

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Les effets de la privation de sommeil
dans l'orientation spatiale

par
Isabelle Beaulieu

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophæ Doctor (Ph.D.)
en psychologie – recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Juin, 2000

© Isabelle Beaulieu, 2000



BF
22
U54
2000
v. 021

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

1957

PHYSICS DEPARTMENT

PHYSICS DEPARTMENT
UNIVERSITY OF CHICAGO
5730 S. UNIVERSITY AVE.
CHICAGO, ILL. 60637

PHYSICS DEPARTMENT
UNIVERSITY OF CHICAGO
5730 S. UNIVERSITY AVE.
CHICAGO, ILL. 60637

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

Les effets de la privation de sommeil
sur l'orientation spatiale

présentée par Isabelle Beaulieu,
a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Présidente rapporteuse: Julia Carrier
Directeur de recherche: Roger Godbout
Membre du jury: Tore Nielson
Examinateur externe: Claude Braun
Représentant du Doyen: Marie Dumont

Thèse acceptée le 2000-09-01

« La science ne peut pas résoudre l'ultime mystère de la nature. Et cela parce qu'en dernière analyse, nous faisons nous-mêmes partie du mystère que nous essayons de résoudre. »

Max Planck

Sommaire

La privation de sommeil post-apprentissage cause des déficits lors du rappel de certaines tâches chez l'humain et chez le rat. Néanmoins, peu d'études se sont penchées sur les effets d'une privation de sommeil totale ou sélective précédant l'apprentissage d'une tâche spatiale chez l'humain et le rat. Le présente étude comporte deux volets expérimentaux. Dans un premier temps, nous avons évalué les effets d'une brève privation de sommeil paradoxal (SP) chez le rat sur deux types de tâche spatiale : le labyrinthe aquatique de Morris (mémoire de référence) et une tâche d'alternance différée dans un labyrinthe aquatique (mémoire de travail). La privation de SP a été menée à l'aide de la méthode de la petite plate-forme; des enregistrements de sommeil ont été recueillis au cours de cette période. Dans un deuxième temps, nous avons évalué les effets d'une privation de sommeil totale (PST) sur l'orientation spatiale chez l'humain à l'aide d'un labyrinthe de dimension humaine. Les sujets ont été soumis à trois types de tâches spatiales : la construction, le rappel spontané et le rappel indicé de la carte cognitive.

Puisque le cortex frontal est particulièrement vulnérable à une privation de sommeil et que la privation de sommeil totale et sélective post-apprentissage cause des déficits dans certaines tâches, nous supposons 1) qu'une brève privation de SP pré-apprentissage induira des déficits au niveau de la tâche d'alternance différée chez le rat et 2) qu'une PST pré-apprentissage induira des déficits au niveau de la construction, du rappel spontané et du rappel indicé chez l'humain. De plus, nous prévoyons que la méthode de la petite plate-forme sera efficace dans la réduction substantielle de SP.

Nos résultats montrent que les rats privés de SP ont éprouvé davantage de difficultés dans l'encodage de la tâche de mémoire de travail que dans celle de mémoire de référence. Les enregistrements de sommeil révèlent une diminution significative et spécifique de SP par la méthode de la petite plateforme. Chez l'humain, nos résultats démontrent que les sujets PST ont éprouvé plus de difficultés seulement dans la construction de la carte cognitive lors de l'apprentissage de l'itinéraire le plus complexe. Dans ces deux tâches (alternance différée chez le rat; tâche complexe chez l'humain), la mémoire de travail, qui dépend en partie du cortex frontal, aurait pu être surchargée. Ces résultats suggèrent donc une sensibilité particulière des fonctions du cortex frontal lors d'une privation de sommeil.

Table des Matières

Sommaire.....	iv
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xi
Introduction	1
<u>Orientation spatiale</u>	1
1. Traitement cognitif de l'espace.....	1
1.1 Notions de taxon et orientation égocentrique.....	1
1.2 Orientation allocentrique et la carte cognitive.....	3
1.2.1 Construction de la carte cognitive	4
1.2.2 Fonctions de la carte cognitive.....	5
1.3 Tests spatiaux chez l'humain.....	6
1.3.1 Tests papier-crayon	6
1.3.2 Environnements virtuels.....	7
1.3.3 Études écologiques.....	8
1.3.4 Labyrinthe à dimension humaine.....	8
1.4 Tests spatiaux chez les animaux.....	9
2. La mémoire dans les tâches spatiales.....	10
2.1 Études chez les humains.....	10
2.2 Études chez les animaux.....	12

3. Bases anatomo-physiologiques de l'orientation spatiale.....	14
3.1 Formation hippocampique	15
3.1.1 Études électrophysiologiques chez les animaux.....	15
3.1.2 Études lésionnelles chez les animaux.....	17
3.1.3 Études lésionnelles chez les humains.....	18
3.1.4 Études basées sur l'imagerie cérébrale.....	21
3.2 Le rôle du cortex pariétal dans l'orientation spatiale.....	23
3.2.1 Chez les rongeurs et primates.....	24
3.2.2 Chez l'humain.....	26
3.3 Le rôle du cortex frontal dans l'orientation spatiale.....	27
3.4 Interaction d'autres structures cérébrales dans l'orientation spatiale.....	28
<u>Le sommeil</u>	30
4. L'organisation du sommeil chez le rat et chez l'humain.....	30
5. Fonctions du sommeil.....	33
5.1 Fonctions du SL.....	33
5.2 Fonctions du SP.....	34
6. Les effets d'une privation de SP.....	38
6.1 Le cas particulier des fonctions frontales et de la privation de sommeil.....	39
7. Sommeil et orientation spatiale.....	40
8. Hypothèses.....	43
8.1 Expériences chez le rat.....	43

8.2 Expériences chez l'humain.....	43
Méthodologie.....	45
9. Brève description de la méthodologie : Déroulement de la recherche, matériel et conditions générales.....	45
9.1 Première expérience.....	45
9.2 Deuxième expérience.....	46
10. Aspects déontologiques.....	46
The effects of a brief paradoxical sleep deprivation on spatial learning in the rat: Sleep recordings and performance in a reference and a working memory task.....	47
Sleep deprivation and spatial orientation in humans.....	90
Discussion.....	129
11. Récapitulation.....	129
11.1 Les effets d'une brève période de privation de SP précédant l'apprentissage chez le rat.....	129
11.2 Les effets chez l'humain d'une nuit de PST sur l'orientation spatiale telle que mesurée à l'aide de tâches mesurant la construction et le rappel de la carte cognitive.....	131

12. Liens entre la privation de sommeil et le cortex frontal.....	132
12.1 Chez le rat.....	132
12.2 Chez l'humain.....	133
12.3 Le cas particulier de la mémoire de travail chez l'humain.....	134
13. Apprentissage et consolidation du sommeil.....	135
14. Quelques pistes d'exploration pour les recherches futures.....	137
14.1 Vieillesse et orientation spatiale.....	137
15. Mot de la fin.....	139
Références.....	140

Liste des abréviations

dB :	Décibel
EEG :	Électroencéphalogramme
EMG :	Électromyogramme
EOG :	Électro-oculogramme
g :	Gramme
Hz :	Hertz
PST :	Privation de sommeil totale
SL :	Sommeil lent
SLL ou SL-1 :	Sommeil lent léger
SLP ou SL-2 :	Sommeil lent profond
SP :	Sommeil paradoxal
TEP :	Tomographie d'émission de positons
µV :	Micro-volt

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Dr. Roger Godbout, de m'avoir donné l'opportunité d'entreprendre ce doctorat. Son enthousiasme pour la recherche et la facilité avec laquelle il la transmet ont souvent été une source d'inspiration au cours de ces dernières années. Son dynamisme, sa grande disponibilité et son sens de l'humour ont transformés ce projet en une expérience inoubliable.

Je remercie ma famille, tout particulièrement mes parents, qui m'ont appris à me fixer des buts et donné des moyens pour les atteindre. Merci Cécile pour ton écoute, tes paroles réconfortantes et tes nombreux encouragements; j'en garde un précieux souvenir. Ma gratitude s'étend aussi à Eric et Julie pour leur constant support et intérêt dans ce projet.

Un merci plus spécial à mon mari, Stéphane. En plus de tes paroles encourageantes et ton humour spontané, ton énergie et tes accomplissements ont souvent été au coeur même de ma motivation. Merci d'avoir cru en moi dès le début; sans le savoir, tu m'as ainsi poussé à me surpasser.

Je remercie mes amies et plus spécifiquement Véronique dont l'amitié et la loyauté m'ont beaucoup touchées au cours de ces dernier mois. Merci aussi pour ton hospitalité, auquel j'ai souvent fait appel au cours de la dernière année.

Merci à Sylvie Chouinard et Louis Chiocchio qui m'ont si gentiment offert leur aide au cours de manipulations expérimentales. Je remercie aussi toutes les personnes qui ont participé en tant que sujet ainsi que celles qui m'ont offert une aide technique.

*À Stéphane, pour ta patience
au cours de ces derniers mois.*

INTRODUCTION

L'orientation spatiale

1. Le traitement cognitif de l'espace

Plusieurs activités de la vie quotidienne, telles que l'apprentissage de nouveaux environnements à l'aide de cartes ou par exploration et l'utilisation de raccourcis requièrent que l'humain se fasse une représentation mentale de son environnement. Le traitement de l'espace se retrouve lié à plusieurs modalités cognitives telles que la mémoire spatiale, l'attention spatiale, la perception de l'espace, les rotations mentales spatiales et l'orientation spatiale. Le concept d'orientation spatiale découle naturellement des l'habiletés que possèdent les humains et les animaux à se déplacer continuellement dans leur environnement. Ils déterminent leur orientation spatiale à l'intérieur de nouveaux environnements en utilisant une combinaison d'indices directionnels et en établissant une représentation cognitive de leur domaine spatial (Gallistel, 1990). Pour ce faire, ils doivent, en premier lieu, percevoir les objets qui les entourent, plus précisément leurs caractéristiques et leur localisation, ainsi que l'orientation spatiale de ces objets par rapport à eux-mêmes afin de pouvoir se déplacer efficacement et sécuritairement dans leur environnement.

1.1 Notion de taxon et orientation égocentrique

Dès 1978, O'Keefe et Nadel distinguent deux modèles liés au traitement de l'information spatiale et indiquent qu'ils sont soutenus par des régions neuronales distinctes dans le cerveau. Le premier modèle réfère à la notion de

« taxon » qui est basé sur la navigation à partir d'indices externes et qui relève principalement du cortex pariétal. Le deuxième modèle réfère à la notion de « localisation » qui est basé sur la navigation à partir de cartes et qui relève principalement de la formation hippocampique. Un taxon est la réponse du sujet à un stimulus qui se fait par un mouvement dans une direction spécifique. Par exemple, les parcours sont une suite de points de repère à suivre et de comportements à faire en présence d'indices spécifiques (ex : au coin de la rue, tourner à droite). Les parcours sont inflexibles et sont hautement vulnérables lors de changements dans l'environnement. Certaines études ont démontré que les femmes font davantage appel à ce type de stratégie (Galea & Kimura., 1992; Holding & Holding, 1989).

L'encodage de l'information spatiale se fait différemment selon le modèle utilisé lors du déplacement du sujet. Le système de taxon privilégie un schème de référence **égocentrique** de l'environnement (Doré & Mercier, 1992). Ce schème de référence est basé sur la perspective que possède un sujet par rapport à lui-même, c'est-à-dire que l'information spatiale est traitée en fonction de : 1) l'orientation du sujet lui-même dans l'espace et 2) l'orientation des stimuli perceptibles dans son environnement. Les modalités cognitives qui guident ces actions utilisent l'information issue du sujet lui-même à l'aide de récepteurs corporels (i.e. la vision, l'audition, etc.). De plus, ces modalités sont alignées avec une partie du corps (ex: milieu de la tête ou du tronc), et/ou avec un effecteur (ex: la main ou le bras). Ce schème de référence est par définition égocentrique puisque ces récepteurs bougent avec le corps du sujet lorsqu'il se déplace à l'intérieur d'un environnement.

1.2 L'orientation allocentrique et la carte cognitive

Le concept de «**carte cognitive**» réfère à la capacité que possède un sujet à réorganiser l'information spatiale de façon à élaborer des représentations cognitives de l'environnement qui dépassent son champ de perception (Tolman, 1948). «**L'orientation spatiale**» renvoie plutôt à la capacité d'un sujet à se représenter son environnement et à se situer à l'intérieur de celui-ci (Lynch, 1960; Appleyard, 1970).

Le deuxième modèle de O'Keefe et Nadel (1978) réfère à la notion de «**localisation**» de stimuli, qui est basé sur la navigation à partir de cartes, telle que la carte cognitive. Les cartes sont par définition une série d'endroits inter-reliés donnant au sujet une plus grande variété de trajets possibles entre deux points. Elles sont flexibles et relativement résistantes aux changements dans l'environnement puisqu'elles ne dépendent pas d'indices ou des comportements du sujet. Ce type de stratégie est davantage utilisé chez les hommes (Galea & Kimura, 1992; Holding & Holding, 1989).

Ce deuxième modèle privilégie l'encodage d'informations spatiales dans un schème de référence **allocentrique** (O'Keefe & Nadel, 1978). Une représentation allocentrique de l'environnement est basée sur la relation entre les indices externes, c'est-à-dire les endroits et/ou les indices contextuels qui sont fixes dans l'environnement, indépendamment du point de vue du sujet. Des recherches suggèrent que la carte cognitive serait une représentation de l'environnement de type allocentrique (Doré & Mercier, 1992; O'Keefe & Nadel, 1978; Poucet, 1993). Dans la navigation à partir de la carte cognitive, la localisation d'indices (lorsque présents) est rapidement encodée lors de

l'exploration de l'environnement. L'exploration serait déclenchée par le phénomène de nouveauté, lequel met en évidence les différences entre le souvenir qu'a un sujet de son environnement et sa perception présente d'un nouvel environnement. Ce type d'apprentissage semble être dépendant de l'intégrité de la formation hippocampique et des cellules spatio-sensibles qu'on y trouve (Burgess et al, 1999; Morris et al., 1982; Wilson & McNaughton, 1993). D'autres recherches suggèrent qu'il est également possible de construire une carte cognitive à partir de représentations de l'environnement de type égocentrique (O'Keefe & Nadel, 1978).

1.2.1 Construction de la carte cognitive

L'aspect actif, c'est-à-dire nécessitant une expérience directe du milieu, est l'un des aspects primordial dans l'élaboration de la carte cognitive (Tolman, 1948). L'information séquentielle qui découle du déplacement de l'individu serait intégrée dans une structure comparable à celle d'une carte, ce qui permettrait alors de résoudre efficacement de nouveaux problèmes spatiaux (Poucet, 1993). En effet, la connaissance de l'environnement que confère la carte cognitive n'est pas restreinte à un simple parcours, ce qui permet une grande flexibilité et plasticité dans l'organisation des trajets (O'Keefe & Nadel, 1978). À partir de cette représentation mentale, il est possible pour le sujet de se diriger et de réagir à des stimuli non-perceptibles de son environnement (Ellen & Anshel, 1981).

Les informations spatiales comprises dans un environnement sont les éléments constitutifs de la carte cognitive. Par exemple, les études de Lynch

(1960) sur l'orientation spatiale dans un contexte urbain distingue cinq types de caractéristiques comprises dans la carte cognitive : les routes, les intersections, les points de repère, les districts et les frontières. Certains individus seraient plus dépendants des routes tandis que d'autres seraient plus dépendants des points de repère (Evans, 1980). De plus, le sujet acquiert une représentation des relations inter-objets, sujet-objets, ainsi qu'une connaissance de la nature des événements à l'intérieur de l'environnement. Les informations spatiales sont triées par le sujet selon leur pertinence et leur validité. Selon Garling et al. (1988), la carte cognitive serait une transformation de l'environnement en une image semblable à une carte où certaines propriétés de l'environnement ont été préservées, et d'autres ignorées ou déformées.

1.2.2 Fonctions de la carte cognitive

La carte cognitive remplit trois fonctions spatiales distinctes, qui sont dépendantes les unes des autres : 1) la reconnaissance et l'identification de sites, 2) la localisation et la mémorisation d'objets ou d'emplacements et 3) la planification des conduites (Poucet, 1993). La reconnaissance et l'identification de sites permet au sujet de reconnaître un environnement, de construire de nouvelles cartes cognitives et de mettre à jour les cartes préexistantes. La carte cognitive permet aussi la localisation et mémorisation d'objets ou d'emplacements tels que les indices contextuels importants à l'intérieur de l'environnement. Dernièrement, la planification des conduites sert à planifier la trajectoire du sujet en formant une représentation globale des actions à effectuer au lieu d'une succession d'actions. Ces fonctions permettent de fournir

au sujet l'information nécessaire pour qu'il adopte des comportements spatiaux appropriés (Poucet, 1990).

1.3 Tests spatiaux chez l'humain

1.3.1 Tests papier-crayon

Plusieurs types de tâches sont utilisées afin d'évaluer le fonctionnement de la carte cognitive. De façon générale, ces tâches peuvent se diviser en quatre catégories distinctes. La première catégorie regroupe les tests « papier-crayon » tels que les labyrinthes de Porteus (Porteus, 1968), la carte routière de Money (Money et al, 1965) et le dessin (Suzuki et al., 1998). Dans ces tests, le sujet doit respectivement résoudre un labyrinthe sur papier, reproduire sur une carte bidimensionnelle le trajet préalablement tracé par l'expérimentateur et dessiner le parcours que le sujet a parcouru dans un édifice ou un quartier. Bien que ces tests soient faciles à administrer, ils comportent plusieurs désavantages importants. Par exemple, le sujet domine l'information spatiale à analyser (micro-espace) et le schème de référence utilisé est vraisemblablement égocentrique (Maguire et al., 1999). Dans ce type de tests, toutes les informations spatiales sont présentes en un seul point de vue, ce qui n'est pas le cas dans un environnement complexe (ex: macro-espace) où le sujet doit naviguer à l'intérieur de celui-ci et où plusieurs informations demeurent cachées. De plus, le sujet ne fait pas l'expérience directe de l'environnement, négligeant ainsi un aspect primordial dans l'élaboration de la carte cognitive. Il faut aussi tenir compte de la difficulté de comparer le produit d'une carte par rapport à l'environnement réel.

1.3.2 Environnements virtuels

L'utilisation de systèmes informatisés de plus en plus sophistiqués dans l'étude de la navigation spatiale s'est accrue au cours des dernières années avec l'apparition de tâches qui utilisent les espaces virtuels afin d'évaluer l'orientation spatiale (Ruddle et al, 1997; Maguire et al, 1996; Maguire et al, 1998a). Cette méthode permet de capturer le dynamisme inhérent à une tâche requérant de la vraie navigation tout en gardant un certain degré de contrôle sur les stimuli environnementaux. Par contre, ces tâches possèdent un caractère actif restrictif qui est majoritairement visuel, à défaut des autres systèmes sensori-moteurs, éliminant ainsi la dimension locomotrice nécessaire à l'élaboration de la carte cognitive. Péruch & Gaunet (1998) indiquent que l'absence de détails, la lenteur de l'image, l'aspect restreint du champ visuel et les distorsions optiques sont des lacunes importantes de ce type de tâche. À ces difficultés peuvent s'ajouter des erreurs de perception et même parfois de la nausée (Bliss et al, 1997). De plus, ces tests requièrent une certaine familiarisation avec le fonctionnement de systèmes informatiques (Maguire et al, 1999). En dépit de ces limitations, une étude de Ruddle et al. (1997) a démontré que les cartes cognitives construites à partir d'environnements virtuels (ex : édifice virtuel) sont comparables à celles acquises dans des environnements réels (ex : édifice réel). En effet, la capacité des sujets de juger de leur orientation et des distances parcourues n'était pas différente entre ces deux environnements.

1.3.3 Études écologiques

Les études « écologiques » constituent un autre moyen de mesurer la carte cognitive. Ces études utilisent un environnement naturel afin de prédire de quelle façon les individus réagissent dans leur environnement (Passini et al, 1995). Bien que ces études offrent une validité indéniable par l'utilisation d'environnements naturels ou de macro-espaces, plusieurs variables demeurent difficiles à contrôler. Par exemple, la quantité d'indices visuels et auditifs, les indices de distance et la présence d'individus à l'intérieur de cet environnement peuvent influencer les résultats. De plus, l'expérience antérieure de cet environnement et les émotions qui peuvent y être reliées peuvent aussi contaminer les processus cognitifs (Garling et al, 1988; Appleyard, 1979).

1.3.4 Labyrinthe à dimension humaine

Finalement, le labyrinthe à dimension humaine constitue un bon compromis dans l'évaluation de la carte cognitive et de l'orientation spatiale puisqu'il permet de contrôler plusieurs variables. Dans un premier temps, ce type de tâche implique un macro-espace, c'est-à-dire qu'il permet au sujet d'en faire l'exploration directe, ce qui est une des conditions essentielles à l'élaboration d'une carte cognitive. Le sujet ne peut visionner l'ensemble du labyrinthe d'un seul point de vue, il doit se déplacer et intégrer les multiples informations provenant de différents points de vue (Evans, 1980). De surcroît, un plus grand contrôle des variables est possible contrairement aux études écologiques. En plus de représenter un environnement nouveau pour tous les sujets, le labyrinthe peut ne contenir aucun indice visuel, auditif ou de distance

sur les murs ou le plafond (Passini et al, 1990). En effet, la possibilité de placer des indices permet d'ajouter une dimension allocentrique. Le labyrinthe est construit de façon à ce que les trajets puissent être facilement modifiés afin d'en augmenter ou réduire la complexité.

Selon Passini et al. (1990), le labyrinthe à dimension humaine permet d'évaluer la carte cognitive par une variété de conduites spatiales que l'on désigne opérations spatio-cognitives : 1) refaire un parcours appris antérieurement; 2) exécuter un parcours appris mais de façon inverse; 3) apprendre un parcours à l'aide d'une carte; 4) pointer dans des directions invisibles; 5) la rotation de plan et la transformation d'échelle; 6) l'identification du trajet sur un plan; et 7) l'utilisation de raccourcis et de détours. Les techniques d'évaluation utilisées dans le labyrinthe à dimension humaine possèdent une validité empirique.

1.4 Tests spatiaux chez les animaux

Plusieurs différents types de tests ont été utilisés chez le rat afin d'étudier leurs stratégies dans des tâches de navigation spatiale (Kolb & Whishaw, 1996). Par exemple, dans le labyrinthe radial d'Olton (Olton et al., 1979), le rat doit apprendre quels sont les couloirs-cibles afin d'éviter de les revisiter par la suite. Un autre test fréquemment utilisé est le labyrinthe aquatique de Morris où le rat doit trouver une plate-forme submergée à l'aide d'indices environnementaux (Morris et al, 1982). Le labyrinthe en T ainsi que la boîte Grice peuvent aussi servir de tâches spatiales (Kolb & Whishaw, 1996).

Il est important de noter que dans la majorité des tâches spatiales utilisées chez les humains, l'espace est perçu d'un seul point de vue, c'est-à-dire que l'emphase est placée sur un schème de référence égocentrique qui est dépendant de l'orientation du sujet lors des processus spatiaux et mnésiques. Par contre, dans la majorité des tâches utilisées chez les animaux, ces derniers sont à l'intérieur du domaine spatial et bougent à l'intérieur de celui-ci. Bien que les relations géométriques entre les locations restent invariables, les vues changent continuellement. Ces tâches facilitent la formation de représentations allocentriques de l'environnement, tel qu'envisagé dans les théories sur les cartes cognitives (O'Keefe & Nadel, 1978).

2. La mémoire dans les tâches spatiales

2.1 *Études chez les humains*

Il est difficile d'imaginer qu'un sujet puisse apprendre une tâche sans qu'il ne soit question de processus mnésiques. En effet, Doré & Mercier (1992) expliquent qu'il serait impossible pour un sujet d'apprendre un trajet s'il ne pouvait mémoriser l'information auquel il est soumis dans une tâche. Chez les humains, le modèle le plus accepté pour rendre compte de la rétention en mémoire à court-terme est le système de la mémoire de travail introduit par Baddeley & Hitch (1974). La mémoire de travail se définit comme étant un système à capacité limitée qui regroupe un ensemble de composantes et qui peut temporairement emmagasiner et manipuler des informations afin d'exécuter des tâches cognitives complexes (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1986; Squire, 1987). Baddeley (1986) a proposé le concept de mémoire de

travail pour définir la mémoire à court terme. Ce qui caractérise la mémoire de travail se situe à deux niveaux: 1) la mémoire de travail est composée de plusieurs sous-systèmes au lieu d'un seul système unitaire et 2) elle a un rôle fonctionnel dans plusieurs tâches cognitives telles l'apprentissage, le raisonnement et la compréhension (Baddeley, 1996).

