep apneas/hypopneas (index > 10 per hour of sleep associated with a micro arousal) were excluded from the study. Snoring was monitored using a microphone and subsequently scored. The protocol was approved by the ethics committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and performed in accordance with the relevant guidelines and regulations. Participants provided informed consent and received financial compensation for their participation.

Polysomnographic recording for the experimental night

All participants filled out a sleep diary and followed a regular sleep-wake cycle for seven days before the experimental night based on their individual habitual bedtimes and wake times (± 30 min). Bedtimes and wake times in the laboratory were also based on their own sleep schedules. On the experimental PSG night, twenty EEG derivations (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, Oz, O1, O2, T3, T4, T5, T6) referred to linked earlobes were recorded (10-20 international system; EEG: gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz; -6 dB), in addition to chin EMG, electrooculogram (EOG) and electrocardiogram (ECG). Signals were recorded using an amplifier system (grass model 15A54; Natus Neurology, Warwick, Rhode Island, USA) and digitalized at a

sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, Quebec, Canada). Sleep stages (N1, N2, N3, and REM) were visually scored by an electrophysiology technician in 30-second epochs and according to standard criteria of AASM (Iber et al., 2007) and sleep cycles were identified. Artifacts were first automatically detected (Brunner et al., 1996) and then visually inspected by a trained technician. PSG variables for each group for the experimental night are presented in Supplementary Table 3.1.

Slow Waves Detection

Slow waves were detected automatically on artifact-free NREM (N2 and N3) epochs on all electrodes using previously published criteria (Dang-Vu et al., 2008; Dube et al., 2015). Specifically, data was initially filtered between 0.3 and 4.0 Hz using a band-pass filter (-3 dB at 0.3 and 4.0 Hz; -23 dB at 0.1 and 4.2 Hz) and slow waves were defined according to the following parameters: negative peak < -40 uV, peak-to-peak amplitude >75 uV, duration of negative deflection >125 ms and <1500 ms, and duration of positive deflection <1000 ms. For each slow wave, we derived the correspondence map between the time and the phase obtained from the Hilbert transform of the filtered slow wave. All slow waves will be equally time referenced by choosing the zero phase $\phi = 0$ at the maximum of the depolarization. Then, the range of the phase is $-3\pi/2 \leq \phi \leq +\pi/2$ as illustrated in Figure 3.1A.

Sleep Spindles Detection

Spindles were automatically detected on artifact-free NREM (N2 and N3) epochs on all electrodes using a previously published algorithm (Gaudreault et al., 2018; Lafortune et al., 2014; Martin et al., 2013). Specifically, the EEG signal was bandpass filtered between 10 and 16 Hz using a linear phase finite impulse response filter (-3 dB at 10 and 16 Hz). The envelop amplitude

of the Hilbert transform of this band-limited signal was smoothed and a threshold was set at the 75th percentile. All events of duration between 0.5 to 3 seconds were selected as a spindle.

Slow Wave Characteristics

In addition to the density (number of slow waves per minute; age-related differences showed in Figure 3.2A), we considered other slow wave markers. Two main features were extracted from each detected slow wave. These characteristics were derived from the filtered signal in the delta band to remove a possible contribution from the sigma band and to be specific to the slow wave. To define the timing of these intrinsic features for any slow wave, the internal phase (ϕ) across the full oscillation will be used as an ‘internal clock’.

First, we defined the *transition frequency* f_τ to characterize the half-wave associated with the depolarization transition of the slow wave. If we denote by τ the delay of the down-to-up-state transition (see Figure 3.1A), then the transition frequency is defined for each slow wave as $f_\tau = 1/2\tau$ (See supplementary Figure 3.1 for a scatter plot representing the inventory of the usual mean frequency and transition frequency of each slow wave in young and older groups). Secondly, we defined the phase during the depolarization transition where the local slope is maximal. This feature, which we called *max speed*, represents the timing of the fastest change in synaptic strength of neurons involved in the depolarization process. It is defined as a unique ‘time point’ identified with the internal phase, for each slow wave (see S on Figure 3.1A).

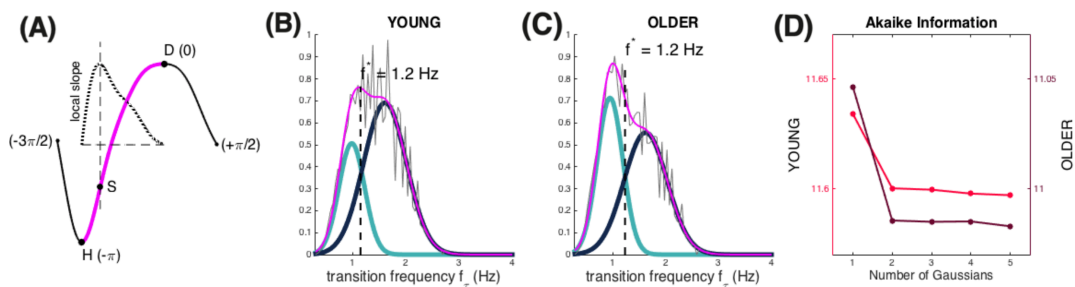


Figure 3.1: Transition frequency and the slow- and fast-switcher definition

Caption: Figure 3.1A represents a slow wave with the phase and the transition between hyperpolarization (H) and depolarization (D) (in pink). The superposed dashed curve displays the local slope along the slow wave, from H to D. The point S represents the ‘max speed’ i.e. the phase where the slope is maximal. Figure 3.1B and 3.1C are histograms of the transition frequencies (in pink) for young (B) and older subjects (C) for slow waves detected in frontal derivations. The fit of the distributions can be decomposed in a mixture of Gaussians: One Gaussian (cyan) accounts for slow-switchers, the other (dark blue) accounts for the fast-switchers. The separation line at $f^*=1,2\text{Hz}$ stands for the intersection between the two Gaussian distributions. Figure 3.1D shows the Akaike Information Criterion for increasing number of Gaussians in the mixture. The lower the criterion, the better the mixture fit.

Slow- and Fast-Switchers

As illustrated in Figure 3.1 (B and C), the distribution of the *transition frequency* f_τ shows two Gaussian modes and any slow wave can then be labeled as *slow-switchers* or *fast-switchers* (respectively cyan and dark blue distribution in Figure 3.1B and 3.1C). Indeed, the probability distribution $p(f_\tau)$ can be written as a mixture,

$$p(f_\tau) = p(\text{SlowSw}) p(f_\tau|\text{SlowSw}) + p(\text{FastSw}) p(f_\tau|\text{FastSw})$$

where $p(\text{SlowSw}) + p(\text{FastSw}) = 1$. In this sum, $p(\text{SlowSw})$ (resp. $p(\text{FastSw})$) is the probability for the sleep slow wave to be a slow-switcher (resp. a fast-switcher). $p(f_\tau|\text{Sw})$ is a Gaussian distribution that describes, depending on its class slow-switchers or fast-switchers, the probability to transit with the frequency f_τ . This parametric model of $p(f_\tau)$ can be estimated using the EM (Expectation-Maximization) algorithm to fit the distribution of f_τ for each individual. From this mixture, we can define the frequency f^* where the two Gaussians intersect: a slow wave will

be a ‘slow-switcher’ if $f_\tau \leq f^*$, i.e. if $p(f_\tau|SlowSw) \geq p(f_\tau|FastSw)$ and a fast-switcher otherwise. The distribution of transition frequency f_τ is represented in Figure 3.1B and 3.1C, for the frontal electrodes Fz-F3-F4 (see supplementary Figure 3.2 for central and parietal derivations). The reliability of the mixture model was further tested with the Akaike Information Criterion (Figure 3.1D) that assessed that a mixture with two Gaussian distributions is necessary and sufficient to fit the entire distribution of the transition frequency.

Phase-Locked connectivity analyses

The functional connectivity across the scalp EEG derivation was assessed using a *time-resolved* Phase Lag Index (PLI) calculated at six different phases of the slow wave. Five phases were evenly spaced during the transition, whereas a sixth phase was defined after the depolarization maxima. Given a slow wave (further labeled by k) detected on derivation denoted by n^* , we considered the internal phase of the detected oscillation and the simultaneous phase of the other EEG derivations, $\phi_{n^*}^{(k)}$ and $\phi_m^{(k)}$ respectively (the * indicates the derivation on which the slow wave was detected). The slow wave phase lag index between n^* and any other derivation m is then defined by

$$pli(n^*, m) = \frac{1}{N_{n^*}} \sum_k \text{sign} \left(\sin \left(\phi_{n^*}^{(k)} - \phi_m^{(k)} \right) \right)$$

where the summation runs over the N_{n^*} slow waves detected on n^* . This quantity is calculated for six regularly spaced phases of the slow wave: $\phi_{n^*}^{(k)} = -\pi (H), -3\pi/4, -\pi/2, -\pi/4, 0 (D)$, and $\pi/4$. Since this pair-wise *pli* emphasizes the slow wave detected on n^* , we further generalize the definition to account for all the slow waves detected over the pair (n, m):

$$PLI(n, m) = \frac{1}{2} |pli(n^*, m) + pli(n, m^*)|$$

It is worth noting that slow waves that would truly propagate from n to m with a non-vanishing delay would contribute with $pli(n^*, m) \approx pli(n, m^*)$ since the delay will be of an opposite sign. The definition of this PLI thus emphasizes the connectivity due to cortico-cortical propagation of the slow waves, independently from the shape of the oscillation. For each of the six phases chosen along the slow waves, the statistical significance of the connections was assessed through a random resampling of the phase with a max-statistics over the full set of electrode pairs. This null-hypothesis modeling was used to define the threshold at each of the six phase points, for a given p-value (0.01). Finally, to quantify the global strength of the connectivity, a *global connectivity index* (Bouchard et al 2019) was then defined at each of the six slow wave phases as the sum of the PLI over the significant pairs of electrodes. An increasing value of this index qualitatively assesses a more inter-connected network or a more significant phase-locked synchronization (with constant non-vanishing delay) among the EEG electrodes.

Slow waves and sleep spindles coupling analyses

For spindles associated with a slow wave, the coupling was evaluated with 1) the onset and 2) the maximum amplitude of the spindle. In order to have the same comparison point for all slow waves, the spindle onset and maximum amplitude were referenced with respect to the slow wave phase. For each slow wave, we derived the correspondence map between the time and the phase obtained from the Hilbert transform of the slow wave.

For every participant in our two adult groups, we collected the phase of the preferential timing in the slow wave to produce a spindle. In order to investigate the coupling in terms of the local speed of depolarization, we also considered the onset of the spindles referenced with respect to the *max speed* phase. A two-sample t-test then assessed the significant difference of the mean

between young and older adults, the age differences in the *max speed*, and the phase shift between the spindle onset according to the *max speed*. Significance for all the analyses were set at $p < 0.001$.

RESULTS

Section 1: Presence of slow- and fast-switchers in the sleep slow waves distribution

We first investigated the spectrum of sleep slow waves in regard to their transition frequency (see Slow Wave characteristics in the Methods section). The distribution of the transition frequency f_{τ} was investigated for frontal (mean of F3, F4, and Fz; Figure 3.2, Frontal), central (mean of C3, C4, and Cz; Figure 3.2, Central), and parietal (mean of P3, P4, and Pz; Figure 3.2, Parietal) derivations. Our analyses demonstrated the existence of the “*slow-switchers*” and the “*fast-switchers*” represented by a bi-modal distribution of the transition frequency, in each averaged derivation (Figure 3.2, Frontal, Central, and Parietal) and for both adult groups (Figure 3.2B and 3.2C). The cut-off frequency between the two Gaussian curves was statistically determined for each subject and then averaged over the group (see Slow- and Fast-switchers in the Methods section). In young individuals, this frequency is 1.3Hz in frontal, central, and parietal derivations. In older individuals, this frequency was 1.2Hz in frontal and 1.1Hz in central and parietal derivations. Further analyses showed that the slow-switchers and fast-switchers dichotomy exists with or without the concomitant occurrence of a spindle (see Supplementary Figure 3.3 in the supplementals section), we therefore present the analyses for all slow waves in Figure 3.2A, 3.2B, 3.2C, and 3.2D. In figure 3.2D, we showed that older individuals had a higher probability of producing slow-switchers compared to younger individuals ($p < 0.0001$ for each derivation). We then looked at the probability of coupling between slow waves and spindles in regard to the type of switchers in both age groups. In frontal and central derivations, the probability of producing a spindle together with a slow wave is similar in slow- and fast-switchers and no significant age-

related differences were found (Figure 3.2E, Frontal and Central). In parietal derivation however, older individuals showed a higher probability to produce spindles on both slow- and fast-switcher compared to younger individuals ($p < 0.01$). Older individuals also produce more spindles on slow-switchers compared to fast-switchers ($p < 0.01$). It is however worth to remind that despite of this performance, older individuals showed overall a strong deficit in producing slow waves in comparison with younger adults (Figure 3.2A).

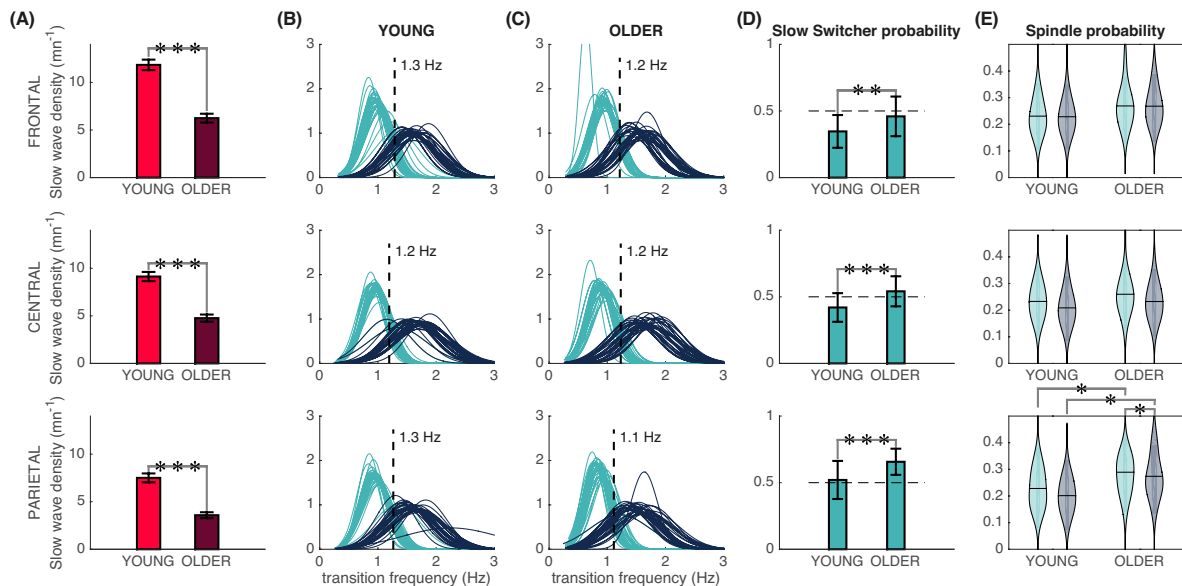


Figure 3.2: Slow- and fast-switcher slow waves

Caption: Figure 3.2A shows slow wave densities in cluster of frontal (F3, Fz, F4), central (C3, Cz, C4) and parietal (P3, Pz, P4) derivations in young and older individuals. Figure 3.2B and 3.2C show the distribution of the probabilities to be a slow-switcher (cyan) versus a fast-switcher (blue) in younger (B) and older (C) individuals, with each curve representing every participant. We can observe the two distinct modes of sleep slow waves based on their transition frequency in frontal, central, and parietal derivations. Figure 3.2D represents age-related differences in the probability to produce a slow-switcher when generating a slow wave. Figure 3.2E represents violin plots of

*the probability of occurrence of a spindle on a slow-(cyan) or fast-switcher (deep blue), for young (left) and older (right) individuals. To control for inter-individual differences in slow waves density, each probability is defined as the ratio 'slow wave + spindle' over the density of slow waves, for each individual and for slow- (cyan) and fast- (deep blue) switchers. Significant age differences in 3.2A, 3.2D and 3.2E sections were calculated using t-test (**, $p < 0.01$; ***, $p < 0.0001$).*

Section 2: EEG connectivity dynamics within slow- vs fast-switchers

The PLI was used to investigate intrinsic slow wave EEG connectivity networks across the entire depolarization transition divided into five different phases. A sixth phase was also added at the beginning of the hyperpolarization transition to see if changes in the neuronal state would result in EEG connectivity changes (Figure 3.3A). Examples of connectivity graphs from which was derived the global connectivity index (GCI), in slow- and fast-switchers for the younger individuals, is represented in Figure 3.3B. When looking at slow waves without spindles, slow- and fast-switchers showed distinct EEG connectivity patterns in both young (Figure 3.3C1) and older (Figure 3.3C2) adults, with higher overall EEG connectivity in slow-switchers. In young individuals' slow-switchers, we observed a global increase in EEG connectivity to reach the highest point at the maximum of depolarization and a decrease at the beginning of the hyperpolarization. The older individuals also showed an overall increase in EEG connectivity for the slow-switchers, although weaker than for the young adults. Fast-switchers showed overall less EEG connectivity along the depolarization transition in young individuals and no EEG connectivity was involved in fast-switchers for the older subjects (Figure 3.3C2).

When looking at slow waves coupling with a spindle, younger individuals showed lower and almost static EEG connectivity at the beginning of the depolarization in slow-switchers, and

almost no EEG connectivity in fast-switchers (Figure 3.3C3). Finally, almost no EEG connectivity is observed in older individuals in both types of switcher when a spindle co-occurs with a slow wave (Figure 3.3C4).

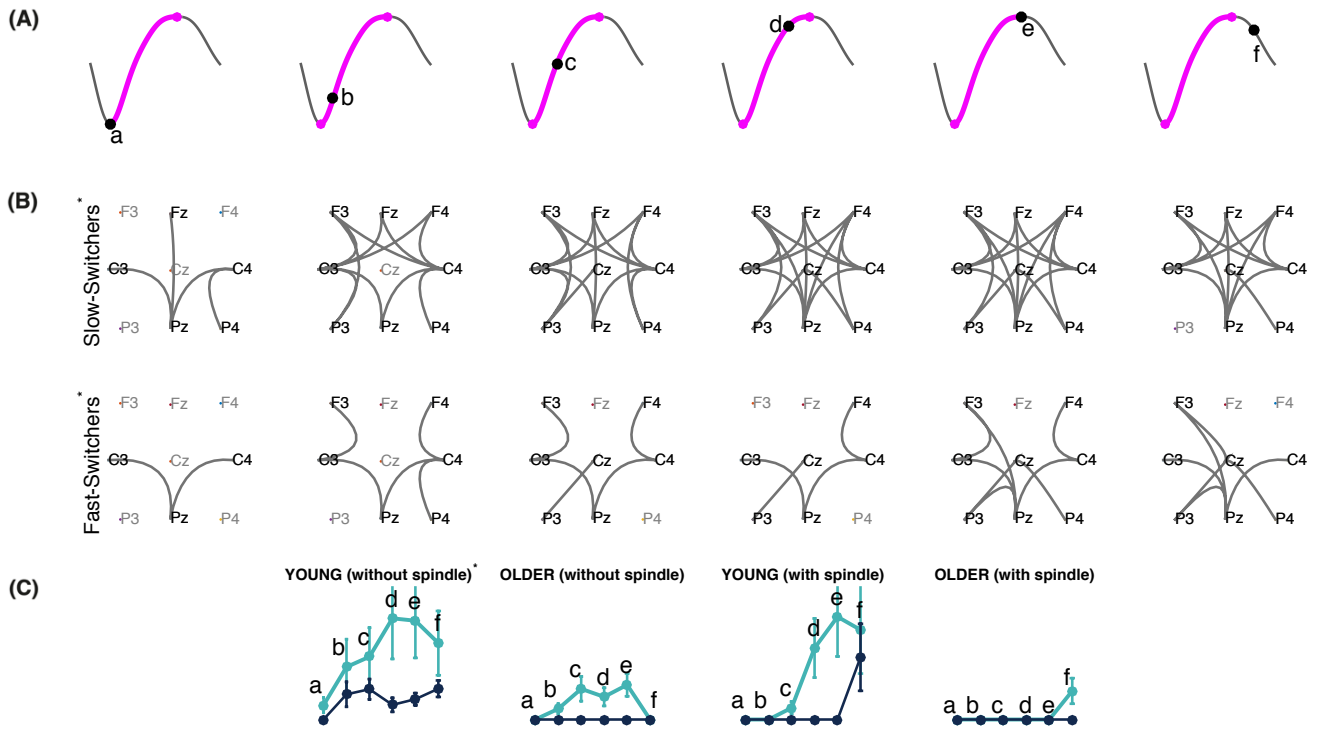


Figure 3.3: EEG Connectivity signature of slow- and fast-switchers without and with sleep spindles in young and older individuals.

Caption: Figure 3.3A illustrates the 6 different phases of the slow waves: a, b, c, d, e, and f. Figure 3.3B illustrates EEG connectivity, using PLI metrics and statistically determined by non-parametric statistics (see section: Phase-Locked connectivity analyses in Methods) for the slow- (upper level) and fast- (lower level) switchers without spindles in young individuals (associated to Figure 3.33C1). Other connectivity maps associated with C2, C3 and C4 are shown in Supplementary Figure 3.4. Figure 3.3C represents the Global Connectivity Index (GCI) value at

each phase of the slow wave, obtained by the summation of the PLI value across the significant electrode pairs. The GCI thus shows the weight of significant links obtained through non-parametric analyses. The first two graphs (C1, C2) show the global connectivity index for slow waves without spindles while the last two (C3, C4) show slow waves with spindles. Slow-switchers are represented in cyan and fast-switchers in dark blue. Graphs C1, C2, C3, and C4 have a common scale and can therefore be compared.

Section 3: Slow waves and sleep spindles coupling in aging

Although the main objective was to emphasize aging effects in adults, we investigated age-related differences in sleep slow wave and spindle coupling in three age groups: children, young and older adults. Here, we consider the onset and the occurrence of the maximum amplitude of spindles during a slow wave. Figure 3.4 shows the distribution of the onset (thick lines) that we will denote $q(\phi)$, and the highest spindle amplitude (thin lines), with respect to the phase of the slow wave. We further distinguish the slow-switchers (Figure 3.4, left panel) and the fast-switchers (Figure 3.4, right panel). For children, although the maximum amplitude of the spindle is more concentrated on the rising slow wave towards the up-state of a slow-switcher, the distribution of spindle onset is symmetric and widespread (Figure 3.4a). Again, in children, in the case of the fast-switchers, the distribution is also fairly uniform over the phase of the slow wave, with a little excess of occurrence of spindle onset and amplitude late on the positive half-wave (Figure 3.4a'). This slow wave-spindle relationship is quite different for the adult cohorts. For both adult groups, the onset distributions are more concentrated in time along the depolarization phase for the slow-switchers. In the case of the fast-switchers, the occurrence of spindles tends to migrate around the halfway point in the transition, although the maximum amplitude remains concentrated around the up state. To better quantify this coupling, we collected the phase of the principal mode of the

spindle onset distribution, for each subject in the two adults' cohorts (Figure 3.4c and 3.4c'). Whatever the type of slow waves, a two-samples t-test showed that older individuals had an earlier spindle onset peak compared to younger adults ($p < 0.001$). While there are age differences in the spindle onset when comparing both adult groups, we also demonstrated that remarkably, children do not show a phase-locked synchronization when it comes the time to generating spindle on slow waves.

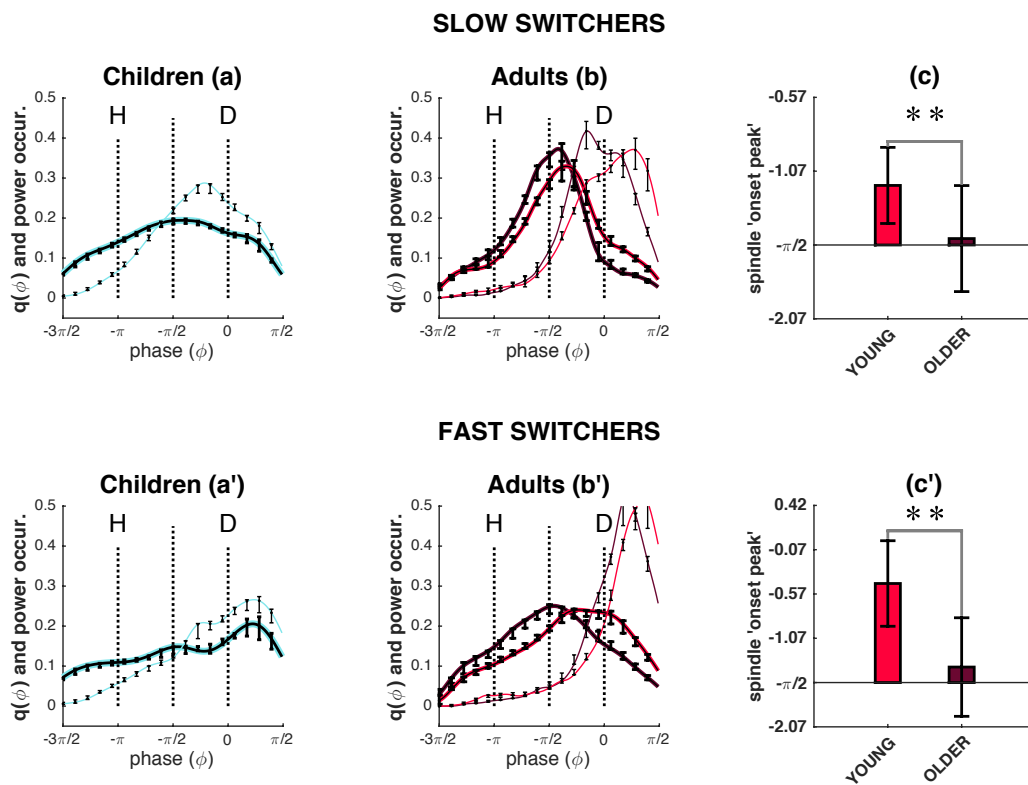


Figure 3.4: Histograms of age-related differences in slow waves and sleep spindles coupling

Caption: Figure 3.4 illustrates histograms of age-related differences in the onset (thick lines) and maximum spectral power (thin lines) of spindles for children (turquoise), young (red) and older (dark red) adults according to the phase of the slow wave. The zero (D) represents the end of the depolarization, before the beginning of the hyperpolarization. The three groups are compared on the basis of their slow-switcher (left: a, b), and fast-switcher (right: a', b'). The data were taken

by averaging C3 and C4 signal for every participant. Age differences in the peak of occurrence for the spindle onset were further statistically tested using two-sample t-tests (c and c' ; n.s.: non-significant; **: $p < 0.001$; see section: Age-related statistical analyses on slow waves and spindles coupling for details).

Section 4: Disentangling the mechanisms in the slow waves-spindles coupling.

Can we find a feature of the depolarization transition of the slow wave that may explain the coupling with a spindle? To answer this question, we proposed to decompose the probability distribution of the onset $q(\phi)$, as a product of two probability distributions, $q(\phi) = s * Q(\phi)$, where $s(\phi)$ describe an intrinsic property of the slow wave and $Q(\theta)$ account for the onset of the spindle with respect to this characteristic, while (θ) is the phase shift between the slow property and the spindle onset. Here, the first factor $s(\phi)$ is defined as the distribution *max speed* during the depolarization phase of the slow wave. Figure 3.5 shows $s(\phi)$ for slow- (top panel) and fast-switchers (lower panel), for children (a and a'), young and older adults (b and b'). In both slow- and fast-switchers, the children showed a *max speed* peak near the maximum of the depolarization. This is also true for the fast-switchers of the adults. However, it is worth noting that in slow-switchers, the *max speed* of the adults is much earlier on the half-wave (Figure 3.5, $s(\phi)$, b) while it was observed later in the child cohort (Figure 3.5, $s(\phi)$, a). Moreover, using a two-sample t-test to assess age-related differences in the two adult groups, we showed that in slow-switchers, the *max speed* is still observed slightly earlier during the depolarization phase for older adults compared to younger adults ($p < 0.001$) (Figure 3.5, $s(\phi)$, c). In fast-switchers, no age-related difference was found in the distribution of the *max speed* for our two adult groups (Figure 3.5, $s(\phi)$).