L'approche cognitiviste propose que la mémoire de travail est constituée d'un administrateur central et de deux sous-systèmes, soient la boucle phonologique et le registre visuo-spatial (Baddeley & Hitch, 1974). De façon générale, l'administrateur central est un système de type attentionnel qui gère les ressources de la mémoire de travail. Il est aussi responsable de la distribution de ces ressources aux sous-systèmes de rétention: la boucle phonologique est responsable du maintien du matériel verbal tandis que le registre visuo-spatial est engagé dans le maintien du matériel sous un code visuo-spatial. Il est possible de concevoir que le registre visuo-spatial soit impliqué lors de l'apprentissage d'opérations spatio-cognitives.

Le registre visuo-spatial est un sous-système complexe et difficile à investiguer, principalement parce que les informations visuelles et spatiales sont modulées par deux composantes qui sont à la fois distinctes et interactives (Farah, 1988). Cette dissociation des deux composantes du registre visuo-spatial est supportée par plusieurs études neuropsychologiques. Par exemple, certains patients démontrent des difficultés au niveau de l'imagerie spatiale, telles que démontré à l'aide de tâches requérant la rotation mentale de stimuli, une représentation d'endroits spécifiques ou la formation de trajets (Farah, 1988). Ces mêmes patients démontrent des habiletés intactes lors de l'utilisation

d'imagerie afin de faire des jugements sur la forme ou la couleur de stimuli ainsi que dans certaines tâches où ils doivent décrire la forme d'objets connus. D'autres études rapportent le pattern inverse (Farah, 1988; Hanley et al, 1991).

2.2 Études chez les animaux

Olton et al. (1979) fait la distinction entre deux types de mémoire chez les animaux, soit la mémoire de référence et la mémoire de travail. Dans une tâche relevant de la mémoire de référence, les indices sont présents tout au long de l'expérience: lorsque le rat a fait l'apprentissage de la relation entre ces indices et le but, aucun apprentissage additionnel n'est nécessaire au cours des essais subséquents afin de réussir cette tâche. La mémoire de référence est basée sur l'apprentissage d'associations au cours d'essais répétés et est utilisée dans l'entreposage d'informations qui demeurent fixes pour la durée de l'expérience (Honig, 1978). Dans des tâches mettant plutôt à contribution la mémoire de travail, les indices ne sont présents que dans la phase initiale d'un essai, pour ensuite être retirés avant que le rat n'ait à prendre une décision finale quant à l'emplacement du but. Ce type de tâche permet de mesurer la mémoire du rat pour la localisation du but et/ou des indices lors de chaque essai. Par exemple, dans le labyrinthe à bras radiaux, les processus mnésiques diffèrent si l'expérimentateur fait varier les couloirs cibles (mémoire de travail) ou non (mémoire de référence) entre les essais.

Olton et al. (1979) suggère que l'hippocampe est impliqué dans l'emmagasinage d'informations nécessaires au cours d'un essai individuel (mémoire de travail), par opposition à la réutilisation d'informations lors d'essais

successifs (mémoire de référence). Par contre, dans une étude plus récente (O'Keefe & Speakman, 1987), cette hypothèse est réfutée. En effet, lorsque les rats sont soumis à des tâches mettant à contribution ces deux types de mémoire, les cellules hippocampiques déchargent lors de tous les essais dans une tâche de mémoire de référence, mais uniquement lors de la première étape (i.e. avant le retrait d'indices) lors de tâches mettant à contribution la mémoire de travail. Les cellules hippocampiques sont donc critiques lors de tâches mesurant la mémoire de référence contrairement à celles mesurant la mémoire de travail. Puisque ces études suggèrent une importante distinction entre ces deux types de mémoire chez les animaux, les rats dans la présente étude seront soumis à une tâche faisant appel soit à la mémoire de référence ou à la mémoire de travail.

Certains auteurs estiment aussi que la mémoire spatiale n'est pas en soi un système mnésique distinct mais plutôt une utilisation spécifique de la mémoire épisodique chez les mammifères (McClelland & Goddard, 1996). Selon Tulving (1985), il n'est pas très clair jusqu'à quel point la mémoire épisodique chez les animaux est semblable à la mémoire épisodique humaine, définie comme étant un registre des événements entourant une expérience particulière. Cette supposition est basée sur le fait que parce que les animaux ne peuvent se rappeler d'événements via le langage, ils ne peuvent utiliser ce type de mémoire. Morris & Frey (1999) estiment au contraire que les animaux peuvent avoir une mémoire épisodique mais qu'elle est différente de celle des humains. Par exemple, dans la version standard du labyrinthe aquatique de Morris (tâche mesurant la mémoire de référence), l'animal tente de trouver la plate-forme

submergée au cours de plusieurs essais. Morris & Frey (1999) expliquent que les événements qui font partie de chaque essai contribuent, de façon cumulative, à l'éventuelle maîtrise de cette tâche. Ils ajoutent que l'animal ne doit pas obligatoirement se souvenir de façon « explicite » d'événements précis qui ont eu lieu au cours de cet apprentissage, au cours de chaque essai successif. En effet, lorsqu'il est placé dans l'eau lors d'un essai X, il ne doit pas nécessairement avoir une connaissance des événements qui ont eu lieu à l'essai X-1. Il doit plutôt développer une connaissance générale des caractéristiques de son environnement et d'une stratégie comportementale afin de réussir la tâche. Bien que l'animal puisse se rappeler de son expérience antérieure dans le labyrinthe aquatique, cette condition n'est pas nécessaire à la réussite de cette tâche.

3. Bases anatomo-physiologiques de l'orientation spatiale

Les structures et mécanismes neuronaux qui sous-tendent les comportements liés à l'orientation spatiale ont été le sujet de nombreuses études au cours des dernières décennies. Les régions corticales qui ont principalement été identifiées comme jouant un rôle dans l'orientation spatiale sont la **formation hippocampique**, le **cortex pariétal** et le **cortex frontal**. Par contre, la nature de leur participation ainsi que leur dépendance sur d'autres structures corticales doivent être investiguées plus profondément. De plus, il est juste de dire que les structures neuronales qui sous-tendent la cognition spatiale n'ont pas été aussi extensivement étudiées chez les humains que chez les primates et les rongeurs.

3.1 Formation hippocampique

Chez les primates, la formation hippocampique est dissimulée profondément à l'intérieur des lobes temporaux tandis que chez les rongeurs, elle occupe proportionnellement une très grande partie des hémisphères cérébraux. Le terme formation hippocampique décrit un ensemble de l'archicortex qui comprend le gyrus dentelé, l'hippocampe proprement dit et le subiculum. Les hippocampes reçoivent des afférences sous-corticales et néocorticales qui convergent au niveau du cortex entorhinal et rejoignent ensuite l'hippocampe. Le cortex entorhinal reçoit à son tour des afférences via le cortex périrhinal et parahippocampal. Les efférences majeures de l'hippocampe se font principalement via le subiculum, vers le cortex entorhinal.

La participation des structures hippocampiques au niveau de l'orientation spatiale provient principalement d'études électrophysiologiques et d'études se penchant sur les conséquences comportementales suite à des lésions de ces structures chez le rat.

3.1.1 Études électrophysiologiques chez les animaux

L'implication des hippocampes en tant que substrat neuronal de la navigation chez les mammifères fait suite à la découverte de neurones spatio-sensibles (*place cells*) dans l'hippocampe de rats mobiles. Ces neurones sont sensibles à la localisation de l'animal dans un environnement (O'Keefe & Dostrovsky, 1971; O'Keefe, 1976). Lors d'un parcours/trajet, on a remarqué le développement d'une association spécifique de certains neurones

hippocampiques lors du passage du rat à un endroit précis. Ces études ont démontré que les neurones spatio-sensibles déchargent à un rythme élevé uniquement lorsque le rat est dans une localisation particulière, indépendamment des indices sensoriels locaux (ex: odeurs). De ces résultats a découlé l'hypothèse selon laquelle ces cellules pourraient constituer la représentation neuronale de la localisation du rat dans son environnement (O'Keefe & Nadel, 1978). Plus récemment, une étude de Wilson & McNaughton (1993) a démontré que l'activation de ces cellules contient l'information nécessaire afin de prédire les mouvements du rat à travers son environnement. Par la suite, ils ont suggéré que l'information acquise lors de comportements d'exploration chez les rongeurs est réactivée par les mêmes cellules spatio-sensibles au cours du sommeil, renforçant ainsi le rôle du sommeil lent dans la consolidation des apprentissages spatiaux (Wilson & McNaughton, 1994). En résumé, ces études suggèrent que les neurones spatio-sensibles de l'hippocampe forment possiblement une représentation neuronale de la localisation du rat et que celles-ci sont réactivées lors du sommeil lent. Dans la présente étude, nous avons examiné le lien entre la manipulation de l'homéostasie du sommeil (e.g. privation de sommeil paradoxal) et l'encodage de tâches mettant à contribution la mémoire de référence et la mémoire de travail chez le rat.

Un deuxième type de neurones a été découvert à proximité de l'hippocampe, dans le présubiculum dorsal (Taube et al, 1990) et ailleurs (Mizumori & Williams, 1993; Taube, 1995). Ces neurones, appelés cellules de direction (*head cells*), codent la direction de la tête du rat, indépendamment de

sa localisation dans l'environnement. Ces deux types de cellules forment ensemble une représentation allocentrique de la localisation et de l'orientation de l'animal dans un environnement (O'Keefe & Nadel, 1978). Des enregistrements électrophysiologiques chez les primates ont aussi démontré que certaines cellules neuronales répondent différemment selon la nature ou la localisation des stimuli spatiaux, indépendamment de l'orientation de l'animal, suggérant une représentation allocentrique du domaine spatial chez cette espèce (Feigenbaum & Rolls, 1991; Rolls, 1996). Ces résultats renforcent la notion qu'il existe un système physiologiquement distinct qui intègre en mémoire la localisation spatiale en une seule représentation, d'où l'hypothèse de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978).

3.1.2 Études lésionnelles chez les animaux

Plusieurs études chez le rat ont démontré que des lésions à l'hippocampe ou à des structures connexes (fimbria-fornix, septum, cortex entorhinal et subiculum) induisent des déficits sévères et permanents dans une grande variété de tâches spatiales (Rasmussen et al, 1989). Par exemple, ces lésions causent des déficits au niveau de la navigation, plus spécifiquement dans les tâches de type allocentrique, c'est-à-dire qui requièrent une représentation interne de l'espace (Morris et al., 1982; Olton et al., 1982; Jarrard, 1993; DiMattia & Kesner, 1988; Devan et al., 1996). Les lésions hippocampiques induisent aussi des déficits au niveau de l'exploration (Foreman & Stevens, 1987) et des réactions face à la nouveauté (Thinus-Blanc et al., 1991).

Li et al. (1999) soutiennent que seulement lorsque l'ablation des hippocampes est bilatérale qu'apparaissent des déficits dans l'acquisition d'une tâche allocentrique. Ceci indique qu'un seul hippocampe est suffisant afin d'exécuter une tâche spatiale. Les rongeurs éprouvent des difficultés significatives lors de l'apprentissage du labyrinthe aquatique de Morris lors de lésions hippocampiques dorsales, et non ventrales (Moser et al; 1993; Nunn & Hodges, 1994; Nunn et al, 1994). Biegler & Morris (1993) suggèrent que la combinaison des observations suivantes indiquent que la formation hippocampique sous-tend les processus d'apprentissage dans un contexte allocentrique : 1) la présence de neurones hippocampiques spatio-sensibles à l'emplacement et à la direction, 2) les relations métriques stables entre les indices au cours de l'apprentissage spatial et 3) les déficits profonds observés au cours d'un apprentissage spatial suite à des lésions hippocampiques. Toutefois, il est possible pour des rats ayant des lésions hippocampiques d'apprendre à naviguer vers une plate-forme fixe en partant toujours du même point de départ, bien qu'ils prendront plus de temps pour ce faire que les rats normaux, sans toutefois exhiber de troubles moteurs primaires (Eichenbaum et al., 1990). Ceci suggère une possible prise en charge des facultés résiduelles par d'autres structures cérébrales, telles le cortex pariétal (Poucet, 1993).

Par contre, il est clair que certaines habiletés spatiales ne sont pas affectées par les lésions hippocampiques. Par exemple, bien que les rats ayant des lésions hippocampiques démontrent des difficultés à localiser la plate-forme submergée dans le labyrinthe aquatique de Morris, ils la chercheront à une distance correcte du bord de la piscine, démontrant des aptitudes spatiales

égocentriques intactes (Di Mattia & Kesner, 1988) De plus, le matériel préalablement appris n'est pas affecté suite à ce type de lésion bien que l'acquisition de nouvelles informations spatiales est impossible, d'où l'importance déduite de l'hippocampe au niveau de l'encodage (Kubie et al, 1989; McNaughton et al, 1986; Poucet et al, 1991). Ces études chez le rongeur suggèrent que la formation hippocampique est critique lors de l'apprentissage de tâches spatiales allocentriques et non égocentriques. Dans la présente étude, nous utilisons une tâche allocentrique (e.g. labyrinthe aquatique de Morris) qui met à contribution la formation hippocampique.

3.1.3 Études lésionnelles chez les humains

Une amnésie antérograde est le symptôme primaire de lésions bilatérales des lobes temporaux et des hippocampes chez les humains (Scoville & Milner, 1957). Ce n'est que récemment que la relation entre les hippocampes et l'orientation spatiale chez l'humain commence à émerger dans les études neuropsychologiques (Habib & Sirigu, 1987; Maguire et al. 1996) et dans les recherches utilisant l'imagerie cérébrale (Maguire et al. 1996, 1998a).

Contrairement aux recherches sur les animaux, les lésions corticales chez les humains sont souvent très étendues ce qui fait qu'il devient difficile de différencier quelles structures corticales sont critiques dans les opérations spatiales. Par exemple, chez certains patients ayant subi une lobectomie temporale droite extensive, la performance dans des tâches de rappel d'emplacement spatial, d'apprentissage de labyrinthe et de rappel de dessins dépend en grande partie de l'étendue des lésions (Jones-Gotman 1986; Smith &

Milner, 1989). Il existe une latéralisation de la mémoire spatiale puisque plusieurs études ont démontré que les patients ayant subi une lobectomie temporale antérieure droite démontraient de profonds déficits dans une variété de tâches d'apprentissage impliquant la mémoire spatiale, mais uniquement lorsque la lésion s'étendait extensivement à l'intérieur de l'hippocampe et/ou du gyrus parahippocampal (Corsi, 1972; Rains et Milner, 1994; Milner 1965; Corkin, 1965; Petrides, 1985; Smith, 1989). Les lésions temporales droites induisent aussi des déficits dans des tâches visuo-spatiales telles que la mémoire des figures (Milner, 1968; Morris et al., 1995), de dessins complexes (Jones-Gotman, 1986) et de photos de portes (Morris et al, 1995). Néanmoins, un résultat qui demeure invariable dans toutes ces études est que les patients ayant subi une lobectomie temporale gauche ne sont pas déficitaires dans ces mêmes tâches spatiales. Bien que la formation hippocampique droite ne soit pas exclusivement impliquée dans la mémoire spatiale, ce type de mémoire semble exclusivement supporté par l'hémisphère droit (Morris et al, 1996). De plus, certains résultats démontrent que les tâches allocentriques, par opposition aux tâches égocentriques, discriminent de façon supérieure entre des patients ayant des lésions droites ou gauches du lobe méiotemporal (Abrahams et al., 1997; Morris et al., 1999). Ces études permettent donc d'avancer que l'intégrité du lobe temporal droit demeure un élément critique lors de plusieurs opérations cognitives impliquant de traitement de l'espace, telles que la mémoire spatiale.

3.1.4 Études basées sur l'imagerie cérébrale

Les études utilisant l'imagerie cérébrale ont permis d'éclaircir de façon significative la nature des structures impliquées dans certaines opérations spatio-cognitives. Dans deux études où des sujets normaux subissent une tomographie d'émission de positons (TEP), une activation du gyrus parahippocampal antérieur droit (possiblement la région entorhinale) est observable lors du rappel d'informations reliées à la localisation d'objets préalablement présentés sur un écran d'ordinateur, sans activité correspondante du côté gauche (Owens et al, 1996; Milner et al, 1999). Afin de rendre compte de l'inactivité de l'hippocampe droit lui-même dans ces études, ces auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle la localisation d'objets dans un format informatique bidimensionnel serait trop statique pour provoquer des changements au niveau du courant sanguin dans l'hippocampe, contrairement à une tâche requérant une navigation plus complexe et tridimensionnelle (Ghaem et al, 1997; Maguire et al, 1996, Morris et al, 1982).

Les études utilisant des environnements virtuels tridimensionnels ont tenté de vérifier cette hypothèse. En effet, certains auteurs se sont intéressés aux environnements virtuels comme représentation d'environnements à grande échelle et à l'activation cérébrale subséquente provoquée par ces tâches (voir section 1.3.2). Par exemple, dans une étude d'Aguirre et al. (1996) où des sujets sont soumis à une tâche de labyrinthe virtuel guidé par ordinateur, les résultats de l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique démontrent une activation bilatérale des lobes temporaux, plus spécifiquement des gyri parahippocampiques, lors de l'encodage et du rappel d'information

topographique. Dans l'étude de Maguire et al. (1998a), où le sujet peut guider son exploration à l'intérieur d'un environnement virtuel (couloirs suivis de chambres avec ou sans objets/couleur/texture), les auteurs suggèrent une importante participation du gyrus parahippocampal droit uniquement lorsque des objets sont présents dans l'environnement. Afin de rendre compte de l'inactivité de l'hippocampe droit lui-même dans ces études, Maguire et al. (1998b) expliquent qu'il est possible que les deux types de tâches ci-dessus, bien qu'elles tentent de reproduire un environnement réel, ne rendent pas compte de toute la richesse et de la complexité d'environnements réels.

En effet, l'étude de Maguire et al. (1997) où des chauffeurs de taxi de Londres devaient se rappeler de trajets complexes mais familiers a démontré une activation de l'hippocampe et du gyrus hippocampal droit lors de TEP. Cette étude, contrairement aux études antérieures, utilise des environnements réels qui sont plus complexes que les simulations, en plus d'incorporer la possibilité que les sujets puissent avoir recours à plusieurs trajets différents. Ces résultats ont été répliqués plus récemment dans l'étude de Maguire et al. (1998b) lors de tâches utilisant un environnement virtuel simulant une ville que les sujets avaient eu la possibilité d'explorer avant d'être soumis à un TEP. Les sujets devaient retrouver certaines destinations en utilisant soit leur représentation interne acquise lors de la familiarisation avec l'environnement ou en utilisant une série de flèches indiquant un trajet précis. Une activation de l'hippocampe droit est observée lorsque les sujets atteignent leur destination à partir de leur carte cognitive contrairement à ceux qui ont suivi un parcours (activation du cortex pariétal inférieur droit). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse voulant

que l'hippocampe droit chez les humains sous-tend une représentation allocentrique de l'espace. Cette étude soutient aussi l'hypothèse selon laquelle le cortex pariétal inférieur droit est impliqué dans la génération de mouvements corporels égocentriques. Les résultats qui découlent de ces études portant sur l'imagerie cérébrale vont dans le même sens que les résultats mis de l'avant par les études lésionnelles chez les humains; c'est-à-dire que l'hippocampe droit est un substrat neuronal critique lors d'opérations spatio-cognitives allocentriques.

3.2. Le rôle du cortex pariétal dans l'orientation spatiale

Le cortex pariétal est composé du cortex pariétal antérieur qui regroupe les aires somatosensorielles primaires et du cortex pariétal postérieur qui reçoit les afférences des cortex moteurs et sensoriels. Le cortex pariétal postérieur est considéré comme une aire d'association sensorimotrice polymodale de haut niveau qui est essentiel dans la perception de l'espace. La principale région d'interaction entre le cortex pariétal et l'hippocampe a lieu dans les régions périrhinales et parahippocampiques. Ces régions projettent à leur tour vers le cortex entorhinal et de là, vers l'hippocampe. Il n'y a pas de connexion directe entre le cortex pariétal et l'hippocampe, mais plutôt une projection indirecte via le cortex entorhinal. Il est important de considérer, en comparant les fonctions spatiales des régions pariétales et hippocampiques, que l'information sensorielle rejoint le cerveau via les récepteurs corporels qui sont, par définition, des structures égocentriques (voir section 1.2). Cette information est d'abord traitée dans un schème de référence égocentrique. Par la suite, les hippocampes doivent traduire cette information sous un schème de référence allocentrique

pour que les cellules spatio-sensibles de l'hippocampe puissent s'activer lorsque le sujet est dans une localisation précise, indépendamment de son action et orientation. Toutefois, il est à noter que les études rapportées ci-dessous et portant sur les effets des lésions pariétales sont morcelées et contradictoires tout en impliquant différentes divisions du cortex pariétal.

3.2.1 Chez les rongeurs et primates

Le cortex pariétal postérieur et l'hippocampe sont des régions corticales identifiées comme ayant un rôle dans la cognition spatiale chez plusieurs mammifères. Les lésions pariétales chez le rat produisent des déficits au niveau de la navigation spatiale (DiMattia & Kesner, 1988; Kolb, 1990). Chez les rongeurs, la distinction principale entre les déficits observés suite à des lésions hippocampiques et pariétales lors de tâche de navigation spatiale (ex : labyrinthe aquatique) se retrouve au niveau de la stratégie employée par le sujet (DiMattia et Kesner, 1988). Les rongeurs ayant des lésions hippocampiques utilisent une stratégie autre que celle de la carte cognitive (ex : nager le long de la piscine à une distance du bord égale à celle de l'emplacement de la plate-forme) afin de trouver la plate-forme tandis que lors de lésions pariétales, les rats déploient une stratégie aléatoire résultant en une augmentation de la latence avant de trouver la plate-forme.

Les lésions bilatérales du cortex pariétal postérieur et du cortex préfrontal chez le rat entraînent des déficits dans l'apprentissages de tâches allocentriques et égocentriques, respectivement (King et al. 1992; McDaniels et al., 1995). Ces auteurs ajoutent que des lésions au cortex pariétal gauche

uniquement ne provoquent pas de déficits dans ces mêmes tâches, d'où l'importance du phénomène de la latéralisation des fonctions spatiales. Selon Thinus-Blanc et al. (1998), les lésions du cortex pariétal postérieur chez les rongeurs entraînent des difficultés dans l'apprentissage de la navigation allocentrique et égocentrique, soulignant l'importance de cette région comme possible interface entre le niveau de perception de l'environnement (organisé de façon égocentrique) et le niveau de représentation sous forme de carte cognitive (organisé de façon allocentrique).

Des études chez les primates évaluant les effets de lésions pariétales postérieures ainsi que les études sur l'enregistrement de neurones isolés dans diverses régions du cortex pariétal ont identifié plusieurs régions corticales ayant un rôle tant au niveau de la perception qu'au niveau de comportements de type égocentriques, c'est-à-dire déterminés par la position des yeux, de la tête ou du corps. Depuis les études de Hyvarinen & Poranen (1974) et Mountcastle et al. (1975), plusieurs recherches ont démontré que les neurones dans le cortex pariétal postérieur des singes contribuent à la perception de l'emplacement d'objets/stimuli qui entourent l'animal et à son habileté à interagir avec eux (ex: pointer, toucher). En résumé, les études chez les rongeurs suggèrent la présence de déficits lors de tâches allocentriques et égocentriques suite à des atteintes pariétales postérieures. Néanmoins, les études chez les primates suggèrent que le cortex pariétal est davantage impliqué dans les comportements spatiaux de type égocentriques.