The second factor $Q(\theta)$, expresses the spindle onset with respect to the *max speed* of the slow wave to which it is related (Figure 3.5, $Q(\theta)$). In that regard, the child cohort had similar distributions for the two types of slow waves, with a little asymmetry in favor of the onset of the spindle occurring before the *max speed* of the slow wave (Figure 3.5, $Q(\theta)$, a and a'). Adults however showed a different picture. Indeed, we observe that for both young and older adults, the onset of a spindle on a slow switcher occurs after the *max speed*. A two-sample t-test confirmed that there were no age-related differences in the phase shift of the spindle onset with respect to the *max speed* in the two adult groups (Figure 3.5, $Q(\theta)$, c). The fast switchers did not show the same phase relationship. In fact, in fast-switchers, our results showed that the spindle onset of younger adults occurred after the *max speed* whereas the onset for older participants happened more centered on the *max speed* of the slow waves (Figure 3.5, $Q(\theta)$, b'). This phase shift between younger and older adults was found statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 3.5, $Q(\theta)$, c').

To summarize, the age effect in the coupling for the adult's slow switchers reported in Figure 3.4 is mainly due to a shift in the occurrence of the *max speed* towards the down state of the slow wave. For the fast switchers, the same age effect is, this time, due to the change in the mechanisms that govern the conditional relationship of the spindle onset with respect to the *max speed* of the slow wave.

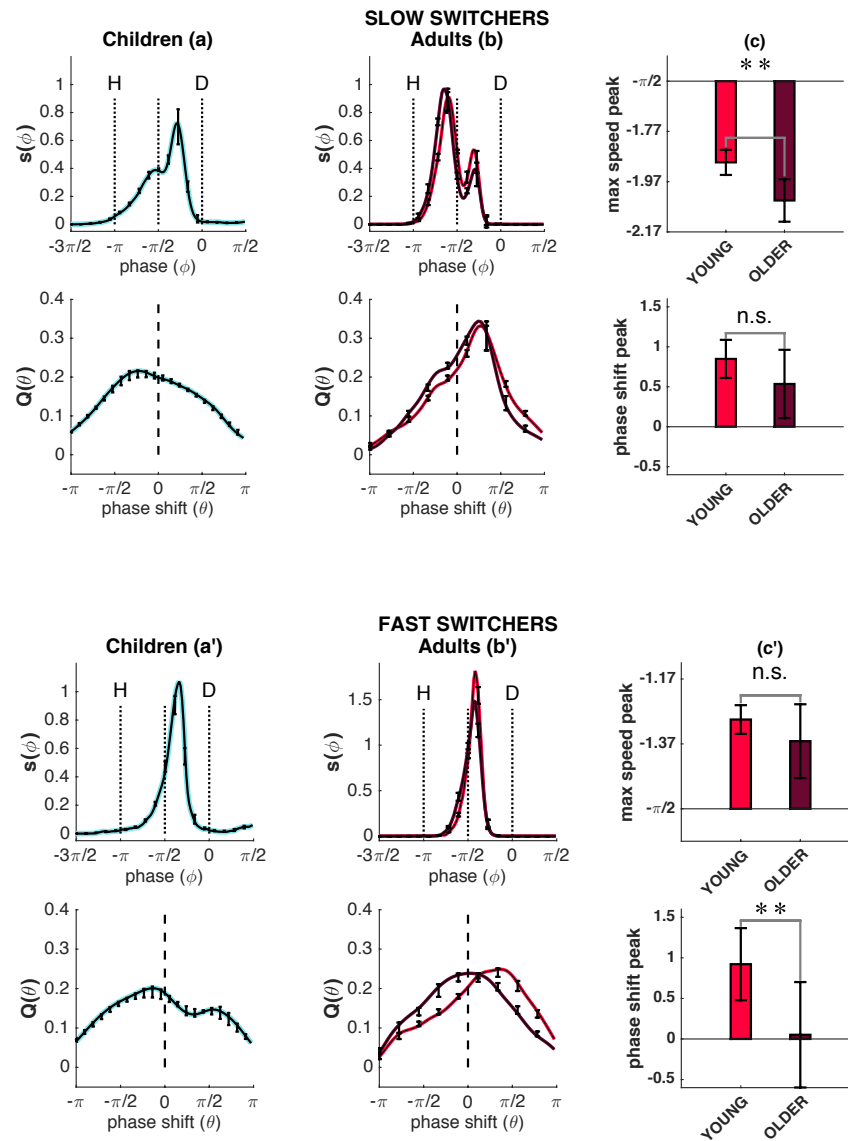


Figure 3.5: Histograms of age-related differences in slow waves and sleep spindles coupling mechanisms

Caption: Figure 3.5 ($s(\phi)$), illustrates the distribution of the max speed along the depolarization phase of the slow wave in children (cyan), young (red), and older adults (dark red) for slow- (upper panel; a, b, c) and fast-switchers (upper panel; a', b', c'). In the first panel, the zero (D) represents the maximum of the depolarization, before the beginning of the hyperpolarization. Figure 3.5

$(Q(\theta))$, shows the distribution of the phase shift in the onset of the spindle with respect to the max speed. The zero represents the occurrence of the max speed. The data were taken by averaging C3 and C4 signal for every participant. Age differences in the max speed ($s(\phi)$) and the phase shift of spindle onset in regard to the max speed ($Q(\theta)$) were further statistically tested using two-sample *t*-tests (*n.s.*: non-significant; **: $p < 0.001$; see section: Age-related statistical analyses on slow waves and spindles coupling for details).

DISCUSSION

In the present work, we have identified two types of slow-waves: the slow- and fast-switchers. The two classes show a distinct distribution of their *transition frequency* that characterizes the down-to-up state transit. The two types were found regardless of the individuals' age or the presence of a spindle on the slow-wave. We demonstrated that slow- and fast-switchers are characterised by a specific EEG connectivity signature along the depolarization transition, with slow-switchers presenting an overall higher EEG connectivity than fast-switchers. Age-related differences were also highlighted for both slow- and fast-switchers' EEG connectivity where older individuals' slow waves involved lower connectivity than younger individuals. The presence of a concomitant spindle also impacted the variation of connectivity in the first half of the depolarisation transition along the slow waves. When looking at age-related slow waves and spindles coupling differences, children showed a much more uniform distribution of spindle onset over the slow wave than both adult groups. In slow-switchers for both groups of adults, the spindle onset occurred preferentially after the *max speed* of the down-to-up state transition (point S in Figure 3.1A), while no synchronization with the *max speed* was observed in the child cohort. In fast-switchers, while spindles of younger adults tend to maintain a time-locked delayed relationship after the *max speed*, the spindle onset of older individuals occurred earlier and around the *max speed*. Using a data-

driven approach, the results of this study thus distinguish for the first time two types of slow waves that resist the effects of aging, but endowed with different EEG connectivity dynamics.

Slow Waves are either slow- or fast-switchers

In our study, we proposed to characterize slow waves by defining a *transition frequency* that is strictly associated with the half-waves from the down-to-up state transition. At the physiological level, this frequency is associated with the delay during which neurons involved in the slow wave synchronously depolarize. Based on this *transition frequency*, we obtained two distinct clusters of slow waves that we named the slow-switchers and the fast-switchers. In regard to the usual frequency (defined as the inverse of the total duration of the slow wave), slow oscillations and slow waves have often been described separately in the past decades. The present work introduces for the first time an intrinsic parameter that objectively classifies sleep slow waves in two classes, the ‘slow- and fast-switchers’.

Slow- and fast-switchers show distinct EEG connectivity dynamics

Compared to fast-switchers, the slow-switchers involved a stronger EEG connectivity and a faster increase in connectivity to reach a maximum at the depolarisation state of the slow wave. This connectivity pattern is more obvious in younger adults. Chauvette (2010), described that in the cat’s cortex, the traveling slow waves begin with the firing of a single neuron, leading to another neuron firing, then leading to a cumulation of firing neurons that will eventually recruit and synchronize a network. Here, we observed at a much larger scale, that the EEG connectivity also increases as the depolarisation occurs and could be linked to the higher communication and increased synaptic activity during the depolarisation phase (Chauvette, Volgushev, & Timofeev, 2010).

It remains unclear however whether the two types of slow waves that we described in this study could be functionally involved in distinct but complementary brain processes. Their different functional connectivity signature could, to some extent, point out the presence of two separate mechanisms occurring in parallel. When looking at slow oscillations (frequency < 1Hz) and slow waves, a recent and promising study by Kim et al. (2019) used optogenetic in rats to differentiate plasticity processes of slow oscillations and delta waves. They found that each type was involved in dissociable and competing roles for sleep-dependent memory consolidation. Moreover, studies describing slow oscillations argued that they could be less modulated by homeostatic pressure (Achermann & Borbély, 1997; Campbell, Higgins, Darchia, & Feinberg, 2006). In aging, changes in homeostatic response could be responsible for changes in slow waves production (Tononi 2009). Although it is unknown whether slow- or fast-switchers respond differently to homeostatic pressure we can hypothesize that such a classification may explain the differential characteristics of both types between young and older individuals. More studies are needed to understand the functional role of slow- and fast-switchers and their value for the aging brain.

Slow- and Fast-switchers change differently with aging

Older individuals in our study produced 60% of slow-switchers compared to 40% for younger adults which means that the prevalence of this type of oscillation significantly increases with advancing age. It has been shown that compared to older participants, younger participants could have more efficient initiation and termination of slow waves down-state and up-state as they are generating faster slow wave polarity reversal (Carrier et al., 2011; Ujma, Simor, Steiger, Dresler, & Bódizs, 2019). This rationale could partially explain the higher prevalence of slow-switchers observed in our aging population namely, that the latter might need an overall longer delay in polarity reversal.

The EEG connectivity patterns of slow- and fast-switchers also differed between younger and older adults. Looking at the global connectivity index in slow-switchers for older individuals, EEG connectivity was overall lower and increased more slowly to reach a plateau as the slow wave depolarization occurred. EEG connectivity in fast-switchers was almost inexistent for this group. While the presence of slow- and fast-switchers in both young and older individuals points to preserved mechanisms to generate each type of slow waves in aging, the EEG connectivity impairments suggest a decrease of flexibility in the ability to connect/disconnect and to mobilize the underlying network involved in slow waves. To our knowledge, our study is the first to provide a functional connectivity analysis at different phases along the depolarisation transition of the slow wave in humans and it is the first to describe its changes in the context of aging.

Slow waves-spindles coupling impact EEG connectivity

The presence of spindles over a slow wave modifies EEG connectivity in both *slow-* and *fast-switchers*. For instance, our results show that the EEG connectivity is delayed when there is a concomitant spindle. For the younger adults, the EEG connectivity increase observed during the depolarization transition of the slow wave happened to correspond with the start of the spindle whereas this connectivity has already risen in the absence of a spindle. This observation is not without recalling recent findings regarding the relationship between neural oscillations and the dynamics of functional connectivity (Tewarie et al., 2019): The spindling oscillation emerging on the top of the slow wave requires a ‘static connectivity’ from the later (Daffertshofer & van Wijk, 2011). This is especially true for the most frequent slow waves produced by adults, i.e. the *fast-switchers* of the young adults and the *slow-switchers* of the older individuals. In aging, the presence of the spindle is associated with almost no changes in EEG connectivity. A more exhaustive investigation of the dynamics of EEG connectivity in the interaction between slow waves and

spindles connectivity networks in aging could likely contribute to better explaining the changes in sleep dependent memory consolidation observed in the older population.

Slow waves-spindles coupling mechanisms show age-related similarities and differences

We showed that spindle onsets are phase-locked to the *max speed* of the slow-switcher in both younger and older individuals. This synchrony was not observed in the child cohort. The introduction of the *max speed* biomarker of the slow wave emphasized the ‘internal timing’ where the local slope is maximal and thus a sudden change in the neural synchronization during the transition (Esser, Hill, & Tononi, 2007; Riedner et al., 2007; Vyazovskiy, Riedner, Cirelli, & Tononi, 2007).

We showed that when producing a spindle concomitant with a slow wave, older individuals are as good as younger ones and that adults had a more targeted time window to produce a spindle compared to children. Recent studies argued that the precise temporal coupling of spindles to slow oscillations is mandatory in memory consolidation (Kim et al. 2019). Specifically, such a coupling could help to maintain the reactivation strength of neural ensembles formed during previous learning (Kim et al. 2019). In this regard, other studies highlighted that age-related changes in this coupling is linked to memory consolidation performance (Helfrich et al., 2018; Muehlroth et al., 2019). We corroborate the earlier peak of maximum spindle amplitude showed in those studies with advancing age. However, our results also suggest milder age-related differences in the timing of the coupling to the *max speed*, with stronger age-related differences in fast-switchers. This suggests that with the necessary delay between the down and up state transition, older individuals are still able to successfully synchronize their spindle onset with specific characteristics of the slow wave, with a shift towards the *max speed* as they are producing fast-switchers.

Exploring the link between switchers, sleep spindles coupling and cerebral plasticity

Decomposing NREM brain rhythms to better understand their changes in aging and their link with brain plasticity is also a way to improve sleep modulation protocols. Indeed, many studies focus on modulating and stimulating specific sleep oscillations and rhythms to improve sleep-dependant cognition. The present study shows that the stimulation of spindles can be done almost at any point in time in the depolarization transition on children brains, but a more specific time window is needed in young and older adults. A study from Mak-McCully et al (2016) using bipolar depth recording in the human brain, described the neurophysiological processes underlying slow wave and spindles coupling. They described a sequence in which the cortical downstate led to the thalamic downstate, which would hyperpolarize thalamic cells and trigger spindles, which in turn would be projected back to the cortex at the down-to-up state transition of the slow wave. This observed sequence gives additional evidence that this down-to-up state transition should be accurately targeted for brain stimulation. However, more data from intracranial recordings are required to precise cellular and synaptic mechanisms underlying the scalp-recorded EEG (Koo, Mölle, & Marshall, 2018).

CONCLUSION

Our results suggest the preservation of certain sleep mechanisms during aging, although a lack of network flexibility in the brain connectivity could lead to sleep changes in NREM oscillations. Further studies are however needed to fully understand these specific processes and to test some of our inferences. This study is the first to use the *transition frequency* of slow waves to introduce and to study the slow- and fast-switchers in the slow wave spectrum, with the same parameters in both young and older adults, that likely imply different functional mechanisms.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Sonia Frenette for her help with data collection and analysis and Carrie Schipper, for the review of the manuscript. This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), grant number 190750 (J.C.), the NSERC-Discovery program (J.M.L.), and by a Vanier scholarship (M.B).

REFERENCES

- Achermann, P., & Borbély, A. A. (1997). Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, *81*(1), 213–222.
- Beck, A., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, *56*(6), 893–897.
- Beck, A., Steer, R., & Garbin, M. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, *8*(1), 77–100.
- 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*(1p2), 228–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00775.x>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00472.x>
- Boutin, A., Pinsard, B., Boré, A., Carrier, J., Fogel, S. M., & Doyon, J. (2018). Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *NeuroImage*, *169*(November 2017), 419–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.066>

- Brunner, D., Vasko, R., Detka, C., Monahan, J., Reynolds III, C., & Kupfer, D. (1996). Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research*, 5(3), 155–164. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1996.00009.x>
- Campbell, I. G., Higgins, L. M., Darchia, N., & Feinberg, I. (2006). Homeostatic behavior of fast fourier transform power in very low frequency non-rapid eye movement human electroencephalogram. *Neuroscience*, 140(4), 1395–1399. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.03.005>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
- Chauvette, S., Volgushev, M., & Timofeev, I. (2010). Origin of active states in local neocortical networks during slow sleep oscillation. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2660–2674. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq009>
- Csercsa, R., Dombóvári, B., Fabó, D., Wittner, L., Erss, L., Entz, L., ... Ulbert, I. (2010). Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain*, 133(9), 2814–2829. <https://doi.org/10.1093/brain/awq169>
- Daffertshofer, A., & van Wijk, B. C. M. (2011). On the influence of amplitude on the connectivity between phases. *Frontiers in Neuroinformatics*. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00006>
- 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*, 105(39), 15160–15165. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801819105>
- Dube, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J.-F., Doyon, J., ... Carrier, J. (2015).

- Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood, *35*(20), 7795–7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Tononi, G. (2007). Sleep Homeostasis and Cortical Synchronization: I. Modeling the Effects of Synaptic Strength on Sleep Slow Waves. *Sleep*, *30*(12), 1617–1630. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1617>
- Fogel, S., Albouy, G., King, B. R., Lungu, O., Vien, C., Bore, A., ... Doyon, J. (2017). Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles. *PLOS ONE*, *12*(4), e0174755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174755>
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1154–1165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.003>
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(15), 6830–6834. <https://doi.org/20026697>
- Gaudreault, P. O., Gosselin, N., Lafortune, M., Deslauriers-Gauthier, S., Martin, N., Bouchard, M., ... Carrier, J. (2018). The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals. *Sleep*, *41*(9), 1–13. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy113>
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., Walker, M. P., Behavior, H., & Hall, T. (2018). Old brains come uncoupled in sleep - Slow wave-spindle synchrony, brain atrophy and forgetting, *97*(1), 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & 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.

Inostroza, M., & Born, J. (2013). Sleep for Preserving and Transforming Episodic Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 36(1), 79–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170429>

Koo, P. C., Mölle, M., & Marshall, L. (2018). Efficacy of slow oscillatory-transcranial direct current stimulation on EEG and memory - contribution of an inter-individual factor. *European Journal of Neuroscience*, 47(7), 812–823. <https://doi.org/10.1111/ejn.13877>

Krugliakova, E., Volk, C., Jaramillo, V., Sousouri, G., & Huber, R. (2019). Changes in cross-frequency coupling following closed-loop auditory stimulation in non-rapid eye movement sleep, 1–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/810861>

Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boor, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *The Journal of Neuroscience*, 37(30), 7111–7124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017>

Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., ... Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of Sleep Research*, 23(2), 159–167. <https://doi.org/10.1111/jsr.12108>

Latchoumane, C.-F. V., Ngo, H.-V. V., Born, J., & Shin, H.-S. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*, 95(2), 424-435.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>

Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep

- potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610–613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020>
- Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*, 34(10), 1411–1421. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290>
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of Spindle Activity during Slow Oscillations in Human Non-Rapid Eye Movement Sleep. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10941–10947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10941.2002>
- Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Shing, Y. L., & Werkle-Bergner, M. (2019). Precise Slow Oscillation–Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Scientific Reports*, 9(1), 1940. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36557-z>
- Ngo, H. V. V., Martinetz, T., Born, J., & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.006>
- Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M., & Tononi, G. (2007). Sleep Homeostasis and Cortical Synchronization: III. A High-Density EEG Study of Sleep Slow Waves in Humans. *Sleep*, 30(12), 1643–1657. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1643>
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klösch, 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.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04694.x>
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., & Buzsaki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 2065–2069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0437938100>
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.029>
- Tewarie, P., Hunt, B. A. E., O'Neill, G. C., Byrne, A., Aquino, K., Bauer, M., ... Brookes, M. J. (2019). Relationships Between Neuronal Oscillatory Amplitude and Dynamic Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, 29(6), 2668–2681. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy136>
- Ujma, P. P., Bódizs, R., Gombos, F., Stintzing, J., Konrad, B. N., Genzel, L., ... Dresler, M. (2015). Nap sleep spindle correlates of intelligence. *Scientific Reports*, 5(1), 17159. <https://doi.org/10.1038/srep17159>
- Ujma, P. P., Simor, P., Steiger, A., Dresler, M., & Bódizs, R. (2019). Individual slow-wave morphology is a marker of aging. *Neurobiology of Aging*, 80, 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.002>
- Vyazovskiy, V. V., Riedner, B. A., Cirelli, C., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1631>
- Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., ... Walker, M. P. (2019). Sleep as a Potential Biomarker of Tau and β -Amyloid Burden in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 39(32), 6315–6324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019>

Yordanova, J., Kirov, R., Verleger, R., & Kolev, V. (2017). Dynamic coupling between slow waves and sleep spindles during slow wave sleep in humans is modulated by functional pre-sleep activation. *Scientific Reports*, (October), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15195-x>

Article 2: Sleeping at the switch: A study of Sleep Slow Waves in humans

Maude Bouchard B.Sc.^{1,2}, Jean-Marc Lina Ph.D.^{1,3,4} Pierre-Olivier Gaudreault Ph.D.¹, Alexandre Lafrenière B.Sc.¹, Jonathan Dubé M.Sc.^{1,2}, Stéphanie Mazza Ph.D.⁵, Nadia Gosselin Ph.D.^{1,2}, & Julie Carrier, Ph.D.^{1,2}

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

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

³Department of Electrical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montreal, Canada

⁴Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal, Montreal, Canada

⁵Laboratoire HESPER, Université Claude-Bernard-Lyon1, Lyon, France

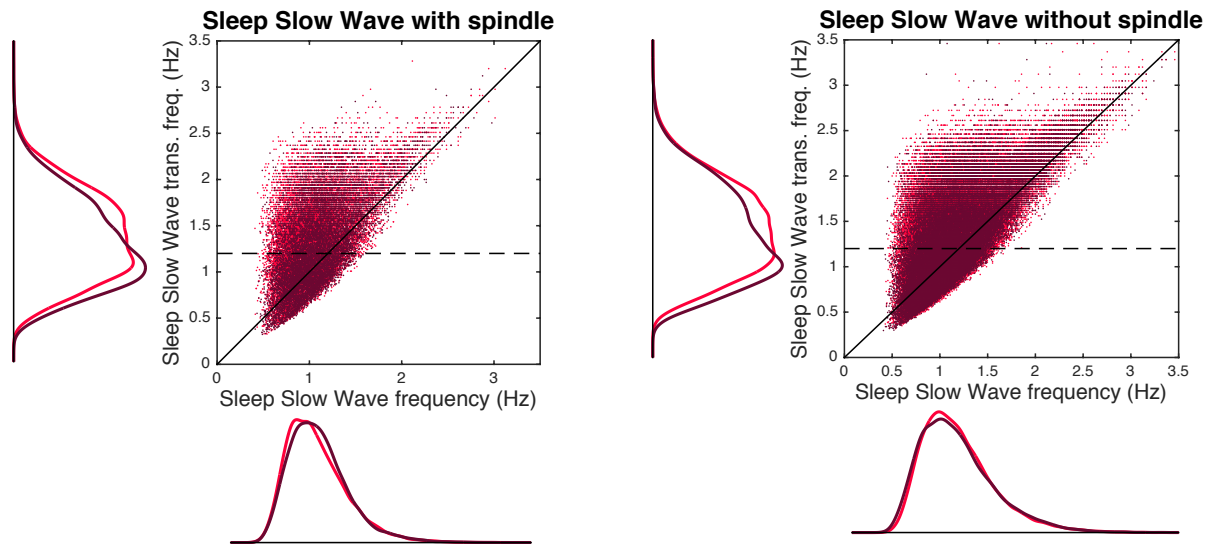
Prêt à soumettre dans “Cerebral cortex” ou “PNAS”

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Children sleep protocol and experiment

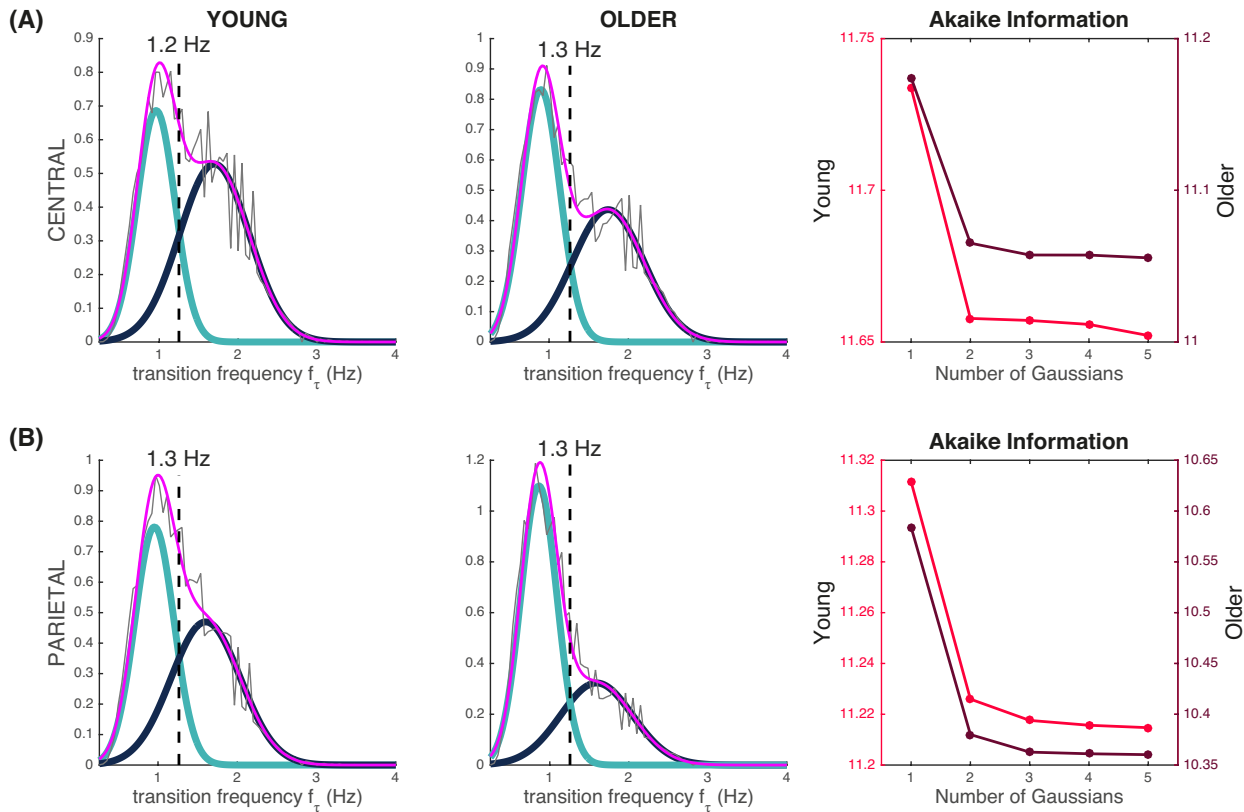
Child participants were recruited from staff members involved in this study. Exclusion criteria were: 1- any medication at the time of the experiment, 2- presence of medical or psychiatric disorders, 3- presence of sleep disorders such as obstructive sleep apnea syndrome (Obstructive Apnea Hypopnea Index $> 5/h$ of sleep) and/or Periodic Limb Movements (Index $> 5/h$), and/or parasomnia (including for example night terrors and sleepwalking). Questionnaires were used to determine which participants should be excluded and children showing sleep disorders in the experimental night were excluded from the study. Polysomnography recordings were made at home. A sleep schedule for the experimental night was based on each participant's own sleep/wake schedule. A memory task was performed approximately two hours before going to sleep and tested the next morning, approximately one hour after waking up.

Supplementary Figure 3.1: Inventory of the average frequency and transition frequency of slow waves



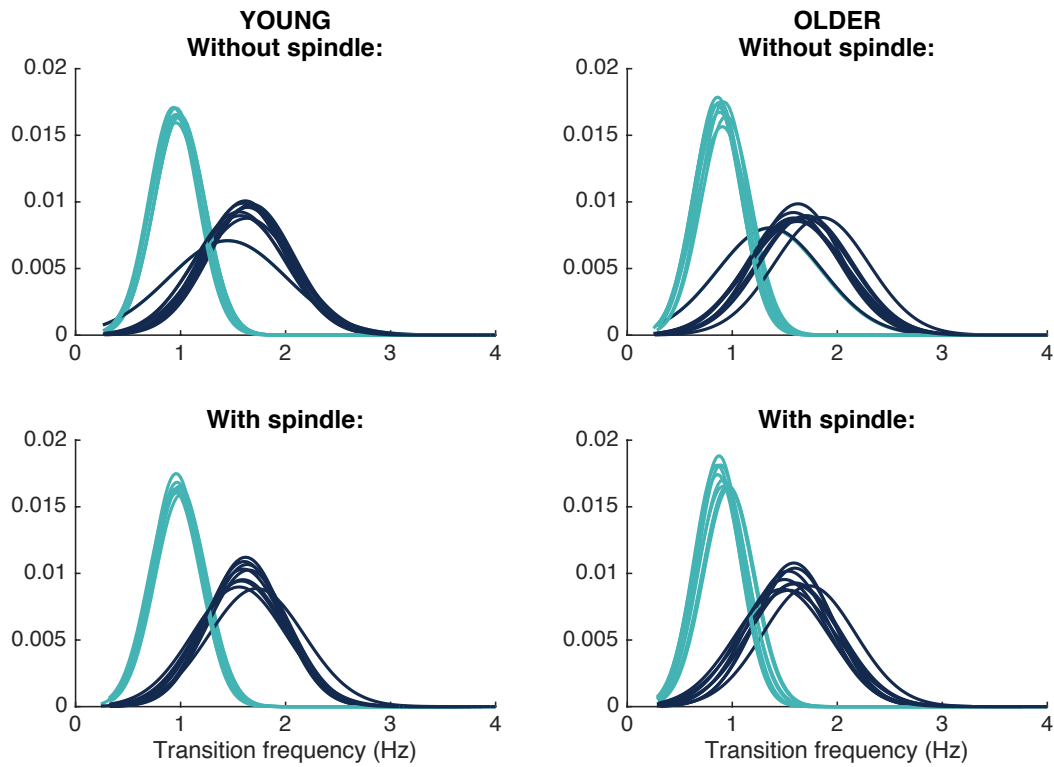
Caption: Supplementary Figure 3.1 shows scatter plot $(f_{moyenne}, f_{interne})$. Slow waves without spindles are shown in black, while slow waves with spindles are shown in magenta. The x-axis represents the distribution of average frequency of the slow wave, while the y-axis represents the distribution of the internal frequency. As a reminder, we separated, using a red line, the slow- and fast-switchers. The blue line shows a slow wave for which the average frequency and the transition frequency is the same.