3.2.2 Chez l'humain

Des lésions à la région postérieure supérieure du cortex pariétal chez les humains résultent communément en une ataxie optique tandis que des lésions à la région inférieure du cortex pariétal, en particulier du côté droit, résultent en une négligence de l'espace controlatéral (i.e. gauche) (Perenin, 1997; Heilman et al., 1985; Bisiach & Vallar, 1988). Ce syndrome de négligence affecte toutes les modalités et est considéré comme un déficit spatial plutôt que sensoriel. Puisque la région spatiale négligée varie selon le mouvement du sujet, cela suggère que le contexte spatial traité par le cortex pariétal inférieur droit est égocentrique et que son origine est fixée aux récepteurs corporels. Les lésions bilatérales des lobes pariétaux chez l'humain provoquent un phénomène appelé « désorientation spatiale globale » qui s'illustre par une série de symptômes qui impliquent le contrôle des mouvements oculaires et des mouvements nécessaires afin de saisir un objet, ainsi qu'une désorientation topographique (Kase et al., 1977).

Plusieurs études utilisant l'imagerie cérébrale rapportent une activation du cortex pariétal médian lors de l'encodage d'informations topographiques. Les auteurs expliquent que cette activité pourrait être reliée à la construction d'une représentation interne d'environnements à grande échelle et/ou au rappel d'imagerie visuelle (mémoire épisodique) (Buckner et al., 1996; Maguire et al., 1999). En somme, ces études suggèrent que le cortex pariétal chez l'humain est principalement impliqué lors d'opérations spatiales égocentriques.

3.3 Le rôle du cortex frontal dans l'orientation spatiale

De façon générale, les lésions frontales chez les humains et les rongeurs produisent des déficits dans des tâches d'orientation spatiale et/ou de navigation. Les rats ayant des lésions du lobe frontal médian éprouvent des difficultés importantes dans toutes les tâches spatiales (ex : labyrinthe aquatique de Morris, labyrinthe radial égocentrique, labyrinthe radial de Olton) pour lesquelles ils doivent apprendre à naviguer dans un environnement (revue de littérature : Kolb et al., 1994). Les déficits seraient attribuables principalement à leur difficulté à générer des stratégies de navigation afin de résoudre ces tâches ou à leur persévération dans des stratégies inefficaces (Kolb et al., 1974; Kolb et al., 1994). Des tests effectués dans notre laboratoire ont démontré que dans un même environnement (labyrinthe aquatique), les rats ayant des lésions frontales sont déficitaires uniquement lors de tâches où ils doivent utiliser une stratégie égocentrique (ex : plate-forme alterne de gauche à droite entre les essais, plate-forme est toujours face au rat) (Ethier et al., 1999). Par ailleurs, Sutherland (1985) a démontré que les rats ayant appris des tâches de navigation avant de subir des lésions frontales ont tendance à réutiliser spontanément leur stratégie et résoudre efficacement la tâche spatiale. Des déficits au niveau de la mémoire de travail pourraient aussi empêcher la planification de séquences d'actions complexes, telles que celles requises dans la navigation spatiale (Poucet, 1990)

Le même type de résultats est rapporté dans les études chez les humains. Dès 1965, Milner démontre que des patients ayant subi une excision frontale éprouvent des difficultés importantes dans la résolution de labyrinthes.

Les sujets sont impulsifs et persévèrent dans des stratégies infructueuses. Milner (1965) suggère que ce serait davantage cet aspect qui soit problématique au lieu de la composante spatiale inhérente à la tâche. De plus, les patients avec des lésions frontales réussissent des tâches de rotations ou de manipulations spatiales (de Renzi, 1982). Kolb et al. (1994) estiment que ces déficits dans l'exécution de tâches spatiales pourraient être reliés à divers problèmes tels qu'une incapacité à apprendre les rapports spatiaux nécessaires à l'élaboration de carte cognitive, une incapacité à guider des mouvements dans l'espace, une incapacité à rappeler en mémoire des informations spatiales nécessaires dans l'élaboration de la carte cognitive ou de mouvements dans l'espace et finalement, une inaptitude dans l'utilisation de stratégies afin d'apprendre une tâche spatiale. À la lumière de ces études chez le rongeur et chez l'humain, il est possible de conclure que les déficits observés lors de l'apprentissage de tâches spatiales faisant suite à des atteintes frontales sont principalement reliés à l'élaboration de stratégies infructueuses et à la persévération des sujets. Dans la présente étude, des rats sont soumis à une tâche spatiale égocentrique pour laquelle l'intégrité du cortex frontal est primordiale (Ethier et al., 1999).

3.4 Interaction d'autres structures cérébrales dans l'orientation spatiale

En plus des hippocampes, du cortex pariétal et du cortex frontal, d'autres structures corticales semblent aussi jouer un rôle au niveau des processus qui sous-tendent l'orientation spatiale. Des lésions au cortex visuel extrastrié antéromédian provoquent des déficits égocentriques (Espinoza et al, 1999). Le

noyau thalamique antérieur semble critique dans l'apprentissage de tâches allocentriques (Aggleton & Shaw, 1996; Aggleton et al, 1995; Warburton et al, 1997; Warburton & Aggleton, 1999), mais non lors de tâches égocentriques (Sziklas & Petrides, 1999). Des lésions du noyau caudé et des corps mamillaires chez le rat entraînent de profonds déficits au niveau de l'apprentissage de tâches égocentriques et allocentriques, respectivement (Cook & Kesner, 1988; Neave et al, 1997). Les lésions septales provoquent des déficits uniquement pour les tâches allocentriques (Noonan et al, 1996). Des rats ayant subi une ablation d'un hémisphère cérébelleux ont démontré de profonds déficits dans le labyrinthe aquatique (Petrosini et al, 1998). Les lésions du cervelet semblent affecter principalement les composantes procédurales et non motrices du fonctionnement spatial. En somme, ces études soulèvent la participation de plusieurs autres structures corticales lors de tâches allocentriques et égocentriques.

En résumé, les études citées précédemment (section 3) démontrent l'importance de certaines structures cérébrales dans la cognition spatiale: la formation hippocampique, le cortex pariétal et le cortex frontal. La formation hippocampique a été identifiée comme étant une structure importante lors de l'apprentissage de tâches spatiales de type allocentriques. En effet, les neurones spatio-sensibles de l'hippocampe forment une représentation neuronale allocentrique de la localisation du rat. De plus, chez l'animal comme chez l'humain, des lésions hippocampiques causent des déficits importants lors de l'apprentissage d'une variété de tâches spatiales. Les études d'imagerie

cérébrale ont aussi permis d'observer une activation temporale droite lors de tâches d'orientation spatiale chez l'humain. Quant aux études se penchant sur les effets de lésions au cortex pariétal chez le primate, les résultats suggèrent que cette structure joue principalement un rôle lors de tâches spatiales égocentriques. Néanmoins, certaines études chez le rat rapportent des déficits lors de l'apprentissage de tâches allocentriques et égocentriques suite à des lésions pariétales. Quant au rôle du cortex frontal dans les opérations spatiales, les déficits observés suite à des lésions frontales chez le rongeur comme chez l'humain sont principalement reliées à l'utilisation de stratégies infructueuses.

Le sommeil

4. L'organisation du sommeil chez le rat et chez l'humain

Chez plusieurs organismes possédant un cerveau hautement évolué, l'alternance entre les états de veille et de sommeil semble essentielle au bon fonctionnement de celui-ci. Plusieurs études se sont penchées sur les mécanismes endogènes et caractéristiques physiologiques qui sous-tendent ce cycle afin d'en comprendre le fonctionnement ainsi que l'impact sur les activités diurnes.

Alors que le sommeil est presque essentiellement regroupé pendant l'obscurité chez l'humain, chez les rongeurs nocturnes tels que le rat, le sommeil occupe 80% du temps en période de clarté et 20% du temps en période d'obscurité (Alfoldi et al., 1990; Borbély & Neuhaus, 1978). Contrairement au sommeil chez l'humain qui est généralement monophasique, c'est-à-dire

consolidé d'un seul trait à l'intérieur de la période d'obscurité, celui du rongeur est polyphasique puisque la période principale de sommeil est entrecoupée de multiples périodes d'éveil plus ou moins longues. Mise à part que le cycle sommeil lent-sommeil paradoxal est de longueur variable chez les deux espèces (moyenne de 90-100 minutes chez l'humain et de 12-16 minutes chez le rat), le reste de l'organisation du sommeil, tel que décrit ci-dessous, est comparable (Rechtschaffen & Kales, 1968; Timo-laria et al., 1970). La quantification du sommeil par stade se fait généralement à l'aide des mesures électrophysiologiques suivantes: l'électroencephalogramme (EEG), l'électromyogramme (EMG) et l'électro-oculogramme (EOG). Ces techniques mesurent l'activité cérébrale, l'activité musculaire et les mouvements oculaires, respectivement. Chez le rat, l'utilisation de l'EOG pour la détermination des stades de sommeil est beaucoup moins fréquente que chez l'humain.

Le sommeil se divise en deux phases de sommeil distinctes soit le sommeil lent (SL) composé des stades 1 à 4 (en ordre croissant d'apparition) et le SP (Borbély & Neuhaus, 1978; Timo-laria et al., 1970; Rechtschaffen & Kales, 1968). On subdivise souvent le SL en SL léger (SLL, nommé également SL-1 chez l'animal), lequel comprend les stades 1 et 2, et en SL profond (SLP, nommé également SL-2 chez le rat) qui comprend les stades 3 et 4.

La transition de l'éveil au sommeil est caractérisée par un ralentissement de l'EEG comparativement à l'éveil, lequel est composé d'ondes alpha (8-13 Hz). Le stade 1 est composé d'ondes à plus faible amplitude, de mouvements oculaires lents et de pointes EEG aiguës au vertex. Les premières minutes de sommeil de stade 2 sont marquées par l'apparition d'une activité EEG en forme

de fuseaux (8-12 Hz chez l'humain, 5-12 Hz chez le rat) dont l'amplitude augmentera avec l'installation progressive du SL et par l'apparition de complexes K (ondes biphasiques négatives-positives de 75 μ V). Les stades 3 et 4 sont reconnaissables par la quantité d'ondes delta (1-4Hz), soit de 20 à 50% pour le stade 3 et une prédominance (>50%) pour le stade 4. Pendant le SLL et SLP, l'EOG est généralement stable et l'EMG montre une baisse d'activité correspondant à la quiétude comportementale observée.

L'apparition du SP chez ces deux espèces est marquée par les événements toniques suivants: 1) une activation importante de l'EEG, i.e. de fréquence plus rapide et de moindre amplitude que l'activité enregistrée en SLL (ondes thêta : 7-8 Hz) et 2) une atonie musculaire complète des muscles posturaux telle que mesurée à l'EMG. Une activité EEG spécifique au SP, les ondes rhô (20-30 Hz), n'a jusqu'à présent été décrite exclusivement que chez le rat (Campbell & Feinberg, 1993). Les événements phasiques du SP les plus étudiés concernent surtout le système visuel. Il s'agit des bouffées de mouvements oculaires rapides que l'on enregistre à l'EOG et d'ondes pontogéniculo-occipitales qui sont enregistrées en différents points des voies de projection visuelle. La fin d'une période de SP est souvent marquée par un éveil de courte durée avant la reprise du cycle SL-SP.

Le SLL occupe environ 50% d'une nuit de sommeil, le SLP environ 20% à 25% et le SP, environ 25% à 30% (Vivaldi et al., 1994; Kryger et al., 1994). Tant chez l'humain que chez le rat, les proportions respectives de SL et de SP sont distribuées de façon inégale mais prévisible au cours du sommeil: le SL est

plus important au début de la période de sommeil alors que le SP se concentre surtout à la fin (Vivaldi et al, 1994; Kryger et al., 1994).

5. Fonctions du sommeil

5.1 Fonctions du SL

Déjà les premières études scientifiques chez l'humain attribuaient les fonctions de type somatiques au SL et des fonctions neuro-cognitives au SP (Kleitman, 1963; Wilkinson, 1968). Par exemple, certaines études ont démontré l'importance du SL dans la conservation d'énergie et la régulation de la température corporelle (Berger, 1984; Berger & Phillips, 1993), dans l'augmentation de la synthèse de protéines (Ramm & Smith, 1990) et dans la réparation de tissus nerveux (Maquet, 1995). D'autres études montrent que la libération de l'hormone somatotrope a lieu sélectivement durant le SLP chez les primates, attribuant un rôle important au SL dans la croissance (McGuinty & Drucker-Colin, 1982; Born et al., 1988).

Certaines études, moins nombreuses, suggèrent un rôle du SL dans les fonctions mnésiques. Par exemple, certaines études électrophysiologiques récentes ont fait le lien entre le SLP et l'orientation spatiale. Ces études suggèrent que seules les cellules spatio-sensibles de l'hippocampe actives durant l'éveil déchargeaient plus fréquemment et avec le même pattern lors du SLP subséquent (Pavlidis & Winson, 1989). À la lumière de ces résultats qui suggèrent un lien entre les cellules spatio-sensibles de l'hippocampe, l'orientation spatiale et le SLP, la présente étude tente de vérifier les effets d'une

manipulation de l'homéostasie du sommeil sur l'orientation spatiale, entre autre à l'aide d'une tâche mettant à contribution la formation hippocampique.

5.2 Fonctions du SP

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer les fonctions possibles du SP. Le SP pourrait jouer un rôle dans l'élimination du matériel mémorisé inutile (Giuditta et al., 1995; Crick & Mitchison, 1983), dans la reprogrammation de patterns comportementaux innés (Jouvet, 1975), dans la stimulation du système nerveux chez le nourrisson (Roffwarg et al., 1966; Marks et al., 1995), dans l'homéostasie corticale (Ephron & Carrington, 1966), dans l'élimination de l'excès d'énergie (Dement, 1969), dans le contrôle oculomoteur (Berger, 1969), dans l'ajustement des émotions (Berger, 1967), comme support physiologique dans l'élaboration de l'activité onirique (Foulkes, 1985), dans le maintien de systèmes catécholaminergiques (Stern & Morgane, 1974) et comme soutien vital (Vertes, 1986) pour n'en nommer que quelques-unes. Dans ce projet, nous nous attarderons toutefois au rôle du SP en tant que support physiologique pour un autre phénomène psychologique d'importance: la consolidation de l'apprentissage (Smith, 1985).

Plusieurs études ont tenté d'évaluer la relation entre le SP et la cognition chez les humains et animaux, plus particulièrement chez les rongeurs. Chez ces deux espèces, il existe trois façons d'étudier la relation qui existe entre le SP et les performances mnésiques. Une première série d'études s'est penchée sur les modifications du SP au cours du sommeil suite à un apprentissage (Hennevin et al., 1995). Il est possible de noter une augmentation de la quantité de SP chez

les sujets qui, par exemple, apprennent avec succès le code Morse ou une deuxième langue (Mandai et al., 1989; De Koninck et al., 1989). Il est aussi possible d'observer de telles augmentations chez des rats qui ont appris une tâche en les comparant soit à leurs propres niveaux de base ou au SP post-apprentissage de sujets contrôles soumis aux mêmes conditions mais n'ayant pas réussi à apprendre la tâche (Hennevin et al., 1995)

Une deuxième série de protocoles expérimentaux ont étudié l'effet d'une privation de SP sur le rappel subséquent. Ceci se base sur l'hypothèse suivante: si le SP post-apprentissage est nécessaire à l'encodage et au rappel d'une tâche, la privation de SP devrait causer un déficit mnésique (Smith, 1985). Cette hypothèse a été vérifiée et précisée par la découverte des "fenêtres de SP" qui sont définies comme étant des périodes suivant un apprentissage où l'on retrouve une augmentation de SP et durant lesquelles une privation de SP nuit à la mémorisation de tâches apprises (Smith, 1985). Certaines caractéristiques de la fenêtre de SP dépendent de la souche et du type d'organisme étudié, du type de tâche administrée et du nombre d'essais lors d'une période d'apprentissage (Smith, 1985; Smith, 1995).

Certaines études chez les humains indiquent que tous les épisodes de SP post-apprentissage, où l'on observe une augmentation de SP, sont cruciales et qu'une interférence lors de ces périodes cause des déficits mnésiques (Sandys-Wunch & Smith, 1991; Smith, 1993). Par exemple, des déficits mnésiques sont retrouvés chez l'humain dans le cas où, suite à l'apprentissage de matériel complexe (ex: calcul différentiel), une privation totale de SP est

appliquée au cours des deux nuits qui suivent cet apprentissage (Sandys-Wunch & Smith, 1991).

Chez le rongeur, une période de privation de SP de quatre heures est suffisante pour démontrer des déficits significatifs du rappel, indépendamment du nombre d'essais par période d'apprentissage (Smith, 1995). Par contre, une augmentation du nombre d'essais par session d'apprentissage a pour effet une diminution du temps de latence marquant le début de l'apparition de la fenêtre de SP. Par exemple, dans une expérience où des rats doivent apprendre la localisation d'une plate-forme cachée dans un labyrinthe aquatique à l'aide de quatre sessions d'apprentissage par jour pendant quatre jours, une privation de SP de 5 à 8 heures après le dernier essai diminuera la performance à cette tâche comparativement à des rats non-privés de SP (Smith & Rose, 1996). On observe le même résultat chez des rats soumis à douze sessions d'apprentissage en une seule journée, si la privation de SP a lieu lors des quatre premières heures post-apprentissage (Smith, 1995). Plus les sessions d'apprentissage sont denses, plus la fenêtre de SP apparaît rapidement.

Une troisième série d'expériences plus récentes, en marge des deux approches méthodologiques ci-dessus, vise à moduler les traitements cognitifs qui ont hypothétiquement cours lors du SP post-apprentissage (Hennevin et al., 1989; Smith, 1995). Cette méthode consiste à exposer d'abord les sujets à des stimuli saillants (indices non-conditionnels) durant l'apprentissage d'une tâche et de les représenter durant une période critique de leur sommeil paradoxal (fenêtre SP) afin de voir les effets sur la mémoire. Dans une expérience chez l'humain où des sujets devaient apprendre une tâche de logique complexe, un

clic (70 dB) était administré lors de l'apprentissage et durant les périodes de SP de la nuit suivante. Ces sujets ont démontré une amélioration significative de 23% comparativement aux sujets contrôles lors du rappel de la tâche une semaine plus tard (Smith & Weeden, 1990). Des résultats semblables ont aussi été observés chez le rat dans des tâches d'évitement passif où seuls les rats ayant reçu une faible stimulation électro-tactile lors de l'apprentissage et lors du SP subséquent se sont améliorés (Hennevin et al., 1995).

Un moins grand nombre d'études se sont intéressées aux effets d'une privation de SP précédant l'apprentissage d'une tâche afin de vérifier la nature préparatoire du SP à l'acquisition d'une tâche. En plus des effets physiologiques et comportementaux mentionnés ci-dessous (voir section 6), la privation de SP avant l'acquisition d'une tâche a aussi des effets sur la performance cognitive chez le rat. Certaines recherches ont suggéré qu'une privation préalable de SP cause une perturbation générale lors d'un nouvel apprentissage mais que cette perturbation n'est pas spécifique à un type de tâche en particulier. En effet, des troubles de l'apprentissage suite à une privation de sommeil paradoxal ont par exemple été rapportés tant dans des tâches d'évitement passif et de discrimination (Stern, 1971, van Hulzen et al., 1982) que dans des tâches d'aversion gustative (Danguir & Nicolaidis, 1976). Par ailleurs, la recension critique des écrits de Smith (1985) précise que les tâches dites simples sont moins sujettes à être affectées par la privation pré-apprentissage de SP que les tâches plus complexes pour lesquelles l'animal doit manifester une adaptation comportementale importante (Seligman, 1970). Par exemple, Seligman explique que dans une tâche classique d'évitement, il est moins naturel pour un rat

d'apprendre à peser sur un levier afin d'éviter de recevoir un choc électrique que de tenter de se sauver vers un autre endroit. Cette dernière réponse serait donc moins sensible à une privation de SP puisque plus près du comportement naturel de l'animal. Le peu de recherche sur les effets d'une privation préalable de SP sur l'apprentissage subséquent et l'absence de définition des tâches en terme de variables cognitives manipulées démontrent la nécessité de notre étude qui se penche sur les effets d'une privation de SP précédant l'acquisition de deux tâches spatiales.

6. Les effets d'une privation de SP

La privation sélective et prolongée de SP chez le rat a plusieurs effets perturbateurs au niveau physiologique causant entre autres de l'hyperphagie (Bhanot et al., 1989; Everson et al., 1993), une perte de poids (Everson et al., 1993), de l'hypothermie (Bergmann et al., 1989) et un affaiblissement des fonctions immunitaires (Everson, 1993). Du côté comportemental, plusieurs études (Albert et al., 1970; Hicks & Moore, 1979; Ogilvie & Broughton, 1976) ont observé que les rats privés de SP démontrent une plus grande agressivité, une augmentation de la locomotion et de l'activité exploratoire associées à une diminution de l'émotivité et de la peur. Ils font aussi preuve d'une plus grande sensibilité face aux stimuli environnementaux comparativement à des rats non-privés de SP (Albert et al., 1970). Chez l'humain, la privation sélective de SP semble aussi avoir un impact sur le comportement. Par exemple, la privation de SP induirait une désinhibition des comportements agressifs, sexuels ou alimentaires (Bonnet, 1994).

La recension des écrits de Smith (1995) rapporte que le SP est un stade critique dans l'apprentissage de tâches faisant appel à des types de mémoires spécifiques. Par exemple, le rappel de matériel faisant appel à la mémoire non-déclarative (ex.: Tour de Hanoi) serait plus vulnérable à la privation de SP que celui faisant appel à la mémoire déclarative (ex: mots pairés) (Smith, 1993). Bien que jusqu'à maintenant on n'ait pas bien distingué les effets d'une perte de sommeil, sélective ou non, sur les différents aspects de l'acquisition d'une tâche, il semblerait que tout comme chez l'animal, le rappel de tâches plus complexes soit davantage affecté par la privation de SP (ex: rappel d'histoires (complexe) versus mots pairés (simple)) (Tilley & Empson, 1978). Dans la présente étude, les rats sont d'abord privés de SP et sont ensuite soumis à une tâche d'alternance différée qui, contrairement à la tâche dans le labyrinthe aquatique de Morris, ne fait pas appel à des comportements naturels chez cet animal et donc, consiste en une tâche plus complexe (voir section 5.2). En ce qui concerne les expérimentations avec des sujets humains, ceux-ci subissent d'abord une privation de sommeil totale et doivent ensuite effectuer certaines tâches dont le niveau de complexité varie au cours de l'expérimentation.

6.1 Le cas particulier des fonctions frontales et de la privation de sommeil

Chez l'humain, la privation totale, non sélective, de sommeil à court terme (i.e. une seule nuit) affecte principalement les tâches mesurant les fonctions mentales supérieures qui relèvent principalement du fonctionnement des lobes frontaux. Ces fonctions ont été par exemple mesurées à l'aide de tâches faisant appel à la pensée divergente, c'est-à-dire qui font appel à la

spontanéité, à la créativité et à la flexibilité du sujet (Horne, 1988; Horne, 1993). Horne interprète ces résultats en suggérant que la privation totale de sommeil à court terme mène à des anomalies dans le fonctionnement du cortex préfrontal tel que mesurées par des test neuropsychologiques de fluidité verbale, de planification non-verbale, de créativité et d'originalité. Des tâches mesurant l'alerte et le raisonnement logique sont aussi déficitaires après une nuit de privation totale de sommeil (Blagrove et al., 1995; Smith & Maben, 1993) quoiqu'il existe des données contradictoires (Forest & Godbout, 2000). Une étude de Drummond et al. (1999) a étudié les effets neurophysiologiques d'une privation de sommeil totale de trente-cinq heures sur une tâche de mémoire de travail (calcul arithmétique) à l'aide d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique. Les résultats démontrent une diminution de l'activité dans le cortex préfrontal ainsi qu'une diminution de la performance. Ces résultats suggèrent l'existence d'une certaine vulnérabilité lors de tâches de mémoire de travail suite à une privation de sommeil totale. La présente étude examine les effets chez des sujets humains d'une nuit de privation de sommeil sur l'apprentissage de trajets dans un labyrinthe de dimension humaine. Il est possible de supposer que cette tâche requiert que les sujets aient recours à la mémoire de travail.

7. Sommeil et orientation spatiale

On peut comprendre les résultats de Smith (1985, 1995; voir section 5.2) avec l'utilisation de labyrinthes comme étant une évaluation de la performance spatiale lors de manipulations du sommeil. Ces études suggèrent que le SP contribue à la consolidation des apprentissages spatiaux car la privation de SP

nuit au rappel d'informations de nature spatiale. Aucune étude n'a toutefois évalué la nature préparatoire du SP lors d'apprentissages spatiaux.

Chez l'humain, peu d'études se sont intéressées au lien entre le sommeil et les apprentissages spatiaux. Meier-Koll et al. (1999) se sont penchés sur les effets de l'apprentissage d'un labyrinthe virtuel sur l'architecture du sommeil subséquent chez l'humain. Leurs résultats suggèrent que cet apprentissage produit une plus grande activité fuséiforme au cours du stade 2. Ils avancent qu'une modification de l'architecture du sommeil (prolongation du stade 2) pourrait suggérer l'existence d'un lien fonctionnel entre le SLL et la formation d'une « carte cognitive ». Toutefois, selon Chouinard et al. (2000), il existe une corrélation négative entre l'activité fuséiforme et la performance dans une tâche d'orientation spatiale. Les résultats démontrent que les sujets avec un grand nombre de fuseaux en fin de nuit prennent plus de temps et font plus d'erreurs lors de l'apprentissage de trajets dans un labyrinthe de dimension humaine. Ces résultats ont été interprétés comme étant un effet résiduel des mécanismes de protection du sommeil.

À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux effets de la privation de sommeil sur l'orientation spatiale chez l'humain. Un résumé de communication d'Aubrey et al. (1999) a démontré que des sujets ayant été privés d'une nuit de sommeil suite à l'apprentissage d'un trajet dans une bibliothèque (avec présence d'indices contextuels) ont fait significativement plus d'erreurs lors du rappel de ce trajet, une semaine post-apprentissage, comparativement aux sujets contrôles. Toutefois, les résultats tiennent compte uniquement de l'effet de la privation de sommeil sur le rappel d'une tâche

d'orientation spatiale et non sur l'apprentissage de cette tâche et l'évaluation de la carte cognitive. Il semble donc nécessaire de tenter de répliquer ce type d'étude, dans un environnement contrôlé, avant de rechercher les effets d'une privation sélective de sommeil sur l'orientation spatiale.

8. Hypothèses

Le but de cette recherche est d'étudier les effets de la privation de sommeil totale (chez l'humain) et sélective (SP chez le rat) sur l'orientation spatiale.

8.1 Expériences chez le rat

La privation de SP après l'apprentissage semble avoir des effets négatifs sur la performance cognitive chez le rat puisque certaines études ont démontré qu'une privation de SP entraîne des déficits dans l'exécution de tâches spatiales, entre autres (Smith, 1985; Smith, 1995). Cette partie de la thèse tente d'éclaircir les effets d'une privation brève de SP avant l'apprentissage de deux tâches spatiales qui font appel à des structures cérébrales distinctes chez le rat. La recension des écrits nous permet d'avancer les hypothèses suivantes:

- H1 : Une privation de SP brève (de 4 ou 8 heures) diminuera la performance lors de l'apprentissage d'une tâche spatiale faisant appel au cortex frontal;
- H2 : Une privation de SP brève (de 4 ou 8 heures) ne diminuera pas la performance lors de l'apprentissage d'une tâche spatiale faisant appel aux hippocampes.

8.2 Expériences chez l'humain

Certaines études chez l'humain ont démontré qu'une privation de sommeil affectait l'apprentissage, principalement lors de tâches complexes. De

plus, puisque Aubrey et al. (1999) démontrent un déficit lors du rappel dans une tâche de labyrinthe, nous croyons que l'encodage lui-même et conséquemment l'utilisation de la carte cognitive pourraient être déficients. La recension des écrits nous permet d'avancer les hypothèses suivantes :

- H3 : La performance des sujets privés de sommeil sera inférieure à celle des sujets contrôles dans la construction d'une carte cognitive lors de l'apprentissage d'un parcours;
- H4 : La performance des sujets privés de sommeil sera inférieure à celle des sujets contrôles dans l'évaluation spontanée de la carte cognitive;
- H5 : La performance des sujets privés de sommeil sera inférieure à celle des sujets contrôles dans une tâche de reconnaissance indicée de la carte cognitive.

MÉTHODOLOGIE

9. Brève description de la méthodologie : Déroulement de la recherche, matériel et conditions générales

9.1 *Première expérience*

Des rats Sprague-Dawley pesant entre 300-350 g ont été soumis à une des trois conditions expérimentales suivantes pour une période de 4 ou 8 heures: privation de SP (petite plate-forme), contrôle (large plate-forme) et témoins (cage individuelle). Par la suite, les rats ont été soumis à une des deux tâches suivantes : labyrinthe aquatique de Morris ou alternance différée dans le labyrinthe aquatique. Dans la première tâche, le point de départ du rat varie entre quatre emplacements à partir duquel il doit trouver une plate-forme submergée et dont la position demeure toujours la même. Dans la deuxième tâche, le rat part toujours du même endroit et doit trouver la plate-forme submergée qui alterne entre deux emplacements. Le nombre de quadrants traversés et le temps avant de trouver la plate-forme sont enregistrés pour chaque rat lors de chacun des 6 essais.

Des rats Sprague-Dawley pesant entre 280-350 g ont subi une chirurgie durant laquelle des électrodes EEG et EMG ont été installés afin de quantifier les états de vigilance. Sept jours post-chirurgie, les rats expérimentaux, contrôles et témoins ont été enregistrés 1) pendant une période de 17 heures, le jour précédant la période de privation de SP et 2) pendant la période de privation de SP (8 heures).

9.2 Deuxième expérience

Des sujets humains âgés entre 18 et 35 ans ont été soumis à une des deux conditions expérimentales suivantes : PST d'une nuit ou aucune privation (contrôle). Par la suite, l'expérimentateur a démontré à chaque sujet pris individuellement le premier des trois trajets (4 intersections) à l'intérieur d'un labyrinthe à dimension humaine. Le sujet devait refaire ce trajet au cours de 5 essais consécutifs. S'il faisait une erreur (i.e. s'engager dans un mauvais couloir), le sujet en était informé et la réponse correcte était alors fournie. Le temps écoulé avant de rejoindre le point d'arrivée et le nombre d'erreurs ont été enregistrés lors de chaque essai. À la fin du cinquième essai, à partir du point d'arrivée, le sujet devait pointer vers le point de départ. L'angle formé entre le bras tendu du sujet et le point de départ était enregistré par l'expérimentateur. Dernièrement, le sujet devait identifier lequel des cinq dessins présentés représentait le plus précisément le trajet qu'il venait de refaire cinq fois. La même procédure a été suivie lors des deux autres trajets (6 et 8 intersections).

10. Aspects déontologiques

L'utilisation d'animaux dans ce projet est conforme aux directives du Conseil Canadien de la Protection des Animaux et a été approuvée par le comité bioéthique animal de l'hôpital du Sacré-Coeur.

En ce qui a trait aux expérimentations auprès de sujets humains, tous les sujets ont d'abord été informés de la nature de l'expérience et ont par la suite complété un formulaire de consentement. Ce projet a reçu l'assentiment du comité d'éthique du centre de recherche Fernand-Seguin.

The effects of a brief paradoxical sleep deprivation on spatial learning in the rat :
Sleep recordings and performance in a reference and a working memory task

Isabelle Beaulieu¹ and Roger Godbout ^{1,2}

¹ Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal (Québec) Canada.

² Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal (Québec)
Canada.

Running head: PS deprivation and spatial learning in the rat

Correspondence:

Roger Godbout, Ph.D,
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Coeur
5400 Boul. Gouin ouest
Montréal (Québec)
Canada H4J 1C5
Tel.: (514) 338-2222, ext. 2460
Fax: (514) 338-2694
Email: 

TO BE SUBMITTED TO NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY

Abstract

Few studies have investigated the effects of paradoxical sleep deprivation (PSD) prior to learning a task. We investigated the effects of short-term PSD (4 and 8 hours) on a reference (Morris Water Maze) and a working memory task (Delayed Alternation in a water maze). Rats were tested in one of three conditions: PSD (small platform), Control (large platform) and Homecage. Sleep was recorded during baseline and treatment periods in all experimental groups. PSD rats were significantly impaired in learning the working memory task but not in the reference memory task. The small platform method induced significant decreases in PS as well as significant increases in wakefulness, while slow wave sleep (SWS) remained unaffected. Stage shifts between SWS and wakefulness were increased. Previous results have shown that PSD impaired recall in a reference memory task but not in a working memory task. The present results suggest that different memory systems have different sensitivities to pre-training and post-training PSD, that memory systems involving the prefrontal cortex are particularly sensitive to pre-training PSD, and that sleep continuity may also be a significant factor.

Keywords:

Paradoxical sleep deprivation; reference memory; working memory; learning; Morris Water Maze; delayed alternation, prefrontal cortex.

Introduction

Several hypotheses have been put forward in order to explain possible neurocognitive functions of paradoxical sleep (PS). For example, some studies suggest that PS can play an important role in the modification or elimination of previously learned responses (Crick et al, 1983; Giuditta et al, 1995). In animals, as well as in humans, there are basically four means of studying the relationship between PS and memory performance. The first method concerns PS modifications during sleep following the acquisition of new information (Hennevin et al., 1995). Studies have shown increases in the quantity of PS in rats that have successfully learned a task when comparing them to their own baseline or to control rats (Hennevin et al, 1995). A second series of experimental protocols has studied the effect of PS deprivation on the recall of previously learned information. These experimental protocols is based on the hypothesis that if PS is mandatory in memorizing a new task, post-learning PS deprivation should induce memory problems (Smith, 1985). This hypothesis was reinforced following the discovery of "PS windows" in animals and in humans (Smith, 1985). A third series of studies, based on classical conditioning models, involve the modulation of cognitive computations which are hypothesized to happen during PS following a learning period (Hennevin et al., 1989; Smith, 1995). First, subjects are exposed to salient stimuli (e.g. clicking noise, light electro-tactile stimulation) while learning a task. When these stimuli were reintroduced to the subject during a critical period of PS (PS window), performance improved (Smith & Weeden, 1990; Hennevin et al., 1995).

Fewer studies have studied the preparatory nature of PS on various tasks (Stern, 1971, van Hulzen et al., 1982; Danguir et al., 1976; Smith 1985). Several such studies have shown that performance impairment is dependent upon the length of PS deprivation (PSD) prior to task learning. However, Smith (1985) points out conflicting results, partly because protocols are unclear due to methodological differences in PSD as well as task complexity. Moreover, we find that most PSD studies lack a neuropsychological framework as they mainly focus on the effects of PSD on neurochemical changes and vigilance states in the organism. For example, to our knowledge, previous studies have not measured the effect of pre-training PSD on spatial orientation. Therefore, the purpose of the present study is to examine the effects of short-term PSD preceding the acquisition of two different spatial tasks. The standard version of the Morris Water Maze (MWM) is thought to be a reference memory task (Morris et al, 1982; Smith et al., 1998). The delayed alternation task is a working memory task (Granon et al, 1994; van Haaren et al., 1985). These two tasks are known to rely on different cerebral structures, namely the hippocampus (Morris et al, 1982; Moser et al, 1995) and the frontal cortex (Ethier et al., 2000), respectively. We believe that PSD rats will have more difficulty in learning the working memory task, which is a more difficult task to learn and relies more on frontal involvement. We will also examine whether the small platform method is an adequate procedure for inducing PSD in rats.

Methods

Experiment 1: PSD and spatial performance in the water maze

This experiment was performed in order to determine the effects of short-term PSD prior to the acquisition of two different spatial tasks: the standard version of the MWM and our version of a delayed alternation task within the water maze.

Animals

Eighty-four male Sprague-Dawley rats, weighting between 300-350 g at the time of the experiment, were obtained from Charles River Inc. (St-Constant, Québec, Canada). They were housed in individual homecages upon their arrival (12:12 light-dark cycle, with lights-on starting at 8:00 am). For the next seven days, they were handled daily prior to beginning the experimental protocol.

PS deprivation

The rats were submitted to one of three experimental conditions starting at the onset of the light period for a duration of four or eight hours (see Table 1). Twenty-eight rats were deprived of PS using the small platform technique (Jouvet et al., 1964), twenty-eight rats were placed on a large platform (controls) and twenty eight rats remained in their individual homecages. PSD rats and control rats were placed on a platform 10 cm high, situated in the middle of a square tank (50 cm x 50 cm, 10 cm high) filled with 5 cm of water. The tank was housed in a sound-proof, ventilated chamber (50 cm x 50 cm, 60 cm high). Chambers were placed in a temperature and humidity controlled room. The rats

had access to water but not to food during treatment. The platform surface : body ratio was 1:10 (i.e., 10 cm₂ / 100 g) for PSD rats. In such a situation, the rat has no room to lie down completely flat so that it can experience slow wave sleep but as soon as it reaches PS, the accompanying postural atonia makes the rat fall to the water. Usually, rats would try to explore the environment and fall in the pool shortly after being put onto the platform for the first time. An experimenter, present for the first sixty minutes of PSD, would then place the rat back on the platform. Rats rapidly learn to remain on the platform. Control rats were exposed to the same conditions except that the platform surface : body weight was 1:1 (i.e. 100 cm₂ / 100 g), theoretically allowing the animals to have PS. A third group of rats stayed in their individual homecages.

Insert Table 1 about here

Apparatus and Procedures

The maze was based on the Morris Water Maze (Morris et al., 1982) and consisted of a circular open field 150 cm in diameter, 50 cm deep, filled with 25 cm of water made opaque by the addition of powdered milk. A platform (20 cm x 20 cm, 23 cm high) was placed in one quadrant of the pool, submerged by 2 cm of water and 30 cm away from the wall of the pool. The rats were tested individually. They were first familiarized with the equipment by being placed on the submerged platform, for a maximum of two minutes. If a rat left the platform

to the deep water, it was placed back onto it for the last fifteen seconds of the two minutes. Five minutes following the first exposure to the equipment, rats were placed in the pool, ventral surface against the wall, in one of the quadrants. At this point a stopwatch was started and the rats had sixty seconds to reach the platform, climb on it, and stay there for thirty seconds. Whenever a rat did not find the platform within sixty seconds, an experimenter placed the animal on it for thirty seconds. Each series of tests consists of six trials; there was a pause of three minutes between trials for each rat. Between trials, each rat was lightly towel-dried and placed in an individual box under a infra-red heating lamp. The pool was placed in a large room where several extra maze cues were available.

Allocentric navigation (WM(allo)):

For each trial, the rat would start from a different quadrant relative than that immediately preceding it. This is considered « allocentric » navigation since, for each successive trial, the rat has to rely on environmental cues around the pool in order to estimate the location of the submerged platform. This type of performance requires an intact hippocampus (Morris et al, 1982).

Delayed alternation navigation (WM(alt)):

In order to test the effects of PSD on frontal performance, we designed a water maze protocol using delayed alternation since such tasks are dependent upon frontal structures (Granon et al, 1994; van Haaren et al., 1985). An earlier experiment confirmed that this task requires an intact frontal cortex (Ethier et al., 1999). In this configuration of the water maze, rats were always started from the

same quadrant whereas the platform itself was moved from one quadrant to another on each trial, alternating between the same two locations.

Performance measures

One experimenter manipulated the rats while a second experimenter took note of the trajectory of the rat in the water maze and timed the sessions. On both types of spatial tasks, the rats reached the success criterion when they had located the platform twice consecutively within the time allowed. Time latency and number of quadrants entered before finding the platform were measured for all six trials.

Experiment 2: Baseline and treatment sleep recordings

This experiment was performed in order to confirm the effects of the platform method on PS.

Animals

Eighteen additional male Sprague-Dawley rats were obtained from Charles River Inc. (St-Constant, Québec, Canada) weighting between 280-350 g at the time of the experiment. Upon their arrival, they were housed in individual homecages in a temperature and humidity-controlled room. They were submitted to a 12:12 light-dark cycle, with lights-on starting at 8:00 am.

Surgery

All rats were anesthetized with Pentobarbital (50 mg/kg ip) and surgically implanted with four EEG and three EMG electrodes. EEG electrodes were made from small stainless steel screws (diameter =1.2 mm) soldered to small wires that connected to an amphenol plug (see below). These electrodes were screwed directly in the skull bone, over the sensori-motor and frontal cortices, bilaterally; the reference electrode was placed at midline over the cerebellum. Three EMG electrodes (diameter =0.2 mm) made of fine, flexible teflon-coated wire loops (bared 2 mm along the loop) were sewn between the *levator scapula dorsalis* and *acromytrapezius* neck muscles. Pairs of EMG electrodes were referenced against each other. All electrodes were attached to a socket that was solidly fixed to the rat's skull with dental acrylic cement. The socket was linked to a swivel connector which was attached to a counter-balancing weight system in order for the rats to move freely. The electrophysiological signals were then relayed to a polygraph, filtered and amplified before they were digitalized at 128 Hz and written on disk using a computer-assisted system (Eclipse™, Stellate Systems, Montréal, Canada). The best two EEG and EMG derivations were selected for the sleep stage scoring.

Sleep recordings

Seven days post-surgery, a seventeen-hour baseline recording was obtained. The following day, the rats were recorded while submitted to one of the following experimental conditions for a period of eight hours, starting at the onset of the light period: rats were either PS-deprived using the small platform

method, placed on a large platform (controls) or left in their individual homecages (see above).

Baseline and treatment sleep recordings were scored using 10-second epochs and categorized into awake, drowsy, light slow wave sleep (SWS-1), deep slow wave sleep (SWS-2) and PS. The awake stage was scored when the EEG signals were of low voltage, high frequency (>6-8 Hz) and coupled with high level of activation on the EMG. The appearance of slower EEG frequencies, vertex sharp waves and decreased EMG signal was scored as drowsiness. SWS-1 was characterized by sleep spindles (5-12 Hz), K-complexes and less than 20-50% of delta waves (2-4 Hz) per epoch while a predominance of delta waves (> 50% of the epoch) was scored as SWS-2. PS was scored when EEG activity was of 6-8 Hz coupled with EMG atonia and regular, somewhat slower theta.

Baseline and treatment sleep periods were divided into three equal time blocks. The total recording time is the total time the rats spent on the platform (i.e. 8 hours). The total sleep time is the total time spent in any of the sleep stages during the total recording time. The total wake time is the number of minutes of wakefulness during the total recording time. Duration of sleep stages is expressed as a percentage of total sleep time. The number of stage shifts were also computed (see below). The results are expressed as percentage means \pm s.e.m.

Statistical Analysis

In order to achieve acceptable statistical power in Experiment 1, treatment groups in the four and eight hour experimental protocols were pooled together. Treatment groups were compared using a 3X2 (Group x Maze) ANOVA to analyze mean latency and number of quadrants traveled before reaching the criteria. Other analyses were performed using a 3X2 (Group x Maze) ANOVA with repeated measures (6 trials) in order to analyze the time needed and number of quadrants traveled before reaching the platform for each trial. Planned comparisons were computed when the Group X Maze interaction was significant in order to verify that the performance of the PSD group was significantly different from the two other groups. In experiment 2, group comparisons were performed with *t*-tests for independent samples (i.e. rats were not paired due to loss of animals) between baseline and treatment for each treatment group. We used an alpha level of .05, two-tailed.

Results

Experiment 1: Spatial performance

Number of quadrants entered before reaching criteria

Group comparisons on the number of quadrants entered before reaching the criterion revealed a significant interaction between experimental groups and maze types [$F(2,78) = 4.98$; $p < .009$]. A significant Maze effect was revealed as rats performed significantly better overall in the WM(allo) than the WM(alt) task [$F(1,78) = 13.22$; $p < .0005$]. Planned comparisons revealed that the PSD rats showed a lower performance in the WM(alt) than the Control and Homecage

groups as they tended to enter more quadrants before reaching the criterion ($p < .05$) (see Figure 1). No main experimental Group effect was noted.

Insert Figure 1 about here

Cumulated time delay before reaching the criterion

Group comparisons on the cumulated time delays before reaching the criterion did not reveal a significant interaction between experimental groups and maze types (see Figure 2). Nonetheless, a significant Maze effect showed that the rats took significantly more time before reaching the criterion in the WM(alt) compared to the WM(allo) task [$F(1, 78) = 7.77; p < .007$]. No main experimental Group effect was revealed. Greater delay to reach the criterion in PSD rats compared to Control and Homecage rats did not reach statistical significance.

Insert Figure 2 about here

Time delay and number of quadrant entries across successive trials

For the WM(allo) task, there were no significant differences between groups for either the number of quadrants entered (see Figure 3) or delay to reach the platform (see Figure 4). There was no significant experimental Group effect either. However, a significant Trial effect was revealed as the rats

improved over the 6 trials for both number of quadrants entered [$F(5, 165) = 5.37$; $p < .0001$] and time to reach the platform [$F(5, 165) = 6.74$; $p < .00001$], regardless of the experimental condition.

Insert Figures 3 and 4 about here

In the WM(alt) configuration, results did not reveal a significant difference between groups for both number of quadrants entered (see Figure 5) or the delay to reach the platform (see Figure 6). A significant Group effect was revealed as PSD rats exhibited a poorer performance: the number of quadrants entered across trials was greater compared to other treatment groups [$F(2, 45) = 4.2$; $p < .02$]. A significant Trial effect was revealed as all rats improved over trials for both number of quadrants entered [$F(5, 225) = 4.63$; $p < .0005$] and time to reach the platform [$F(5, 225) = 7.19$; $p < .000003$], for all platforms.

Insert Figures 5 and 6 about here

Experiment 2: Sleep recordings

Insert Table 2 and Figure 7 about here

Table 2 shows that the PSD group experienced a reduction of 94% in total mean percentage of PS from baseline values [$t(10)=12.69$; $p<.00001$] (see Figure 7). When broken down by treatment blocks, PS was significantly decreased from baseline throughout the sleep period [1st block: $t(10)=5.5$; $p<.0003$, 2nd block: $t(10)=20.7$; $p<.00001$ and 3rd block: $t(10)=7.2$; $p<.00001$]. The Control group experienced a significant decrease in PS during treatment from baseline which was restricted to the 2nd block [$t(10) = -3.3$; $p<.008$]. Results did not reveal significant changes in PS from baseline for the Homecage group.

PSD and Control rats also spent significantly more time awake overall [$t(10)=-2.7$; $p<.02$ and $t(9)=-4.2$; $p<.002$, respectively] compared to their respective baseline values (see Figure 8). Total increases in wake were of 132% for the PSD group and 64.7% for the Control group. For the PSD group, an increase in wake time was significant for the 1st and almost for the 2nd treatment blocks [1st block: $t(10)=-3.1$; $p<.01$; 2nd block: $t(10)=-2.1$; $p<.06$]. The same pattern was observed for the Control group [1st block: $t(9)=-3.3$; $p<.01$; 2nd block: $t(9)=-2.8$; $p<.02$]. No significant difference in wakefulness was observed between the baseline and treatment for the Homecage group.

No significant changes were revealed between baseline and treatment for drowsiness, SWS-1 and SWS-2 in all treatment groups.

Measures of sleep continuity

Table 3 shows that the number of awakenings from SWS (i.e., drowsiness + SWS-1 + SWS-2) was significantly increased in the PSD group compared to the Control and Homecage groups. The number of shifts from SWS

to PS was decreased in the PSD group compared to the Control and Homecage groups. The total number of shifts was not different between groups. The number of PS periods was decreased in PSD rats, but no difference was found on PS efficiency.

Insert Table 3 about here

Discussion

This study differs from most other animal studies investigating the association between PS and memory. First, we deprived rats of PS prior to training in order to examine the preparatory nature of this sleep stage on learning. Second, most studies which used PS deprivation before training used longer PS deprivation periods, which varied from 24 hours up to 120 hours (Smith, 1985; Bueno et al., 1994). Some studies support the hypothesis that the more severe the PSD, the greater the impairments (Fishbein, 1970; Stern, 1971). Our results showed that a short-term PS deprivation prior to a learning session was sufficient to impact on a spatial learning task. More specifically, the results showed that PSD rats had significantly more difficulty learning the WM(alt) task compared to the Control and Homecage groups, making more quadrant entries before reaching the criterion, while no difference between groups were found in the time delay before reaching the criteria. This result was

not observed in the WM(allo) task. This result implies that the PSD rats had more difficulty in establishing an effective strategy in order to find the platform in the WM(alt) as they travelled through more quadrants in the same time frame. This also suggests that the delayed alternation task, which requires working memory (Granon et al, 1994; van Haaren et al., 1985), is a task which is more sensitive to pre-training PSD and hence, more difficult to learn for the PSD rats than the standard version of the MW(allo), which is described as a reference memory task (Morris et al, 1982; Smith et al., 1998).