Supplementary Figure 3.2. Distribution of the transition frequency in central and parietal derivations.



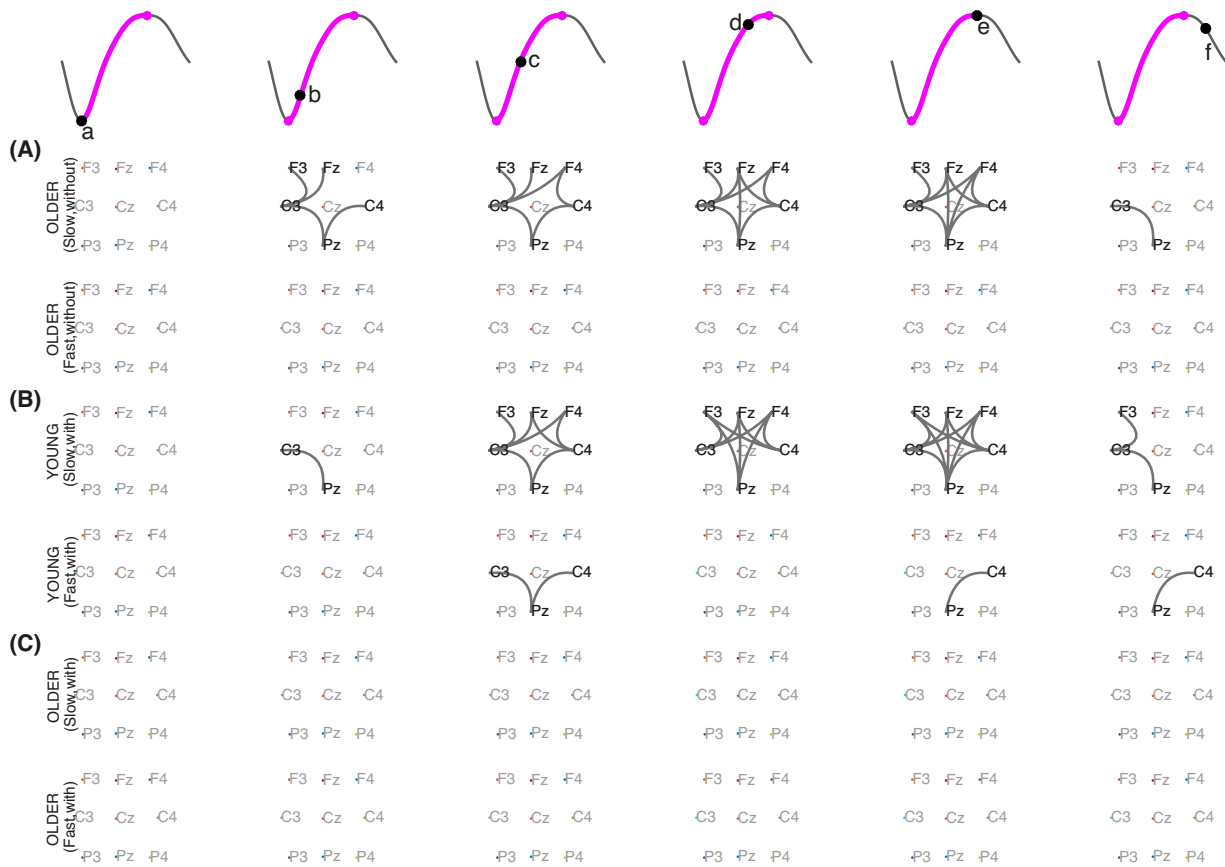
Caption: Supplementary Figure 3.2A and 3.2B are histograms of the transition frequencies (in pink) in the two groups (young and older) for the slow waves detected in central (A) and parietal (B) derivations. The fit of the distributions can be decomposed in two Gaussians: One Gaussian (cyan) accounts for slow-switchers, the other (dark blue) accounts for the fast-switchers. The line in the middle (in Hz) stands for the intersection point (critical frequency) between the two Gaussian distributions. The last column stands for the Akaike Information Criterion graphs for the increasing number of Gaussians in the mixture. The lower the criterion, the better the mixture fit.

Supplementary Figure 3.3. Slow- and fast-switcher slow waves with and without sleep spindles



Caption: *Supplementary Figure 3.3 shows histograms of slow- and fast-switchers based on their transition frequency for the slow waves detected in all derivations “without spindles” and “with spindles” in young (left) and older (right) individuals. The curves show the distribution of the probabilities to make a slow-switcher (cyan) versus a fast-switcher (blue).*

Supplementary Figure 3.4. Maps of connectivity



Caption: *Supplementary Figure 3.4 illustrates EEG connectivity maps at each slow wave phase, using PLI metrics and statistically determined by non-parametric statistics (see section: Phase-Locked connectivity analyses in Methods) for A: older individuals for slow- and fast-switchers without spindles (associated with Figure 3.3C2), B: younger individuals for slow- and fast-switchers with spindles (associated with Figure 3.3C3), and C: older individuals for slow- and fast-switchers with spindles (associated with Figure 3.3C3).*

Supplementary Table 3.1 Demographic and polysomnographic variables for young and older subjects

	Young (YO) N = 30	Older (OL) N = 29	Main effect (p values)			Effect
			Age	Sex	Interaction	
<u>Demographic Variables</u>						
Sex (M/W)	16/14	11/18	N/A	N/A	N/A	--
Education (year)	15.4 ± 2.2	15.4 ± 3.4	n.s.	n.s.	n.s.	--
<u>Polysomnographic Variables</u>						
Sleep latency (min)	8.2 ± 5.9	9.0 ± 7.3	n.s.	n.s.	n.s.	--
REM latency (min)	97.7 ± 49.4	78.6 ± 29.2	n.s.	n.s.	n.s.	
Sleep duration (min)	451.3 ± 36.0	408.9 ± 36.4	< 0.001	n.s.	n.s.	YO > OL
Sleep efficiency (%)	93.1 ± 5.6	85.6 ± 6.8	< 0.001	n.s.	n.s.	YO > OL
Stage NREM (%)	79.4 ± 5.0	81.3 ± 4.8	n.s.	n.s.	n.s.	--
Stage REM (%)	20.6 ± 5.0	18.7 ± 4.8	n.s.	n.s.	n.s.	--
NREM stage N1 (%)	7.6 ± 4.2	10.6 ± 4.5	N/A	N/A	< 0.01	(M) YO < OL (W) n.s.
NREM stage N2 (%)	53.0 ± 6.1	60.0 ± 7.6	< 0.001	n.s.	n.s.	YO < OL
NREM stage N3 (%)	18.8 ± 5.9	10.7 ± 7.4	N/A	N/A	< 0.01	(M) YO > OL (W) n.s.
Min. of wake (C1)	5,0 ± 17,9	4,8 ± 6,5	n.s.	N/A	N/A	--

Notes: Data expressed as mean ± SD. P values were considered significant at $p < 0.05$. M, men; ms, millisecond; N/A, non-applicable; NREM, Non-rapid eye movement sleep; C1, Cycle 1; n.s., non-significant; OL, older subjects; REM, Rapid eye movement sleep; W, women; YO, young subjects

CHAPITRE 4 – Article #3

Transcranial Alternating Current Stimulation during sleep and its impact on brain oscillations and functional connectivity: A Pilot study in older individuals.

Maude Bouchard, B.Sc.^{1,2}, Nir Grossman⁶, Sonia Frenette¹, Gaëlle Cyr, B.Sc.¹, Pierre-Olivier Gaudreault, Ph.D.¹, Jean-Marc Lina, Ph.D.^{1,4,5}, & Julie Carrier*, Ph.D.^{1,2,3}

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

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

³ Research center, Institut universitaire de Gériatrie de Montréal

⁴Department of Electrical Engineering, École de technologie supérieure, Montreal, Canada

⁵Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal, Montreal, Canada

⁶Faculty of Medicine, Department of Brain Sciences, Imperial College, London

Prêt à soumettre dans Brain Stimulation

ABSTRACT

Background: The development of Transcranial Alternating Current Stimulation (TACS) to enhance Non-Rapid-Eye Movement (NREM) sleep oscillations provides an innovative and causal approach to assess the role of sleep in human brain plasticity processes. Sleep spindles are involved in sleep-dependent memory consolidation and they show prominent modifications in aging. Although TACS at low frequency (1 Hz) may modulate spindles, no studies have evaluated whether TACS at sigma frequency may induce spindles or modify functional connectivity in older individuals.

Objective/Hypothesis: Here, we aimed to entrain spindles and modify functional connectivity in elderly individuals using TACS at sigma frequency during a nap. We predicted that compared to a sham condition, spindle density and amplitude would be enhanced in the TACS condition.

Methods: Fourteen elderly individuals (8 women, 6 men; between 60-75yo) participated in two conditions separated by one week (Active-TACS at 14 Hz or Sham-TACS) in counterbalanced order. TACS bilateral anode electrodes were placed in C3 and C4 EEG derivations, with cathodes at both mastoids. Sequences of 4 minutes (Active-TACS or Sham-TACS) separated with Stim-free or Sham-free 2-minute periods were performed starting after 4 minutes of uninterrupted sleep. Spindle density, amplitude, frequency, and duration were computed over all TACS-free periods and compared between the two conditions using paired T-tests.

Results: Compared to Sham-TACS, the Active-TACS condition specifically increased spindle density in central derivation ($p=0.05$). We also found a trend of functional connectivity increase in the theta frequency.

Conclusion(s): We were able to slightly increase sleep spindle density in elderly individuals using TACS during sleep. Ways to improve the efficiency of stimulations and protocol are proposed.

Keywords: Transcranial Alternating Current Stimulation (TACS); Sleep; Aging; Sleep spindles;
Sleep modulation

INTRODUCTION

Sleep is a distinct stage of consciousness, for which vigilance is suspended, playing a prominent role in multiple physiological, cerebral, and cognitive functions (Krause et al., 2017; Zielinski, McKenna, & McCarley, 2016). Several studies indicate that Non-Rapid Eye Movement (NREM) sleep markers like slow waves (0.16 – 4Hz) and sleep spindles (10 – 16Hz) are linked to brain plasticity, learning and memory consolidation (Born, 2010; Clawson, Durkin, & Aton, 2016; Clemens, Fabó, & Halász, 2005; Diekelmann & Born, 2010; Fogel & Smith, 2011; Klinzing, Niethard, & Born, 2019; Schabus et al., 2004). Although animal studies provide casual models to study the role of these markers in cerebral plasticity, in human research, experimentally altering sleep to understand the causal role of specific sleep oscillations is complex. So far in the literature, diverse techniques have been proposed to induce slow waves and spindles to better study their involvement in sleep-dependant memory consolidation.

The rise in the use of brain stimulation technologies provided novel tools to study experimental alterations in sleep and their functional consequences. Studies using closed-loop acoustic stimulations at specific slow wave phase during NREM sleep significantly increased slow waves and delta power (Ngo et al., 2015; Ong et al., 2016; Simor et al., 2018), as well as spindle density in a topographical manner (Antony & Paller, 2017). Most of these studies also showed that closed-loop slow wave acoustic stimulation improved sleep-dependant memory consolidation in young (Leminen et al., 2017; Ong et al., 2016) and older adults (Papalambros et al., 2017). Transcranial magnetic stimulation (TMS) was also used to trigger slow oscillations (<1Hz) over the sensorimotor cortex that led to a deepening of sleep, an increase in EEG slow-wave activity (0.5-4.5Hz) and a significant increase in spindle amplitude over the positive portion of the evoked-slow waves (Massimini et al., 2007).

Non-invasive electrical brain stimulation methods are techniques using an electrical current on the scalp to alter synaptic potentiation and neuron firing (Cirillo et al., 2017; Ozen et al., 2010; Paulus, 2011; Rohan, Carhuatanta, McInturf, Miklasevich, & Jankord, 2015; Rroji, van Kuyck, Nuttin, & Wenderoth, 2015) that aim at inducing short or long-lasting changes in the brain. They have been extensively used in fundamental and clinical research in the last two decades (Nitsche & Paulus, 2011), with studies investigating their potential clinical outcomes in psychiatric disorders including depression, bipolarity, and anxiety (Dondé, Neufeld, & Geoffroy, 2018; Kuo, Chen, & Nitsche, 2017; Milev et al., 2016; Mutz et al., 2019; Philip et al., 2017) and neurological disorders like focal epilepsy, Parkinson's disease, stroke, and chronic pain (Di Pino et al., 2014; Fregni, 2005; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Hummel et al., 2005; Shin, Foerster, & Nitsche, 2015).

Whereas transcranial direct current stimulation (TDCS) employs a direct current, transcranial alternating current stimulation (TACS, also known as tSOS, SO-tDCS) uses an alternating current that can oscillate at specific frequencies, making it an appropriate tool to entrain brain rhythms during sleep. In one of the first studies using this method, Marshall, Molle, Hallschmid, & Born (2004) successfully used TACS oscillating at 0,75Hz to enhance slow waves and sleep-dependant declarative memory in young individuals. Other studies successfully used TACS, oscillating at 0.75 Hz (Marshall, Helgadóttir, Mölle, & Born, 2006) and 5 Hz (Marshall, Kirov, Brade, Mölle, & Born, 2011) to enhance slow waves and spindles to modulate memory consolidation in young individuals. Others also succeeded in modulating REM sleep as well as neutral or emotional memory consolidation using both 0.75 Hz and 5Hz TACS stimulations (Johnson & Durrant, 2018). On the other hand, the use of TACS during slow waves sleep in a more recent study had no effect on declarative memory in another cohort of young adults (Bueno-Lopez,

Eggert, Dorn, & Danker-Hopfe, 2019). Given that the first study was published in 2004, it is possible that many studies with negative results have not been published and therefore much work is still needed to be done to find the best stimulation parameters to generate positive clinical outcomes.

TACS also typically enhanced the coupling of slow waves and spindles (Ladenbauer et al., 2017; Marshall et al., 2006), known to be involved in specific sleep-dependant processes of memory consolidation (Helfrich et al., 2018; Mölle, Bergmann, Marshall, & Born, 2011). This method can play a role in brain functional connectivity as well. For example, a recent study in wake using high definition TDCS during wakefulness 25 minutes per day, every day, for two weeks, observed functional connectivity changes measured by fMRI in addition to an enhancement of the participant's sleep duration (Sheng, Xie, Fan, Lei, & Yu, 2018). However, no study has investigated to date how TACS during sleep may modify functional connectivity.

Most studies on TACS in sleep were carried out in young individuals, but older healthy adults could greatly benefit from enhancing NREM sleep oscillations since they show a marked decrease in slow waves and spindles (Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Carrier et al., 2011; Martin et al., 2013) which have been associated with impairment in sleep-dependant memory consolidation (Gui et al., 2017; Mander et al., 2014, 2013) and overall poorer performances during different types of procedural and declarative memory tasks (Backhaus et al., 2007; Fogel et al., 2014; Pace-Schott & Spencer, 2011). Results in the aging population however, mostly vary. For instance, some studies found a positive effect of TDCS/TACS during sleep on slow waves and memory consolidation in older adults (Ladenbauer et al., 2016; Westerberg et al., 2015) and in cognitively-impaired older individuals (Ladenbauer et al., 2017) while others did not replicate these

findings (Eggert et al., 2013; Paßmann et al., 2016). Other stimulation targets other than slow waves thus need to be investigated for older individuals.

It is discussed in the literature that brain stimulation that matches neuronal state is more effective to entrain brain oscillations and affects the consolidation of memory (Koo, Mölle, & Marshall, 2018; Li, Uehara, & Hanakawa, 2015). Despite the state-dependant outcomes of TDCS/TACS and the age-related changes during sleep in aging mentioned above, most of the brain stimulation studies in sleep targeting older individuals focused on enhancing slow waves during slow wave sleep. Since older individuals spend overall longer times in NREM2, targeting the NREM2 marker, namely spindles, could be more effective in this population. While studies using closed-loop acoustic stimulations targeted spindles directly (Ngo, Seibold, Boche, Mölle, & Born, 2018), only one study successfully targeted and increased spindles and motor memory consolidation with TACS, and only in young individuals (Lustenberger et al., 2016).

The goal of this pilot study was to assess whether TACS during a nap condition could entrain the brain's endogenous rhythms by specifically enhancing spindles in older individuals. We hypothesised that TACS at 14Hz will enhance spindle density in older individuals as compared to a SHAM. Since most stimulation studies showed an increase of slow waves and spindles coupling, we also explored slow waves and sigma coupling. As an exploratory objective, we investigated possible EEG connectivity modifications.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Nineteen older adults (11 women, 8 men; 60-75 years; mean age= 64,1 ± 4,1 years) in good physical and mental health participated in this pilot study. Five participants were excluded from the study because they slept less than 12.5 minutes during either one of the two 90-minute nap

opportunity. Five participants were excluded from the study because of lack of sleep during at least one of the two naps. Fourteen participants (8 women, 6 men; mean age=63,9; SD=4,3) were thus included in the analyses. Physical and mental health screenings were assessed using a semi-structured interview as well as homemade and standardized questionnaires. The first exclusion criteria were investigated by a phone interview and included smoking, a body mass index (BMI) over 30, and the use of any drugs and/or medication that could affect the sleep-wake cycle and/or the nervous system. Exclusion criteria also included sleep, cognitive, or mental health complaints as well as a diagnosis of depression or anxiety in the last ten years. Transmeridian travel in the last few weeks before the study (one week per hour of jet-lag), and night-shift work in the past six months also resulted in the exclusion of the participant. Individuals included in the study reported sleeping between seven and nine hours per night. Cognitive screening was performed using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA; cut off at 25)(Nasreddine et al., 2005). The protocol was approved by the ethics committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and performed in accordance with the relevant guidelines and regulations. Participants provided informed consent and received financial compensation for their participation.

Procedures

Participants came to the laboratory on three separate occasions. The first visit consisted of obtaining consent and completing screening questionnaires. Figure 4.1 presents the experimental protocol for the two experimental visits. These two visits included determination of the sensitivity threshold (see Table 4.1 for current intensity) and a 90-minute nap opportunity with either one of the counterbalanced conditions (Active-TACS and Sham-TACS). Half of the participants started with the Active-TACS nap and the other half with the Sham-TACS nap. The participants were blinded to the nap conditions, but not the experimenter. Three days prior to each condition,

participants were instructed to maintain a regular sleep cycle based on their own sleep schedule, fill out a sleep diary, and wear an actigraphy device (*Actiwatch, Philips Respironics, United States*) to confirm their sleep-wake schedule. The time of both nap opportunities was adjusted for each individual and fixed to approximately seven hours after their habitual waking time.

The stimulation consisted of consecutive blocks of five minutes of stimulation (the first block starting after four minutes of uninterrupted sleep), followed by two minutes of pause until either spontaneous awakening or the end of the nap opportunity. If the participant woke-up before the end of the nap, stimulation was paused and was then resumed after four minutes of consolidated sleep. The same design was used for both the Active-TACS and Sham-TACS conditions, but the device was turned on only for the first 10 seconds of the first block of the protocol in the Sham-TACS condition, before being turned off for the remaining of the nap opportunity with intervals between blocks marked for future statistical analyses. After every nap condition (Active-TACS and Sham-TACS), we asked each participant whether they felt something waking them up. No participant reported having been awoken by stimulation.

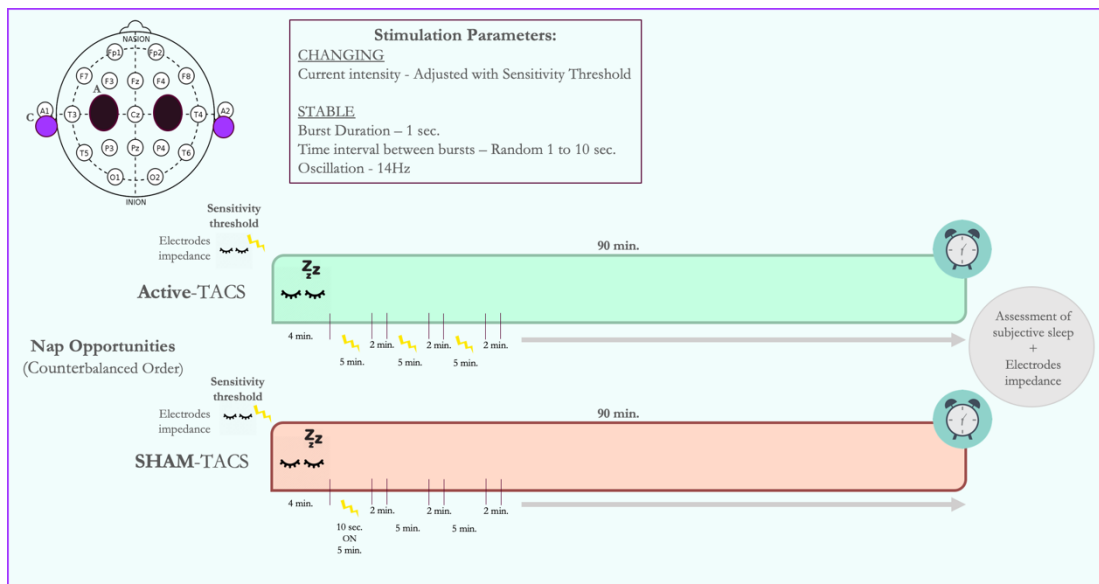


Figure 4.1: Sleep spindle characteristics in the two nap conditions

***Caption:** Figure 4.1 represents the nap protocol. Letter A stands for Anodal electrodes while letter C for Cathodal electrodes. Active-TACS is represented in green while Sham-TACS is represented in pink.*

Transcranial alternating current stimulation

A DS4 Digitimer Biophasic Stimulus oscillator was used for the stimulations (maximum 1mA) and controlled outside the bedroom. Stimulation was performed on both hemispheres, with anode electrodes on C3 and C4 derivations according to the 10-20 international system and cathodes electrodes on both mastoids. Electrodes diameter measured 5.08 cm. To correctly apply stimulation electrodes, the skin underneath was first rubbed with NuPrep to exfoliate it, then sprayed with Therasonic spray. Signa Creme gel was applied underneath the electrodes for better conductance and EC2 cream was applied on the contour of the electrode to help keep it in place. Impedance was systematically verified after both the installation of electrodes and at the end of the nap. Conductance values never exceeded 2.5K Ω on stimulation electrodes. Our protocol was based on the recommendation for safe use of TACS (Antal et al., 2008). A Matlab interface was used to set TACS parameters and control the stimulation device. The stimulation consisted in one-second bursts of TACS oscillating at 14Hz. Two- to ten-second intervals separated the 1-sec burst stimulations. Intervals between stimulation were randomly distributed. The same parameters were used for the Sham-TACS condition, but the device was turned off after 10 seconds.

Threshold sensitivity to determine current intensity

Threshold sensitivity to the stimulation was evaluated prior to the nap. Participants were lying in bed with their eyes closed and stimulated with a five-second 14Hz oscillating current of incremental current intensity. Current intensity started at 0.1mA and increased by 0.1mA between stimulation until reaching 1mA. Every intensity was tested three times and participants were asked

if they felt something after each stimulation. Threshold sensitivity was defined as the current intensity where the participant felt either tingling, scratching or burning during two of the three stimulations. Current intensity used for each individual corresponded with the intensity below the sensitivity threshold, or 0.3mA if the sensitivity threshold of the participant was below that. If the participant did not feel anything during sensitivity testing, the current was then set at the maximal intensity i.e. 1mA. This protocol was put in place to help protect the participants' sleep. Details of stimulation intensity for each participant are shown in Table 4.1.

Current intensity	
ID	<i>Active-TACS</i>
1	0.8
2	1
3	0.4
4	0.4
5	0.8
6	1
7	0.5
8	0.6
9	1
10	0.4
11	0.4
12	0.8
13	0.5
14	0.3

Table 4.1: Current intensity

Caption: Table 4.1 shows current intensity used for each participant.

Polysomnographic recording

Under both Active-TACS and Sham-TACS conditions, montage included EEG, chin electromyogram (EMG), electrooculogram (EOG), and electrocardiogram (ECG) signals recorded by a Grass Model 15A54 amplifier system (Natus Neurology, Warwick, Rhode Island, USA). EEG montage included five derivations (F3, F4, Cz, O1, and O2) referred to linked earlobes (10-20 international system; EEG: gain 10 000; bandpass 0.3-100 Hz; -6 dB). Signals were digitalized at a sampling rate of 256 Hz using a commercial software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, Quebec, Canada). Sleep stages (N1, N2, N3, and REM) were scored visually by an electrophysiology trained technician using standard AASM criteria (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007) on 30-seconds epochs. Artifacts in the two-minute period without stimulation were automatically detected using a previously published algorithm (Brunner et al., 1996). Residual artifacts from the stimulation were removed from the analyses by a trained technician. Polysomnographic variables averaged over all participants in each nap condition are shown in Table 4.3 of the Results section.

Sleep spindle detection

Spindles were automatically detected in the two minute post-Active-TACS (Stim-free) or post-Sham-TACS (Sham-free). Of these two minutes, the first and last four seconds were removed because of residual artifacts from the stimulation. Spindles were automatically detected on artifact-free NREM epochs in F3, F4, Cz, O1, and O2 derivations using a previously published detection algorithm (Gaudreault et al., 2018; Lafortune et al., 2014; Martin et al., 2013). Specifically, EEG data were bandpass filtered between 11.1 and 14.9 Hz using a linear phase finite impulse response filter (-3 dB at 11.1 and 14.9 Hz). Data were forward and reverse filtered to obtain zero-phase distortion and to double the filter order. The root mean square of the filtered signal was calculated

with a 0.25-second time window and the threshold was set at the 95th percentile (Schabus et al., 2007). In order to detect a spindle, at least two consecutive roots mean square time points had to exceed the threshold duration criterion (0.5 second). Spindles were detected in NREM sleep stages only and spindle scoring was visually verified by a trained technician. Spindle density (number/minute), mean amplitude (in μV), frequency (Hz), and duration (sec.) were also calculated. Since participants did not have the same amount of sleep (i.e. the same amount of stimulation or SHAM two-minute blocs), the value for each parameter was averaged over all their post-stimulation or post-SHAM intervals. Information about the number of stim-free and sham-free intervals for each participant are shown in Table 4.2.

Number of 2 min. intervals		
ID	<i>Stim-free</i>	<i>Sham-free</i>
1	9	12
2	9	10
3	6	7
4	10	13
5	13	13
6	15	10
7	2	6
8	11	8
9	2	8
10	11	10
11	14	4
12	7	11
13	11	13
14	13	12

Table 4.2: Number of 2 min. stim- and sham-free epochs

Caption: Table 4.2 shows the number of two minute Stim-free and Sham-free periods for each participant during each nap (Active-TACS: Stim-free in green; Sham-TACS: Sham-free in beige).