Alteration of motor activity as a possible confounding behavioral effect of PSD by the platform method is a possibility. This issue was investigated and refuted in a 24-hour PSD study by Smith & Gisquet-Verrier (1996). Our results support this previous study as PSD rats did not reveal alterations in motor activity: although PSD rats made more quadrant entries in the WM(alt) configuration, experimental groups did not differ in the number of quadrant entries in the WM(allo) configuration. Moreover, delay to reach the platform over successive trials was not different in both tests, which further confirmed the specificity of our findings. Thus, we can conclude that all rats displayed the same effort to find the platform across trials.

Using a radial arm maze, Smith et al. (1998) suggested that brief post-training PSD impaired the long term recall of spatial reference memory, but not spatial working memory. Our research protocol differed as we measured the effects of PSD prior to encoding information based on reference and working memory tasks. Thus, it appears that the encoding of a reference memory task is not affected by pre-training PSD, unlike it's recall. However, the opposite pattern

is revealed in the spatial working memory task as pre-training PSD impacted the encoding as opposed to the recall stage. Hence, it appears that there may be different memory hierarchies in task sensitivity to pre-training and post-training PSD.

Few studies have reported EEG changes in the sleep architecture of rats undergoing PS deprivation by the small platform method (Smith & Gisquet-Verrier, 1996; Landis, 1996; Mendelson, 1974). In the present study, a platform surface : body ratio of 1:10 induced significant changes in vigilance states compared to baseline values for both PSD and Control groups, whereas the Homecage group did not reveal any changes. During treatment, PSD rats had a total reduction of 94% of PS, which lasted throughout the whole treatment period. These important decreases in PS are comparable in magnitude to those obtained previously with the 24-hour PSD by the platform and the disk-over-water methods (Smith & Gisquet-Verrier, 1996; Rechtschaffen et al., 1999). PS was replaced by a 132% increase in waking compared to baseline values, as total amounts of SWS-1 and SWS-2 were not affected. Although the Control group experienced a PS decrease of 51.5% restricted to the second third of the 8-hour PSD period, it was not sufficient to impair working memory. It is possible to rule out that the increase in wakefulness may have influenced performance in the PSD rats since both PSD and Control rats sustained significant increases in wake and only the PSD rats showed significant difficulties. These results confirm that the performance deficits observed in the WM(alt) were specifically related to the PSD procedure prior to training. The question of the stressful conditions inherently related to the platform method does not seem to be a confounding

factor in short-term PSD studies. A study by Coll-Andreu et al. (1989) showed that large platforms can be used as an adequate stress control for small platforms, as measured by changes in body weight and behavioral indices. In addition, it has been reported that both large and small platforms are equally stressful to rats, based on serum corticosterone levels (Porkka-Heiskanen et al., 1995).

In the present study, decreased PS not only implied a loss of that sleep stage but also a loss of the normal sequence of sleep stages. As could be expected, we found that PSD rats had fewer shifts from PS to any other stage, including to SWS, given the fact that PS time and the number of PS periods were significantly decreased. More interestingly, however, is the fact that the number of stage shifts between SWS and Wakefulness was significantly increased only in PSD rats even though Wakefulness was increased in both PSD and Control rats, and despite an equal amount of SWS in the three groups of rats. This means that PSD rats had more but shorter SWS bouts (increased number of shifts to and from Waking, for an equal amount of SWS time). Thus, it seems that PSD interfered with a temporal process that is relevant to the relationship between sleep and learning. Indeed, Ambrosini et al. (1993) have shown that rats who successfully learned a task had fewer but longer SWS to wake episodes. These authors also showed that rats who successfully learned a task had longer PS episodes. Obviously, our results are in accordance with the observations of Ambrosini et al. (1993), as PSD rats had indeed decreased PS time, decreased PS periods, and decreased number of shifts to and from PS. PS efficiency, however, does not seem to be involved. The present results thus

validate a model by which significant interruption of the normal sequence of sleep stages interferes with the relationship between sleep and learning. Such a model would not be restricted to studies involving spontaneous sleep prior to learning but also to studies where sleep homeostasis is challenged, as in the present study.

The present results more specifically suggest that some neural networks involved in learning may be more sensitive to the small platform method than others. Indeed, PSD rats performed more poorly compared to Control and Homecage rats on WM(alt) while all groups performed equally on WM(allo). Lesion studies have shown that the WM(alt) is dependent on the medial frontal cortex (Ethier et al, 2000) while WM(allo), i.e., the standard version of the MWM, has been shown to be a hippocampal task (Morris et al, 1982; Moser et al, 1995). Other studies have shown that frontal tasks appear to be more sensitive to PS deprivation in rats. For example, PSD rats experienced difficulties in problem solving tasks, in developing new coping strategies in response to marked stress and in decision making (Elomaa & Johansson, 1986; Hawkins et al., 1980). We suggest that preacquisition sleep is critical for preparing the frontal cortex to encode information into working memory.

References

- Ambrosini, M.V., Mariucci, L., Colarieti, L., Bruscellini, G., Carobi, C. & Giuditta, A. (1993). The structure of sleep is related to the learning ability of rats. *Eur J Neurosci*, **5**, 269-275.
- Bueno, O. F. A., Lobo, L.L., Oliveira, M. G. M., Gugliano, E. B., Pomarico, A.C. & Tukik, S. (1994). Dissociated paradoxical sleep deprivation effects on inhibitory avoidance and conditioned fear. *Physiol Behav*, **56**, 775-779.
- Coll-Andreu, M., Ayora-Mascarell, L., Trullas-Oliva, R., Morgado-Bernal, I. (1989). Behavioral evaluation of the stress induced by the platform method for short-term paradoxical sleep deprivation in rats. *Br Res Bull*, **22**, 825-28.
- Crick, F. & Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature*, **304**, 111-113.
- Danguir, J. & Nicolaidis, S. (1976). Impairments of learned aversion acquisition following paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav*, **17**, 489-492.
- Elomaa, E. & Johansson, G.G. (1986). Decision- making to initiate voluntary movements in the rat is altered during deprivation of rapid eye movement sleep. *Neurosci Lett*, **63**, 51-55.
- Ethier, K., Beaulieu, I., Le Marec, N., Rompré, P.P. & Godbout, R. (2000). Effects of a medial prefrontal cortex lesion on a PS deprivation-sensitive version of the Morris Water Maze in the rat. *Sleep*, **23**, (Suppl. 2): A76.

- Fishbein, W. (1970). Interference with conversion of memory from short term to long term storage by partial sleep deprivation. *Commun Behav Biol*, **5**, 171-175.
- Giuditta, A., Ambrosini, M.V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G.G. & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Beh Br Res*, **69**, 157-166.
- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J.P., & Poucet, B. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behav Neurosci*, **108 (5)**, 883-891.
- Hawkins, J., Phillips, N., Moore, J.D., Gilliland, M.A., Dunbar, S. & Hicks, R.A. (1980). Emotionality and REMS: A rat swimming model. *Physiol Behav*, **25**, 167-171.
- Hennevin, E., Hars, B., Maho, C. & Bloch, V. (1995). Processing of learned information in paradoxical sleep: Relevance for memory. *Behav Brain Res*, **69**, 125-135.
- Hennevin, E., Hars, B. & Bloch, V. (1989). Improvement of learning by mesencephalic reticular stimulation during postlearning paradoxical sleep. *Behav Neural Biol*, **51**, 291-306.
- Jouvet, D., Vimont, P., Delorme, F., Jouvet, M. (1964). Etude de la privation sélective de la phase paradoxal de sommeil chez le rat. *C. R. Séanc. Soc. Biol.*, **158**, 756-759.
- Landis, C. (1996). Altered sleep patterns with the platform method of REM sleep deprivation in rats. *Sleep Res*, **25**, 469.

- Mendelson, W.B., Guthrie, R.D., Frederick, G., Wyatt, R.J. (1974). The flower pot technique of rapid eye movement (REM) sleep deprivation. *Pharmacol Biochem Behav*, **2**, 553-556.
- Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation is impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-83.
- Moser, M.B., Moser, E.I., Forrest, E., Andersen, P. & Morris, R.G.M. (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, **92**, 9697-9701.
- Porkka-Heiskanen, T., Smith, S.E., Taira, T., Urban, J.H., Levine, J.E., Turek, F.W. & Stenberg, D. (1995). Noradrenergic activity in rat during rapid eye movement sleep deprivation and rebound sleep. *Am J Physiol*, **268**, R1456-1463.
- Rechtschaffen, A., Bergmann, B.M., Gilliland, M.A., & Bauer, K. (1999). Effects of method, duration, and sleep stage on rebounds from sleep deprivation in the rat. *Sleep*, **22** (1), 11-31.
- Smith, C. (1985). Sleep states and learning: A review of the animal literature. *Neurosci and Biobehav Rev*, **9**, 157-168.
- Smith, C. & Weeden, K. (1990). Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psych J of the University of Ottawa*, **15**, 85-90. In Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Br Res*, **69**, 137-145
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Br Res*, **69**, 137-145.

- Smith, C. T., Conway, J.M., Rose, G.M. (1998). Brief paradoxical sleep deprivation impairs reference, but not working, memory in the radial arm maze task. *Neurobio of Learn and Mem*, **69**, 211-217.
- Smith, C., & Gisquet-Verrier, P. (1996). Paradoxical sleep deprivation and sleep recording following training in a brightness discrimination avoidance task in Sprague-Dawley rats: Paradoxical effects. *Neurobio of Learn and Mem*, **66**, 283-294.
- Stern, W.C. (1971). Acquisition impairments following rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Physiol Behav*, **7**, 345-352.
- Van Haaren, F., de Bruin, P.P., Heinsbroek, R.P.W. & van de Poll, N.E. (1985). Delayed spatial response alternation: Effects of delay-interval duration and lesions of the medial prefrontal cortex on response accuracy of male and female Wistar rats. *Behav Br Res*, **18**, 41-49.
- Van Hulzen, Z.J.M. & Coenen, A.M.L. (1982). Effects of paradoxical sleep deprivation two-way avoidance acquisition. *Physiol Behav*, **29**, 581-587.

Table 1. Experimental conditions

	PSD	Control	Homecage
WM(allo)	N = 12	n = 12	n = 12
WM(alt)	N = 16	n = 16	n = 16

n = number of rats; WM(allo) = Allocentric navigation; WM(alt) = Delayed alternation navigation; PSD = Paradoxical sleep deprivation.

Table 2. Percentage of sleep time during baseline and treatment

	PSD		Control		Homecage	
	Baseline (n=6)	Treatment (n=6)	Baseline (n=6)	Treatment (n=5)	Baseline (n=4)	Treatment (n=5)
W_1T	17.3±5.3	49.5±10.2*	25.6±3.8	44.3±5.2*	30.6±5.3	30.3±4
W_2T	13.4±3.1	26.8±6.3**	16.6±3.8	30.2±3.6*	24.5±10.2	13.5±2.4
W_3T	11.3±3.4	21.3±4.8	14.8±3.6	20.5±2.6	16.7±8.9	20.7±4.9
W_T	13.8±3.5	32±6.4*	19 ±1.8	31.3±2.9*	24±1.7	21.2±1.6
Drowsy_T	22.8±2.9	28.9±1.6	19.6± 1.9	18.6±4.3	20.7±3.1	16.6±2.3
SWS-1_T	60±2.9	59.2±3	58.1±3.6	51.9±4	52.3±3.1	57.4±3.7
SWS-2_T	7.2±1.6	10.9±2.1	14.3±3.3	20±5.6	18.9±2.4	15.8±1.7
PS_1T	6.2±1.2	.1±.01*	3.5±1.3	.9±.7	3.3±1.9	1.9±1
PS_2T	10.3±.5	.2±.11*	6.6±.7	3.2±1.5*	7.8±3.3	6.6±1.5
PS_3T	8.7±1.2	.8±.3*	8.6±1.6	6.2±.6	7.5±.5	6.9±.6
PS_T	9.7±.8	0.6±0.2*	7.7±1.3	5±1.2	8.1±2.3	6.6±2.7

n: number of rats; PSD = Paradoxical sleep deprivation; PS: paradoxical sleep; Baseline : 8:00-16:00; Treatment : 8:00-16:00 the following day; W: wake; SWS-1: light slow wave sleep; SWS-2: deep slow wave sleep; _1T: distribution of the amount of a sleep stage during the first block of the total sleep time; _2T: distribution of the amount of a sleep stage during the second block of the total sleep time; _3T: distribution of the amount of a sleep stage during the third block of the total sleep time; _T: total amount of a sleep stage.

* = $p < .05$ *t*-tests versus group baseline ; ** = $p < .06$ *t*-test versus group baseline.

Table 3. Sleep stability as expressed by number of stage shifts during 8 hours of recording during the experimental period. SWS time and PS time are shown as a cross-reference for stage shift intensity.

	PSD	Controls	Homecage
W→SWS (#)	82.7±8.5*	41.2±8.7	49±6.3
SWS→W (#)	80.5±8.1*	39.2±8.7	45.2±6.8
SWS→PS (#)	6.7±1.8*	25.8±5	40.8±8.5
SWS→N (#)	666.7±56	635±64.5	673.6±38.6
SWS time (min.)	313.4±31.4	291.3±25.1	329.5±20.1
PS→N (#)	6.7±1.9*	26.2±5.1	41±8.2
PS time (min.)	2.3±0.8*	19.8±4.4	29.8±4.1
PS periods (#)	5.2±1.2*	15.4±4.9	19.8±2.45
PS efficiency (%)	86.8±5.5	80.9±3.3	82.2±4.7
N→M (#)	757.8±50.1	704.4±72.4	765.2±42

W: wake; SWS: drowsy + SWS-1 + SWS-2; PS: paradoxical sleep; N and M: any stage, including wake; PSD: paradoxical sleep deprivation;
 * = $p < .05$ *t*-tests PSD versus Control and PSD versus Homecage;

Figure 1. Mean number of quadrants entered (\pm s.e.m) to reach the criterion for each group in Experiment 1. WM(allo) = Allocentric navigation; WM(alt) = Delayed alternation navigation; PSD = Paradoxical sleep deprivation. * PSD rats were impaired on WM(alt) relative to Control and Homecage rats ($p < .05$).

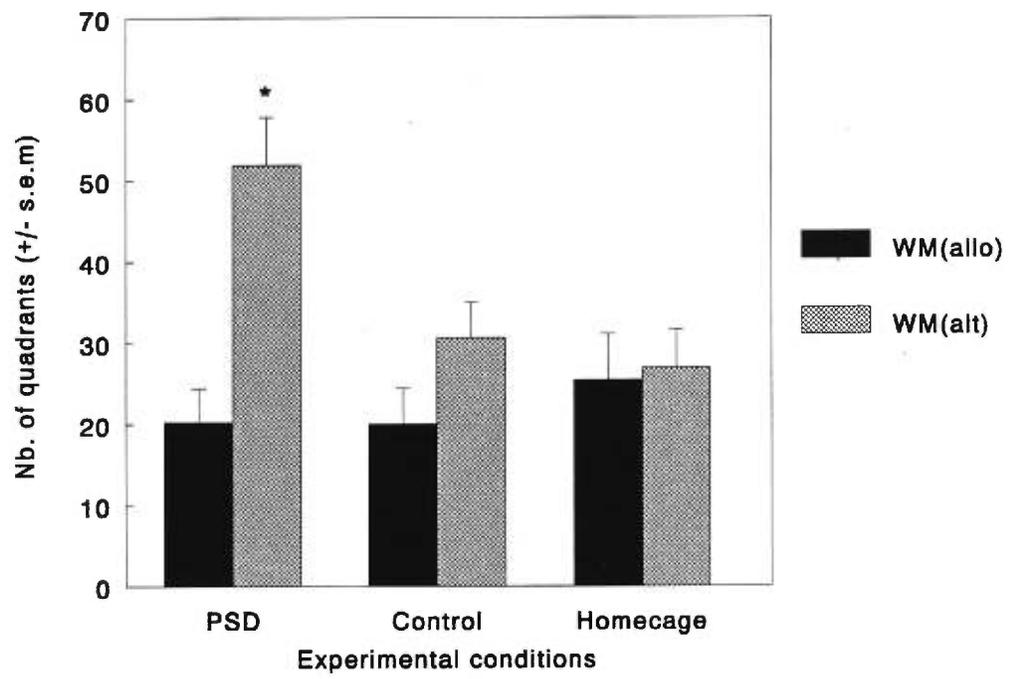


Figure 2. Mean time in seconds (\pm s.e.m) to reach the criterion for each experimental group in Experiment 1. WM(allo) = Allocentric navigation; WM(alt) = Delayed alternation navigation; PSD = Paradoxical sleep deprivation.

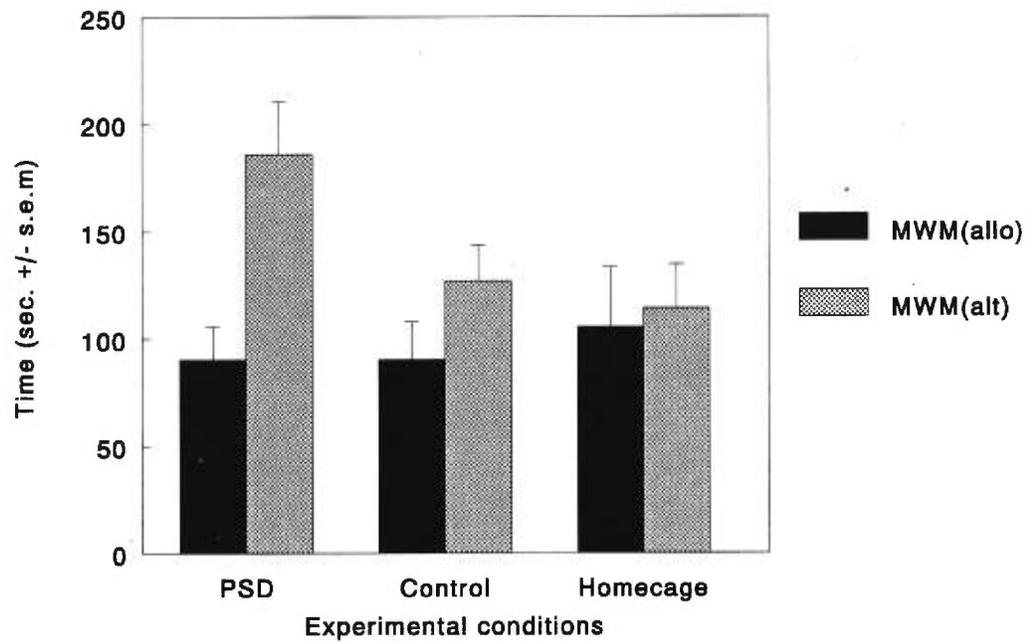


Figure 3. Mean number of quadrants entered on successive trials in the allocentric navigation task for each experimental group in Experiment 1. PSD = Paradoxical sleep deprivation. Error bars were omitted to avoid confusion. Rats improved over successive trials, regardless of experimental conditions.

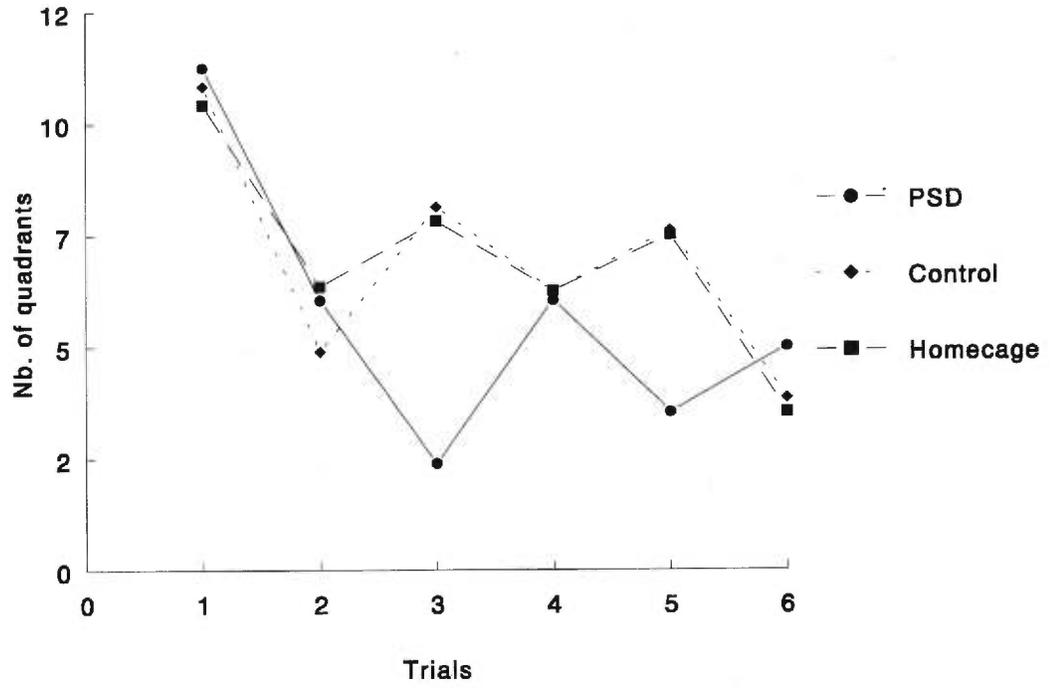


Figure 4. Mean time in seconds for successive trials in the allocentric navigation task for each experimental group in Experiment 1. PSD = Paradoxical sleep deprivation. Error bars were omitted to avoid confusion. Rats improved over successive trials, regardless of experimental conditions.

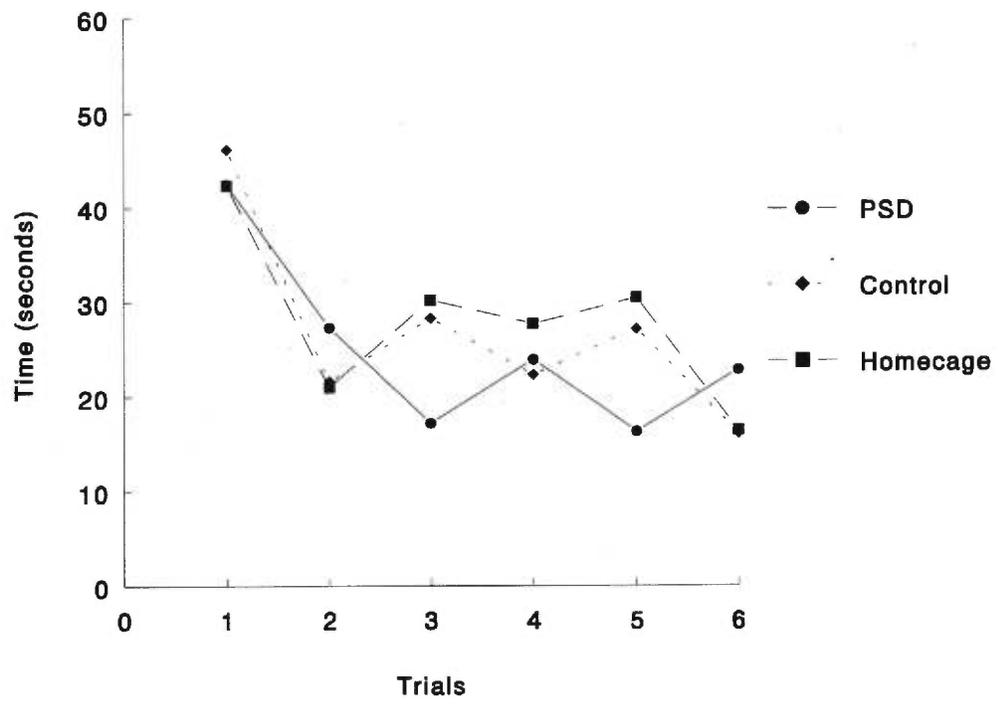


Figure 5. Mean number of quadrants entered on successive trials in the delayed alternation navigation task for each experimental group in Experiment 1. PSD = Paradoxical sleep deprivation. Error bars were omitted to avoid confusion. Rats improved over successive trials, regardless of experimental conditions.