Slow waves detection

In order to perform coupling analyses, slow waves were automatically detected on artifact-free NREM (N2-N3) two-minute intervals (post-Active-TACS or post-Sham-TACS) using a previously published detection algorithm (Dang-Vu et al., 2008; Dube et al., 2015). Slow waves were detected in F3, F4, Cz, O1, and O2 derivations. Specifically, data were initially filtered between 0.3 and 4.0 Hz using a band-pass filter (-3 dB at 0.3 and 4.0 Hz; -23 dB at 0.1 and 4.2 Hz) and slow waves were defined according to the following parameters: negative peak < -40 uV, peak-to-peak amplitude >75 uV, duration of negative deflection >125 ms and <1500 ms, and duration of positive deflection <1000 ms.

Phase-Amplitude Coupling (PAC) analyses

To assess the degree to which sigma spectral power was associated with a specific phase of slow wave in the two-minute Stim-free or Sham-free epochs, we looked at Phase-Amplitude Coupling (PAC) statistics. Precisely, for each slow wave ‘ k ’ at a particular EEG derivation, we considered the analytical expression obtained from the Hilbert transform of the filtered signal in the delta band (0.5 – 4.0 Hz),

$$z_{SSW}^{(k)}(t) = s_{SSW}^{(k)}(t) + i H[s_{SSW}^{(k)}(t)]$$

This complex-valued quantity can be written in a polar form,

$$z_{SSW}^{(k)}(t) = A_{SSW}^{(k)}(t) e^{i\varphi^{(k)}(t)}$$

that exhibits an amplitude ($A_{SSW}^{(k)}$) and a phase $\varphi^{(k)}$. The raw signal of the SSW can also be filtered in the sigma band, from which another analytical signal can be obtained.

$$z_{\sigma}^{(k)}(t) = A_{\sigma}^{(k)}(t) e^{i\phi^{(k)}(t)}$$

A PAC index is then defined locally at each derivation n for each slow wave by the amplitude of the time average of the previous analytical signal that mixes the sigma amplitude with the slow wave phase.

$$M_n^{(k)} = \left| \langle A_\sigma^{(k)}(t) e^{i\varphi^{(k)}(t)} \rangle \right|$$

From surrogate data (random shuffling of the sigma amplitude with respect to the time), we computed a mean (μ) and a standard deviation (σ) that accounted for the absence of coupling. Then, the zPAC index of each individual slow wave (k) at derivation n is defined by

$$zPAC_n^{(k)} = \frac{M_n^{(k)} - \mu_n^{(k)}}{\sigma_n^{(k)}}$$

A zPAC for the derivation is finally defined as the average $\langle zPAC_n^{(k)} \rangle$ over the set of slow waves of interest (i.e. with or/and without spindle).

Coherence analyses

EEG functional connectivity was assessed using the imaginary coherence, which removes the “zero-lag” contribution to connectivity that may be associated with spurious conductivity leakage between EEG electrodes. Coherence values between electrode pairs (F3-F4; F3-O1; F3-O2; F3-Cz; F4-O1; F4-O2; F4-Cz; O1-O2; O1-Cz; and O2-Cz) were averaged in delta (0.3-4 Hz), theta (4-8 Hz), and Sigma (12-14 Hz), without regard to sleep stages. To obtain one statistic for each subject and pair of electrodes [$n(n-1)/2$ pairs], we defined a z-statistics through the Fisher transform of the imaginary coherence that we further averaged over the frequencies in each spectral band. Those values were used in further statistical analyses (see statistical analyses section).

Statistical analyses

A paired t-test was used to examine whether sleep efficiency, sleep latency, wake duration, N1, N2, and N3 number of minutes, differed between the two nap conditions and it was used to

investigate differences in spindles characteristics between the Active-TACS and Sham-TACS conditions. Analyses were performed on frontal (F3) and central (Cz) derivations. Paired t-tests were used to assess possible EEG connectivity differences in every electrode pair for delta, theta and sigma frequency bands. Paired t-tests were also used to investigate statistical differences of zPAC values between the two conditions, with a significance threshold at $p \leq 0.05$ for all statistical analyses.

RESULTS

Section 1: TACS effects on sleep efficiency and other polysomnographic variables

No significant differences were found between conditions for any polysomnographic variables (Table 4.3).

Polysomnographic variables	Active-TACS	Sham-TACS	<i>t</i>	p values
Sleep efficiency (%)	76.3 ± 19.9	79.0 ± 17.4	$t_{13} = 0.47$	$p = .65$
Sleep latency (min)	4.36 ± 3.25	3.61 ± 1.58	$t_{13} = 0.98$	$p = .347$
Sleep duration (min)	65.93 ± 25.06	63.86 ± 18.81	$t_{13} = 0.31$	$p = .759$
Wake (min)	4.36 ± 3.25	4.36 ± 3.25	$t_{13} = 0.31$	$p = .532$
N1 stage (min)	14.29 ± 11.04	9.57 ± 4.23	$t_{13} = 0.64$	$p = .102$
N2 stage (min)	41.96 ± 19.16	45.79 ± 15.70	$t_{13} = -0.77$	$p = .455$
N3 stage ([†] N=7/ [‡] N=9)	10.58 ± 12.20 [†]	6.83 ± 4.08 [‡]	$t_{14} = 0.44$	$p = .670$

Table 4.3: Polysomnographic variables

Caption: Data are all expressed in minutes (Mean +/- Standard Deviation) except Sleep efficiency in percentage. N1, NREM sleep stage 1; N2, NREM sleep stage 2; N3, NREM sleep stage 3. Wake represents the minutes of wake after falling asleep and before the last waking. Differences in all variables between the two nap conditions were investigated using a Paired t-test (Panel B). No significant difference was found in any polysomnographic variable between the two nap conditions.

Section 2: TACS effects on sleep spindle characteristics

We compared the effects of stimulation on spindles characteristics between the Active-TACS and Sham-TACS conditions in frontal and central derivations (see Table 4.4). We found a higher spindle density in the Active-TACS when compared to Sham-TACS for the central derivation ($t(13) = -2.15, p = 0.05$), but not for the frontal electrode (see Table 4.3). No significant differences were observed for the other spindle characteristics.

Sleep spindles characteristics					
		Mean Active-TACS (SD)	Mean Sham-TACS (SD)	t	P value
Duration (sec)	F3	0,88 ± 0,08	0,92 ± 0,11	1,55	0,15
	Cz	0,88 ± 0,07	0,86 ± 0,09	-1,2	0,25
Frequency (Hz)	F3	12,38 ± 0,29	12,33 ± 0,28	-0,87	0,4
	Cz	12,91 ± 0,27	12,94 ± 0,47	0,31	0,76
Amplitude (µV)	F3	36,01 ± 12,80	36,55 ± 13,09	0,29	0,78
	Cz	42,65 ± 9,87	41,92 ± 11,49	-0,38	0,71
Density (nb/min)	F3	1,12 ± 0,47	0,98 ± 0,41	-0,96	0,36
	Cz	1,05 ± 0,34	0,81 ± 0,27	-2,15	0,05

Table 4.4: Sleep spindle characteristics

Caption: Table 4.4 shows averaged duration, frequency, amplitude, and density of spindles for our 14 older participants on F3 (white lines) and Cz (brown lines) electrodes across both the active-TACS and Sham-TACS conditions. Paired *t*-tests were used to compare the spindle characteristics under the two conditions (statistical significance considered at $p=0.05$). Significant results are highlighted in turquoise.

Section 3: Restricted sigma frequency on slow waves in Active-TACS condition

To assess the coupling between slow waves and sigma, ZPAC connectivity analyses were performed to estimate sigma spectral power synchronization to the slow wave phases (Figure 4.2). We found that sigma amplitude was more concentrated in a specific phase of the slow waves in the Active-TACS condition, compared to the Sham-TACS condition in frontal (F3 + F4; $t(12) = -5.4$, $p < 0.001$) and central (Cz; $t(12) = -5.1$, $p < 0.001$) derivations. This means that there is a wider distribution of sigma spectral power on the slow wave in the Sham-TACS condition.

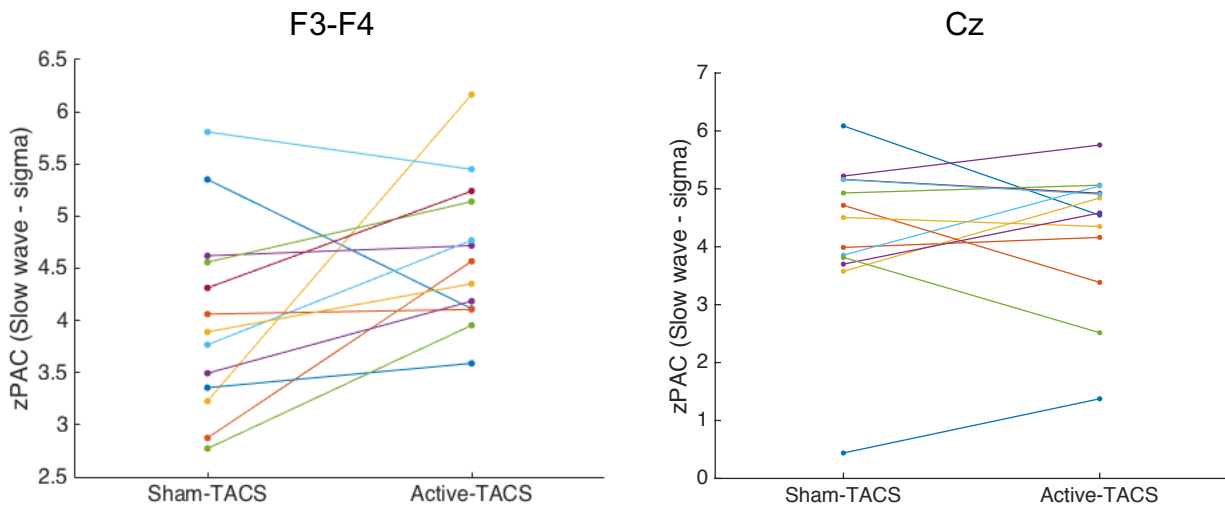


Figure 4.2: zPAC values

Caption: Figure 4.2 shows intra-individual differences in zPAC values between the two nap conditions (Sham-TACS and Active-TACS) for frontal derivations (F3 + F4) and central derivations (Cz). Higher zPAC value represents a more circumscribed sigma power during slow waves. A paired *t*-test were used to test the differences ($p \leq 0.05$).

Section 4: Trend of EEG connectivity increase in Active-TACS condition

We compared EEG connectivity between the Active-TACS and Sham-TACS conditions using imaginary coherence. We found a trend in which theta EEG connectivity was higher in the Active-TACS condition in F3-F4, F3-O2, and O2-Cz electrodes pairs. No differences were found in delta nor sigma frequency bands.

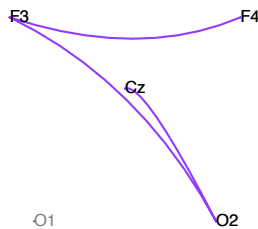


Figure 4.3: EEG connectivity differences in theta frequency

Caption: Figure 4.3 shows a trend in intra-individual differences in EEG connectivity between Active-TACS and Sham-TACS conditions (F3-F4: $p=0.01$; F3-O2: $p = 0.05$; O2-Cz: $p = 0.055$).

DISCUSSION

With most of the brain stimulation protocol focusing on slow waves in young adults, the goal of this study was to entrain spindles using TACS at 14Hz during a nap in an older population. First, our results showed enhanced spindle density in central derivation, which was the brain region where the stimulation was applied. Secondly, the degree to which sigma spectral power was associated with a specific phase of slow waves was higher in the Active-TACS condition. Lastly, we found a trend in which functional connectivity, as measured by imaginary coherence, was higher in theta frequency for the Active-TACS condition. Participants showed no significant differences in polysomnographic variables between the Active-TACS and Sham-TACS conditions, supporting the notion that participants were not awakened by the stimulation. This pilot study showed

the feasibility of enhancing spindles density, modulate slow waves and sigma coupling as well as functional connectivity in an older population using TACS. However, the limited effects observed in our study stress the importance of optimizing TACS protocol inducing NREM sleep oscillations during sleep.

Our study is the first to provide some evidence that TACS may modulate spindle density in older individuals. In our study, we individualized current intensity to each individual's sensitivity threshold, but we did not evaluate to what extent the current actually reaches the brain (Peterchev et al., 2012). This is a limitation of every electrical brain stimulation performed in humans using the scalp EEG. We also individualized circadian timing for the nap according to each individual's personal sleep schedule. It was recently demonstrated that TMS better induced neuroplasticity when cortisol levels were higher (Clow et al., 2014), thus suggesting that taking into consideration circadian rhythms could be beneficial in brain stimulation protocol. While we individualized those parameters, the frequency of the oscillating current was the same for each participant. We know that spindles are a highly stereotypical trait in humans and both spindles and sigma frequency seem to have a strong genetic influence (Ambrosius et al., 2008; Purcell et al., 2017). Indeed, spindle frequency tends to be very similar in the same individual, from one night to another, but shows inter-individual differences (Adamczyk, Genzel, Dresler, Steiger, & Friess, 2015; Buckelmüller, Landolt, Stassen, & Achermann, 2006; Cox, Schapiro, Manoach, & Stickgold, 2017; De Gennaro & Ferrara, 2003). A recent study from Ngo et al. (2018) tried to enhance spindles with acoustic stimulation and used each individual's inherent fast spindle frequency. Another study recently demonstrated that participants with a higher Memory Quotient (MQ) presented better results with memory tasks after TACS stimulation oscillating at 0.75 Hz, compared to participants with lower MQ (Koo et al., 2018), suggesting an impact of MQ on functional outcomes. With this evidence,

the future of brain stimulation and potentiation of functional outcomes probably lie in better individualisation of stimulation parameters that will also take into consideration factors affecting current distribution.

Exploratory analyses showed that the Active-TACS condition increased functional connectivity in the theta frequency band in frontal, central, and occipitals electrodes pairs. These are promising results for future study as theta rhythms are linked with memory consolidation (Schreiner, Doeller, Jensen, Rasch, & Staudigl, 2018). The association between theta and spindles in sleep-dependent memory consolidation is also reported (Heib et al., 2015; Sullivan, Mizuseki, Sorgi, & Buzsáki, 2014), implying that TACS oscillating in the spindle frequency range could have a broad impact on other frequencies.

Many studies on brain stimulation now use closed-loop stimulation, which entail analysing EEG in real time in order to synchronize the stimulation with the actual brain rhythms. They showed that stimulation given with regard to the actual brain rhythms could be more efficient to entrain brain oscillations than random stimulations (Jones et al., 2018; Ketz, Jones, Bryant, Clark, & Pilly, 2018). While we did not use such a technology in our study, we found that the Active-TACS stimulation modulated the coupling between slow waves and sigma frequency, suggesting more concentrated sigma amplitude on slow waves phase. This result is similar to Ngo et al. (2018) that used closed-loop acoustic stimulation of sleep spindles during sleep and found an increase of spindle power phase-locked to the up-state of the slow wave in young individuals. Those results are interesting as the coupling of slow waves and spindles in aging has been linked with memory consolidation processes (Helfrich et al., 2018; Muehlroth et al., 2019). In TACS study, the use of closed-loop technology is tricky because of the EEG artifacts triggered by the stimulation, making

the reading of the EEG in real time more complex. With promising results in acoustic stimulation, the combination of those stimulation techniques could be considered for further studies.

Considerations for future studies

This pilot study already showed promising results in a nap setting, but specific methodological improvements in future settings might uncover greater effects. For example, longer stimulation periods and multiple stimulation sessions are needed to entrain brain oscillations. Here, we tested a 1 sec. stimulation burst over a 90-minute sleep opportunity. The next step would be to use the same spindle-like burst during the entire night and for many nights, allowing to give more stimulation and to increase stimulation time. A previous study showed that a single TDCS session performed during wake was not sufficient to modulate the performance to an implicit task of sequence learning nor the consolidation of this task 24 hours later (Savic, Müri, & Meier, 2017). With the emergence of TDCS/TACS device development used at home, stimulation during sleep over several nights will become more accessible and should be undertaken.

Here, no cognitive task was used to assess the possible effect of the TACS on cognition as our pilot study aimed at modulating sleep first and foremost, with the eventuality of starting a more exhaustive protocol including cognitive testing. However, it is not clear if the spindles created by our 1 sec. 14Hz stimulation bursts could themselves be favorable to memory consolidation and act as “real” spindles, even without the entrainment of more oscillations. When recording intracranial EEG, Lafon et al. (2017) found no effect of the TACS on spindles and theta power and concluded that it could be due to an attenuated current reaching the cortical surface. With so many contradictory results, it is safe to say that this field of research requires other studies to better understand the benefits (or lack) of electrical brain stimulation during sleep and to increase the predictability of functional outcomes.

CONCLUSION

This pilot study showed promising results in increasing specific sleep oscillations as well as modulating slow waves – sigma coupling and functional connectivity with TACS in elderly individuals. However, it also highlighted limits that could have impacted the power of our results when considering our sample and the sleep quality of our participants. Still, that area of research is ripe for further investigation and protocol improvements. The variability of interindividual response to electrical brain stimulation needs to be better taken into consideration as factors like cranial and brain anatomy, cerebrospinal fluid, and tissue heterogeneity can have an impact on current distribution, while initial level of cognitive functions, psychological status, and neurochemistry can modulate functional outcomes (for a review see Li et al. (2015)). We also propose that a protocol aiming at entraining brain rhythms should take place over several days or even weeks to assess for a possible training effect and that stimulation frequency should be adjusted to adapt to differences among individuals. Our study was the first to aim at entraining spindles with TACS in older individuals.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thank Christina Latreille and Elizabeth Fortin-Langelier for their help with data collection and analysis and Carrie Schipper for the critical review of the manuscript. This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), grant number 190750 (J.C.) and by a Vanier scholarship (M.B).

DISCLOSURE STATEMENT

Financial Disclosure: none

Non-financial Disclosure: none

REFERENCES

- Adamczyk, M., Genzel, L., Dresler, M., Steiger, A., & Friess, E. (2015). Automatic Sleep Spindle Detection and Genetic Influence Estimation Using Continuous Wavelet Transform, *9*(November), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00624>
- Antal, A., Boros, K., Poreisz, C., Chaieb, L., Terney, D., & Paulus, W. (2008). Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation*, *1*(2), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.10.001>
- Antony, JW., & Paller, KA. (2017). Using Oscillating Sounds to Manipulate Sleep Spindles. *Sleep*, *40*(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw068>
- Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F., & Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learning & Memory*, *14*(5), 336–341. <https://doi.org/10.1101/lm.470507>
- Born, J. (2010). Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *World Journal of Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.3109/15622971003637637>
- Brunner, D., Vasko, R., Detka, C., Monahan, J., Reynolds III, C., & Kupfer, D. (1996). Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research*, *5*(3), 155–164. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1996.00009.x>
- Buckelmüller, J., Landolt, H. P., Stassen, H. H., & Achermann, P. (2006). Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.11.005>
- Bueno-Lopez, A., Eggert, T., Dorn, H., & Danker-Hopfe, H. (2019). Slow oscillatory transcranial direct current stimulation (so-tDCS) during slow wave sleep has no effects on declarative

- memory in healthy young subjects. *Brain Stimulation*, 12(4), 948–958.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.02.012>
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & 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), S0048577201991838.
<https://doi.org/10.1017/S0048577201991838>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
- Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., ... Di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009>
- Clawson, B. C., Durkin, J., & Aton, S. J. (2016). Form and Function of Sleep Spindles across the Lifespan. *Neural Plasticity*, 2016(1), 1–16. <https://doi.org/10.1155/2016/6936381>
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.011>
- Clow, A., Law, R., Evans, P., Vallence, A. M., Hodyl, N. A., Goldsworthy, M. R., ... Ridding, M. C. (2014). Day differences in the cortisol awakening response predict day differences in synaptic plasticity in the brain. *Stress*. <https://doi.org/10.3109/10253890.2014.905533>
- Cox, R., Schapiro, A. C., Manoach, D. S., & Stickgold, R. (2017). Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles, 11(September), 1–22.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00433>
- 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*, *105*(39), 15160–15165. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801819105>
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, *7*(5). [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(02\)00116-8](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(02)00116-8)
- Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., ... Di Lazzaro, V. (2014). Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews Neurology*, *10*(10), 597–608. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Dondé, C., Neufeld, N. H., & Geoffroy, P. A. (2018). The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Bipolar Depression, Mania, and Euthymia: a Systematic Review of Preliminary Data. *Psychiatric Quarterly*. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9584-5>
- Dube, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J.-F., Doyon, J., ... Carrier, J. (2015). Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood, *35*(20), 7795–7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>
- Eggert, T., Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M. A., Bajbouj, M., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.05.006>
- Fogel, S. M., Albouy, G., Vien, C., Popovicci, R., King, B. R., Hoge, R., ... Doyon, J. (2014). fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 3625–3645. <https://doi.org/10.1002/hbm.22426>

- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1154–1165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.003>
- Fregni, F. (2005). Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(12), 1614–1623. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069849>
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology Insight: Noninvasive brain stimulation in neurology - Perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Gaudreault, P. O., Gosselin, N., Lafortune, M., Deslauriers-Gauthier, S., Martin, N., Bouchard, M., ... Carrier, J. (2018). The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals. *Sleep*, 41(9), 1–13. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy113>
- Gui, W., Li, H., Guo, Y., Peng, P., Lei, X., & Yu, J. (2017). Age-related differences in sleep-based memory consolidation: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 97(2), 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.001>
- Heib, D. P. J., Hoedlmoser, K., Anderer, P., Gruber, G., Zeitlhofer, J., & Schabus, M. (2015). Oscillatory Theta Activity during Memory Formation and Its Impact on Overnight Consolidation: A Missing Link? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(8), 1648–1658. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00804
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., Walker, M. P., Behavior, H., & Hall, T. (2018). Old brains come uncoupled in sleep - Slow wave-spindle synchrony, brain atrophy and forgetting, 97(1), 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>

- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awh369>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & 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.
- Johnson, J. M., & Durrant, S. J. (2018). The effect of cathodal transcranial direct current stimulation during rapid eye-movement sleep on neutral and emotional memory. *Royal Society Open Science*, 5(7). <https://doi.org/10.1098/rsos.172353>
- Jones, A. P., Choe, J., Bryant, N. B., Robinson, C. S. H., Ketz, N. A., Skorheim, S. W., ... Pilly, P. K. (2018). Dose-Dependent Effects of Closed-Loop tACS Delivered During Slow-Wave Oscillations on Memory Consolidation. *Frontiers in Neuroscience*, 12(November), 867. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00867>
- Ketz, N., Jones, A. P., Bryant, N. B., Clark, V. P., & Pilly, P. K. (2018). Closed-Loop Slow-Wave tACS Improves Sleep-Dependent Long-Term Memory Generalization by Modulating Endogenous Oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 38(33), 7314–7326. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0273-18.2018>
- Klinzing, J. G., Niethard, N., & Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>
- Koo, P. C., Mölle, M., & Marshall, L. (2018). Efficacy of slow oscillatory-transcranial direct current stimulation on EEG and memory - contribution of an inter-individual factor. *European Journal of Neuroscience*, 47(7), 812–823. <https://doi.org/10.1111/ejn.13877>
- Krause, A. J., Simon, E. Ben, Mander, B. A., Greer, S. M., Saletin, J. M., Goldstein-Piekarski, A.

- N., & Walker, M. P. (2017). The sleep-deprived human brain. *Nature Reviews Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2017.55>
- Kuo, M. F., Chen, P. S., & Nitsche, M. A. (2017). The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. *International Review of Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1286299>
- Ladenbauer, J., Külzow, N., Passmann, S., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A. (2016). Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *NeuroImage*, *142*, 311–323.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.057>
- Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boor, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *The Journal of Neuroscience*, *37*(30), 7111–7124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017>
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., ... Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of Sleep Research*, *23*(2), 159–167. <https://doi.org/10.1111/jsr.12108>
- Leminen, M. M., Virkkala, J., Saure, E., Paajanen, T., Zee, P. C., Santostasi, G., ... Paunio, T. (2017). Enhanced Memory Consolidation Via Automatic Sound Stimulation During Non-REM Sleep. *Sleep*, *40*(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx003>
- Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>

- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology*, *26*(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.044>
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2014). Impaired Prefrontal Sleep Spindle Regulation of Hippocampal-Dependent Learning in Older Adults. *Cerebral Cortex*, *24*(12), 3301–3309. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht188>
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., ... Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, *16*(3), 357–364. <https://doi.org/10.1038/nn.3324>
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*(7119), 610–613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
- Marshall, L., Kirov, R., Brade, J., Mölle, M., & Born, J. (2011). Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PLoS ONE*, *6*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016905>
- Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *Journal of Neuroscience*, *24*(44), 9985–9992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2725-04.2004>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020>
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S. K., Riedner, B. A., Huber, R., Murphy, M., ... Tononi, G.

- (2007). Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(20), 8496–8501. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702495104>
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., ... Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *61*(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*, *34*(10), 1411–1421. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290>
- Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Shing, Y. L., & Werkle-Bergner, M. (2019). Precise Slow Oscillation–Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Scientific Reports*, *9*(1), 1940. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36557-z>
- Mutz, J., Vipulanathan, V., Carter, B., Hurlemann, R., Fu, C. H. Y., & Young, A. H. (2019). Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.11079>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Ngo, H.-V. V., Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Molle, M., & Born, J. (2015). Driving Sleep

- Slow Oscillations by Auditory Closed-Loop Stimulation--A Self-Limiting Process. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6630–6638. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015>
- Ngo, H. V., Seibold, M., Boche, D. C., Mölle, M., & Born, J. (2018). Insights on auditory closed-loop stimulation targeting sleep spindles in slow oscillation up-states. *Journal of Neuroscience Methods*, (August), 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.09.006>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation - Update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0618>
- Ong, J. L., Lo, J. C., Chee, N. I. Y. N., Santostasi, G., Paller, K. A., Zee, P. C., & Chee, M. W. L. (2016). Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep Medicine*, 20, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.016>
- Ozen, S., Sirota, A., Belluscio, M. A., Anastassiou, C. A., Stark, E., Koch, C., & Buzsaki, G. (2010). Transcranial Electric Stimulation Entrain Cortical Neuronal Populations in Rats. *Journal of Neuroscience*, 30(34), 11476–11485. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5252-09.2010>
- Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. C. (2011). *Age-related changes in the cognitive function of sleep*. *Progress in Brain Research* (1st ed., Vol. 191). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6>
- Papalambros, N. A., Santostasi, G., Malkani, R. G., Braun, R., Weintraub, S., Paller, K. A., & Zee, P. C. (2017). Acoustic Enhancement of Sleep Slow Oscillations and Concomitant Memory Improvement in Older Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(3), 837–843. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00109>
- Paßmann, S., Külzow, N., Ladenbauer, J., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A.

- (2016). Boosting Slow Oscillatory Activity Using tDCS during Early Nocturnal Slow Wave Sleep Does Not Improve Memory Consolidation in Healthy Older Adults. *Brain Stimulation*, 9(5), 730–739. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.016>
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>
- Peterchev, A. V., Wagner, T. A., Miranda, P. C., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lisanby, S. H., ... Bikson, M. (2012). Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimulation*, 5(4), 435–453. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.10.001>
- Philip, N. S., Nelson, B. G., Frohlich, F., Lim, K. O., Widge, A. S., & Carpenter, L. L. (2017). Low-intensity transcranial current stimulation in psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16090996>
- Rohan, J. G., Carhuatanta, K. A., McInturf, S. M., Miklasevich, M. K., & Jankord, R. (2015). Modulating Hippocampal Plasticity with In Vivo Brain Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 35(37), 12824–12832. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2376-15.2015>
- Rroji, O., van Kuyck, K., Nuttin, B., & Wenderoth, N. (2015). Anodal tDCS over the Primary Motor Cortex Facilitates Long-Term Memory Formation Reflecting Use-Dependent Plasticity. *PLOS ONE*, 10(5), e0127270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127270>
- Savic, B., Müri, R., & Meier, B. (2017). A single session of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation does not modulate implicit task sequence learning and consolidation. *Brain Stimulation*, 10(3), 567–575. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.001>
- Schabus, M., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., Darsaud, A., & Degueldre, C. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement

- sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(32), 13164–13169.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0703084104>
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., ... Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479–1485.
- Schreiner, T., Doeller, C. F., Jensen, O., Rasch, B., & Staudigl, T. (2018). Theta Phase-Coordinated Memory Reactivation Reoccurs in a Slow-Oscillatory Rhythm during NREM Sleep. *Cell Reports*, 25(2), 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.037>
- Sheng, J., Xie, C., Fan, D. qiong, Lei, X., & Yu, J. (2018). High definition-transcranial direct current stimulation changes older adults' subjective sleep and corresponding resting-state functional connectivity. *International Journal of Psychophysiology*, 129(2), 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.05.002>
- Shin, Y. Il, Foerster, Á., & Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) - Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002>
- Simor, P., Steinbach, E., Nagy, T., Gilson, M., Farthouat, J., Schmitz, R., ... Peigneux, P. (2018). Lateralized rhythmic acoustic stimulation during daytime NREM sleep enhances slow waves. *Sleep*, (September), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy176>
- Sullivan, D., Mizuseki, K., Sorgi, A., & Buzsáki, G. (2014). Comparison of sleep spindles and theta oscillations in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0552-13.2014>
- Westerberg, C. E., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Marshall, L., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2015). Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in

older adults. *Neurobiology of Aging*, 36(9), 2577–2586.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.014>

Zielinski, M. R., McKenna, J. T., & McCarley, R. W. (2016). Functions and mechanisms of sleep.