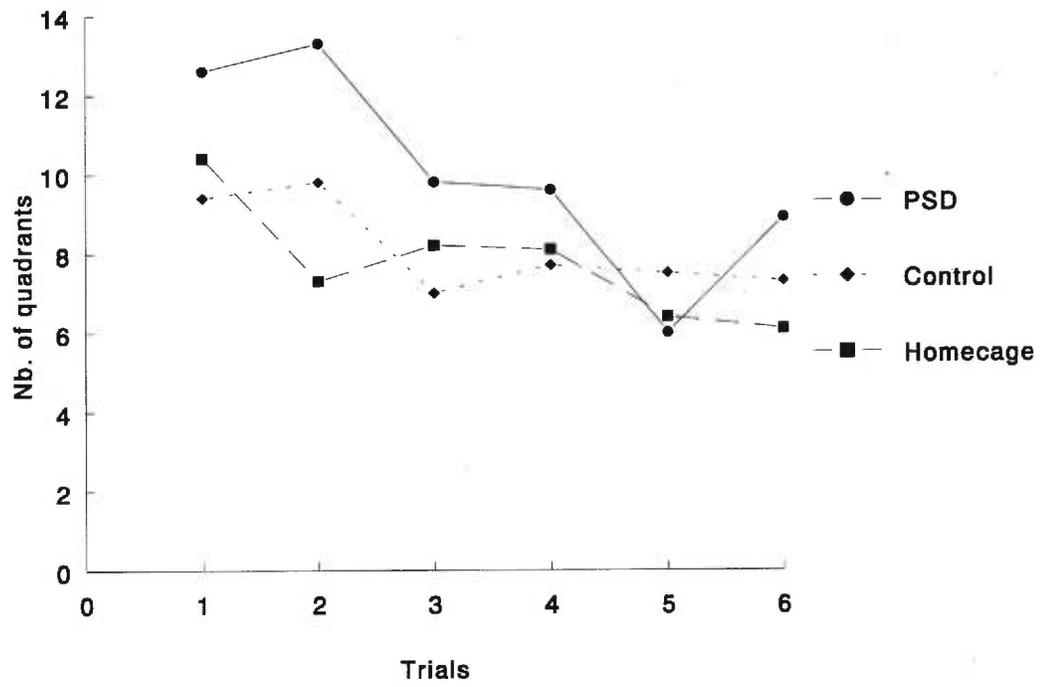


Figure 6. Mean time in seconds for successive trials in the delayed alternation navigation task for each experimental group in Experiment 1. PSD = Paradoxical sleep deprivation. Error bars were omitted to avoid confusion. Rats improved over successive trials, regardless of experimental conditions.

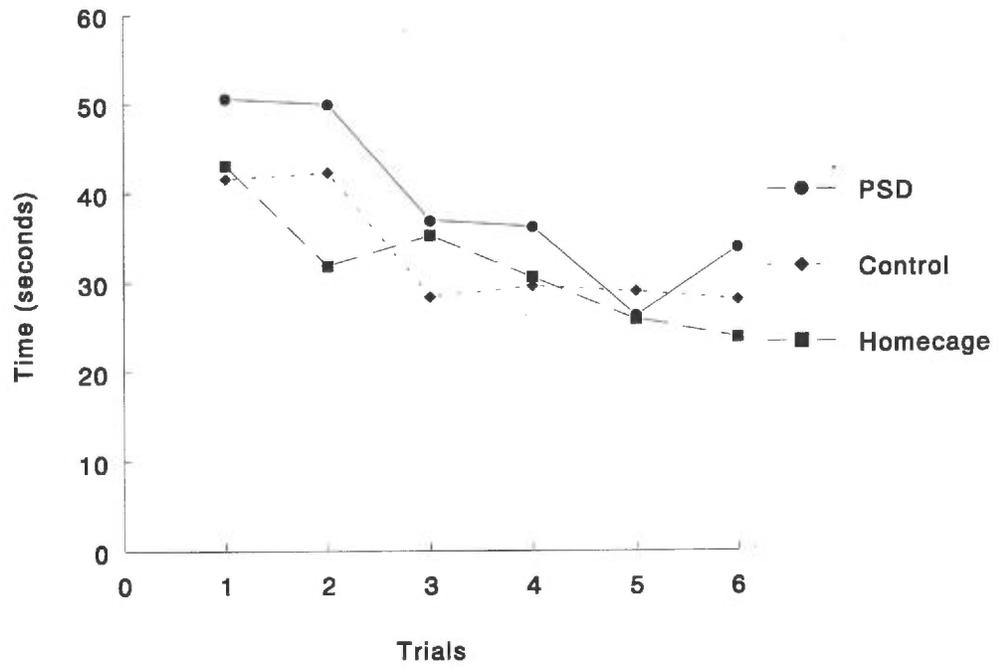


Figure 7. Mean PS duration ($\% \pm \text{s.e.m}$) during baseline and treatment for each group in Experiment 2. A significant difference was found between baseline and treatment for the PSD group. PSD = Paradoxical sleep deprivation. * = $p < .05$.

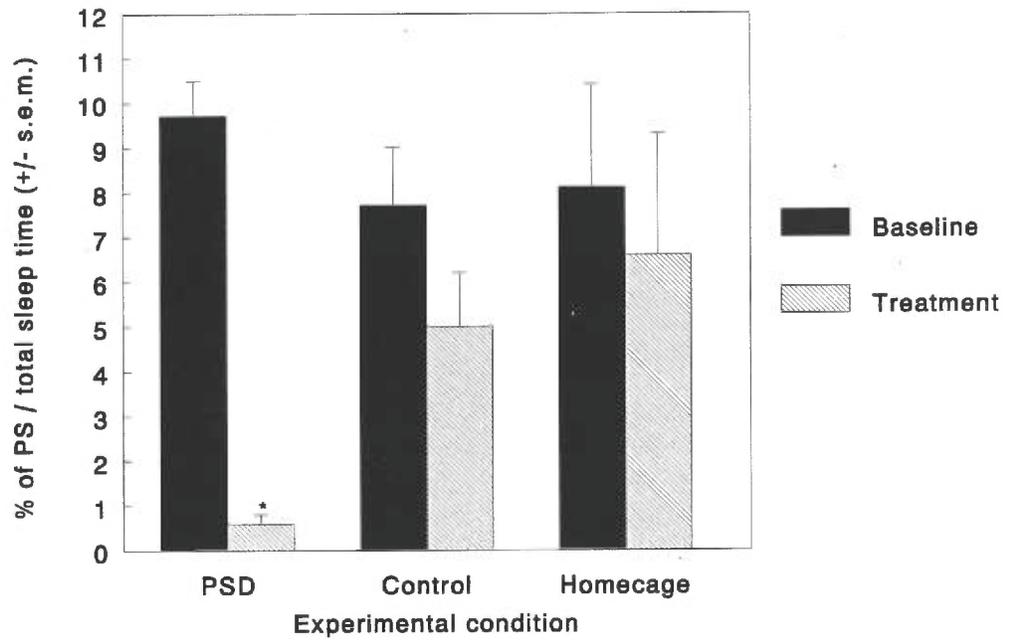
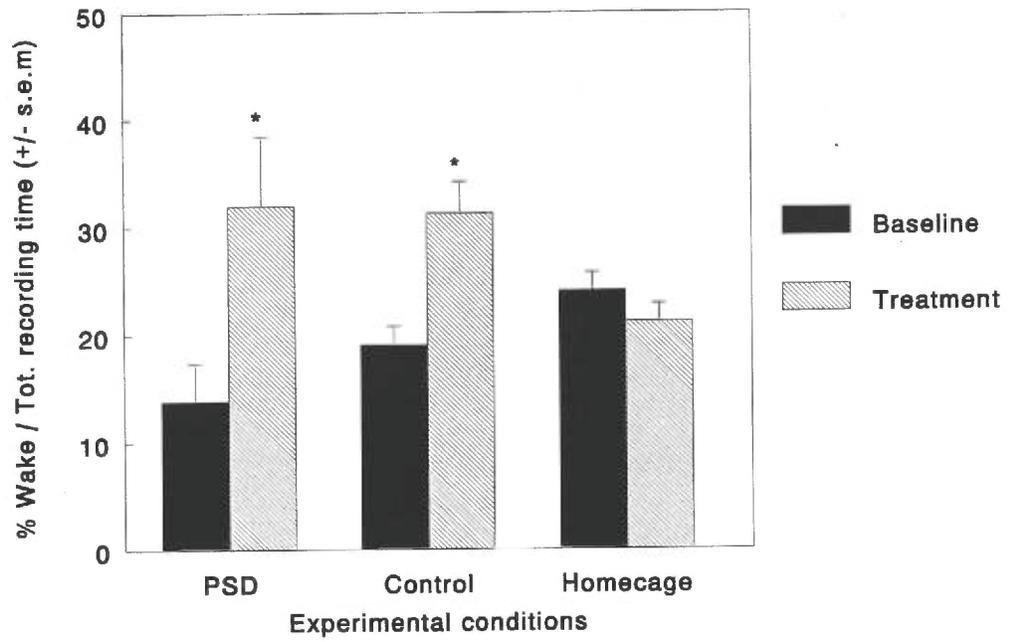


Figure 8. Percentage of wakefulness (\pm s.e.m) for baseline and treatment for each experimental group in Experiment 2. Significant differences were found between the percentage of wake in baseline and treatment for the PSD and Control groups. PSD = Paradoxical sleep deprivation. * = $p < .05$.



Acknowledgements

Supported by the "*Fonds de la recherche en santé du Québec*" and the Natural Science and Engineering Research Council of Canada.

Sleep deprivation and spatial orientation in humans

Isabelle Beaulieu¹, Sylvie Chouinard¹, Constant Rainville³, Roger Godbout^{1,2}

¹Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôp. Louis-H. Lafontaine, Montréal,
Canada

²Dép. psychiatrie, Univ. de Montréal, Canada

³Centre de recherche, Institut de gériatrie de Montréal, Canada

Running head: Sleep deprivation and spatial orientation in humans

Correspondence:

Roger Godbout, Ph.D,
Centre de recherche Fernand-Seguin
Hôpital Louis-Hippolyte-Lafontaine
7331 Hochelaga
Montréal (Québec) Canada H1N 3V2
Tel.: (514) 251-4015, ext. 3541
Fax: (514) 251-2617
Email: Roger. [REDACTED]

TO BE SUBMITTED TO SLEEP

Abstract

The relationship between sleep and various cognitive processes have been explored in the past but very few studies have focused on the effects of sleep deprivation on spatial orientation in humans. In the present study, we analyzed the effects of one night of total sleep deprivation (TSD) on spatial orientation using a human size maze. Subjects had to learn three itineraries of increasing difficulty on the basis of either the number of intersections encountered (4, 6, and 8) or the complexity of the route (i.e., number of turns/number of intersections ratio: 2.8, 3.7, and 3.2, respectively). This was followed by tests of spontaneous and cued-recall of the cognitive map. TSD subjects took significantly more time to complete the 6-intersection maze, they had a slower learning curve compared to Controls and they also made more errors in the 6-intersection maze. Spontaneous and cued recall of the cognitive map was not different between groups. We propose that the 6-intersection maze relied more heavily on working memory, a characteristic that made it more sensitive to short-term TSD.

Keywords:

Total sleep deprivation; spatial orientation; cognitive map; working memory; human-size maze.

Introduction

Many studies have analyzed the link between sleep and various cognitive processes but very few have focussed on spatial orientation, particularly in humans. In order to study the link between sleep and spatial performance, we must first cover some of the basic concepts. Spatial orientation is defined by a subject's ability to represent his/her environment and to situate itself within it (Lynch, 1960; Appleyard, 1970). It involves cognitive modalities such as spatial memory, spatial attention and space perception. The cognitive map refers to the capacity of a subject to reorganize spatial information in order to elaborate cognitive representations of the environment which extend beyond the perceptual field (Tolman, 1948). Cognitive maps also easily adapt to changes in the environment since they do not depend on cues or on the subject's behavior.

Different types of tests have been used to measure spatial orientation. Paper-pencil tasks, such as the Money road map (Money et al., 1965), measure the subject's ability to reproduce a previously drawn maze on paper. This type of task, although easy to administer, reduces the spatial experience to a two-dimensional, subject-centered level, as the subject dominates the entire environment at all times. In addition, it eliminates active exploration of the environment which is of primordial importance in the elaboration of the cognitive map (Tolman, 1948). A second type of task involves a virtual environment (Ruddle et al, 1997; Maguire et al, 1996; Maguire et al, 1998a). Although somewhat more dynamic than the previous method, the sensori-motor experience is limited mainly to the visual system, again greatly restricting the motor dimension during active exploration. Other possible problems such as

limited details, slow moving images and a restrictive visual field also constitute important methodological limitations related to virtual environments (Péruch & Gaunet, 1998; Bliss et al., 1997). A third type of task involves natural environments as another way to evaluate the cognitive map (Passini et al., 1995). Although subjects can explore these large environments, the presence of several visual and auditory cues, distance cues and the presence of individuals in the environment remain uncontrollable and may influence the results. A human-sized maze controls most of these contaminants: it allows for a good control of numerous variables such as environmental cues, it is a novel environment, subjects do not have an aerial view of the entire maze at any time and it calls for the elaboration of a cognitive map. In light of the advantages of this last method in the elaboration of the cognitive map, subjects in the present study were submitted to a human-size maze.

Doré & Mercier (1992) suggested that subjects are able to learn an itinerary because they are able to memorize the information ensuing from a task. The working memory model (Baddeley & Hitch, 1974) is the most commonly used to explain short-term memory in humans. The visuospatial sketchpad is a component of working memory responsible for maintaining information according to a visuospatial code, and is considered critical during spatial learning tasks. Since sleep deprivation is known to interfere with performance on working memory tasks (Drummond et al., 1999; Forest & Godbout, 2000; Pilcher & Huffcutt, 1996), we examined the effects of total sleep deprivation (TSD) on spatial tasks that involved various levels of demands on working memory processes. We expected to observe impaired performance on tasks relying

more on working memory processes in the TSD subjects compared to the normal controls.

Few studies have indeed looked at the possible link between sleep and spatial orientation in humans. A study by Meier-Koll et al. (1999) revealed changes in sleep following spatial learning in a virtual maze. They found increases in Stage 2 sleep spindles following intense sessions suggesting a possible link between light slow wave sleep and the formation of a cognitive map. However, Chouinard et al. (2000) found a negative correlation between sleep spindles and performance in a spatial orientation task in a human-size maze: increased sleep spindles in the last third of the previous night was correlated with increased errors the next morning. To our knowledge, only one study examined the effects of sleep deprivation on spatial orientation in humans. Aubrey et al. (1999) demonstrated that subjects submitted to one night of TSD following a route learning task in a natural environment (library) made more errors than control subjects when asked to recall the same route one week after TSD. In light of the paucity of scientific evidence regarding the effects of TSD on spatial orientation, it seems important to substantiate these preliminary results in a more controlled environment. Therefore, the present study examined the effects of one night of TSD prior to the elaboration and recall of the cognitive map. Passini et al. (1990) have shown that the human-sized maze allows for the evaluation of the elaboration and recall of the cognitive map through a variety of spatial behaviors or spatio-cognitive operations. In the present study, we investigate the effects of one night of TSD on three of these operations : 1)

learning new routes; 2) pointing towards invisible locations and 3) the identification of drawings representing previously learned routes.

Methods

Subjects

A total of 30 subjects were recruited and randomly assigned to one of two groups : the Control (n=20) or the TSD group (n=10). The Control group was composed of 10 men and 10 women aged between 18 and 35 years (mean = 23; s.e.m. = 4.4). The TSD group was composed of 5 men and 5 women aged between 19 and 29 years (mean = 24.6; s.e.m. = 1.2). Subjects were screened for first degree familial history of mental illness and degenerative diseases. The procedure was explained to the subjects and all signed consent forms. Subjects were paid to participate in this study.

Design

All subjects were screened for sleep disorders through one night of EEG recording prior to further investigations. The week preceding the experiment, subjects were asked to keep a regular sleep-wake schedule and complete a sleep-wake diary. Subjects were informed not to ingest caffeine (i.e. coffee, chocolate, colas, etc.) and to avoid taking naps from the morning preceding the start of the experiment. The night before testing, subjects were required to arrive at the sleep laboratory at 20:00 for electrode hook-up. Bedtime for the Control group was at 23:00. TSD subjects remained in the laboratory overnight and were under constant care of a research assistant. Subjects were allowed to play

games and watch television, they could eat low-sugar foods and drink non-caffeinated beverages *ad lib*. TSD subjects completed an hourly sleepiness Visual Analog Scale (VAS) and their EEG was recorded hourly (5 minutes eyes open, 5 minutes eyes closed), starting at 23:00 and ending at 6:00 inclusively. VAS and EEG results will not be reported here.

At 7:00 the next morning the Control subjects were awakened and the electrodes removed. They were allowed to take a shower and a light caffeine-free breakfast was offered. Subjects were then taken to the maze facility and tested individually starting at 9:00. Testing sessions lasted approximately 20 to 30 minutes.

Apparatus

All subjects were submitted to three versions of a human-size maze (Figure 1. A, B and C). The maze perimeter was 8 m x 12 m. The walls were 2.5 m high and the corridors were 1 m wide. The walls were made of movable panels in order to rapidly change the itineraries, as needed. All walls and ceiling were white and no visual or auditory clues were available. The subjects did not have an aerial view of the entire maze at any time. Three different itineraries were designed: 4, 6 and 8 intersections (Figures 1. A, B and C). An intersection was defined as a place where the subject had more than one possible choice of directions at one time. In addition to the number of intersections proper, it has been proposed that itineraries may also differ on the basis of a complexity index, calculated by dividing the number of turns in a route by the number of intersections encountered (Chouinard et al., 1999). In the present study, the

complexity index of the 4, 6 and 8 intersections itineraries were 2.8, 3.7, and 2.9, respectively.

Insert Figures 1. A, B and C about here

Procedure

1. Route learning :

The following procedure was followed for each of the three itineraries. The experimenter first guided the subject through the maze, showing the correct itinerary. The subject was then brought back to the starting point and was asked to correctly walk the route alone on five consecutive trials as fast as possible without making any errors. An error was recorded whenever the subject turned in the wrong direction at an intersection (i.e. both feet crossed an imaginary line which marked the threshold of a wrong corridor). The experimenter would then inform the subject an error had been made and then guided him/her towards the right direction. Between consecutive trials, the subject was brought back from the end to the start point using an alternate route. On each trial, the experimenter recorded the time taken to complete the itinerary as well as the number of errors. These variables were considered as measures of the construction of the cognitive map.

2. Pointing toward the starting point :

At the end of the fifth trial of each version of the maze, as the subject was standing at the end of the itinerary, he/she was asked to point as precisely as possible, with arm out stretched, toward the direction of the starting point of the itinerary. The experimenter, standing behind the subject, recorded the difference in degrees between the arm of the subject and the starting point of the route. This constituted a measure of spontaneous, non-cued recall of the cognitive map.

3. Drawing identification task :

Following the pointing task, the subject was guided to the maze entrance. He/She was then presented with five pages representing different drawings of an itinerary, one of which was identical to what he/she had just walked through five consecutive times (see Figure 1. D); the subject had to identify the correct route. Erroneous drawings represented systematic transformations which were characterized by 1) metric changes (distances), 2) projective changes (left / right) and 3) simplification. The order of presentation of these drawings was randomly assigned but remained constant between subjects. This task constituted a measure of cued recall of the cognitive map.

Insert Figure 1. D about here

Statistical Analysis

Statistical analyses in the itinerary learning task were based on the time taken to complete the itinerary as well as the number of errors on all five trials. First, we compared groups on all itineraries using a 2X3 (Group X Itinerary) ANOVA with repeated measures on the last factor in order to evaluate if there existed a difference between group performance for the different itineraries. Then, in order to further characterize the results, both treatment groups were compared using a 2X5 (Group X Trial) ANOVA with repeated measures on the last factor to compare the time taken and the number of errors for each of the five trials in each itinerary taken separately. The Tukey HSD (for unequal n) post-hoc tests were computed when the interaction was significant in order to examine performance on each trial.

To control for the length of the three itineraries and further analyze the learning curves, we calculated a learning index for both the time taken (learning Time Index) and number of errors (learning Error Index) (Chouinard, 1999). For each version of the maze, the learning indexes were defined as follows: the time or number of errors obtained in a trial subtracted from that of the preceding trial, divided by that of the preceding trial (i.e. learning Time Index = $(T1-T2)/T1$; learning Error Index = $(E1-E2)/E1$). First, we compared groups on all itineraries using a 2X3 (Group X Itinerary) ANOVA with repeated measures on the last factor in order to evaluate if there existed a difference between group performance for the different itineraries, with regards to learning indexes. To further characterize results, statistical analyses of these learning indexes between groups were done using a 2 X 4 (Group x Trials) factorial plan with

repeated measures on the last factor. Analyses of the learning indexes within groups were done using a 3 X 4 (Itineraries x Trials) factorial design with repeated measures on both factors in order to examine each group's performance between itineraries. Planned comparisons were performed on significant main effects, as we expected the subject's performance to vary depending on the itinerary (Chouinard, 1999). For all between group ANOVAs, we used an alpha level of .05, one-tailed, based on the assumption that TSD subjects should be impaired compared to Control subjects.

In the pointing task, the success criterion was ≤ 15 degrees between the start point and the pointing direction, as previously defined in Passini et al. (1990). In the drawing identification task, success rate was computed by dividing the number of correct answers by the number of wrong answers, multiplied by 100. The Fisher Exact test (two-tailed) was used for these variables.

Statistical analyses on gender were done for all tasks. However, they did not reveal significant results and therefore will not be presented in this paper.

Results

Time taken to complete the itineraries

In the Group X Itinerary ANOVA, results revealed a significant interaction [Rao R(10, 19)=2.1; $p < .004$] as well as significant main effects on Group [Rao R(5, 24)=2.2; $p < .05$] and Itinerary [Rao R(10, 19)=40.6; $p < .00001$].

The Group X Trial ANOVA indicated that there were no difference between the TSD group and the Control group for the 4 and 8-intersection itineraries [F(4, 112)=1.7; $p < .10$ and F(4, 112)= .2; $p < .45$, respectively].

However, a significant Group X Trial interaction was found for the 6-intersection maze [$F(4, 112)=4.5$; $p<.001$]. Post-hoc comparisons revealed that the TSD group took more time to complete the maze for the first trial, compared to the Control group ($p<.05$) (see Figure 2). A significant main effect on Trial was found as subjects in both groups improved in each itinerary over successive trials [$F(4, 112)= 28.4, 60.1$ and 18.7 , respectively; $p<.00001$].

Insert Figure 2 about here

Learning Time Index

In the Group X Itinerary ANOVA, results revealed a significant interaction [$Rao R(8, 21)=2$; $p<.05$] as well as a significant Itinerary main effect [$Rao R(8, 21)=4.2$; $p<.002$].

The Group X Trial ANOVAs for repeated measures did not reveal significant interactions for the 4, 6 and 8-intersection mazes [$F(3, 84)=1.96$; $p<.07$; $F(3, 84)=.32$; $p<.40$ and $F(3, 84)=.44$; $p<.40$, respectively]. A Group main effect was revealed in the 6-intersection maze as the TSD group was overall impaired compared to Controls [$F(1, 28)=8.85$; $p<.003$]. The 4 and 6-intersection mazes revealed a significant Trial main effect as all subjects improved over successive trials [$F(3, 84)=2.85$; $p<.02$ and $F(3, 84)=3.73$; $p<.005$, respectively].

Learning Time Indexes were compared within each experimental group separately for each version of the maze using Itinerary X Trial ANOVAs with repeated measures on the last factor. There was no significant interaction between the Learning Indexes and Itineraries for either groups [Control: $F(6, 114)=2.09$; $p<.06$; TSD: $F(6, 54)=.75$; $p<.62$]. Only the TSD group revealed a significant Itinerary main effect [$F(2,18)=3.98$; $p<.04$]. When this Itinerary main effect was analyzed, the learning Time Indexes for the 6-intersection maze were significantly worse than those of the 4 and 8-intersection mazes, as revealed by planned comparisons ($p<.05$).

Errors in completing the itineraries

The Group X Itinerary ANOVA did not reveal a significant interaction [Rao $R(10, 19)=1.5$; $p<.10$].

Furthermore, the Group X Trial ANOVAs for repeated measures indicated no significant interaction between groups for the 4, 6 and 8-intersection mazes [$F(4, 112)=.20$; $p<.90$, $F(4, 112)=1.52$; $p<.20$ and $F(4, 112)= 1.5$; $p<.20$, respectively] (see Figure 3). However, for each itinerary, a significant Trial main effect was revealed as subjects improved over successive trials [$F(4, 112)= 8.3$, 17.9 and 11.5; $p<.00001$, respectively].

Insert Figure 3 about here

Learning Error Index

The Group X Itinerary ANOVA did not reveal a significant interaction [Rao $R(8, 21)=1.4$; $p<.10$].

Furthermore, the Group X Trial ANOVAs for repeated measures did not reveal significant interactions for the 4, 6, and 8-intersection mazes [$F(3, 84)=.18$; $p<.91$; $F(3, 84)=1.89$; $p<.14$ and $F(3, 84)=.19$; $p<.90$, respectively]. A Trial main effect was revealed for the 4 and 6-intersection maze as subjects improved over trials [$F(3, 84)=3.13$; $p<.03$ and $F(3, 84)=4.62$; $p<.005$, respectively].

As for results within groups using Itinerary X Trial ANOVAs for repeated measures, neither the Control nor TSD groups showed a significant interaction for the Error Index [$F(6, 114)=1.55$; $p<.17$ and $F(6, 54)=1.91$; $p<.1$, respectively]. The TSD group had a significant Itinerary main effect [$F(2, 18)=3.98$; $p<.04$] and planned comparisons revealed that subjects in the 6-intersection maze made more errors than in the 8-intersection maze ($p<.05$) (see Figure 4). The same tendency remained for more errors in the 6-intersection versus the 4-intersection maze but did not reach significance.

Insert Figure 4 about here

Pointing towards the starting point

The Fisher Exact Test did not reveal significant differences between groups on the number of successes and failures for each itinerary.

Drawing identification

The Fisher Exact Test did not reveal significant differences between groups on the number of successes and failures for each itinerary (see Figure 5).

Insert Figure 5 about here

Discussion

This study shows that TSD induces deficits in spatial orientation. On the more complex (6-intersection) maze, TSD subjects took significantly more time to complete the first trial and had an overall poorer learning time index compared to the Control group. Within the TSD group, learning time index performance in the 6-intersection maze was impaired compared to the 4 and 8-intersection mazes while control subjects did not show such a selective itinerary effect. In addition, TSD subjects made more errors in the 6-intersection maze. Thus, it appears that learning the 6-intersection maze was more sensitive to TSD than the two other itineraries.

These results show that the absolute number of intersections or decision making points in a human-size maze is not the sole variable determining

performance of TSD subjects and that the complexity of the itineraries plays a significant role. As a matter of fact, the 6-intersection itinerary used here was also more circular (both start and end points are close by) than the other two itineraries so that subjects ended up at a 180 degree angle compared to the start position. A preliminary abstract report of our results did not include such analysis (Beaulieu et al., 1999). This further emphasizes the need to control for as many itinerary characteristics as possible when designing such a task.

The pointing and drawing identification tasks did not reveal differences between the TSD and Control groups, including upon the 6-intersection itinerary. Therefore, it appears that TSD subjects could still have a normal performance in spontaneous and cued-recall of the cognitive map despite difficulties during the construction stage.

Sleep deprivation is known to interfere with performance on a wide variety of cognitive tasks, including working memory tasks (Forest & Godbout, 2000; Pilcher & Huffcutt, 1996). The prefrontal cortex has been identified as a neuroanatomical substrate of working memory, especially when information is manipulated (Frith & Dolan, 1996; Petrides, 1996). More recently, Drummond et al. (1999) used neuroimaging to study the effects of TSD (35 hours) on a working memory task (serial subtraction). They found decreased activity in the prefrontal cortex as well as decreased performance. Left frontal activation was also reported in a study where successful navigation was compared to navigation where the subject 1) had to follow arrows to reach the goal or 2) compared to unsuccessful navigation (no activation of the left frontal cortex) (Maguire et al., 1998b). The authors suggested that the presence of frontal

activation was consistent with the planning and decision making role of the frontal cortex that is found during a spatial orientation task (Shallice, 1982).

The idea that the frontal cortex is particularly vulnerable to short-term sleep deprivation was brought forward by Horne (1988; 1993). In the present study, one night of TSD induced impairments with the more complex spatial task (i.e. 6-intersection itinerary). Although TSD subjects were significantly impaired in the first trial of the 6-intersection maze, the learning curve rapidly recovered from the second trial on so that they were no longer different from controls. These results suggest that TSD subjects experienced difficulties in shifting strategies from the last trial on the simple 4-intersection maze to the first trial of the complex 6-intersection maze; TSD subjects were then successful in rapidly mobilizing additional resources to resolve the more complex spatial task so that performance improved on subsequent trials. This is in accordance with previous results showing that TSD makes working memory more sensitive to interference (Forest & Godbout, 2000).

We propose that the 6-intersection maze relied more heavily on working memory processes than the 4 and 8-intersection mazes. The present results could therefore constitute supplementary evidence of a link between TSD and decreased prefrontal functions. The results in this study also support previous conclusions reached by Aubrey et al. (1999) where sleep deprived subjects exhibited a poorer performance in a cued-recall spatial orientation task. However, our study further reveals that the complexity of the itinerary has to be important enough in order to reveal spatial deficits in a non-cued maze learning task. Since some studies have linked Stage 2 sleep with spatial orientation

(Chouinard et al., 2000; Meier-Koll et al., 1999), further research involving selective short-term sleep deprivation could help specify whether any sleep stages are selectively critical for maze learning in humans.

References

- Appleyard, D. (1970). Styles and methods of structuring a city. *Environ and Behav*, **2**, 100-18.
- Aubrey, JB., Armstrong, B., Arkin, A., Smith, CT., Rose, G. (1999). Total sleep deprivation affects memory for a previously learned route. *Sleep*, **22(1)**, 246.
- Baddeley, A. Hitch, GH. (1974). Working memory. In G. Bowers (Ed.) *Recent advances in learning and motivation*. New York: Academic Press.
- Beaulieu, I., Chouinard, S., Godbout R., Rainville, C. (1999). The effects of one night of total sleep deprivation on a spatial orientation task using a human-size maze. *Sleep*; **22**, 304.
- Bliss, J. P., Tidwell, P. D., & Guest, M. A. (1997). The effectiveness of virtual reality for administering spatial navigation training for firefighters. *Presence*, **6**, 73-86.
- Chouinard, S. (1999). L'élaboration de la carte cognitive: Evaluation d'une nouvelle tâche à l'aide d'un labyrinthe à dimension humaine. Master's Thesis. Université de Montréal.
- Chouinard, S., Rainville, C., Godbout, R. (2000). Sleep EEG spindle activity correlates negatively with spatial orientation performance in a human-size maze. *Sleep*, **23**, in press.
- Doré, F. Y., & Mercier, P. (1992). *Les fondements de l'apprentissage et de la cognition*. Boucherville : Presses Universitaires de Lille.

- Drummond, SPA., Brown, GG., Stricker, JL., Buxton, RB., Wong, EC., Gillin, JC. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *NeuroReport*, **10**, 3745-3748.
- Frith, C., Dolan, R. (1996). *Br Res Cogn Br Res*, **5**, 175-181. In Drummond, SPA., Brown, GG., Stricker, JL., Buxton, RB., Wong, EC., Gillin, JC. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *NeuroReport*, **10**, 3745-3748.
- Horne, JA. (1993). Human sleep loss and behavior implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychia*, **162**, 413-419.
- Horne, JA. (1988). Sleep loss and divergent thinking ability. *Sleep*, **11 (6)**, 528-36.
- Lynch, K. (1960). *The Image of the City*. MIT Press, Cambridge: Massachusetts. In Passini, R., Rainville, C., Marchand, N., Joannette, Y., Lepage, Y. (1997). Les déficits des opérations spatio-cognitives dans la démence de type Alzheimer. *Revue de Neuropsychologie*, **7(3)**, 247-279
- Maguire, EA., Burgess, N., Donnett, JG., Frackowiak, RSJ., Frith, CD., O'Keefe, J (1998b). Knowing where, and getting there: a human navigation network. *Science*, **280**, 921-924.
- Maguire, EA., Frackowiak, RSJ., Frith, CD. (1996). Learning to find your way: A role for the human hippocampus region. *Proc R Soc Lond (Biol)*, **263**, 1745-1750.
- Maguire, EA., Frith, CD, Burgess, N., Donnett, JG., O'Keefe, J. (1998a). Knowing where things are: parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *J Cogn Neurosci*, **10**, 61-76.

- Meier-Koll, A., Bussmann, B., Schmidt, C., Neuschwander, D. (1999). Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Perc Mot Skills*, **88**, 1141-59.
- Money, J., Alexander, D., & Walter, H. T. (1965). *Manual for a standardized Road-map test of direction sense*. Baltimore : John Hopkins University Press.
- Passini, R., Proulx, G., Rainville, C. (1990). The spatio-cognitive abilities of the visually impaired population. *Environ. & Behavior*, **22(1)**, 91-118.
- Passini, R., Rainville, C., Marchand, N., & Joannette, Y. (1995). Wayfinding in dementia of the Alzheimer type : planning abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **17**, 820-832.
- Péruch, P., Gaunet, F. (1998). Virtual environments as a promising tool for investigating human spatial cognition. *Curr Psychol Cogn*, **17**, 881-899.
- Petrides, M (1996). *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **351**, 1455-1461. In Drummond, SPA., Brown, GG., Stricker, JL., Buxton, RB., Wong, EC., Gillin, JC. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *NeuroReport*, **10**, 3745-3748
- Pilcher, JJ., Huffcutt, AI. (1996). Effects of a sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep*, **19**, 318-326.
- Ruddle, RA., Payne, SJ., Jones, DM. (1997). Navigating buildings in « desktop » virtual environments : experimental investigations using extended navigational experience. *J Exp Psychol*, **3**, 143-159.
- Shallice, T. (1982). *Philos Trans R Soc Lond Ser B*, **298**, 199. In Maguire, EA., Burgess, N., Donnett, JG., Frackowiak, RSJ, Frith, CD., O'Keefe, J

(1998). Knowing where and getting there: A human navigation network.

Science, **280**, 921-924.

Tolman, EC., (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psycholo. Rev.*; **55**;

189-208.

Figure 1.A. Representation of the 4-intersection maze. The itinerary started at the S point (start) and finished at the E point (end), as illustrated by a full line. Between consecutive trials, the subject was brought back from E to S via the dotted line.

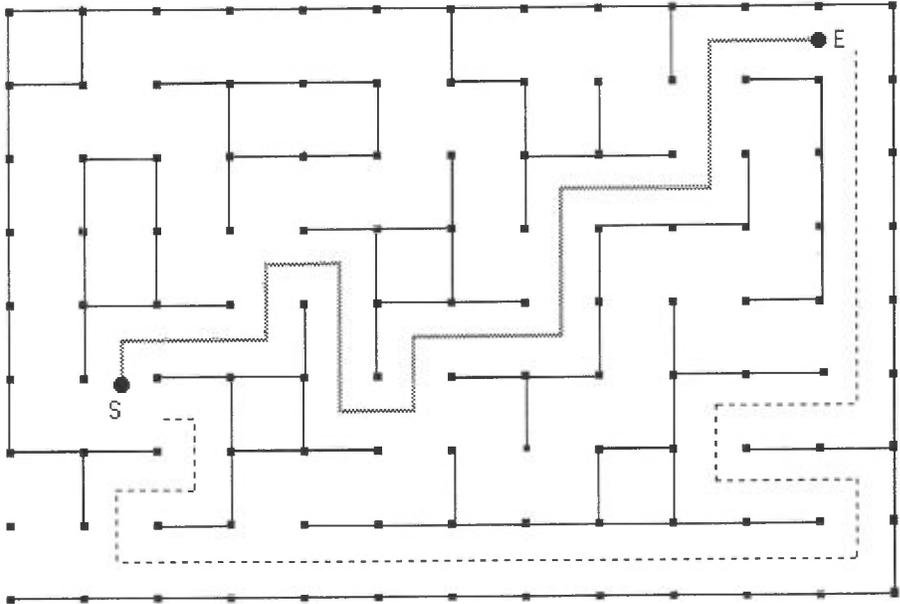


Figure 1.B. Representation of the 6-intersection maze. The itinerary started at the S point (start) and finished at the E point (end), as illustrated by a full line. Between consecutive trials, the subject was brought back from E to S via the dotted line.

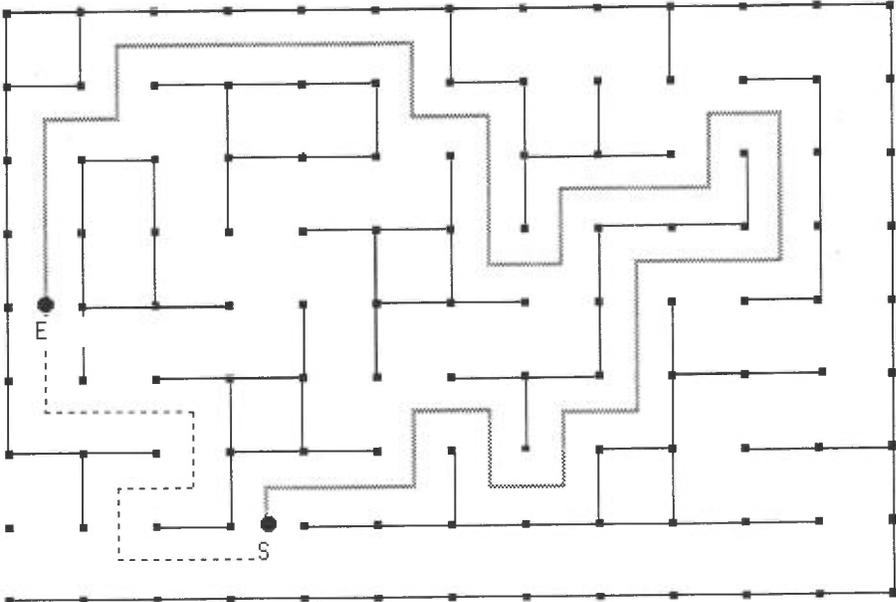


Figure 1.C. Representation of the 8-intersection maze. The itinerary started at the S point (start) and finished at the E point (end), as illustrated by a full line. Between consecutive trials, the subject was brought back from E to S via the dotted line.

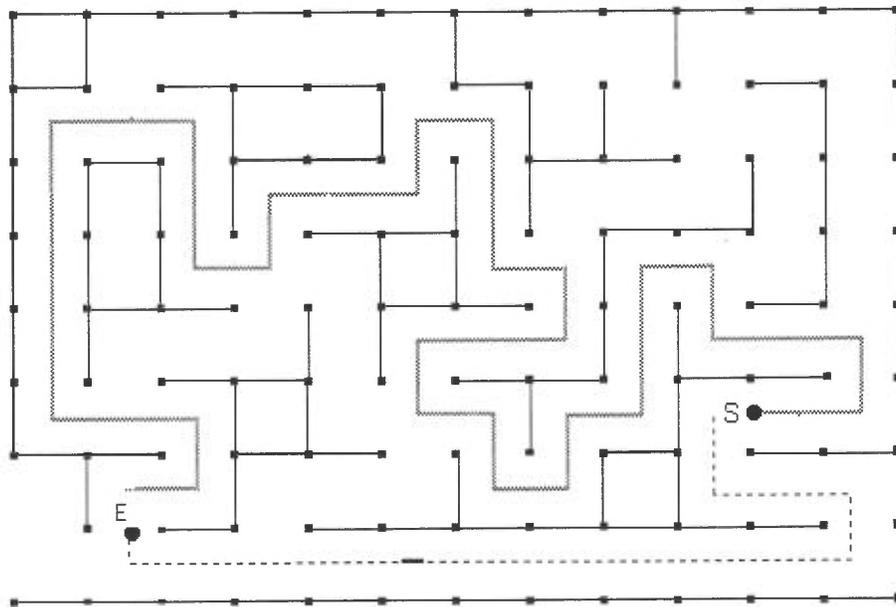
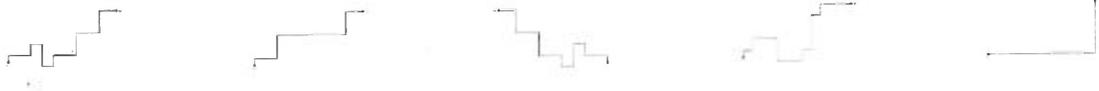


Figure 1.D. Possible drawing choices in the drawing identification task for all three mazes (4, 6 and 8 intersections). For each maze respectively, correct answers = 1, 4 and 2; metric changes = 4, 5 and 5; simplification = 5, 3 and 3; central simplification = 2, 1 and 1; total inversion = 3, 2 and 4.

4-intersection maze



6-intersection maze



8-intersection maze



Figure 2. Time taken to complete each itinerary for each experimental group. A significant difference was found between groups for the first trial in the 6-intersection maze. TSD = Total sleep deprivation. 4 = 4-intersection maze; 6 = 6-intersection maze; 8 = 8-intersection maze. Errors bars were omitted to avoid confusion. * = $p < .05$.

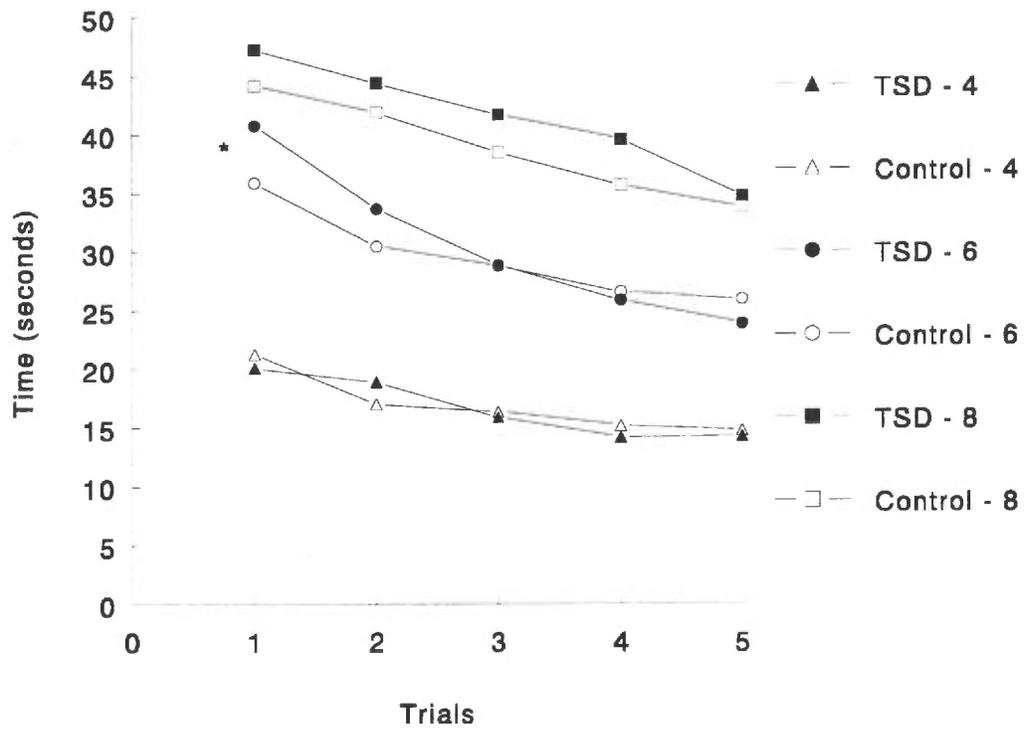


Figure 3. Mean number of errors in completing each itinerary for each experimental group. TSD = Total sleep deprivation. 4 = 4-intersection maze; 6 = 6-intersection maze; 8 = 8-intersection maze. Errors bars were omitted to avoid confusion.

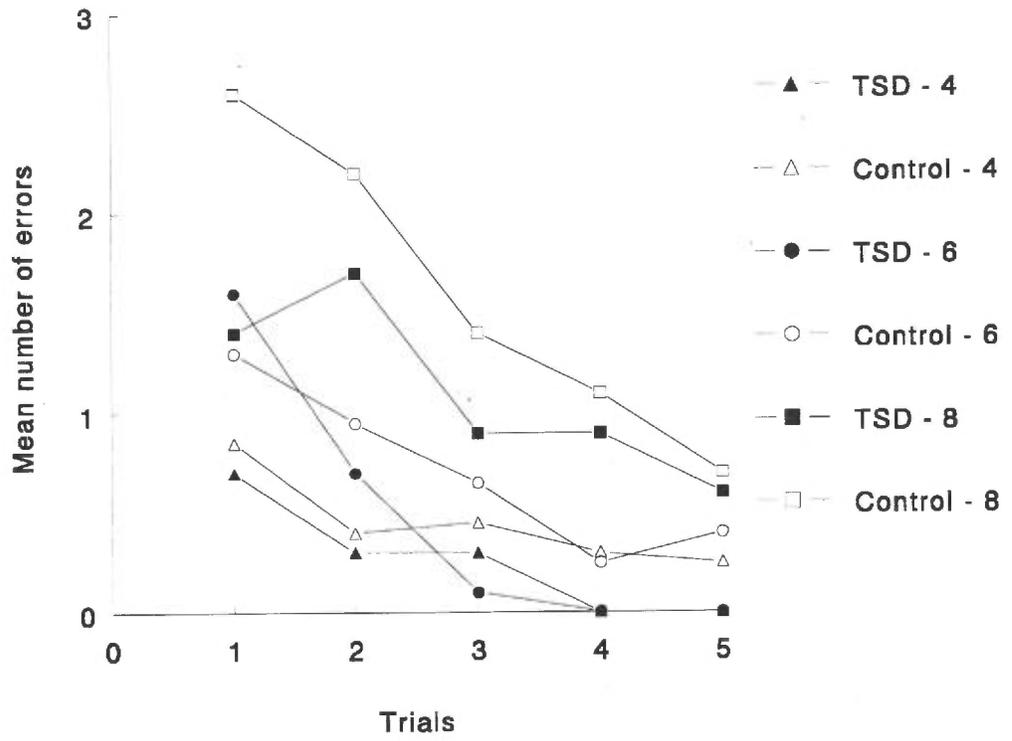


Figure 4. Mean learning Error Index. A significant difference was found for the TSD group between the 6 and 8-intersection mazes. TSD = Total sleep deprivation. 4 = 4-intersection maze; 6 = 6-intersection maze; 8 = 8-intersection maze. * = $p < .05$.

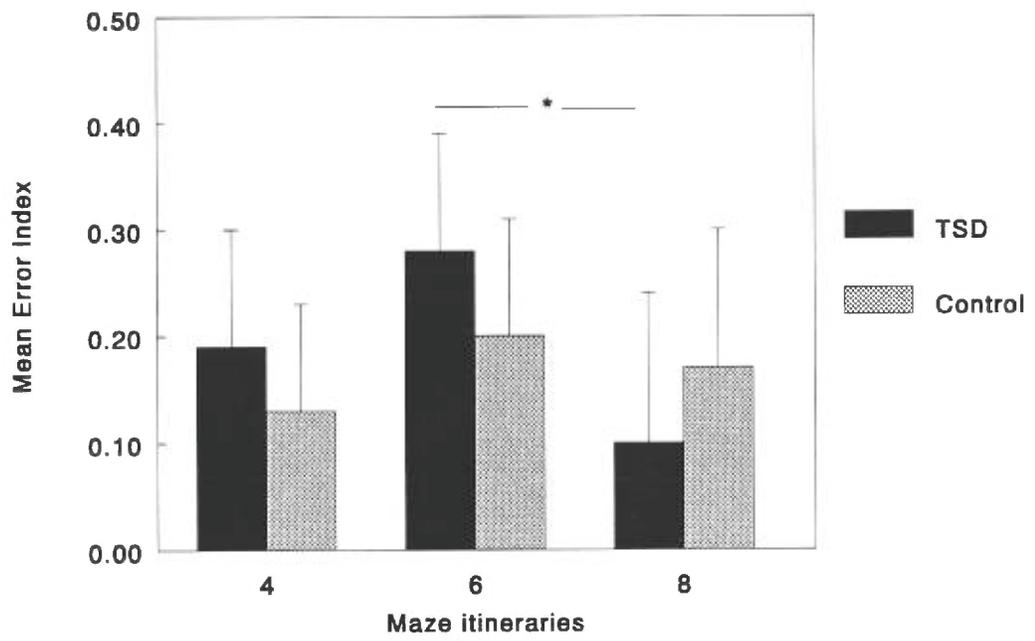
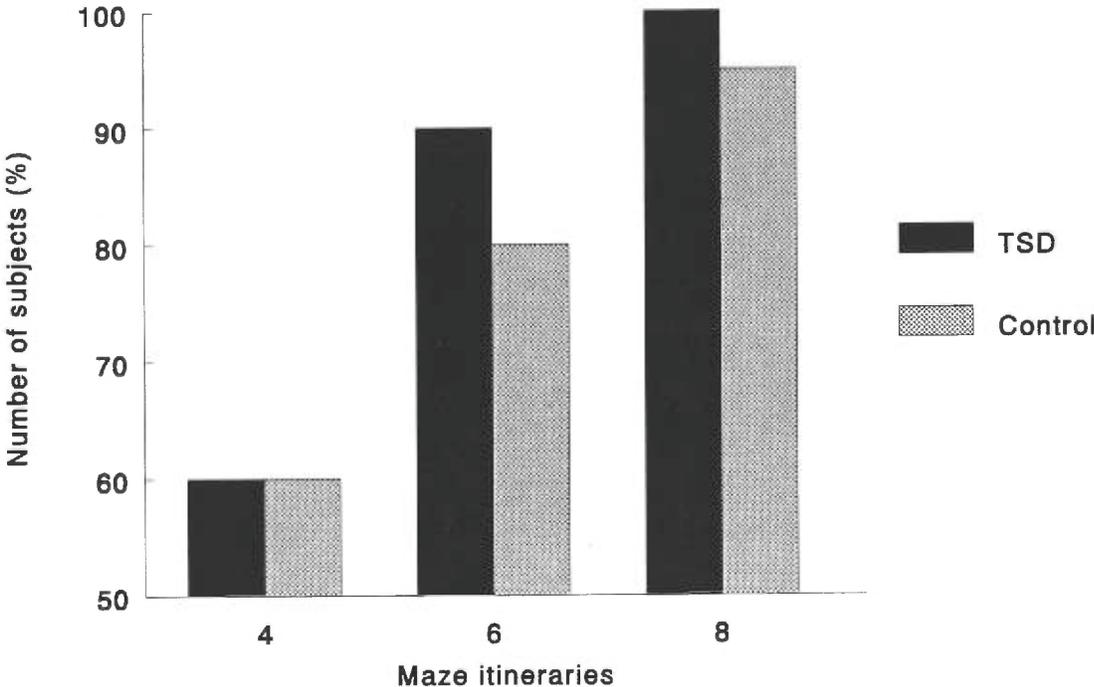


Figure 5. Percent number of subjects who identified the correct drawing representing each itinerary. TSD = Total sleep deprivation. 4 = 4-intersection maze; 6 = 6-intersection maze; 8 = 8-intersection maze.