AIMS Neuroscience. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2016.1.67>

CHAPITRE 5 – Discussion Générale

1. RÉSUMÉ ET INTERPRÉTATION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS

1.1 Objectif général de la thèse

L'objectif général de la thèse était de caractériser les changements de connectivité fonctionnelle cérébrale à l'état de sommeil et lors d'oscillations cérébrales au cours du vieillissement, en plus d'investiguer la possibilité de moduler ces dites oscillations via la stimulation du cerveau. Les trois études présentées nous amènent à conceptualiser la connectivité fonctionnelle et les oscillations cérébrales à trois niveaux distincts : 1-à travers les cycles et les stades de sommeil, 2-à différentes phases d'oscillations spécifiques du sommeil lent et 3-expérimentalement, via la stimulation cérébrale des FS. En plus de la complémentarité des études, l'utilisation de différentes métriques de connectivité EEG nous permettent une description intégrée des changements de connectivité en sommeil dans le vieillissement. Également, l'utilisation de paramètres novateurs pour décrire les oscillations, tels la fréquence de transition et le maximum de vitesse de dépolarisation, nous permettent de contribuer à l'avancement des connaissances concernant les ondes lentes, les FS et leur couplage dans le vieillissement.

1.2 Synthèse des résultats

Il est suggéré dans la littérature que l'approfondissement du sommeil s'accompagne d'une diminution des connexions cérébrales de longue portée vers une connectivité plus locale (Esser et al., 2009; Massimini et al., 2005; Spoormaker et al., 2011). Notre première étude utilise une métrique de cohérence imaginaire pour quantifier la connectivité fonctionnelle, puisqu'elle supprime la contribution du signal instantané (« *zéro-lag* »), pouvant être associée à des artefacts de conductivité entre les électrodes. La connectivité fonctionnelle a été étudiée de manière

dynamique à travers les trois premiers cycles de la nuit, les différents stades de sommeil lent et le sommeil paradoxal. Les résultats de notre étude montrent que chez les jeunes adultes, le sommeil paradoxal est le stade de sommeil montrant la connectivité est la plus basse, suivi du sommeil lent profond. En général, les personnes âgées montrent une connectivité réduite en stade N2, mais une plus grande connectivité en stade N3 comparativement aux jeunes adultes. Ces différences d'âge sont plus marquées dans le premier cycle de sommeil, moment où la pression homéostatique est la plus élevée. En utilisant des tâches neuropsychologiques, nous avons également démontré un lien entre les résultats aux tâches cognitives et la connectivité fonctionnelle cérébrale. En effet, une meilleure performance en vitesse de traitement de l'information était liée à une cohérence plus élevée en stade N2, tandis qu'une meilleure performance dans une tâche de mémoire verbale et un quotient intellectuel estimé plus élevé étaient liés à une cohérence plus basse en sommeil paradoxal. Enfin, cette étude suggère que la connectivité fonctionnelle du cerveau est modifiée avec l'âge et que la direction et l'ampleur de ces modifications diffèrent selon le niveau de conscience, les cycles et les stades de sommeil.

La deuxième étude offre une méthode novatrice afin de conceptualiser la classification des OL, pour lesquelles la connectivité fonctionnelle est évaluée à différents moments de leur phase de dépolarisation et d'hyperpolarisation et au sein de leur couplage avec un FS. L'utilisation de la fréquence de transition de l'OL, définie par la fréquence spécifique de la demi-onde (de la fin de l'hyperpolarisation à la fin de la dépolarisation), permet tout d'abord de catégoriser deux types d'OL, les « *slow-switchers* » et les « *fast-switchers* ». Les deux types d'OL ont chacun une dynamique de connectivité particulière qui diffère selon la présence ou non d'un FS. Au cours du vieillissement, la connectivité déployée au cours de l'OL (avec et sans FS) est plus faible. Cette

deuxième étude est la première dans la littérature à décrire deux types d'OL ayant une dynamique de connectivité qui leur est propre.

La troisième étude est une étude pilote utilise la TACS en sommeil de jour chez 14 individus âgés afin de moduler les FS et la connectivité fonctionnelle cérébrale en sommeil lent. Cette étude exploratoire permet de porter un regard critique sur cette méthode de modulation du sommeil et de donner des recommandations quant à la méthodologie à privilégier pour bien l'utiliser dans le vieillissement. Cette technique a permis d'augmenter la densité des FS près du site de stimulation, la précision du couplage OL-Sigma, ainsi que d'observer une tendance concernant l'augmentation de la connectivité fonctionnelle dans la bande de fréquence thêta. Des études de plus grandes envergures et sur une période de temps prolongée sont toutefois nécessaires pour bien comprendre l'impact de la stimulation électrique cérébrale sur les oscillations en sommeil.

2. DISCUSSION ET INTERPRÉTATION

2.1 Connectivité fonctionnelle cérébrale

Que ce soit pour étudier l'impact du vieillissement, des différents stades de sommeil ou d'une oscillation cérébrale particulière sur le cerveau, la connectivité fonctionnelle permet de caractériser l'aspect dynamique de la communication entre les régions cérébrales à différentes échelles de temps. À l'éveil, les différentes régions du cerveau échangent continuellement de l'information entre elles afin de supporter les fonctions cognitives (Park & Friston, 2013; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Des études associent les changements de connectivité à l'éveil au cours du vieillissement à une diminution de certaines performances cognitives (Sambataro et al., 2010). L'abondance des données de connectivité à l'éveil se heurte à une littérature bien moins étoffée en sommeil, dû à la complexité des protocoles d'IRMf en sommeil. Grâce à l'utilisation de l'EEG,

nous avons démontré que la connectivité fonctionnelle change avec l'évolution des stades et des cycles de sommeil, se modifie avec les phases des OL et leur couplage avec les FS, et permet de distinguer une population de jeunes adultes d'une population plus âgée.

2.1.1 La connectivité fonctionnelle diffère entre les stades de sommeil

La première étude de cette thèse permet de démontrer la signature particulière de connectivité fonctionnelle à travers les stades et les cycles de sommeil dans le vieillissement.

Sommeil lent. Notre première étude démontre qu'à l'intérieur même du sommeil lent, la connectivité du stade N2 et N3 diffère. Chez les jeunes adultes, le stade N2 est celui dans lequel la connectivité est la plus élevée, et ce, en début de nuit seulement (l'influence des cycles sur la connectivité sera discutée dans la section « cycles de sommeil »). Des études ont démontré chez de jeunes adultes que les FS en stade N2 étaient associés à une connectivité fonctionnelle élevée en IRMf (Andrade et al., 2011) et on retrouve une augmentation de la cohérence de leur bande de fréquence (12-14Hz) en sommeil lent (Achermann & Borbély, 1998). Dans notre étude, comparativement aux jeunes adultes, les individus âgés ont démontré une connectivité moins élevée en stade N2, et ce, principalement entre les régions frontales et les autres régions corticales. Ces résultats chez les âgés sont en lien avec la diminution l'amplitude, la durée et la densité de leurs FS dans les régions frontales (Martin et al., 2013). Des analyses préliminaires dans notre première étude ont également permis de démontrer le lien entre une meilleure connectivité en stade N2 et la performance à une tâche de vitesse de traitement de l'information, indépendamment de l'âge des participants. Une étude récente en IRMf a démontré que la connectivité entre les régions corticales et sous-corticales dans le premier cycle de sommeil est liée à une meilleure consolidation d'un apprentissage moteur (Boutin et al., 2018). Il n'est pas clair si cette la perte de

connectivité en N2 observée dans notre première étude chez les participants âgés pourrait être liée à une moins bonne consolidation en mémoire procédurale. Ces résultats justifient la pertinence de poursuivre l'investigation du lien entre la connectivité fonctionnelle en sommeil et la cognition à l'éveil dans le vieillissement.

Dans le premier cycle de sommeil, le groupe des jeunes adultes démontre une déconnexion entre les régions cérébrales en sommeil lent profond comparativement au N2. Cette déconnexion est décrite dans la littérature (Massimini et al., 2005; Spoormaker et al., 2011) et pourrait servir de barrière à la propagation de l'activité corticale (Esser et al., 2009). Ce phénomène n'a toutefois pas été observée chez les individus âgés, pour lesquels la connectivité en N3 était plus élevée qu'en N2 comparativement aux jeunes adultes. Cette déconnexion chez les sujets jeunes a été observée principalement dans les bandes de fréquence delta et thêta. Il a été démontré dans une autre étude que la plasticité du cerveau pouvait émerger de réseaux dans une fréquence spécifique et qu'il pourrait donc y avoir des interactions à travers le cerveau médié par ces bandes de fréquences (Liu et al., 2015). Cela pourrait donc expliquer pourquoi les changements de connectivité de notre étude sont concentrés à des bandes de fréquences spécifiques. Une étude de Ujma, Konrad, et al. (2019) a également montré une augmentation de la connectivité en sommeil lent dans le vieillissement pour des bandes de fréquences spécifiques, indistinctement des stades et des cycles de sommeil. Notre étude démontre toutefois l'importance de distinguer le stade N2 du stade N3 lors de l'étude des changements de sommeil lent au cours du vieillissement.

Il a été établi que certaines caractéristiques des OL et des FS étaient liées à l'intégrité de la matière blanche chez les jeunes adultes (Piantoni et al., 2013). Nous savons que le vieillissement est accompagné de changements structuraux au niveau du cerveau, telles la diminution de la masse du cerveau (Kemper, 1994), la perte de la gaine de myéline qui recouvre les axones des neurones

(Davis et al., 2009; Inano, Takao, Hayashi, Abe, & Ohtomo, 2011) ainsi que la diminution du volume de matière grise (Fjell et al., 2012; Salat et al., 2004). Les changements au niveau de la matière cérébrale pendant le vieillissement ont d'ailleurs été liés aux changements répertoriés au niveau des OL et des FS dans le vieillissement (Dube et al., 2015; Gaudreault et al., 2018). Il est possible que ces changements structuraux aient un impact sur la communication entre les différentes régions du cerveau. Ils pourraient ainsi expliquer en partie les changements de connectivité liés à l'âge que nous observons dans nos résultats. De plus, l'activité neuronale en sommeil est modulée en partie par l'activité de l'éveil. Chez les personnes âgées, l'exécution d'une tâche cognitive implique typiquement le recrutement d'une plus grande population neuronale comparativement aux jeunes adultes (Morcom & Johnson, 2015; Park & McDonough, 2013). Il est plausible que l'augmentation de connectivité entre certaines régions cérébrales chez les individus âgés reflète en partie les changements d'implication neuronale observés à l'éveil pendant les tâches cognitives.

Les résultats de notre première étude démontrent que les individus âgés ont un cerveau plus connecté pendant le sommeil lent profond comparativement aux jeunes adultes, mais nous ne savons pas si ces changements de connectivité peuvent avoir un impact sur la qualité et la durée du sommeil. Sheng, Xie, Fan, Lei, & Yu, 2018b, ont pu moduler la durée du sommeil de participants âgés en utilisant la TDCS à l'éveil pendant un bloc de 25 minutes à chaque jour pendant deux semaines. L'utilisation de l'IRMf avant et après la stimulation, chez des participants ayant comme consigne de fermer les yeux et de ne penser à rien en particulier, a démontré que la stimulation aurait modifié la connectivité fonctionnelle de leur cerveau. Le plus intéressant, la stimulation avait augmenté la déconnexion entre le réseau de mode par défaut (default mode network) et les réseaux sous-corticaux, ce qui était corrélé avec une meilleure qualité du sommeil. Il est donc possible de

penser que l'augmentation de la connectivité dans les stades de sommeil profond puisse être en lien avec une diminution de la profondeur du sommeil et une augmentation des éveils de la population âgée, ces dernières étant des plaintes récurrentes chez cette population.

Sommeil paradoxal. Le stade N3 est souvent décrit dans la littérature comme étant celui dans lequel les régions du cerveau sont les plus déconnectées entre elles. Ces résultats sont démontrés tant avec l'aide de l'IRMf (Tüshaus et al., 2017) que de l'EEG (Massimini et al., 2005). Les résultats de notre première étude démontrent que le sommeil paradoxal des jeunes adultes est le stade dans lequel la connectivité fonctionnelle est la plus basse et les patrons de connectivité sont les plus locaux.

Nous ne savons pas si la déconnexion en sommeil paradoxal pourrait jouer un rôle dans la qualité de ce stade, mais tout comme le sommeil lent profond, les seuils d'éveil en sommeil paradoxal sont élevés (Siegel, 2005) et pourraient même être plus élevés que ceux en sommeil lent profond (Ermis, Krakow, & Voss, 2010). La déconnexion de certaines régions cérébrales en sommeil paradoxal a été mentionnée dans d'autres types d'études. Par exemple, une théorie mentionne qu'une déconnexion du cortex préfrontal, qui sert entre autres aux fonctions exécutives, pourrait être à la base du manque de sens des rêves vivides ayant lieu pendant ce stade de sommeil (Maquet et al., 2005). Des OL peuvent également être détectées pendant le sommeil paradoxal chez la souris, spécifiquement dans les cortex primaires sensoriel et moteur et dans la couche neuronale cible des relais thalamiques (Funk, Honjoh, Rodriguez, Cirelli, & Tononi, 2016). Les chercheurs évoquent que cette présence d'OL pourrait être à la base de la déconnexion avec l'environnement en sommeil paradoxal, même si l'activité neuronale de ce stade montre des similarités avec l'éveil (Allada, Cirelli, & Sehgal, 2017; Funk et al., 2016). Nos résultats démontrent que la déconnexion

en sommeil paradoxal est encore plus globale que seulement le cortex préfrontal et les aires sensorielles.

À travers les années, le sommeil paradoxal a été lié au traitement des émotions (Lara-Carrasco, Nielson, Solomonova, Levrier, & Popova, 2009; Palmer & Alfano, 2017; Tempesta, Succi, De Gennaro, & Ferrara, 2018; Walker & van der Helm, 2009) ainsi qu'à la consolidation de la mémoire émotionnelle (Nishida, Pearsall, Buckner, & Walker, 2009; Wagner, 2001), procédurale (Plihal & Born, 1997), spatiale et contextuelle (Boyce, Glasgow, Williams, & Adamantidis, 2016) et même la mémoire déclarative (Fogel, Nader, Cote, & Smith, 2007). En utilisant l'optogénétique, un groupe de recherche a pu démontrer un rôle causal des ondes hippocampiques thêta, en sommeil paradoxal seulement, dans la consolidation de la mémoire spatiale et contextuelle chez la souris (Boyce et al., 2016). D'autres études mentionnent que les ondes plutôt lentes en sommeil paradoxal auraient un rôle dans la maintenance des nouveaux souvenirs dans l'hippocampe, dans la plasticité et dans l'oubli (Almeida-Filho, Queiroz, & Ribeiro, 2018; Langille, 2019). Nos analyses préliminaires entre la connectivité fonctionnelle et la cognition, réalisées dans notre première étude, supportent de manière indirecte ce rôle du sommeil paradoxal dans la cognition. En effet, une connectivité fonctionnelle plus basse dans les bandes de fréquences delta et sigma en sommeil paradoxal est liée à un quotient intellectuel plus élevé ainsi qu'à une meilleure performance dans une tâche de mémoire verbale. Cette thèse a permis d'approfondir les connaissances concernant la connectivité fonctionnelle et son lien avec la cognition en sommeil paradoxal, souvent décrit comme un entre-deux entre l'éveil et le sommeil lent (Chow et al., 2013; Coenen, 1995).

Cycles de sommeil. L'IRMF est une méthode qui a été utilisée à maintes reprises afin d'évaluer la connectivité au cours du sommeil. Dans ces protocoles, le premier cycle de sommeil est en général

étudié. Pourtant, les changements d'âge qu'on retrouve dans le premier cycle de sommeil ne sont pas nécessairement garants du reste de la nuit. À notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'à présent comparé la connectivité fonctionnelle du cerveau en sommeil entre les cycles de sommeil au cours du vieillissement. Les résultats de notre première étude démontrent que les différences d'âge en connectivité changent à travers la nuit.

Le cycle éveil/sommeil est gouverné par deux forces complémentaires : l'accumulation et la dissipation de la pression homéostatique et le signal émis par le système circadien (Borbély, Baumann, Brandeis, Strauch, & Lehmann, 1981; Dijk, Brunner, Beersma, & Borbely, 1990; Parmeggiani, 1982). Le principe d'homéostasie réfère à la recherche d'équilibre dynamique d'un organisme et au maintien de cet équilibre au sein du corps. Selon ce principe, l'état de sommeil est en partie causé par l'accumulation de la pression du sommeil suite à une période d'éveil prolongée (Parmeggiani, 1982). Ce principe est généralement étudié à l'aide de protocoles de privation de sommeil et est mesurable par l'augmentation de la puissance spectrale en delta lors du sommeil lent, par la quantité et de l'amplitude des OL ainsi que par l'augmentation des seuils d'éveil des individus dans cette même période (Borbély et al., 1981). Le rebond d'activité à OL suite à une privation est modulé par l'âge et est moins présent chez les personnes plus âgées, particulièrement dans les régions antérieures du cerveau (Cajochen et al., 1999; Gaudreau, Morettini, Lavoie, & Carrier, 2001; Lafortune et al., 2012; Munch et al., 2004). Il a été possible de démontrer par nos résultats que les différences de connectivité entre les jeunes adultes et les individus âgés étaient plus importantes dans le premier cycle de sommeil de la nuit, moment où la pression homéostatique est la plus élevée. De plus, la déconnexion observée en N3 chez les jeunes adultes est présente seulement dans le premier cycle de sommeil, nous amenant à penser que ce phénomène pourrait être partiellement en lien avec des aspects de régulation homéostatique.

Perspective intégrée des états de conscience. La définition de la conscience est une conceptualisation complexe qui implique tant les domaines de la physiologie, de la psychiatrie, de la psychologie, que celui de la philosophie et de l'éthique. Plusieurs théories tentent de définir et de représenter ce qu'est un niveau de conscience élevée ou faible. À travers les années, le rapport à la réalité, le degré de réponse à l'environnement extérieur, la neurochimie du cerveau, les réseaux neuronaux (i.e. la connectivité fonctionnelle) ont tous été liés à la définition de la conscience (Boly, 2011; Laureys, Perrin, & Brédart, 2007; Marcel, 1983; Rees, Kreiman, & Koch, 2002; Tononi, Boly, Massimini, & Koch, 2016).

Le domaine de la conscience est particulièrement intéressant à intégrer dans l'étude du sommeil, qui fournit un environnement idéal grâce aux stades et aux cycles de sommeil. Les résultats de nos études de connectivité sont importants pour la catégorisation, notamment, du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. Si le niveau de conscience peut être défini selon la capacité d'un système à intégrer et partager de l'information (Alkire, Hudetz, & Tononi, 2008; Tononi, 2008; Tononi & Massimini, 2008) spécifiquement entre les régions distantes du cerveau (Thiery et al., 2018), la déconnexion des réseaux du stades N3 et du sommeil paradoxal de notre deuxième étude démontre que ces deux stades pourraient être similaires en termes de niveau de conscience. Rappelons que ces deux stades de sommeil impliquent des systèmes de neurotransmetteurs différents. L'utilisation de métrique de cohérence est d'ailleurs une mesure fiable pour différencier les états de conscience (Höller et al., 2014). Sous anesthésie, il a été démontré que les régions antérieures et postérieures du cortex subissaient une déconnexion fonctionnelle (John & Prichep, 2005). Toutefois, les résultats ne vont pas tous en ce sens, et il a été démontré que la cohérence globale sous anesthésie pouvait également être augmentée dans les bandes de fréquences delta et thêta (Cimenser et al., 2011).

Plusieurs articles scientifiques tentent également de trouver les corrélats neuronaux de la conscience à l'échelle de l'anatomie du cerveau et l'étudient en lien avec les différents sens (Brancucci, Lugli, Perrucci, Del Gratta, & Tommasi, 2016; Pins & Ffytche, 2003). Par exemple, un débat existe concernant l'implication du cortex frontal versus celle des cortex pariétal et occipital dans la conscience (Boly et al., 2017; Odegaard, Knight, & Lau, 2017). Nos résultats permettent de démontrer qu'une déconnexion globale est observée tant en sommeil lent profond (N3) qu'en sommeil paradoxal. Rappelons que cette déconnexion n'est pas observée chez les adultes plus âgés, nous permettant d'inférer qu'ils pourraient être plus réceptifs à l'environnement extérieur pendant leur sommeil. Cette hypothèse est d'ailleurs en lien avec les changements de sommeil décrits chez cette population et qui ont été abordés dans l'introduction de cette thèse.

Sous une autre perspective et afin d'élargir le sujet, les états de conscience, bien que nous les catégorisons, ne sont peut-être pas toujours mutuellement exclusifs. En effet, nous savons déjà que certains animaux comme le phoque et le dauphin peuvent démontrer une activité liée au sommeil dans un seul hémisphère cérébral à la fois (Mukhametov, Lyamin, & Polyakova, 1985; Mukhametov, 1987), tandis qu'il existe des évidences comme quoi les oiseaux peuvent dormir en vol (Rattenborg et al., 2016). Il a également été démontré chez l'animal que lorsque ceux-ci étaient privés de sommeil pour de longues périodes, des groupes de neurones dans différentes régions corticales pouvaient démontrer une activité ressemblant à celle du sommeil lent sur de brèves et intermittentes périodes (Vyazovskiy et al., 2011). Ces évidences de régulation locale ne s'arrêtent pas à l'animal (Nir & Tononi, 2010). Chez l'humain, des évidences concernant les différents états simultanés de régions du cerveau spatialement distinctes sont décrites dans la littérature sur le somnambulisme (Bassetti, Vella, Donati, Wielepp, & Weder, 2000; Desjardins et al., 2017). En

somme, ces résultats témoignent des limites de la catégorisation et du continuum à prendre en considération dans les théories de la conscience, notamment lorsqu'étudié sous l'angle du sommeil.

En résumé, la littérature sur la conscience est dense, complexe, et son interprétation globale repose sur la capacité d'intégration des différentes subtilités méthodologiques propres à chaque article. Bien que sommaire, le travail de cette thèse permet des avancées dans l'interprétation des niveaux de conscience qui caractérisent les stades de sommeil dans le vieillissement sous une perspective de connectivité.

2.1.2 La connectivité fonctionnelle pour définir les Ondes Lentes

Dans la deuxième étude de cette thèse, la connectivité à l'intérieure de l'OL a pu être mesurée grâce à l'utilisation d'une technique novatrice permettant d'évaluer le niveau de connectivité fonctionnelle à différentes phases de leur état de dépolarisation et d'hyperpolarisation. Nos résultats démontrent une augmentation de la connectivité au fur et à mesure que la dépolarisation de l'OL a lieu. Dans le cortex du chat, les OL et leur propagation seraient associées à la décharge neuronale d'un premier neurone, ce qui conduirait par la suite à la décharge d'un deuxième neurone, jusqu'au recrutement et la synchronisation de tout un réseau (Chauvette, 2010). Nos résultats abondent en ce sens et pourraient représenter le recrutement graduel de ce réseau à l'échelle neuronale. Bien que seulement une hypothèse, cette augmentation de connectivité pourrait également être nécessaire à des processus de plasticité.

Rappelons que le deuxième article de cette thèse a permis d'identifier deux types d'OL, les *slow-* et les *fast-switchers*. L'implication de leur catégorisation est discutée plus en profondeur dans la section : 2.2.1 Nouvelle catégorisation des OL selon leur fréquence de transition, mais nous aborderons ici les spécificités qui caractérisent leur connectivité. En effet, l'augmentation de

connectivité discutée précédemment est observée tant dans les OL de type *slow-switcher* que les OL de type *fast-switcher*, mais les *slow-switchers* démontrent une connectivité nettement plus élevée en comparaison à leur homologue. Cet écart pourrait représenter un traitement lié à des processus physiologiques distincts dans chaque type d'OL et recrutant des réseaux de connectivité spécifiques. Cette hypothèse est cependant difficile à démontrer à l'échelle spatiale de l'EEG.

Le vieillissement est une variable ayant également une influence sur la connectivité des deux types d'OL. En effet, chez les personnes âgées, la connectivité de l'OL de type *slow-switcher* augmente plus lentement pendant la phase de dépolarisation et est globalement moins élevée comparativement aux jeunes. La connectivité est d'ailleurs carrément nulle à l'intérieur de l'OL de type *fast-switchers* chez les personnes âgées. Les altérations de la connectivité à l'échelle de l'OL, particulièrement dans celles ayant une transition rapide (*fast-switchers*) pourraient suggérer une diminution de la flexibilité de la capacité des OL à mobiliser leur réseau et à soutenir des changements rapides.

Couplage des oscillations. La synchronisation neuronale à travers les bandes de fréquences et entre divers réseaux spatialement distincts est impliquée dans les processus de consolidation mnésique (Axmacher, Mormann, Fernández, Elger, & Fell, 2006). Précisément, le couplage entre les OL et les FS est impliqué dans les processus de consolidation mnésique associés au sommeil tant dans la population en santé (Latchoumane et al., 2017) que dans diverses populations cliniques (Demanuele et al., 2017). Précisément, ce couplage pourrait aider au maintien de la force de réactivation des ensembles neuronaux formés lors d'apprentissages précédant la nuit de sommeil (Kim et al., 2019). Les OL avec et sans FS pourraient avoir des rôles fonctionnels différents et inclure des réseaux distincts. Par exemple, notre deuxième étude démontre que la connectivité des *slow-* et *fast-switchers* se modifie avec la présence d'un FS sur l'OL. Dans le groupe de jeunes

adultes, la présence d'un FS pendant l'OL de type *slow-switcher* retarde l'augmentation de la connectivité généralement observée au début de la phase de dépolarisation des OL sans FS. Toujours chez les jeunes, aucune connectivité n'est enregistrée dans la phase de dépolarisation l'OL de type *fast-switcher* avec FS. Dans une étude d'enregistrement intracrânien effectuée chez le chat, Steriade, Contreras, et al. (1993) montrent que les rythmes lents (<1Hz) peuvent coexister avec des rythmes delta ou un FS au niveau cellulaire. Toutefois, lors de la présence de la séquence d'hyperpolarisation associée au FS, un délai était observé dans l'apparition de l'enveloppe, laquelle est associée à l'état de dépolarisation de l'OL dans les cellules elles-mêmes (Steriade, Contreras, et al., 1993). Il est possible que cet état d'hyperpolarisation thalamique soit lié au délai dans l'augmentation de la connectivité à l'intérieur de la phase de dépolarisation de l'OL. Chez les individus âgés, les OL couplées à un FS ne démontrent de connectivité à presque aucun moment dans leur phase de dépolarisation, qu'elles soient de types *slow-* ou *fast-switcher*, ce que nous interprétons à nouveau comme un possible manque de flexibilité des réseaux. Selon nos résultats, l'hypothèse d'un manque de connectivité nécessaire au transfert et à la consolidation de l'information est aussi à évaluer. Cette deuxième étude est la première à décrire les patrons de connectivité des OL avec et sans FS, à un niveau microscopique pendant leur phase de dépolarisation. Nos résultats suggèrent d'ailleurs que sur la base de la connectivité, les OL avec et sans FS pourraient représenter des besoins fonctionnels distincts. Le manque d'informations au niveau spatial ne nous permet toutefois pas de statuer sur les régions corticales et sous-corticales impliquées dans les réseaux de connectivité.

2.1.3 La dualité et l'intégration des systèmes dynamiques

Dans cette thèse, la connectivité fonctionnelle a été étudiée à deux échelles de temps, c'est-à-dire à celle de l'ordre des stades de sommeil dans les différentes bandes de fréquences et à celle

des phases de l'OL. La connectivité plus élevée en début de nuit observée dans le sommeil lent profond des participants âgés pourrait, à première vue, sembler contradictoire avec une faible variation de connectivité observée à l'échelle de l'OL dans ce même groupe d'âge. Nous pouvons toutefois interpréter ces observations comme le résultat d'une dynamique des réseaux fonctionnels plus statiques et moins flexibles chez les personnes âgées qui favoriserait une connectivité résiduelle importante à l'échelle des stades de sommeil, au détriment de variations de connectivité transitoire à l'échelle des OL. Liu et al. (2018) précise d'ailleurs l'interaction de trois niveaux de dynamique cérébrale : globale, locale et à travers les bandes de fréquence. Ces chercheurs ont étudié les interactions au sein des réseaux fonctionnels dans les stades de sommeil. Ils concluent que le cerveau des jeunes adultes fait preuve d'une grande flexibilité à l'égard des changements physiologiques dans les différentes bandes spectrales (Liu et al., 2015). Sur la base des différences d'âge en connectivité décrites dans les deux premières études, nous statuons que les réseaux fonctionnels des adultes âgés n'ont plus cette flexibilité qui permet la dynamique de ces réseaux. Comprendre la synergie, la synchronisation et l'intégration dynamique des réseaux fonctionnels s'avère primordial, tant dans l'étude du vieillissement normal que pour l'avancement des connaissances dans le vieillissement pathologique.

Mentionnons également qu'une dualité dans les changements de connectivité liés à l'âge semble être présente à l'éveil, dans l'organisation spatiale des réseaux cette fois-ci. À l'éveil calme, la connectivité fonctionnelle mesurée par IRMf démontre des différences liées à l'âge au niveau spatial, c'est-à-dire dans l'intégrité au sein même des réseaux, soit dans leur interaction (Geerligs et al., 2015). Dans cette étude, les auteurs observaient des réseaux fonctionnels moins intégrés à grande échelle, conjointement avec une diminution de l'efficacité des réseaux de connectivité locaux. On peut alors retrouver une plus faible spécificité ainsi qu'un manque de diversité

fonctionnelle dans les réseaux canoniques de l'éveil de personnes âgées (Ferreira et al., 2016; Geerligts, Maurits, Renken, & Lorist, 2014).

Une autre explication probable du manque d'efficacité des réseaux de connectivité fonctionnelle chez les individus âgés pourrait être l'altération de la synchronisation neuronale en sommeil observée au cours du vieillissement (Carrier et al., 2001, 2011). En effet, il a été démontré que l'activité synchronisée du silence neuronal, suivie de la décharge d'une grande population de neurones pendant les OL, était plus efficace chez les jeunes adultes que les adultes âgés (Carrier et al., 2011; Ujma, Simor, Steiger, Dresler, & Bódizs, 2019). Advenant que cette activité synchrone soit nécessairement accompagnée d'une déconnexion fonctionnelle globale ou à l'augmentation de connectivité à l'intérieur de l'OL, il est possible que le sommeil des adultes âgés souffre d'une efficacité réduite de ce système dynamique. Ainsi, nous pensons que le sommeil, vu comme un état de conscience où plusieurs variables confondantes de l'éveil sont dissipées, est un état qui nécessite une étude de la connectivité cérébrale à part entière.

2.1.3 Modulation de la connectivité fonctionnelle cérébrale

Les analyses exploratoires de notre troisième étude démontrent qu'il est possible de moduler la connectivité fonctionnelle cérébrale à l'aide de la TACS. Les rythmes thêta sont liés à la consolidation de la mémoire (Schreiner, Doeller, Jensen, Rasch, & Staudigl, 2018). Il existerait d'ailleurs un lien entre les rythmes thêta de l'éveil et les FS dans un contexte de consolidation mnésique en sommeil (Heib et al., 2015). Dans l'hippocampe, les FS et les rythmes thêta seraient sous-tendus par des substrats anatomiques similaires (Sullivan, Mizuseki, Sorgi, & Buzsáki, 2014). Rappelons également que les différences de connectivité reliées à l'âge dans la première étude étaient observées tant dans les fréquences delta que thêta. À ce stade, l'interprétation de

l'augmentation de connectivité dans la bande de fréquence thêta dans la condition de stimulation, comparativement à la condition contrôle, reste exploratoire. Ce résultat est toutefois prometteur et démontre la faisabilité d'entraîner des réseaux de connectivité à l'aide de la TACS.

2.2 Les oscillations en sommeil lent

2.2.1 Nouvelle catégorisation des OL selon leur fréquence de transition

L'utilisation de paramètres novateurs comme la fréquence de transition nous a permis d'identifier deux types physiologiquement définis d'OL, les « *slow-switchers* » et les « *fast-switchers* ». Ce paramètre se base sur le fait que l'étude de la pente, et donc des caractéristiques d'une demi-oscillation, s'était avérée être une mesure plus adéquate que d'autres paramètres pour décrire des changements au niveau de la force synaptique et de l'homéostasie (Bersagliere & Achermann, 2010; Riedner et al., 2007). La fréquence de transition est donc associée directement à la demi-oscillation de l'OL correspondant à la dépolarisation. Au niveau physiologique, cette mesure représente la vitesse avec laquelle les neurones se dépolarisent de manière synchrone. Ainsi, les *slow-switchers* sont des OL pour lesquelles la dépolarisation synchrone prend plus de temps que celle des *fast-switchers* dont la transition vers la dépolarisation est rapide, en n'étant toutefois jamais plus rapide que 200ms. Bien que d'autres articles aient à maintes reprises catégorisé les OL (0.5 – 4Hz) versus les oscillations lentes (<1Hz) selon leur fréquence traditionnelle, le rationnel physiologique pour les séparer de la sorte n'a pas toujours été clair (Bersagliere & Achermann, 2010). Notre article est le premier à catégoriser les OL à l'aide d'une approche statistique basée sur les données qui démontrent de manière robuste la présence de ces deux groupes d'OL.

Les oscillations en sommeil sont grandement modulées par le principe d'homéostasie. Par exemple, l'hypothèse de l'homéostasie synaptique suggère que le sommeil est le prix que le cerveau doit

payer pour la plasticité cérébrale (Tononi & Cirelli, 2014). Selon cette hypothèse, la fonction fondamentale du sommeil est la restauration de l'homéostasie synaptique. Lors de l'éveil, la force synaptique augmente à mesure que les apprentissages surviennent, augmentant ainsi la consommation d'énergie du cerveau et la demande d'approvisionnement cellulaire. Le sommeil serait donc un état permettant la diminution de la force synaptique, rendant possible le bon fonctionnement du cerveau pendant l'éveil (Tononi & Cirelli, 2014). Les oscillations sont également modulées par l'activité préalable de l'éveil. En ce sens, des études démontrent que suite à une privation de sommeil, le rebond d'OL serait non seulement proportionnel à la durée de l'éveil, mais reflèterait aussi l'intensité et le contenu de cet éveil (Allada et al., 2017). Par ailleurs, chez le rat, l'exploration de son environnement est non seulement corrélée à l'activité de l'OL lors du sommeil subséquent, mais la quantité d'explorations pouvait prédire l'ampleur de cette réponse homéostatique (Huber, Tononi, & Cirelli, 2007). Dans cette étude, les comportements automatisés ne montraient pas cette association. Des études chez l'humain démontrent aussi que la stimulation expérimentale et répétée d'une région du corps, activant une région particulière du cerveau, déclenche une modification de l'activité à OL dans cette même région lors de l'épisode de sommeil subséquent (Kattler et al., 1994). En lien avec ces connaissances, il serait intéressant d'évaluer si les OL de types *slow-* et *fast-switchers* sont modulées différemment par le contenu de l'éveil et à plus grande échelle, par l'augmentation ou la diminution de la pression homéostatique. Toutefois, d'autres études seront nécessaires afin d'évaluer la possibilité que les deux catégories d'OL soient impliquées dans des fonctions distinctes ou modulées par différents mécanismes au niveau physiologique.

Dans la littérature actuelle, certaines études se sont intéressées à l'implication fonctionnelle des OL et des oscillations lentes, calculées selon la fréquence habituelle. Par exemple, à l'aide de

l'optogénétique chez les rats, une étude récente de Kim, Gulati, & Ganguly (2019) a pu dissocier les rôles des OL et des oscillations lentes dans la consolidation mnésique en sommeil. En effet, par la modulation des pics corticaux liés soit aux OL ou aux oscillations lentes, les chercheurs ont pu moduler respectivement, affaiblir ou solidifier la consolidation, et influencer les gains de performances. Bien que notre détection et nos catégories d'OL ne se basent pas sur les mêmes paramètres, les résultats de cet article sont prometteurs et appuient l'investigation de l'implication fonctionnelle des OL de types *slow-* et *fast-switchers*.

Vieillessement. Un aspect intéressant concernant les *slow-* et les *fast-switchers* sont qu'elles sont présentes autant chez les jeunes adultes que les adultes âgés. La fréquence de transition les délimitant est d'ailleurs très similaire d'un groupe d'âge à l'autre, démontrant que les mécanismes de base sont intacts chez la population âgée. Toutefois, la prévalence de leur apparition change avec l'âge. En effet, la proportion de *slow-switchers* augmente en vieillissant, les âgés produisant 60% de ce type d'OL pour 40% chez les jeunes adultes. Ces changements pourraient être liés au fait que les âgés prennent plus de temps à entraîner leur population neuronale aux changements de polarité pendant une OL (Carrier et al., 2011; Ujma, Simor, et al., 2019). Comme des changements concernant la réponse à l'accumulation de la pression homéostatique sont présents dans le vieillissement (Tononi, 2009), il est également possible que les deux types d'OL ne réagissent pas de la même manière à l'accumulation de la pression homéostatique. Leurs changements de proportion dans le vieillissement pourraient également avoir des répercussions fonctionnelles associées à la consolidation de la mémoire en sommeil des personnes âgées, pour laquelle les modifications sont déjà répertoriées dans le vieillissement.

2.2.2 La relation de phase entre les OL et les FS en sommeil lent

Les études argumentent que la relation de phase entre les OL et les FS est déterminante dans la consolidation de la mémoire en sommeil (Cox et al., 2012; Mikutta et al., 2019; Mölle et al., 2011). Une étude a récemment démontré qu'une altération du couplage entre les OL et les FS était associée à la présence de la protéine Tau, associée à la pathologie Alzheimer, au niveau du lobe temporal médian (Winer et al., 2019). L'étude du couplage entre les OL et les FS dans la population âgée en santé, mais aussi du couplage d'autres types d'oscillations de manière plus générale, est donc primordiale. Notre deuxième étude utilise ainsi des paramètres actuels et novateurs, ayant pour but de contrer les limites des anciens paramètres et d'optimiser la description des OL et des FS dans le vieillissement. Nos paramètres, soit la fréquence de transition et le maximum de vitesse de dépolarisation (*max speed*), nous permettent de nuancer les différences d'âge décrites au niveau du timing du couplage entre les OL et les FS. Premièrement, mentionnons que la densité d'OL avec FS est similaire entre les deux groupes d'adultes, pointant vers des mécanismes encore tout à fait fonctionnels dans le vieillissement. De plus, autant les adultes jeunes que les âgés démontrent une fenêtre plus restreinte pour produire un FS sur l'OL, comparativement aux enfants, qui eux, produisent des FS à n'importe quel moment pendant la phase de dépolarisation de l'OL. Dans les OL de type *slow-switcher*, les deux groupes d'adultes présentent aussi un démarrage de leurs FS juste après la phase associée au maximum de vitesse dans la dépolarisation de l'OL. Cette phase représente l'instant dans la transition où la synchronisation des décharges neuronales implique la plus grande variation de polarisation. Tout de même, la littérature existante concernant le couplage des oscillations et leurs liens avec la consolidation de la mémoire en sommeil dans le vieillissement tendent vers un dérèglement de ce couplage lorsque les paramètres traditionnels, comme la puissance spectrale du FS, sont utilisés (Helfrich et al., 2018; Muehlroth et al., 2019). Nous

retrouvons également ces différences entre les jeunes adultes et les adultes âgés sur la base de la puissance spectrale du FS dans nos résultats. Il importe toutefois de mentionner que la comparaison des deux groupes d'adultes avec un groupe d'enfants nous permet d'observer la similitude entre le timing de couplage OL-FS des groupes d'adultes comparativement aux plus jeunes.

Mentionnons aussi que la majorité de ces études qui observent ce couplage le font à la suite de tâches de mémoire ou de diverses tâches cognitives. Notre deuxième étude impliquait du signal spontané n'étant pas en lien avec des tâches cognitives. En d'autres mots, nos résultats donnent un aperçu des possibles mécanismes à la base de la consolidation de la mémoire en sommeil sans corréler ces mesures avec une performance mnésique. Ce détail est important puisque lors de tâches cognitives ciblant des zones cérébrales spécifiques, la force synaptique dans ces zones est augmentée, conduisant à une augmentation locale de l'AOL et de l'amplitude des OL (Huber, Felice Ghilardi, Massimini, & Tononi, 2004). Lorsque nous comparons nos résultats à des études similaires ayant utilisé des tâches mnésiques avant l'endormissement, nos différences d'âge dans le timing du couplage semblent être plus circonscrites et surtout plus importantes chez les *fast-switchers*. Une hypothèse serait que les différences d'âge liées aux oscillations cérébrales en sommeil sont plus importantes lorsque le besoin de régulation synaptique est plus grand.

2.2.3 Perspective du vieillissement normal

Lorsqu'il est question de vieillissement normal en science, il est entre autres question de pertes neuronale (Fjell et al., 2012; Salat et al., 2004) et cognitive (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013), et de diminution de la qualité du sommeil (Mander et al., 2017). Il est à noter que les tâches de mémoire utilisées en laboratoire sont souvent basées sur la rétention de mots ou sur des tâches contextuelles pouvant favoriser les jeunes adultes et qui pourraient amener une surestimation des

différences cognitives liées à l'âge. Il existe d'ailleurs plusieurs biais dans l'évaluation neuropsychologique des personnes âgées, tels la diminution des capacités sensoriels et le stress que les protocoles de recherche peuvent engendrer chez cette population (Ben-David, Malkin, & Erel, 2018). Des tâches plus écologiques et mieux adaptées à la réalité des personnes âgées sont nécessaires pour étudier avec un biais plus négligeable le lien entre les modifications du sommeil et la cognition dans le vieillissement. Le vieillissement implique également le raffinement de certaines fonctions telles la mémoire sémantique, ainsi que toute une gamme d'expériences moins tangibles et difficilement évaluables (Harada et al., 2013). En sommeil, nous savons par exemple que les personnes âgées en bonne santé tolèrent mieux la privation de sommeil que les jeunes (Pace-Schott & Spencer, 2011) et démontrent des temps de réaction plus rapides, moins de pertes d'attention et moins d'endormissements non-intentionnels que ceux-ci (Duffy, Willson, Wang, & Czeisler, 2009).

Avec encore trop peu d'études expérimentales en sommeil chez l'humain et dans le vieillissement normal, ainsi que la présence majoritaire des études transversales, il impose de se demander si certaines des conclusions concernant le vieillissement normal ne sont pas amplifiées. Les résultats des trois études de cette thèse font l'état de différences entre les jeunes et les personnes âgées, mais permettent aussi de développer une vision légèrement plus nuancée du sommeil dans le vieillissement. En effet, certains résultats de notre deuxième étude pourraient démontrer que certains processus, comme celui du couplage entre les OL et les FS, se spécialisent à l'âge adulte, tandis que notre troisième étude montre des résultats prometteurs concernant la modulation du sommeil des personnes âgées. L'amalgame de nos résultats démontre que le manque de flexibilité des réseaux pourrait être à la base de plusieurs changements au niveau du sommeil des personnes âgées.

2.3 Modulation cérébrale : l'avenir de la recherche en sommeil

L'essor des méthodes non-pharmacologiques dans la modulation expérimentale du sommeil chez l'humain est particulièrement positif. Il permet en effet de s'affranchir des effets secondaires que les méthodes pharmacologiques engendrent. Malgré la présence dans la littérature de résultats mixtes concernant leurs mécanismes, la TDCS/TACS et la stimulation auditive sont des méthodes généralement utilisées en sommeil afin de moduler les oscillations cérébrales et d'engendrer des impacts fonctionnels. Ces méthodes pourraient également influencer la qualité objective et subjective du sommeil (Gulyaev, Bugaev, Indursky, Shakhnarovich, & Dementienko, 2017; Minichino et al., 2014; Sheng et al., 2018a). Bien que l'intérêt soit notamment dirigé sur la consolidation de la mémoire, l'influence de ces méthodes sur la qualité du sommeil pourrait engendrer d'importantes répercussions au niveau de la santé des individus. La science entourant ces méthodes doit encore être étayée, mais l'éventuel développement de méthodes simples d'utilisation et faciles d'accès à la maison pourrait révolutionner les bénéfices du sommeil sur ses fonctions associées. La modulation du sommeil est donc une porte vers l'avenir, tant pour la recherche fondamentale et la recherche clinique, que pour le développement d'interventions ciblées.

L'importance du timing dans la stimulation du cerveau en sommeil a engendré l'utilisation des logiciels *closed-loop*, permettant de synchroniser la stimulation au moment opportun. En effet, plusieurs études argumentent que le moment de la stimulation est primordial pour voir des impacts sur la performance en mémoire (Ketz et al., 2018; Ngo et al., 2013; Weigenand, Mölle, Werner, Martinetz, & Marshall, 2016). En stimulation auditive, les résultats fonctionnels les plus considérables ont été atteints lorsqu'un son était pairé à la phase de dépolarisation de l'OL. La deuxième étude de cette thèse a d'ailleurs permis de démontrer l'augmentation de connectivité qui

caractérise cette phase de dépolarisation. Ces résultats nous laissent croire que des processus de plasticité seraient associés spécifiquement à cette augmentation de connectivité. Le timing est donc également à prendre en considération dans les études de stimulation électrique transcrânienne. Toutefois, la TACS en sommeil crée des artefacts importants dans la bande de fréquences associée à la stimulation, rendant la lecture du tracé EEG complexe. L'utilisation du *closed-loop* dans ce type de protocole nécessite des développements méthodologiques afin de devenir plus accessible.

Les études de stimulation cérébrales en sommeil ciblant les OL augmentent aussi généralement le couplage entre les OL et les FS (Jones et al., 2018; Lustenberger et al., 2016). Le deuxième article de cette thèse démontre d'ailleurs que la connectivité d'une OL couplée à un FS est spécifique à cet événement et diffère de la connectivité observée dans les OL seules. Lors du couplage, les réseaux de connectivité propres à l'OL semblent laisser place à des réseaux spécifiquement associés aux FS et ayant un timing qui leur est propre. Dans une étude, Mak-McCully et al. (2016) ont utilisé l'enregistrement intracrânien chez l'humain pour décrire le processus neurophysiologique à la base du couplage entre OL et FS. Ils ont décrit une séquence dans laquelle la phase d'hyperpolarisation de l'OL conduisait à l'hyperpolarisation des neurones thalamiques, qui déclencheraient des FS, lesquels seraient à leur tour projetés vers le cortex pendant la phase de dépolarisation de l'OL (Koo, Mölle, & Marshall, 2018). Ces résultats confirment que cette phase de l'OL, de l'hyperpolarisation à la dépolarisation, est un moment à cibler avec la stimulation. Ceci est confirmé par l'augmentation expérimentale du couplage via la TACS et ses répercussions positives sur la consolidation de la mémoire et la performance aux tâches mnésiques le lendemain matin (Ladenbauer et al., 2017; Marshall et al., 2006) et à la stimulation auditive (Krugliakova, Volk, Jaramillo, Sousouri, & Huber, 2019; Ngo et al., 2015). De plus, si la précision de ce couplage est nécessaire, la tendance que nous avons observée dans l'augmentation de la

précision du couplage entre l'OL et la fréquence sigma (zPAC) dans notre troisième étude est donc prometteuse.

À plus grande échelle, des études ont également démontré l'impact de la stimulation électrique sur les réseaux de connectivité fonctionnelle. À l'aide de la TDCS, Dalong et al. (2018) ont, par exemple, augmenté la connectivité thalamo-corticale mesurée par IRMf pendant l'éveil calme chez de jeunes adultes en privation de sommeil (Dalong et al., 2018). Une étude utilisant la TDCS de haute définition une fois par jour (25 minutes) à l'éveil pendant deux semaines chez des participants âgés a quant à elle mesuré, à l'aide de l'IRMf, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le réseau de mode par défaut et les régions sous-corticales du cerveau pendant l'éveil calme. Pour le moment, les études se concentrent sur l'éveil, mais il est possible de penser que des modifications des réseaux de connectivité en sommeil sont aussi à notre portée et pourraient supporter les changements fonctionnels.

Les résultats de notre étude et ceux dans la littérature concernant la stimulation cérébrale en sommeil sont prometteurs, bien que généralement circonscrits. Les études futures devront étendre leur portée en ciblant, par exemple, la potentialisation de la récupération, l'augmentation de la résistance à l'interférence et de l'efficacité du sommeil, la modulation du processus homéostatique, la stimulation du sommeil paradoxal ainsi que la modulation de l'humeur et la gestion des émotions. En bref, plusieurs fonctions prises en charge par le sommeil et étant déficitaires dans différentes populations cliniques pourraient éventuellement être ciblées et potentiellement révolutionner le rôle du sommeil dans la santé physique et psychologique des individus.

2.3.1 Paramètres optimaux de stimulation et recommandation en lien avec l'utilisation de la TACS en sommeil dans les études futures

Dans notre étude sur la modulation des FS, une seule séance de TACS a été réalisée pendant une opportunité de sommeil de jour de 90 minutes. Pourtant, l'entraînement des oscillations pourrait possiblement être plus efficace avec plusieurs séances de stimulation, organisées sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Encore très peu d'informations existent concernant les mécanismes à long terme et les possibles effets d'entraînement de la TDCS/TACS, mais plusieurs études de TDCS ont vu des résultats tangibles avec des protocoles plus longs (Dalong et al., 2018; Dondé et al., 2018). De plus, vu la nature du type de stimulations utilisées dans notre étude (une seconde à la fois au lieu d'une stimulation continue), notre protocole pourrait s'étendre sur toute la nuit, sans dépasser les limites de sécurité (Antal et al., 2008).

Le choix d'adaptation de l'intensité du courant à chaque participant a été mis en place dans notre étude afin de considérer les différences individuelles et afin d'assurer la continuité du sommeil des participants, sans risquer leur éveil par la stimulation. À ce stade, il est difficile de dire si cette manière de faire est plus efficace que d'utiliser la même intensité de manière systématique. Il a toutefois été suggéré que la modulation de la plasticité synaptique à l'aide de la TDCS et de la TACS pourrait être dépendante de l'intensité du courant donné. Par exemple, lors de stimulation électrique intracrânienne chez le rat, une stimulation de 0.25 mA a donné de meilleurs résultats de potentialisation à long terme qu'une stimulation de 0.1mA (Rohan et al., 2015). Une variabilité interindividuelle dans les réponses à différentes intensités de stimulation (TDCS) a aussi été démontrée chez l'humain (Chew, Ho, & Loo, 2015).

D'autre part, les études futures pourraient préalablement définir la fréquence type des FS chez chaque participant afin d'ajuster les paramètres de stimulation en conséquence, ce qu'une

étude de stimulation auditive a déjà fait (Ngo et al., 2018). En effet, le FS est un trait très stéréotypé chez l'humain qui présente très peu de variations intra-individuelles (Adamczyk et al., 2015; Cox et al., 2017). Ultimement, des paramètres de stimulation individualisés devraient selon nous être priorisé.

2.3.2 Modulation du sommeil dans la population âgée

La plupart des études de modulation expérimentale en sommeil sont conduites chez les jeunes adultes. Pourtant, non seulement la microarchitecture du sommeil change en vieillissant, mais le sommeil des personnes âgées est plus perméable aux stimuli (Dijk et al., 2001). Les plaintes subjectives associées à la vigilance et la qualité du sommeil augmentent également avec l'âge (Foley et al., 1995), tout comme la présence de symptômes liés à l'insomnie (Ohayon, 2002). Les problèmes objectifs et les plaintes subjectives de mémoire sont aussi largement représentés chez les personnes âgées, rendant cette population une cible intéressante pour la modulation du sommeil. La troisième étude de cette thèse démontre des résultats prometteurs chez cette population, en seulement une séance de TACS. Toutefois, contrairement à d'autres techniques de stimulation cérébrale, l'utilisation d'un courant électrique avec la TDCS/TACS comporte plusieurs limites, dont le fait que la distribution du courant peut être affectée par des variabilités anatomiques interindividuelles (Li, Uehara, & Hanakawa, 2015). Par exemple, le courant peut être dévié par l'épaisseur de l'os du crâne (Datta et al., 2009), qui subit d'ailleurs des modifications liées à l'âge (Lillie, Urban, Lynch, Weaver, & Stitzel, 2016). Une revue de la littérature met aussi en évidence l'impact que pourrait avoir le fluide cérébrospinal, la présence de graisse sous-cutanée, le patron des gyrus, l'hétérogénéité des tissus, et même l'orientation des neurones sur la distribution du courant (Li et al., 2015). Toutes ces variables font en sorte qu'il est particulièrement difficile de savoir quel pourcentage du courant atteint les régions du cerveau ciblées et si ce pourcentage est

différent d'un groupe d'âge à l'autre. En somme, il importe d'ajuster les protocoles et les paramètres de stimulation avec les changements anatomiques cérébraux répertoriés chez la population âgée, ainsi qu'aux spécificités de leur sommeil. En ciblant les FS plutôt que les OL dans notre troisième étude, nous avons tenté d'adresser cette dernière question, en utilisant un marqueur faisant partie d'un stade de sommeil apparaissant en plus grande quantité chez cette population.

En se basant sur les différences d'âge dans le couplage entre les OL et les FS de notre deuxième article, il est possible de nous avancer sur certains paramètres optimaux de stimulation des FS sur l'OL. Par exemple, la stimulation d'un FS sur une OL ne sera pas faite de la même manière pour un enfant que pour un adulte jeune ou âgé. En effet, dans notre deuxième étude, les FS débutaient à n'importe quel moment pendant l'OL chez les enfants, tandis que les jeunes adultes et les adultes plus âgés présentaient une fenêtre beaucoup plus précise pour l'initiation d'un FS pendant la phase de dépolarisation de l'OL. Ces résultats font état d'une possible spécialisation des procédés avec le vieillissement. Ils démontrent également qu'en termes de couplage, un timing plus précis de la stimulation serait possiblement plus adapté pour la population âgée

En stimulation cérébrale, est-ce que l'augmentation des oscillations endogènes est nécessaire afin d'observer un impact fonctionnel? En d'autres termes, est-ce que la stimulation pourrait créer des marqueurs de sommeil ayant les mêmes paramètres, et mobiliser les mêmes réseaux de connectivité, que les oscillations produites par le cerveau de manière endogène. Il a par exemple été démontré que la stimulation électrique intra-corticale chez le rat avait créée de toute pièce des OL au niveau de leur cortex (Vyazovskiy et al., 2009), en tout point semblables aux OL endogènes. En effet, ces OL se propageaient de la même manière et démontraient la présence d'activité dans la bande de fréquence des FS (~15 Hz). Elles présentaient même une modulation associée au moment de la nuit, avec des ondes plus larges induites au début de la période de

sommeil démontrant une pente plus élevée et moins de pics multiples, comparativement aux ondes provoquées à la fin de la nuit (Vyazovskiy et al., 2009). Dans cette optique, l'utilisation répétée de la TACS, avec des paramètres de stimulation (fréquence et durée) calqués sur un FS, pourrait possiblement être suffisante pour permettre des résultats fonctionnels, sans même l'augmentation subséquente des rythmes en question. Bien que la troisième étude de cette thèse ait tenté d'augmenter la quantité de FS endogènes produits par le cerveau suite à la stimulation, cette deuxième hypothèse est également à considérer. Si cette hypothèse est exacte, la seule présence des stimulations pourrait induire des changements fonctionnels dans la population âgée, chez qui certaines oscillations en sommeil diminuent considérablement. Cette hypothèse devrait toutefois être testée dans des protocoles s'étendant sur plusieurs semaines, avec des tâches cognitives adaptées à cette population.

2.4 Limites générales

La plus grande limite de la thèse repose sur la petite taille d'échantillon des études (59 pour les deux premières et 14 pour l'étude pilote). Les études en sommeil impliquent typiquement des protocoles laborieux, qui prennent du temps et nécessitent une participation considérable des sujets qui doivent souvent dormir au laboratoire. Des efforts doivent être fournis pour que les données de plus de participants puissent être analysées en blocs dans les projets de recherche. Notamment, les études de TDCS et de TACS contiennent généralement très peu de participants. Le futur de la recherche en sommeil repose probablement sur une plus grande collaboration entre les laboratoires de recherche pour augmenter la taille des échantillons.

Il importe de mentionner les limites attribuables au manque d'informations précises au niveau spatial. En effet, des protocoles d'imagerie auraient permis de solidifier l'explication de nos

résultats de connectivité et les hypothèses que nous soumettons en lien avec nos résultats. Cela aurait également permis de mieux définir la contribution des différentes régions du cerveau dans la connectivité fonctionnelle des stades et des cycles de sommeil, ainsi que l'identification de réseaux de connectivité à l'intérieur de l'OL et de son arrimage avec un FS. L'utilisation de tâches cognitives avant et après le sommeil aurait aussi permis de statuer de manière plus robuste sur l'implication de la connectivité dans la plasticité.

Bien que l'utilisation de la cohérence imaginaire et de la PLI ait été le meilleur choix dans les circonstances, le fait d'enlever toute activité simultanée entre les électrodes pourrait également nous faire perdre de l'activité endogène qui n'est pas en lien avec des artefacts de conduction. Peu d'études d'enregistrement intracrânien chez l'humain sont disponibles, mais ces études nous permettraient d'investiguer avec plus de précisions les changements et de mieux les comparer, sans les biais méthodologiques de l'EEG de surface. Il faut également noter que l'utilisation de l'EEG permet une analyse relativement grossière de la connectivité fonctionnelle au niveau spatial, ce qui influence la précision de nos résultats et de nos interprétations.

La grande majorité des études en vieillissement sont transversales et impliquent l'étude simultanée de plusieurs groupes d'âge. Même avec une excellente méthodologie et des précautions pour contrer les effets de cohorte, le manque d'études longitudinales teinte les résultats de nos études. Ce type d'étude peut d'ailleurs surestimer l'importance des différences d'âge (Pfefferbaum & Sullivan, 2015). La comparaison intra-individuelle du sommeil dans le cadre d'étude longitudinale serait l'option idéale et permettrait peut-être de nuancer certains aspects du vieillissement.

3. CONTRIBUTION ORIGINALE LA THÈSE

Cette thèse met tout d'abord de l'avant la richesse de l'étude de la connectivité fonctionnelle en sommeil. Les patrons de connectivité peuvent non seulement être utilisés pour décrire les états de conscience, mais leurs interactions et leur complexité à l'intérieur d'oscillations cérébrales spécifiques appuient même la présence de deux types d'OL et leurs possibles implications fonctionnelles. Nos conclusions semblent démontrer des mécanismes de connectivité en sommeil se déroulant en parallèle, avec la diminution de la connectivité pendant l'approfondissement du sommeil et l'augmentation de la connectivité à l'échelle de l'OL. Ces résultats suggèrent une diminution de la flexibilité du cerveau des individus âgés à connecter/déconnecter et mobiliser les réseaux de connectivité. L'utilisation de paramètres novateurs dans l'étude des OL et de leur couplage avec les FS nous permet également de préciser leurs changements dans le vieillissement normal. Nos paramètres démontrent la présence de deux types d'OL tant chez les jeunes adultes que les adultes âgés, soulignant la préservation de mécanismes de génération d'OL dans le vieillissement.

Le but ultime de la recherche en sommeil est d'avoir des impacts cliniques, que ce soit dans la compréhension de certaines maladies, dans leur dépistage précoce, avant même l'arrivée des symptômes, ou dans le développement de traitements novateurs. L'aspect dynamique du sommeil permet d'espérer qu'il soit ultimement utilisé pour l'amélioration de symptômes cliniques. Cette thèse permet des avancées théoriques en ce sens, en ciblant des changements dynamiques plutôt que statiques et en offrant des pistes de réflexion sur la modulation expérimentale du sommeil au cours du vieillissement normal. Ces résultats pourront servir de tremplin et de point de comparaison pour les études en vieillissement pathologique, incluant des maladies qui pourrait être

accompagnées de changements complexes de connectivité fonctionnelle et pour lesquelles le sommeil pourrait être un allié dans leur dépistage précoce et leurs traitements

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Achermann, P., & Borbély, A. A. (1998). Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, *85*(4), 1195–1208. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00692-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00692-1)
- Achermann, P., & Borbély, A. A. (1997). Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, *81*(1), 213–222. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300413>
- Achermann, Peter, Rusterholz, T., Dürr, R., König, T., & Tarokh, L. (2016). Global field synchronization reveals rapid eye movement sleep as most synchronized brain state in the human EEG.
- Adamczyk, M., Genzel, L., Dresler, M., Steiger, A., & Friess, E. (2015). Automatic Sleep Spindle Detection and Genetic Influence Estimation Using Continuous Wavelet Transform, *9*(November), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00624>
- Al-Sharman, A., & Siengsukon, C. F. (2014). Performance on a Functional Motor Task Is Enhanced by Sleep in Middle-Aged and Older Adults. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, *38*(3), 161–169. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000048>
- Alkire, M. T., Hudetz, A. G., & Tononi, G. (2008). Consciousness and anesthesia. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1149213>
- Allada, R., Cirelli, C., & Sehgal, A. (2017). Molecular Mechanisms of Sleep Homeostasis in Flies and Mammals. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *9*(8), a027730. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027730>

- Almeida-Filho, D. G., Queiroz, C. M., & Ribeiro, S. (2018). Memory corticalization triggered by REM sleep: mechanisms of cellular and systems consolidation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *75*(20), 3715–3740. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2886-9>
- Andrade, K. C., Spoormaker, V. I., Dresler, M., Wehrle, R., Holsboer, F., Samann, P. G., & Czeisler, M. (2011). Sleep Spindles and Hippocampal Functional Connectivity in Human NREM Sleep. *Journal of Neuroscience*, *31*(28), 10331–10339. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5660-10.2011>
- Andrillon, T., Nir, Y., Staba, Richard, J., Ferrarelli, F., Cirelli, C., Tononi, G., & Fried, I. (2011). Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recording, *31*(49), 17821–17834. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2604-11.2011>.
- Antal, A., Boros, K., Poreisz, C., Chaieb, L., Terney, D., & Paulus, W. (2008). Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation*, *1*(2), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.10.001>
- Anthony, JW. & Paller, KA. (2017). Using Oscillating Sounds to Manipulate Sleep Spindles. *Sleep*, *40*(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw068>
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*, *118*(3062), 273–274. <https://doi.org/10.1126/science.118.3062.273>
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernández, G., Elger, C. E., & Fell, J. (2006). Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.007>

- Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F., & Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learning & Memory, 14*(5), 336–341. <https://doi.org/10.1101/lm.470507>
- Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., ... Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin, 142*(9), 969–990. <https://doi.org/10.1037/bul0000053>
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., ... Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behavioural Brain Research, 217*(1), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.019>
- Baran, B., Mantua, J., & Spencer, R. M. C. (2016). Age-related Changes in the Sleep-dependent Reorganization of Declarative Memories. *Journal of Cognitive Neuroscience, 28*(6), 792–802. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00938
- Baril, A.-A., Carrier, J., Lafrenière, A., Warby, S., Poirier, J., Osorio, R. S., ... Gosselin, N. (2018). Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews, 42*, 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.08.001>
- Barrett, D. (2017). Dreams and creative problem-solving. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1406*(1), 64–67. <https://doi.org/10.1111/nyas.13412>
- Bartsch, U., Simpkin, A. J., Demanuele, C., Wamsley, E., Marston, H. M., & Jones, M. W. (2019). Distributed slow-wave dynamics during sleep predict memory consolidation and its impairment in schizophrenia. *Npj Schizophrenia, 5*(1), 18. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0086-8>

- Bassetti, C., Vella, S., Donati, F., Wielepp, P., & Weder, B. (2000). SPECT during sleepwalking. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02561-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02561-7)
- Ben-David, B. M., Malkin, G., & Erel, H. (2018). Ageism and Neuropsychological Tests. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73820-8_17
- Ben Simon, E., & Walker, M. P. (2018). Sleep loss causes social withdrawal and loneliness. *Nature Communications*, 9(1), 3146. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05377-0>
- Berner, I., Schabus, M., Wienerroither, T., & Klimesch, W. (2006). The significance of sigma neurofeedback training on sleep spindles and aspects of declarative memory. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 31(2), 97–114. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9013-7>
- 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(1p2), 228–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00775.x>
- Besedovsky, L., Lange, T., & Haack, M. (2019). The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological Reviews*, 99(3), 1325–1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- Binder, S., Baier, P. C., Mölle, M., Inostroza, M., Born, J., & Marshall, L. (2012). Sleep enhances memory consolidation in the hippocampus-dependent object-place recognition task in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97(2), 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.12.004>
- Boly, Mélanie. (2011). Measuring the fading consciousness in the human brain. *Current Opinion in Neurology*. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328347da94>

- Boly, Melanie, Massimini, M., Tsuchiya, N., Postle, B. R., Koch, C., & Tononi, G. (2017). Are the neural correlates of consciousness in the front or in the back of the cerebral cortex? Clinical and neuroimaging evidence. *Journal of Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3218-16.2017>
- Borbély, A. A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I., & Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: Effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90225-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90225-X)
- Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep, 192–203.
<https://doi.org/10.1007/s00426-011-0335-6>
- Bottary, R., Sonni, A., Wright, D., & Spencer, R. M. C. (2016). Insufficient chunk concatenation may underlie changes in sleep-dependent consolidation of motor sequence learning in older adults. *Learning & Memory*, 23(9), 455–459. <https://doi.org/10.1101/lm.043042.116>
- Boutin, A., Pinsard, B., Boré, A., Carrier, J., Fogel, S. M., & Doyon, J. (2018). Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *NeuroImage*, 169(November 2017), 419–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.066>
- Boyce, R., Glasgow, S. D., Williams, S., & Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*, 352(6287), 812–816. <https://doi.org/10.1126/science.aad5252>
- Brancucci, A., Lugli, V., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., & Tommasi, L. (2016). A frontal but not parietal neural correlate of auditory consciousness. *Brain Structure and Function*.
<https://doi.org/10.1007/s00429-014-0918-2>

- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., ... Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, *120* (Pt 7, 1173–1197. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236630>
- Bueno-Lopez, A., Eggert, T., Dorn, H., & Danker-Hopfe, H. (2019). Slow oscillatory transcranial direct current stimulation (so-tDCS) during slow wave sleep has no effects on declarative memory in healthy young subjects. *Brain Stimulation*, *12*(4), 948–958. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.02.012>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Cajochen, C., Foy, R., & 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*.
- Campbell, I. G., Higgins, L. M., Darchia, N., & Feinberg, I. (2006). Homeostatic behavior of fast fourier transform power in very low frequency non-rapid eye movement human electroencephalogram. *Neuroscience*, *140*(4), 1395–1399. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.03.005>
- Campbell, K., Bell, I., & Bastien, C. (1992). Evoked potential measures of information processing during natural sleep. In R. Broughton & R. Oglivie (Eds.), *Sleep arousal and performance* (pp. 86–116). Birkhauser, Boston: Springer.
- Carnicelli, L., Maestri, M., Di Coscio, E., Tognoni, G., Fabbrini, M., Schirru, A., ... Bonanni, E. (2019). A longitudinal study of polysomnographic variables in patients with mild cognitive

- impairment converting to Alzheimer's disease. *Journal of Sleep Research*, 28(5), 1–9.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12821>
- Carrier, J, Monk, T. H., Buysse, D. J., & 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, Julie, Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & 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), S0048577201991838.
<https://doi.org/10.1017/S0048577201991838>
- Carrier, Julie, 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. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
- Carskadon, M., & Dement, W. (2017). Normal Human Sleep : An Overview. In M. Kryger, T. Roth, & W. Dement (Eds.), *Principles and practice in sleep medicine* (6th editio). Philadelphia: Elsevier, Inc.
- Cherdiou, M., Reynaud, E., Uhlrich, J., Versace, R., & Mazza, S. (2014). Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *Journal of Sleep Research*, 23(1), 53–60.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12100>
- Chew, T., Ho, K.-A., & Loo, C. K. (2015). Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities. *Brain Stimulation*, 8(6), 1130–1137. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.031>

- Chow, H. M., Horovitz, S. G., Carr, W. S., Picchioni, D., Coddington, N., Fukunaga, M., ... Braun, A. R. (2013). Rhythmic alternating patterns of brain activity distinguish rapid eye movement sleep from other states of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(25), 10300–10305. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217691110>
- Cimenser, A., Purdon, P. L., Pierce, E. T., Walsh, J. L., Salazar-Gomez, A. F., Harrell, P. G., ... Brown, E. N. (2011). Tracking brain states under general anesthesia by using global coherence analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(21), 8832–8837. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017041108>
- Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., ... Di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009>
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neuroscience Letters*, *403*(1–2), 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.04.035>
- Coenen, L. (1995). Neuronal Activities Underlying the Electroencephalogram and Evoked Potentials of Sleeping and Waking : Implications for Information Processing, *19*(3), 447–463.
- Contreras, D., & Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *The Journal of Neuroscience*, *15*(1), 604–622. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00604.1995>
- Cox, R., Hofman, W. F., & Talamini, L. M. (2012). Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific, 264–267.

- Cox, R., Schapiro, A. C., Manoach, D. S., & Stickgold, R. (2017). Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles, *11*(September), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00433>
- Crunelli, V., David, F., Lőrincz, M. L., & Hughes, S. W. (2015). The thalamocortical network as a single slow wave-generating unit. *Current Opinion in Neurobiology*, *31*, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.09.001>
- Csercsa, R., Dombóvári, B., Fabó, D., Wittner, L., Erss, L., Entz, L., ... Ulbert, I. (2010). Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain*, *133*(9), 2814–2829. <https://doi.org/10.1093/brain/awq169>
- Dalong, G., Jiyuan, L., Ying, Z., Lei, Z., Yanhong, H., & Yongcong, S. (2018). Transcranial direct current stimulation reconstructs diminished thalamocortical connectivity during prolonged resting wakefulness: a resting-state fMRI pilot study. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9979-9>
- Darchia, N., Campbell, I. G., Tan, X., & Feinberg, I. (2007). Kinetics of NREM delta EEG power density across NREM periods depend on age and on delta-band designation. *Sleep*, *30*(1), 71–79. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2869.1997.00230.x/abstract>
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., & Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.005>

- Davis, S. W., Dennis, N. A., Buchler, N. G., White, L. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2009). Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography, *46*(2), 530–541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.068>.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, *7*(5). [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(02\)00116-8](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(02)00116-8)
- Dehghani, N., Cash, S. S., & Halgren, E. (2011). Topographical frequency dynamics within EEG and MEG sleep spindles. *Clinical Neurophysiology*, *122*(2), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.06.018>
- Demanuele, C., Bartsch, U., Baran, B., Khan, S., Vangel, M. G., Cox, R., ... Manoach, Dara, S. (2017). Coordination of Slow Waves With Sleep Spindles Predicts Sleep-Dependent Memory Consolidation in Schizophrenia, *40*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw013>.
- Desjardins, M. È., Carrier, J., Lina, J. M., Fortin, M., Gosselin, N., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2017). EEG functional connectivity prior to sleepwalking: Evidence of interplay between sleep and wakefulness. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx024>
- Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., ... Di Lazzaro, V. (2014). Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews Neurology*, *10*(10), 597–608. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.08.002>

- Dijk, D.-J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2001). Age-Related Increase in Awakenings: Impaired Consolidation of NonREM Sleep at All Circadian Phases. *Sleep*, *24*(5), 565–577. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.5.565>
- Dijk, D.-J., Hayes, B., & 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. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90579-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90579-C)
- Dijk, D. J., Brunner, D. P., Beersma, D. G. M., & Borbely, A. A. (1990). Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/13.5.430>
- Dondé, C., Neufeld, N. H., & Geoffroy, P. A. (2018). The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Bipolar Depression, Mania, and Euthymia: a Systematic Review of Preliminary Data. *Psychiatric Quarterly*. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9584-5>
- Dube, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J.-F., Doyon, J., ... Carrier, J. (2015). Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood, *35*(20), 7795–7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>
- Duffy, J. F., Willson, H. J., Wang, W., & Czeisler, C. A. (2009). Healthy Older Adults Better Tolerate Sleep Deprivation Than Young Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(7), 1245–1251. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02303.x>
- Durkin, J., Suresh, A. K., Colbath, J., Broussard, C., Wu, J., & Zochowski, M. (2017). Cortically coordinated NREM thalamocortical oscillations play an essential , instructive role in visual system plasticity, *114*(39), 10485–10490. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710613114>

- Duyn, J. H. (2012). EEG-fMRI Methods for the Study of Brain Networks during Sleep. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00100>
- Eggert, T, Sauter, C., Dorn, H., Peter, A., Hansen, M.-L., Marasanov, A., & Danker-Hopfe, H. (2015). Individual stability of sleep spindle characteristics in healthy young males, (January), 38–45. <https://doi.org/10.1007/s11818-015-0697-x>
- Eggert, Torsten, Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M. A., Bajbouj, M., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.05.006>
- Ekstrand, B. R. (1967). Effect of sleep on memory. *Journal of Experimental Psychology*. <https://doi.org/10.1037/h0024907>
- Ellenbogen, J. M., Hu, P. T., Payne, J. D., Titone, D., & Walker, M. P. (2007). Human relational memory requires time and sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(18), 7723–7728. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700094104>
- Ermis, U., Krakow, K., & Voss, U. (2010). Arousal thresholds during human tonic and phasic REM sleep: Phasic and tonic REM sleep. *Journal of Sleep Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00831.x>
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Tononi, G. (2007). Sleep Homeostasis and Cortical Synchronization: I. Modeling the Effects of Synaptic Strength on Sleep Slow Waves. *Sleep*, 30(12), 1617–1630. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1617>
- Esser, S. K., Hill, S., & Tononi, G. (2009). Breakdown of Effective Connectivity During Slow

- Wave Sleep: Investigating the Mechanism Underlying a Cortical Gate Using Large-Scale Modeling. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00059.2009>
- Fattinger, S., de Beukelaar, T. T., Ruddy, K. L., Volk, C., Heyse, N. C., Herbst, J. A., ... Huber, R. (2017). Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. *Nature Communications*, 8(May 2017), 15405. <https://doi.org/10.1038/ncomms15405>
- Feld, G. B., Wilhelm, I., Ma, Y., Groch, S., Binkofski, F., Mölle, M., & Born, J. (2013). Slow Wave Sleep Induced by GABA Agonist Tiagabine Fails to Benefit Memory Consolidation. *Sleep*, 36(9), 1317–1326. <https://doi.org/10.5665/sleep.2954>
- Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. D. G. M., Santos, P. P., Carneiro, C. D. G., ... Busatto, G. F. (2016). Aging effects on whole-brain functional connectivity in adults free of cognitive and psychiatric disorders. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190>
- Finelli, L. A., Borbély, A. A., & Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816X.2001.01597.x>
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., ... Walhovd, K. B. (2012). High Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples, (September 2009), 2001–2012. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn232>
- Fogel, S., Albouy, G., King, B. R., Lungu, O., Vien, C., Bore, A., ... Doyon, J. (2017). Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles. *PLOS ONE*, 12(4), e0174755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174755>

- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A., & Smith, C. T. (2007). Sleep spindles and learning potential. *Behavioral Neuroscience, 121*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.1.1>
- 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* DEC(December), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00176>
- Fogel, Stuart M., Albouy, G., Vien, C., Popovicci, R., King, B. R., Hoge, R., ... Doyon, J. (2014). fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Human Brain Mapping, 35*(8), 3625–3645. <https://doi.org/10.1002/hbm.22426>
- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep Complaints Among Elderly Persons: An Epidemiologic Study of Three Communities. *Sleep, 18*(6), 425–432. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425>
- Fregni, F. (2005). Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 76*(12), 1614–1623. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069849>
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology Insight: Noninvasive brain stimulation in neurology - Perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Funk, C. M., Honjoh, S., Rodriguez, A. V., Cirelli, C., & Tononi, G. (2016). Local Slow Waves in Superficial Layers of Primary Cortical Areas during REM Sleep. *Current Biology, 26*(3), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.062>
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., ... Peigneux, P.

- (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(47), 18778–18783. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705454104>
- Gais, S., & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation : Mechanisms acting during human sleep, 679–685. <https://doi.org/10.1101/lm.80504>.An
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(15), 6830–6834. <https://doi.org/20026697>
- Gaudreau, H., Morettini, J., Lavoie, H. ., & Carrier, J. (2001). Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging*, *22*(3), 461–468. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00251-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00251-7)
- Gaudreault, P. O., Gosselin, N., Lafortune, M., Deslauriers-Gauthier, S., Martin, N., Bouchard, M., ... Carrier, J. (2018). The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals. *Sleep*, *41*(9), 1–13. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy113>
- Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Human Brain Mapping*, *35*(1), 319–330. <https://doi.org/10.1002/hbm.22175>
- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(7), 1987–1999. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Gerrard, J. L., Burke, S. N., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (2008). Sequence Reactivation

in the Hippocampus Is Impaired in Aged Rats. *Journal of Neuroscience*, 28(31), 7883–7890.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1265-08.2008>

Gigli, G., Placidi, F., Diomedi, M., Maschio, M., Silvestri, G., Scalise, A., & Marciana, M. (1996). Sleep in healthy elderly subjects: a 24-hour ambulatory polysomnographic study. *Int J Neurosci*, 85(3–4), 263–271.

Goerke, M., Müller, N. G., & Cohrs, S. (2017). Sleep-dependent memory consolidation and its implications for psychiatry. *Journal of Neural Transmission*, 124(S1), 163–178.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1476-3>

Greenberg, A., Whitten, T. A., & Dickson, C. T. (2016). Stimulating forebrain communications: Slow sinusoidal electric fields over frontal cortices dynamically modulate hippocampal activity and cortico-hippocampal interplay during slow-wave states. *NeuroImage*, 133, 189–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.070>

Gudberg, C., Wulff, K., & Johansen-Berg, H. (2015). Sleep-dependent motor memory consolidation in older adults depends on task demands. *Neurobiology of Aging*, 36(3), 1409–1416. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.014>

Gui, W., Li, H., Guo, Y., Peng, P., Lei, X., & Yu, J. (2017). Age-related differences in sleep-based memory consolidation: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 97(2), 46–55.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.001>

Gulyaev, Y. V., Bugaev, A. S., Indursky, P. A., Shakhnarovich, V. M., & Dementienko, V. V. (2017). Improvement of the night sleep quality by electrocutaneous subthreshold stimulation synchronized with the slow wave sleep. *Doklady Biological Sciences*, 474(1), 132–134.
<https://doi.org/10.1134/S0012496617030139>

- Halász, P., Bódizs, R., Parrino, L., & Terzano, M. (2014). Two features of sleep slow waves: homeostatic and reactive aspects – from long term to instant sleep homeostasis. *Sleep Medicine*, 15(10), 1184–1195. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.06.006>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Heib, D. P. J., Hoedlmoser, K., Anderer, P., Gruber, G., Zeitlhofer, J., & Schabus, M. (2015). Oscillatory Theta Activity during Memory Formation and Its Impact on Overnight Consolidation: A Missing Link? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(8), 1648–1658. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00804
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., Walker, M. P., Behavior, H., & Hall, T. (2018). Old brains come uncoupled in sleep - Slow wave-spindle synchrony, brain atrophy and forgetting, *97(1)*, 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>.
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>
- Hladky, S. B., & Barrand, M. A. (2017). Metabolite Clearance During Wakefulness and Sleep (pp. 385–423). https://doi.org/10.1007/164_2017_37
- Höller, Y., Thomschewski, A., Bergmann, J., Kronbichler, M., Crone, J. S., Schmid, E. V., ... Trinka, E. (2014). Connectivity biomarkers can differentiate patients with different levels of consciousness. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.095>
- Horvath, A. (2018). EEG and ERP biomarkers of Alzheimer rsquo s disease a critical review.

Frontiers in Bioscience, 23(1), 4587. <https://doi.org/10.2741/4587>

Huber, R., Felice Ghilardi, M., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning.

Nature, 430(6995), 78–81. <https://doi.org/10.1038/nature02663>

Huber, R., Tononi, G., & Cirelli, C. (2007). Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.129>

Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005).

Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*.

<https://doi.org/10.1093/brain/awh369>

Inano, S., Takao, H., Hayashi, N., Abe, O., & Ohtomo, K. (2011). Effects of Age and Gender on White Matter, 2103–2109.

Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). TDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review. *Experimental Brain Research*.

<https://doi.org/10.1007/s00221-011-2891-9>

Jobst, B. M., Hindriks, R., Laufs, H., Tagliazucchi, E., Hahn, G., Ponce-Alvarez, A., ... Deco, G.

(2017). Increased Stability and Breakdown of Brain Effective Connectivity during Slow-Wave Sleep: Mechanistic Insights from Whole-Brain Computational Modelling. *Scientific Reports*.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04522-x>

John, E. R., & Prichep, L. S. (2005). The Anesthetic Cascade. *Anesthesiology*.

<https://doi.org/10.1097/00000542-200502000-00030>

Jones, A. P., Choe, J., Bryant, N. B., Robinson, C. S. H., Ketz, N. A., Skorheim, S. W., ... Pilly,

P. K. (2018). Dose-Dependent Effects of Closed-Loop tACS Delivered During Slow-Wave

- Oscillations on Memory Consolidation. *Frontiers in Neuroscience*, 12(November), 867.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00867>
- Kamath, J., Viridi, S., & Winokur, A. (2015). Sleep Disturbances in Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(4), 777–792. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.007>
- Kattler, H., Dijk, D.-J., & Borbély, 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.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1994.tb00123.x>
- Kemper, T. (1994). Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and in dementia. In M. Albert & E. Knoepfel (Eds.), *Clinical neurology of aging* (2nd editio). New-York: Oxford University Press.
- Ketz, N., Jones, A. P., Bryant, N. B., Clark, V. P., & Pilly, P. K. (2018). Closed-Loop Slow-Wave tACS Improves Sleep-Dependent Long-Term Memory Generalization by Modulating Endogenous Oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 38(33), 7314–7326.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0273-18.2018>
- Kim, J., Gulati, T., & Ganguly, K. (2019). Competing Roles of Slow Oscillations and Delta Waves in Memory Consolidation versus Forgetting. *Cell*, 179(2), 514-526.e13.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.040>
- King, B. R., Saucier, P., Albouy, G., Fogel, S. M., Rumpf, J.-J., Klann, J., ... Doyon, J. (2016). Cerebral Activation During Initial Motor Learning Forecasts Subsequent Sleep-Facilitated Memory Consolidation in Older Adults. *Cerebral Cortex*, 27(2), bhv347.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhv347>

- Klerman, E. B., Davis, J. B., Duffy, J. F., Dijk, D.-J., & Kronauer, R. E. (2004). Older People Awaken More Frequently but Fall Back Asleep at the Same Rate as Younger People. *Sleep*, 27(4), 793–798. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.793>
- Klinzing, J. G., Mölle, M., Weber, F., Supp, G., Hipp, J. F., Engel, A. K., & Born, J. (2016). Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *NeuroImage*, 134, 607–616. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.031>
- Klinzing, J. G., Rasch, B., Born, J., & Diekelmann, S. (2016). Sleep's role in the reconsolidation of declarative memories. *Neurobiology of Learning and Memory*, 136, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.10.004>
- Koo, P. C., Mölle, M., & Marshall, L. (2018). Efficacy of slow oscillatory-transcranial direct current stimulation on EEG and memory - contribution of an inter-individual factor. *European Journal of Neuroscience*, 47(7), 812–823. <https://doi.org/10.1111/ejn.13877>
- Koulack, D. (1997). Recognition memory, circadian rhythms, and sleep, 99–104.
- Krugliakova, E., Volk, C., Jaramillo, V., Sousouri, G., & Huber, R. (2019). Changes in cross-frequency coupling following closed-loop auditory stimulation in non-rapid eye movement sleep, 1–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/810861>
- Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of Hippocampal Cell Assemblies: Effects of Behavioral State, Experience, and EEG Dynamics. *The Journal of Neuroscience*, 19(10), 4090–4101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-10-04090.1999>
- Kuo, M. F., Chen, P. S., & Nitsche, M. A. (2017). The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. *International Review of Psychiatry*.

<https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1286299>

Ladenbauer, J., Külzow, N., Passmann, S., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A. (2016). Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *NeuroImage*, *142*, 311–323. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.057>

Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boor, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *The Journal of Neuroscience*, *37*(30), 7111–7124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017>

Lafon, B., Henin, S., Huang, Y., Friedman, D., Melloni, L., Thesen, T., ... A. Liu, A. (2017). Low frequency transcranial electrical stimulation does not entrain sleep rhythms measured by human intracranial recordings. *Nature Communications*, *8*(1), 1199. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01045-x>

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), 4–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043224>

Landolt, H., & Borbely, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 369–377.

Langille, J. J. (2019). Remembering to Forget: A Dual Role for Sleep Oscillations in Memory Consolidation and Forgetting. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*(March), 1–21. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00071>

- Lara-Carrasco, J., Nielson, T. A., Solomonova, E., Levrier, K., & Popova, A. (2009). Overnight emotional adaptation to negative stimuli is altered by REM sleep deprivation and is correlated with intervening dream emotions. *Journal of Sleep Research*, *18*(2), 178–187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00709.x>
- Larson-Prior, L. J., Zempel, J. M., Nolan, T. S., Prior, F. W., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2009). Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(11), 4489–4494. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900924106>
- Latchoumane, C.-F. V., Ngo, H.-V. V., Born, J., & Shin, H.-S. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*, *95*(2), 424-435.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>
- Latreille, V., Carrier, J., Gaudet-Fex, B., Rodrigues-Brazète, J., Panisset, M., Chouinard, S., ... Gagnon, J.-F. (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain*, *139*(4), 1189–1199. <https://doi.org/10.1093/brain/aww018>
- Laureys, S., Perrin, F., & Brédart, S. (2007). Self-consciousness in non-communicative patients. *Consciousness and Cognition*, *16*(3), 722–741. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.04.004>
- Lee, J., Kim, D., & Shin, H.-S. (2004). Lack of delta waves and sleep disturbances during non-rapid eye movement sleep in mice lacking 1G-subunit of T-type calcium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(52), 18195–18199. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408089101>

- Lewis, P. A., Knoblich, G., & Poe, G. (2018). How Memory Replay in Sleep Boosts Creative Problem-Solving. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(6), 491–503. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.03.009>
- Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>
- Li, M., Wang, L., Liu, J.-H., & Zhan, S.-Q. (2018). Relationships between Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Diseases. *Chinese Medical Journal*, 131(8), 966–973. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229886>
- Lillie, E. M., Urban, J. E., Lynch, S. K., Weaver, A. A., & Stitzel, J. D. (2016). Evaluation of Skull Cortical Thickness Changes with Age and Sex from Computed Tomography Scans. *Journal of Bone and Mineral Research*. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2613>
- Liu, K. K. L., Bartsch, R. P., Lin, A., Mantegna, R. N., & Ivanov, P. C. (2015). Plasticity of brain wave network interactions and evolution across physiologic states, 9(October), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00062>
- Luca, G., Haba Rubio, J., Andries, D., Tobback, N., Vollenweider, P., Waeber, G., ... Tafti, M. (2015). Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of Medicine*, 47(6), 482–491. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1074271>
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology*, 26(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.044>

- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2014). Impaired Prefrontal Sleep Spindle Regulation of Hippocampal-Dependent Learning in Older Adults. *Cerebral Cortex*, *24*(12), 3301–3309. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht188>
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., ... Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, *16*(3), 357–364. <https://doi.org/10.1038/nn.3324>
- Mander, B. A., Winer, J. R., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2016). Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer’s Disease? *Trends in Neurosciences*, *39*(8), 552–566. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.05.002>
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, *94*(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
- Mantua, J., Baran, B., & Spencer, R. M. C. (2016). Sleep benefits consolidation of visuo-motor adaptation learning in older adults. *Experimental Brain Research*, *234*(2), 587–595. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4490-7>
- Maquet, P., Péters, J.-M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, *383*(6596), 163–166. <https://doi.org/10.1038/383163a0>
- Maquet, P., Ruby, P., Maudoux, A., Albouy, G., Sterpenich, V., Dang-Vu, T., ... Laureys, S. (2005). Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. In *Progress in Brain Research* (Vol. 150, pp. 219–595). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50016-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50016-5)

- Marcel, A. J. (1983). Conscious and unconscious perception: An approach to the relations between phenomenal experience and perceptual processes. *Cognitive Psychology*.
[https://doi.org/10.1016/0010-0285\(83\)90010-5](https://doi.org/10.1016/0010-0285(83)90010-5)
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*(7119), 610–613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
- Marshall, L., Kirov, R., Brade, J., Mölle, M., & Born, J. (2011). Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PLoS ONE*, *6*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016905>
- Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *Journal of Neuroscience*, *24*(44), 9985–9992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2725-04.2004>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020>
- Mary, A., Schreiner, S., & Peigneux, P. (2013). Accelerated long-term forgetting in aging and intra-sleep awakenings. *Frontiers in Psychology*, *4*(October), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00750>
- Marzetti, L., Nolte, G., Perrucci, M. G., Romani, G. L., & Del Gratta, C. (2007). The use of standardized infinity reference in EEG coherency studies. *NeuroImage*, *36*(1), 48–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.034>

- Massimini, M, Ferrarelli, F., Murphy, M., Huber, R., Riedner, B., Casarotto, S., & Tononi, G. (2010). Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans, *I*(3), 176–183. <https://doi.org/10.1080/17588921003731578>.
- Massimini, Marcello. (2004). The Sleep Slow Oscillation as a Traveling Wave. *Journal of Neuroscience*, *24*(31), 6862–6870. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004>
- Massimini, Marcello, Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., & Tononi, G. (2005). Breakdown of Cortical Effective Connectivity During Sleep. *Science*, *309*(5744), 2228–2232. <https://doi.org/10.1126/science.1117256>
- Mavanji, V., & Datta, S. (2003). Activation of the phasic pontine-wave generator enhances improvement of learning performance: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02460.x>
- Mednick, S. C., Mcdevitt, E. A., Walsh, J. K., Wamsley, E., Kanady, J. C., & Drummond, S. P. A. (2013). The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: a pharmacology study, *33*(10), 4494–4504. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3127-12.2013>.The
- Mendelsohn, A. R., & Larrick, J. W. (2013). Sleep Facilitates Clearance of Metabolites from the Brain: Glymphatic Function in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Rejuvenation Research*. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.1530>
- Mikutta, C., Feige, B., Maier, J. G., Nissen, C., Hertenstein, E., Holz, J., & Riemann, D. (2019). Phase-amplitude coupling of sleep slow oscillatory and spindle activity correlates with overnight memory consolidation, (January), 1–6. <https://doi.org/10.1111/jsr.12835>

- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., ... Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *61*(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Minichino, A., Bersani, F. S., Spagnoli, F., Corrado, A., De Michele, F., Calò, W. K., ... Delle Chiaie, R. (2014). Prefronto-Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Improves Sleep Quality in Euthymic Bipolar Patients: A Brief Report. *Behavioural Neurology*, *2014*, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2014/876521>
- Miyamoto, D., Hirai, D., & Murayama, M. (2017). The roles of cortical slow waves in synaptic plasticity and memory consolidation. *Frontiers in Neural Circuits*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00092>
- Möller, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*, *34*(10), 1411–1421. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290>
- Möller, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J., & 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. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06654.x>
- Möller, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of Spindle Activity during Slow Oscillations in Human Non-Rapid Eye Movement Sleep, *22*(24), 10941–10947.
- Morcom, A. M., & Johnson, W. (2015). Neural reorganization and compensation in aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00783

- Moyano, M. D., Diekelmann, S., Pedreira, M. E., & Forcato, C. (2019). Sleep accelerates re-stabilization of human declarative memories. *Neurobiology of Learning and Memory*, *162*(April), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.04.012>
- Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Shing, Y. L., & Werkle-Bergner, M. (2019). Precise Slow Oscillation–Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Scientific Reports*, *9*(1), 1940. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36557-z>
- Mukhametov, L. M., Lyamin, O. I., & Polyakova, I. G. (1985). Interhemispheric asynchrony of the sleep EEG in northern fur seals. *Experientia*. <https://doi.org/10.1007/BF01952128>
- Mukhametov, Lev M. (1987). Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin, *Inia geoffrensis*. *Neuroscience Letters*. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90684-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90684-7)
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03580.x>
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1608–1613. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807933106>
- Musiek, E. S., & Holtzman, D. M. (2017). Mechanisms Linking Circadian Clocks, Sleep, and Neurodegeneration, *354*(6315), 1004–1008. <https://doi.org/10.1126/science.aah4968.Mechanisms>

- Mutz, J., Vipulanathan, V., Carter, B., Hurlemann, R., Fu, C. H. Y., & Young, A. H. (2019). Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.11079>
- Nádasdy, Z., Hirase, H., Czurkó, A., Csicsvari, J., & Buzsáki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *19*(21), 9497–9507. <https://doi.org/10.1126/science.1182395>
- Ngo, H.-V. V., Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Molle, M., & Born, J. (2015). Driving Sleep Slow Oscillations by Auditory Closed-Loop Stimulation--A Self-Limiting Process. *Journal of Neuroscience*, *35*(17), 6630–6638. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015>
- Ngo, H. V. V., Martinetz, T., Born, J., & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, *78*(3), 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.006>
- Ngo, H. V., Seibold, M., Boche, D. C., Mölle, M., & Born, J. (2018). Insights on auditory closed-loop stimulation targeting sleep spindles in slow oscillation up-states. *Journal of Neuroscience Methods*, (August), 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.09.006>
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, *70*(1), 153–169. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.043>
- Nir, Y., & Tononi, G. (2010). Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(2), 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.001>

- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., & Walker, M. P. (2009). REM Sleep, Prefrontal Theta, and the Consolidation of Human Emotional Memory. *Cerebral Cortex*, *19*(5), 1158–1166. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn155>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., & Hallett, M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2292–2307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00066-7)
- Odegaard, B., Knight, R. T., & Lau, H. (2017). Should a few null findings falsify prefrontal theories of conscious perception? *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3217-16.2017>
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, *6*(2), 97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>
- Olcese, U., Bos, J. J., Vinck, M., Lankelma, J. V., van Mourik-Donga, L. B., Schlumm, F., & Pennartz, C. M. A. (2016). Spike-Based Functional Connectivity in Cerebral Cortex and Hippocampus: Loss of Global Connectivity Is Coupled to Preservation of Local Connectivity During Non-REM Sleep. *Journal of Neuroscience*, *36*(29), 7676–7692.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4201-15.2016>

Ong, J. L., Lo, J. C., Chee, N. I. Y. N., Santostasi, G., Paller, K. A., Zee, P. C., & Chee, M. W. L. (2016). Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep Medicine*, *20*, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.016>

Oudiette, D., Santostasi, G., & Paller, K. A. (2013). Reinforcing Rhythms in the Sleeping Brain with a Computerized Metronome. *Neuron*, *78*(3), 413–415. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.032>

Ozen, S., Sirota, A., Belluscio, M. A., Anastassiou, C. A., Stark, E., Koch, C., & Buzsaki, G. (2010). Transcranial Electric Stimulation Entrain Cortical Neuronal Populations in Rats. *Journal of Neuroscience*, *30*(34), 11476–11485. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5252-09.2010>

Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. C. (2011). *Age-related changes in the cognitive function of sleep*. *Progress in Brain Research* (1st ed., Vol. 191). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6>

Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. C. (2013). Age-related changes in consolidation of perceptual and muscle-based learning of motor skills. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*(NOV), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00083>

Palmer, C. A., & Alfano, C. A. (2017). Sleep and emotion regulation: An organizing, integrative review. *Sleep Medicine Reviews*, *31*, 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.12.006>

- Papalambros, N. A., Santostasi, G., Malkani, R. G., Braun, R., Weintraub, S., Paller, K. A., & Zee, P. C. (2017). Acoustic Enhancement of Sleep Slow Oscillations and Concomitant Memory Improvement in Older Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*(3), 837–843. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00109>
- Papalambros, N. A., Weintraub, S., Chen, T., Grimaldi, D., Santostasi, G., Paller, K. A., ... Malkani, R. G. (2019). Acoustic enhancement of sleep slow oscillations in mild cognitive impairment. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *6*(7), 1191–1201. <https://doi.org/10.1002/acn3.796>
- Park, D. C., & McDonough, I. M. (2013). The Dynamic Aging Mind: Revelations From Functional Neuroimaging Research. *Perspectives on Psychological Science*. <https://doi.org/10.1177/1745691612469034>
- Park, H. J., & Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: From connections to cognition. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1238411>
- Parmeggiani, P. L. (1982). Regulation of physiological functions during sleep in mammals. *Experientia*, *38*(12), 1405–1408. <https://doi.org/10.1007/BF01955751>
- Paßmann, S., Külzow, N., Ladenbauer, J., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A. (2016). Boosting Slow Oscillatory Activity Using tDCS during Early Nocturnal Slow Wave Sleep Does Not Improve Memory Consolidation in Healthy Older Adults. *Brain Stimulation*, *9*(5), 730–739. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.016>
- Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2015). Cross-sectional versus longitudinal estimates of age-related changes in the adult brain: overlaps and discrepancies. *Neurobiology of Aging*, *36*(9), 2563–2567. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.005>

- Philip, N. S., Nelson, B. G., Frohlich, F., Lim, K. O., Widge, A. S., & Carpenter, L. L. (2017). Low-intensity transcranial current stimulation in psychiatry. *American Journal of Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16090996>
- Piantoni, G., Poil, S., Linkenkaer-hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J. W., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual Differences in White Matter Diffusion Affect Sleep Oscillations, *33*(1), 227–233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2030-12.2013>
- Pillai, J. A., & Leverenz, J. B. (2017). Sleep and Neurodegeneration. *Chest*, *151*(6), 1375–1386.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.002>
- Pins, D., & Ffytche, D. (2003). The neural correlates of conscious vision. *Cerebral Cortex*.
<https://doi.org/10.1093/cercor/13.5.461>
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(4), 534–547.
<https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534>
- Poe, G. R., Walsh, C. M., & Bjorness, T. E. (2010). Cognitive neuroscience of sleep (pp. 1–19).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00001-4>
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *28*(1), 166–185.
<https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>
- Qin, Y.-L., Mcnaughton, B. L., Skaggs, W. E., & Barnes, C. A. (1997). Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *352*(1360), 1525–1533.

<https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0139>

Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*, *315*(5817), 1426–1429.
<https://doi.org/10.1126/science.1138581>

Rattenborg, N. C., Voirin, B., Cruz, S. M., Tisdale, R., Dell’Omo, G., Lipp, H. P., ... Vyssotski, A. L. (2016). Evidence that birds sleep in mid-flight. *Nature Communications*.
<https://doi.org/10.1038/ncomms12468>

Rees, G., Kreiman, G., & Koch, C. (2002). Neural correlates of consciousness in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(4), 261–270. <https://doi.org/10.1038/nrn783>

Reiner, M., Rozengurt, R., & Barnea, A. (2014). Better than sleep: Theta neurofeedback training accelerates memory consolidation. *Biological Psychology*, *95*(1), 45–53.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.10.010>

Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M., & Tononi, G. (2007). Sleep Homeostasis and Cortical Synchronization: III. A High-Density EEG Study of Sleep Slow Waves in Humans. *Sleep*, *30*(12), 1643–1657.
<https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1643>

Rodrigues Brazète, J., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Petit, D., & Montplaisir, J. (2016). Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiology of Aging*.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007>

- Rohan, J. G., Carhuatanta, K. A., McInturf, S. M., Miklasevich, M. K., & Jankord, R. (2015). Modulating Hippocampal Plasticity with In Vivo Brain Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 35(37), 12824–12832. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2376-15.2015>
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-Specific Associative Long-Term Potentiation Induced by a Sleep Spindle-Related Spike Train. *Journal of Neuroscience*, 25(41), 9398–9405. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2149-05.2005>
- Rozengurt, R., Barnea, A., Uchida, S., & Levy, D. A. (2016). Theta EEG neurofeedback benefits early consolidation of motor sequence learning. *Psychophysiology*, 53(7), 965–973. <https://doi.org/10.1111/psyp.12656>
- Rroji, O., van Kuyck, K., Nuttin, B., & Wenderoth, N. (2015). Anodal tDCS over the Primary Motor Cortex Facilitates Long-Term Memory Formation Reflecting Use-Dependent Plasticity. *PLOS ONE*, 10(5), e0127270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127270>
- Ruch, S., Marques, O., Duss, S. B., Oppliger, D., Reber, T. P., Koenig, T., ... Henke, K. (2012). Sleep stage II contributes to the consolidation of declarative memories. *Neuropsychologia*, 50(10), 2389–2396. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.008>
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., ... Fischl, B. (2004). Thinning of the Cerebral Cortex in Aging, (July), 721–730. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh032>
- Sämman, P. G., Wehrle, R., Hoehn, D., Spoormaker, V. I., Peters, H., Tully, C., ... Czisch, M. (2011). Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq295>

- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H.-Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, *31*(5), 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Scammell, T. E., Arrigoni, E., & Lipton, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, *93*(4), 747–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., ... Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, *27*(8), 1479–1485.
- Schmidt, C., Peigneux, P., & Cajochen, C. (2012). Age-Related Changes in Sleep and Circadian Rhythms: Impact on Cognitive Performance and Underlying Neuroanatomical Networks. *Frontiers in Neurology*, *3*(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00118>
- Schreiner, T., Doeller, C. F., Jensen, O., Rasch, B., & Staudigl, T. (2018). Theta Phase-Coordinated Memory Reactivation Reoccurs in a Slow-Oscillatory Rhythm during NREM Sleep. *Cell Reports*, *25*(2), 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.037>
- Schwarz, J. F. A., Åkerstedt, T., Lindberg, E., Gruber, G., Fischer, H., & Theorell-Haglöw, J. (2017). Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *Journal of Sleep Research*, *26*(3), 277–287. <https://doi.org/10.1111/jsr.12478>
- Scullin, M. K. (2013). Sleep, memory, and aging: The link between slow-wave sleep and episodic memory changes from younger to older adults. *Psychology and Aging*, *28*(1), 105–114. <https://doi.org/10.1037/a0028830>

Sejnowski, T. J., & Destexhe, A. (2000). Why do we sleep?, *886*, 208–223.

Sheng, J., Xie, C., Fan, D., Lei, X., & Yu, J. (2018a). High definition-transcranial direct current stimulation changes older adults' subjective sleep and corresponding resting-state functional connectivity. *International Journal of Psychophysiology*, *129*(2), 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.05.002>

Sheng, J., Xie, C., Fan, D., qiong, Lei, X., & Yu, J. (2018b). High definition-transcranial direct current stimulation changes older adults' subjective sleep and corresponding resting-state functional connectivity. *International Journal of Psychophysiology*, *129*(2), 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.05.002>

Shin, Y. Il, Foerster, Á., & Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) - Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002>

Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, *21*(5), 1123–1128.
<https://doi.org/20026697>

Siegel, J.-M. (2005). REM Sleep. In E. M.H. Kreiger, T. Roth, and W.C. Dement (Ed.), *Principal and Practice of Sleep Medicine* (4th ed., pp. 120–135). Philadelphia: W.B. Saunders Company.

Simor, P., Steinbach, E., Nagy, T., Gilson, M., Farhouat, J., Schmitz, R., ... Peigneux, P. (2018). Lateralized rhythmic acoustic stimulation during daytime NREM sleep enhances slow waves. *Sleep*, (September), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy176>

- Sonni, A., & Spencer, R. M. C. (2015). Sleep protects memories from interference in older adults. *Neurobiology of Aging*, 36(7), 2272–2281. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.010>
- Spoormaker, V. I., Czeisler, M., Maquet, P., & Jäncke, L. (2011). Large-scale functional brain networks in human non-rapid eye movement sleep: Insights from combined electroencephalographic/functional magnetic resonance imaging studies. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1952), 3708–3729. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0078>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Steiger, A., & Pawlowski, M. (2019). Depression and Sleep. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 607. <https://doi.org/10.3390/ijms20030607>
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.029>
- Steriade, M., Contreras, D., Curro Dossi, R., & Nunez, A. (1993). The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *The Journal of Neuroscience*, 13(8), 3284–3299. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-08-03284.1993>
- Steriade, M., Nunez, A., & Amzica, F. (1993). Intracellular Analysis of Relations between the Slow (< 1 Hz) Neocortical Oscillation and Other Sleep Rhythms of the Electroencephalogram. *The Journal of Neuroscience*, 73(August).

- Steriade, Mircea. (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends in Neurosciences*. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01407-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01407-1)
- Steriade, Mircea. (2003). The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in Bioscience*, 8(4), 1043. <https://doi.org/10.2741/1043>
- Stone, K. L., & Xiao, Q. (2018). Impact of Poor Sleep on Physical and Mental Health in Older Women. *Sleep Medicine Clinics*, 13(3), 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.04.012>
- Suh, S. W., Han, J. W., Lee, J. R., Byun, S., Kwon, S. J., Oh, S. H., ... Kim, K. W. (2018). Sleep and cognitive decline: A prospective nondemented elderly cohort study. *Annals of Neurology*, 83(3), 472–482. <https://doi.org/10.1002/ana.25166>
- Sullivan, D., Mizuseki, K., Sorgi, A., & Buzsáki, G. (2014). Comparison of sleep spindles and theta oscillations in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0552-13.2014>
- Sutherland, G. R., & McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 180–186. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00079-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00079-9)
- Tagliazucchi, E., Von Wegner, F., Morzelewski, A., Brodbeck, V., Jahnke, K., & Laufs, H. (2013). Breakdown of long-range temporal dependence in default mode and attention networks during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312848110>
- Takaesu, Y. (2018). Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(9), 673–682. <https://doi.org/10.1111/pcn.12688>

- Tamminen, J., & Mebude, M. (2019). Reinstatement of odour context cues veridical memories but not false memories. *Memory*, 27(4), 575–579. <https://doi.org/10.1080/09658211.2018.1513041>
- Tamminen, J., Payne, J. D., Stickgold, R., Wamsley, E. J., & 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. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3028-10.2010>
- Tempesta, D., Socci, V., De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2018). Sleep and emotional processing. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.12.005>
- Thiery, T., Lajnef, T., Combrisson, E., Dehgan, A., Rainville, P., Mashour, G. A., ... Jerbi, K. (2018). Long-range temporal correlations in the brain distinguish conscious wakefulness from induced unconsciousness. *NeuroImage*, 179, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.069>
- Timofeev, I., Grenier, F., & Steriade, M. (2001). Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle: An intracellular study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(4), 1924–1929. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1924>
- Timofeev, Igor, Grenier, F., Bazhenov, M., Houweling, A. R., Sejnowski, T. J., & Steriade, M. (2002). Short-and medium-term plasticity associated with augmenting responses in cortical slabs and spindles in intact cortex of cats in vivo. *Journal of Physiology*, 542(2), 583–598. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013479>
- Tononi, G. (2004). An information integration theory of consciousness. *BMC Neuroscience*, 5(42), 42. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-42>

- Tononi, G. (2008). Consciousness as Integrated Information. *The Biological Bulletin*.
<https://doi.org/215/3/216> [pii]
- Tononi, G., Boly, M., Massimini, M., & Koch, C. (2016). Integrated information theory: From consciousness to its physical substrate. *Nature Reviews Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.44>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, *81*(1), 12–34.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2016). Sleep and Synaptic Down-Selection. In *Research and Perspectives in Neurosciences* (pp. 99–106). https://doi.org/10.1007/978-3-319-28802-4_8
- Tononi, G., & Massimini, M. (2008). Why Does Consciousness Fade in Early Sleep? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*(1), 330–334.
<https://doi.org/10.1196/annals.1417.024>
- Tucker, M., McKinley, S., & Stickgold, R. (2011). Sleep Optimizes Motor Skill in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(4), 603–609. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03324.x>
- Tüshaus, L., Omlin, X., Tuura, R. O. G., Federspiel, A., Luechinger, R., Staempfli, P., ... Achermann, P. (2017). In human non-REM sleep, more slow-wave activity leads to less blood flow in the prefrontal cortex. *Scientific Reports*, *7*(1), 14993. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12890-7>

- Ujma, P. P., Konrad, B. N., Simor, P., Gombos, F., Körmendi, J., Steiger, A., ... Bódizs, R. (2019). Sleep EEG functional connectivity varies with age and sex, but not general intelligence. *Neurobiology of Aging*, *78*, 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.007>
- Ujma, P. P., Simor, P., Steiger, A., Dresler, M., & Bódizs, R. (2019). Individual slow-wave morphology is a marker of aging. *Neurobiology of Aging*, *80*, 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.002>
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Vien, C., Boré, A., Lungu, O., Benali, H., Carrier, J., Fogel, S., & Doyon, J. (2016). Age-related white-matter correlates of motor sequence learning and consolidation. *Neurobiology of Aging*, *48*, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.006>
- Vinck, M., Oostenveld, R., Van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. A. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055>
- Vyazovskiy, V., Borbely, A. A., & Tobler, I. (2000). Fast track: Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *Journal of Sleep Research*, *9*(4), 367–371. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00230.x>
- Vyazovskiy, Vladyslav V., Faraguna, U., Cirelli, C., & Tononi, G. (2009). Triggering Slow Waves During NREM Sleep in the Rat by Intracortical Electrical Stimulation: Effects of Sleep/Wake History and Background Activity. *Journal of Neurophysiology*, *101*(4), 1921–1931.

<https://doi.org/10.1152/jn.91157.2008>

Vyazovskiy, Vladyslav V., Olcese, U., Hanlon, E. C., Nir, Y., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011).

Local sleep in awake rats. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature10009>

Wagner, U. (2001). Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learning & Memory*, 8(2), 112–119.

<https://doi.org/10.1101/lm.36801>

Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427(6972), 352–355. <https://doi.org/10.1038/nature02223>

Walker, M. P., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135(5), 731–748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>

Weber, F. D., Wang, J., Born, J., & Inostroza, M. (2014). Sleep benefits in parallel implicit and explicit measures of episodic memory, 190–198.

Weigenand, A., Mölle, M., Werner, F., Martinetz, T., & Marshall, L. (2016). Timing matters: open-loop stimulation does not improve overnight consolidation of word pairs in humans. *European Journal of Neuroscience*, 44(6), 2357–2368. <https://doi.org/10.1111/ejn.13334>

Westerberg, C. E., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Marshall, L., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2015). Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiology of Aging*, 36(9), 2577–2586. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.014>

Wilhelm, I., Diekelmann, S., Molzow, I., Ayoub, A., Molle, M., & Born, J. (2011). Sleep Selectively Enhances Memory Expected to Be of Future Relevance. *Journal of Neuroscience*,

31(5), 1563–1569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3575-10.2011>

Wilson, J. K., Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ivry, R. B., & Spencer, R. M. C. (2012). Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, 33(5), 991–1000. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.029>

Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., ... Walker, M. P. (2019). Sleep as a Potential Biomarker of Tau and β -Amyloid Burden in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 39(32), 6315–6324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019>

Wu, Y.-C., Biswal, B. B., Tsai, P.-J., Liu, P.-Y., Hung, C.-S., Tsai, Y.-C., ... Chen, C.-J. (2012). Variations in Connectivity in the Sensorimotor and Default-Mode Networks During the First Nocturnal Sleep Cycle. *Brain Connectivity*. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0075>

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342(6156), 373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>

Yordanova, J., Kirov, R., Verleger, R., & Kolev, V. (2017). Dynamic coupling between slow waves and sleep spindles during slow wave sleep in humans is modulated by functional pre-sleep activation. *Scientific Reports*, (October), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15195-x>

Zerouali, Y., Lina, J. M., Sekerovic, Z., Godbout, J., Dube, J., Jolicoeur, P., & Carrier, J. (2014). A time-frequency analysis of the dynamics of cortical networks of sleep spindles from MEG-EEG recordings. *Frontiers in Neuroscience*, 8(OCT), 14–16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00310>

Zhuang, X., Rambhatla, S. B., Lai, A. G., & McKeating, J. A. (2017). Interplay between circadian clock and viral infection. *Journal of Molecular Medicine*, 95(12), 1283–1289.
<https://doi.org/10.1007/s00109-017-1592-7>