Acknowledgements

Supported by the "*Fonds de la recherche en santé du Québec*" and the Natural Science and Engineering Research Council of Canada

Discussion

11. Récapitulation

Ces recherches se sont penchées sur les effets de la privation sélective ou totale de sommeil sur l'orientation spatiale chez le rat et chez l'humain, respectivement. La première étude s'est intéressée 1) aux conséquences d'une brève privation de SP précédant l'apprentissage chez le rat et 2) à la démonstration de l'efficacité de la méthode de la plate-forme à induire une privation de SP. Après la période de privation de SP, les rats ont été soumis à deux types de tâches dont la réussite dépend de l'intégrité de structures corticales différentes, soient les hippocampes et le cortex frontal (Ethier et al., 1999; Morris et al., 1982; Moser et al., 1995). Des enregistrements de sommeil ont permis de quantifier les changements au niveau des stades de vigilance durant la période de privation de SP.

La deuxième étude rapporte les effets d'une nuit de privation de sommeil totale sur l'élaboration, l'évaluation spontanée et la reconnaissance indicée de la carte cognitive chez l'humain, à l'aide d'un labyrinthe de dimension humaine.

11.1 Les effets d'une brève période de privation de SP précédant l'apprentissage chez le rat

La majorité des études portant sur les effets d'une privation de SP sur la mémorisation d'une tâche utilise une longue période de privation (> 24 heures) suivant l'apprentissage d'une tâche (Smith, 1985; Smith, 1995). Dans notre étude, nous avons démontré qu'une brève privation de SP (4 et 8 heures) précédant l'apprentissage était suffisante pour causer des déficits au niveau de

l'encodage d'une tâche. Plus précisément, des déficits ont été observés chez les rats privés de SP seulement dans la tâche mettant à contribution le cortex pré-frontal (alternance différée dans le labyrinthe aquatique) et non celle mettant à contribution les hippocampes (version standard du labyrinthe aquatique de Morris). Il semble que la tâche d'alternance différée, qui relève de la mémoire de travail, soit plus sensible à une privation pré-apprentissage de SP et donc plus difficile à apprendre que la version standard du labyrinthe aquatique de Morris, laquelle relève plutôt de la mémoire de référence. Du même coup, les résultats obtenus ont permis de déduire que l'encodage d'informations relevant de la mémoire de référence n'est pas affectée par une privation de SP pré-apprentissage, contrairement à son rappel (Smith et al., 1998). Ceci est également vrai en ce qui concerne la mémoire de travail : l'encodage d'informations en mémoire de travail est sensible à une privation de SP pré-apprentissage, contrairement à son rappel (Smith et al., 1998).

Les enregistrements de sommeil ont permis de mesurer l'efficacité de la méthode de la plate-forme sur les niveaux de SP. Tel qu'anticipé, les rats soumis à la petite plate-forme ont eu des réductions importantes de SP comparativement au groupe contrôle (grande plate-forme) et au groupe témoin (cage habituelle). Cette diminution de SP a été remplacée principalement par une nette augmentation de l'éveil. Le sommeil du groupe contrôle a aussi subi des changements: le sommeil a été diminué, quoique significativement moins que le groupe expérimental, et l'éveil a été augmenté de façon égale au groupe expérimental. Ces changements chez le groupe contrôle n'ont pas été suffisamment importants pour causer des déficits au niveau de la performance.

Ces résultats nous permettent de conclure que les déficits observés dans la tâche d'alternance différée étaient reliés à la procédure de privation de SP.

11.2 Les effets chez l'humain d'une nuit de PST sur l'orientation spatiale telle que mesurée à l'aide de tâches mesurant la construction et le rappel de la carte cognitive

Des sujets ayant subi une nuit de PST ont été comparés à des sujets contrôles lors de l'apprentissage et le rappel de trois parcours différents (4, 6 et 8 intersections) dans un labyrinthe à dimension humaine. Les sujets PST ont pris plus de temps afin de compléter l'itinéraire à 6 intersections et ont démontré une courbe d'apprentissage moins prononcée comparativement au groupe contrôle. Chez le groupe PST, les sujets ont démontré plus de difficultés dans l'itinéraire à 6 intersections comparativement aux itinéraires à 4 et 8 intersections. De plus, le groupe PST a fait plus d'erreurs dans l'itinéraire à 6 intersections. Il semble donc que l'itinéraire à 6 intersections, qui comporte un niveau de complexité plus élevé, soit un outil sensible à la privation de sommeil entre les groupes expérimentaux et entre les itinéraires pour un même groupe. De plus, ces résultats indiquent que ce n'est pas le nombre d'intersections mais plutôt le niveau de complexité d'un itinéraire qui soit l'élément sensible à une PST.

Après l'étape de construction des trois différentes cartes cognitives, les sujets ont été soumis à deux tâches visant à mesurer le rappel spontané et le rappel indicé de ces cartes cognitives. Les résultats démontrent qu'il n'existe pas de différence entre les groupes expérimentaux pour ces deux types de

tâches. Il semble donc que bien que la construction de la carte cognitive n'ait pas été optimale dans le labyrinthe à 6 intersections comparativement aux deux autres itinéraires, les sujets ont été aussi efficaces dans le rappel et la reconnaissance de cette carte cognitive.

12. Liens entre la privation de sommeil et le cortex frontal

12.1 Chez le rat

Kolb et al. (1994) indiquent que des rats ayant des lésions du cortex pré-frontal médian éprouvent des difficultés à maintenir de l'information activement en mémoire (*on-line*), tel qu'effectué par la mémoire de travail. Ils ajoutent que les tâches où l'on retrouve des délais de réponses ou d'exécution (ex : alternance différée) sont particulièrement difficiles pour ces rats puisqu'elles dépendent de la réactivation d'informations en mémoire de travail. Néanmoins, le cortex pré-frontal n'est pas critique lors de tâches impliquant la mémoire de référence (Ethier et al., 2000; Granon et al., 1994). De plus, d'autres études chez le rats ont démontré que les rats privés de SP éprouvaient plus de difficultés dans des tâches nécessitant un traitement cognitif plus complexe et donc possiblement frontales (Elomaa & Johansson, 1986; Hawkins et al., 1980). Notre étude appuie cette possibilité puisque les rats privés de SP ont démontré plus de difficultés lors de l'apprentissage de la tâche d'alternance différée, qui est à prime abord une tâche plus complexe que la tâche de la plateforme submergée (version standard du labyrinthe aquatique de Morris) qui fait plutôt appel à des comportements instinctifs chez le rongeur. De plus, il est possible d'avancer que la tâche d'alternance différée, qui est une tâche frontale (Ethier et

al., 2000), fasse appel à la mémoire de travail et que celle-ci devienne vulnérable suite à une privation de SP. Dans de futures recherches, il pourrait être intéressant de comparer des tâches spatiales faisant appel à la mémoire de travail et à la mémoire de référence qui soient plus équivalentes au niveau de la complexité des comportements à effectuer afin d'examiner si on retrouve les mêmes effets suite à une privation de SP.

12.2 Chez l'humain

Certains des rôles attribués au cortex frontal incluent entre autre la planification, la discrimination, la prise de décision et la flexibilité mentale (Kolb & Wishaw, 1985). Horne (1988; 1993) suggère que les tâches neuropsychologiques mettant à contribution le cortex frontal sont particulièrement sensibles à une privation de sommeil. Une étude de Maguire et al. (1998b) rapporte une activation du lobe frontal gauche lors d'une tâche d'orientation spatiale, mais uniquement lorsque le sujet réussit la tâche. Ces auteurs suggèrent que cette activation pourrait être reliée aux éléments de planification et de prise de décision qui font partie de ces tâches spatiales, lesquelles relèvent des fonctions du cortex frontal (Shallice, 1982). Notre étude ne permet pas d'identifier de façon significative quel type d'erreur les sujets PST ont commis lors de l'exécution des itinéraires. Néanmoins, certaines études suggèrent que les déficits les plus souvent identifiés chez les sujets PST et qui relèvent des fonctions frontales sont, entre autres, la persévération dans des stratégies infructueuses et une plus grande vulnérabilité à l'interférence (Horne, 1988; Blagrove et al., 1991).

12.3 *Le cas particulier de la mémoire de travail chez l'humain*

Certaines études ont démontré que la privation de sommeil induit des déficits dans de nombreuses tâches, incluant les tâches de mémoire de travail qui dépendent en partie du cortex frontal (Pilcher & Huffcutt, 1996; Frith & Dolan, 1996; Petrides, 1996). Par exemple, dans une étude d'imagerie fonctionnelle menée par Drummond et al. (1999), les auteurs ont rapporté une diminution de l'activation au niveau du cortex frontal conjointement à une diminution de la performance dans une tâche de mémoire de travail faisant suite à une PST. Les résultats obtenus dans la présente étude vont dans le même sens. En effet, il est possible de croire que l'apprentissage d'une tâche complexe (i.e. itinéraire à 6 intersections) ait pu surcharger la mémoire de travail qui est alors devenue plus sensible à l'interférence (ex : tâche précédente). De plus, il est possible de croire que les tendances non-significatives observées dans les résultats auraient pu être amplifiées par une augmentation des éléments de complexité. Bien que la mémoire de travail soit plus fragile suite à une PST, certaines études avancent que ce déficit ne peut être causé par la somnolence des sujets puisque le niveau d'éveil, tel que mesuré par les tâches de temps de réaction et d'attention soutenue, ne sont pas différents entre les sujets contrôles et PST (Forest & Godbout, 2000).

Sur la base de données en imagerie cérébrale, Frith & Dolan (1996) proposent que la mémoire de travail est associée à un réseau étendu qui implique à la fois le cortex préfrontal et les régions plus postérieures dont l'activation dépend de la nature de l'information maintenue en mémoire. Le

cortex pariétal est aussi une région corticale impliquée dans les tâches impliquant la mémoire de travail, plus spécifiquement dans le maintien de l'information en mémoire de travail (*on-line*) (Cohen et al. 1997). Le cortex pariétal pourrait possiblement être affecté par une privation de sommeil (Drummond et al., 1999). De plus, les tâches d'orientation spatiale à l'intérieur du labyrinthe possèdent une composante visuo-spatiale importante mettant ainsi probablement à contribution les lobes pariétaux. Il se pourrait donc que la réponse du cerveau (cortex frontal ou autres structures corticales) à une PST soit spécifique à la tâche demandée plutôt que spécifique à une région corticale (Drummond et al., 1999). À partir de cette hypothèse, il est possible de prévoir que certaines personnes qui subissent des privation aiguës ou prolongées de sommeil (ex : médecins, camionneurs, etc.) sont affectées dans certaines des tâches qu'ils doivent effectuer dans le cadre de leur travail. Il devient alors important de discerner quelles fonctions sont sensibles à une PST dans le but d'éviter des situations potentiellement dangereuses, entre autre. Ces exemples montrent comment la recherche expérimentale en neuropsychologie peut amener des applications concrètes dans la vie courante.

13. Apprentissage et consolidation du sommeil

L'objectif d'une privation sélective de sommeil est d'éliminer un stade de sommeil en particulier afin d'observer l'effet spécifique de cette privation sur diverses fonctions somatiques ou cognitives, tout en ayant un impact minimal sur les autres stades de vigilance et sur la durée totale de sommeil (Bonnet, 1994). Par contre, certaines études suggèrent que ces privations sélectives ont

un effet plus global sur le sommeil (Ambrosini et al., 1993, 1995; Giuditta et al., 1995).

Le sommeil est en effet un processus séquentiel où l'ordre d'apparition des stades ainsi que certains paramètres de transition entre les stades sont des éléments critiques dans l'organisation du sommeil. Par exemple, un des facteurs rapportés est le nombre et la durée des périodes de SL qui précèdent un éveil. Ambrosini et al. (1993; 1995) ont montré que les rats qui apprennent avec succès une tâche d'évitement ont 1) moins de périodes de transition SL à éveil que les rats qui n'apprennent pas, 2) des périodes SL à éveil de plus longue durée et 3) des périodes de SP plus longues. Nos résultats supportent ce modèle puisque les rats privés de SP ont plus de périodes de transition SL à éveil et que celles-ci étaient de plus courte durée (i.e. un plus grand nombre de transitions SL de l'éveil et SL à l'éveil pour une même durée de SL). De plus, ces rats ont une plus courte durée de SP de par la manipulation expérimentale auxquels ils ont été soumis. Il semble donc, en effet, qu'une interruption de la séquence normale des stades de vigilance interfère dans l'apprentissage. Les résultats de cette thèse montrent que ce modèle n'est pas limité au sommeil spontané précédant l'apprentissage mais englobe aussi les études où l'homéostasie du sommeil est interrompu.

Giuditta et al. (1995) ont mis de l'avant la notion de l'hypothèse séquentielle selon laquelle le SL et le SP sont à la fois impliqués dans la mémorisation des apprentissages. Plus précisément, cette hypothèse postule que l'information amassée durant l'éveil est traitée durant la période de sommeil suivante, d'abord au cours de SL et ensuite durant le SP. Dans ce modèle

séquentiel, le SL servirait à renforcer les traces mnésiques adaptatives et éliminer les traces mnésiques non-adaptatives. Dans un deuxième temps, le SP servirait à enregistrer les traces mnésiques adaptatives.

À la lumière de cette hypothèse, les rats ayant une période de transition SL à éveil plus longue seraient plus efficaces dans l'élimination de matériel non-adaptatif. Il est donc possible d'imaginer qu'une passation du WM(alt) suite à une période de recouvrement de sommeil révélerait une normalisation de la performance chez les rats privés de SP. Certaines études ont rapporté de tels résultats (Linden et al., 1975; Fishbein, 1970) mais pas d'autres (Miller et al., 1971). Des différences méthodologiques pourraient expliquer ces divergences.

14. Quelques pistes d'exploration pour les recherches futures

14.1 *Vieillesse et orientation spatiale*

Le déclin cognitif inhérent au vieillissement tant chez les humains que les animaux âgés provient, en partie, de la dégénérescence de certaines structures cérébrales. Selon Mittenberg et al. (1989), les hippocampes et les lobes frontaux seraient reliés au déclin de la mémoire et des fonctions exécutives lors du vieillissement, bien que d'autres structures aient aussi été identifiées (ex: thalamus et noyaux de la base) (Haug et al. (1983). Les recherches basées sur les humains et les animaux âgés ont démontré que la performance cognitive lors de diverses tâches suivait un pattern semblable à celui de sujets ayant eu des lésions hippocampiques ou frontales. Par exemple, dans le labyrinthe aquatique de Morris, il existe un déclin mnésique qui est relié à l'âge en ce qui

concerne l'habileté du rat à localiser la plate-forme submergée en utilisant une stratégie allocentrique (Abdulla et al., 1995).

À ce jour, seulement deux études se sont penchées sur l'association entre le sommeil et la performance chez le rat âgé. La première a suggéré que la réaction d'immobilité des rats âgés dans une tâche d'évitement actif pouvait être associée à un sommeil fragmenté (Ambrosini et al., 1997). La deuxième étude a suggéré, entre autre, que la perte de SL et SP était en corrélation positive avec l'allongement du délai nécessaire pour trouver la plate-forme dans le labyrinthe de Morris chez des rats âgés (Markowska et al., 1989). Puisque ces études n'ont pas rapporté de données EEG, il pourrait être intéressant de ré-administrer ces tâches à la lumière d'enregistrements de sommeil chez des rats âgés. De plus, il pourrait être intéressant de comparer les effets d'une privation sélective de sommeil sur l'acquisition et le rappel de tâches spatiales entre des rats jeunes et âgés.

À notre connaissance, aucune étude ne s'est penchée chez l'humain sur les effets du vieillissement naturel dans la performance en labyrinthe tel que mesurée ici. Néanmoins, une telle étude a été menée chez des patients atteints d'une démence de type Alzheimer (Passini et al., 1997). Les résultats ont démontré que ces patients sont en mesure d'exécuter des tâches d'orientation spatiale simples (ex : apprendre un parcours) mais éprouvent plus de difficultés lors des tâches spatiales plus complexes (ex : pointer dans une direction invisible). Par contre, il serait intéressant d'effectuer cette même étude chez des sujets âgés normaux afin d'évaluer la construction et le rappel de la carte cognitive. De plus, les effets d'une privation de sommeil totale sur la

performance spatiale chez des sujets humains âgés restent à être évalués plus profondément. De telles études évaluant les capacités d'orientation spatiale de cette population pourraient être utiles dans la construction de certains environnements adaptés pour les personnes âgées intactes ou en perte d'autonomie, tels que les foyers d'accueil.

15. Mot de la fin...

Cette recherche a montré l'existence de liens entre l'organisation du sommeil et la performance sur des tâches d'apprentissage spatial. Les données générées permettent de suggérer des pistes d'investigation afin d'élargir nos connaissances à des populations à risque, tels que les travailleurs postés et les sujets vieillissants.

Références

- Abdulla, FA., Abu-Bakra, MA., Calaminici, MR., Stephenson, JD., Sinden, JD. (1995). Importance of forebrain cholinergic and GABAergic systems to the age-related deficits in water maze performance of rats. *Neurobiol. Aging*, **16**; 41-52.
- Abrahams, S. Pickering, A., Polkey, CE., Morris, RG. (1997). Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*, **35**, 11-24.
- Aggleton, JP., Neave, N., Nagle, S., Sahgal, A. (1995). A comparison of the effects of medial prefrontal, cingulate cortex, and cingulum bundle lesions on tests of spatial memory : evidence of a double dissociation between frontal and cingulum bundle contributions. *J Neurosci*, **15(11)**, 7270-7281.
- Aggleton, JP., Shaw, C. (1996). Amnesia and recognition memory : A re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia*, **34**, 51-62.
- Aguirre, GK., Detre, JA., Alsop, DC., D'Esposito, M. (1996). The parahippocampal subserves topographical learning in man. *Cereb Cortex*, **6**, 823-829.
- Albert, I., Cicala, GA., Siegel, J. (1970). The behavioral effects of REM sleep deprivation in rats. *Psychophysiol.*, **6**, 550-60.
- Alfoldi, P., Tobler, I., Borbély, AA. (1990). Sleep regulation in rats during early development. *Am J Physiol.*, **27**, 634-44.

- Ambrosini, M.V., Mariucci, L., Colarieti, L., Bruschelli, G., Carobi, C. & Giuditta, A. (1993). The structure of sleep is related to the learning ability of rats. *Eur JNeurosci*, **5**, 269-275.
- Ambrosini, VA., Mariucci, G., Bruschelli, G., Colarieti, L., Giuditta, A. (1995). Sequential hypothesis of sleep function. V. Lengthening of post-trial SS episodes in reminiscent rats. *Physiol Beh*, **58**, 1043-1049.
- Ambrosini, VA., Bruschelli, G., Mariucci, G., Mandile, P., Giuditta, A. (1997). Post-trial sleep in old rats trained for a two-way active avoidance task. *Physiol Behav*, **62**, 773-778.
- Appleyard, D. (1970). Styles and methods of structuring a city. *Environ and Behav*, **2**; 100-118.
- Appleyard, D. (1979). The environment as a social symbol. *Journal of the American Planning Association*, **45**, 143-153.
- Aubrey, JB., Armstrong, B., Arkin, A., Smith, CT., Rose, G. (1999). Total sleep deprivation affects memory for a previously learned route. *Sleep*, **22(1)**, 246.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford : Clarendon Press.
- Baddeley, AD. (1996). The fractioning of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**, 13468-13472
- Baddeley, A. Hitch, GH. (1974). Working memory In G. Bowers (Ed) *Recent advances in learning and motivation*. New York: Academic Press.
- Berger, RJ. (1969). Oculomotor control: A possible function of REM sleep. *Psychol. Rev*, **76**, 144-64.

- Berger, L. (1967). Functions of dreams. *J. Abnorm. Psychol*; 72; 1-28. In:
Hennevin, E., Hars, B., Maho, C., Bloch, V. (1995). Processing of learned information in REM sleep: relevance for memory. *Beh Brain Res*, **69**, 125-35.
- Berger, RJ (1984). Slow wave sleep, shallow torpor and hibernation : Homologous states of diminished metabolism and body temperature. *Biol Psychol*, **10**, 305-326.
- Berger, RJ. Phillips, NH (1993). Sleep and energy conservation. *Int Union Physiol Sci / Am Physiol Soc*, **8**, 276-281.
- Bergmann, BM., Everson, CA., Kushida, CA., Fang, VS., Leitch, CA., Scholler, DA., Refetoff, S., Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: Energy use and mediation. *Sleep*, **12**, 31-41.
- Bhanot, JL., China, GS., Singh, B., Sachdeva, U., Kumar, V. (1989). REM sleep deprivation and food intake. *Ind. J. Physiol. Pharmac.*, **33**, 139-45.
- Biegler, R., Morris, RGM. (1993). Landmark stability is a prerequisite for spatial but not discrimination learning. *Nature*, **361**, 631-633.
- Bisiach, E. Vallar, G. (1988). *Hemineglect in humans*. In : Boller F., Grafman, J (Eds). *Handbook of neuropsychology*, Vol 1. Elsevier, Amsterdam, 195-222.
- Blagrove, M., Alexander, C., Horne, J.A. (1995). The effects of chronic sleep reduction on the performance of cognitive tasks sensitive to sleep deprivation. *Applied Cognitive Psychology*, **9**, 21-40.

- Bliss, J. P., Tidwell, P. D., & Guest, M. A. (1997). The effectiveness of virtual reality for administering spatial navigation training for firefighters. *Presence*, **6**, 73-86.
- Bonnet, MH.(1994). Sleep deprivation. In Kryger, MH., Roth, T., Dement, WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (2nd Ed). WB Saunders Company: Philadelphia.
- Borbely, AA., Neuhaus, HU. (1978). Circadian rhythm of sleep and motor activity in the rat during skeleton photoperiod, continuous darkness and continuous light. *J Comp Physiol*, **128**, 37-46.
- Born, J., Muth, S., Fehm, HL. (1988). The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoendoc*, **13**, 233-243.
- Burgess, N., Jeffery, KJ., O'Keefe. J. (1999). *The Hippocampal and Parietal Foundations of Spatial Cognition*. Oxford : Oxford University Press.
- Buckner, RL., Raichle, ME., Miezin, FM., Petersen, SE. (1996). Medial parietal (precuneus) activation during episodic memory retrieval : one area that is involved and one that isn't. *NeuroImage*, **3**, S533.
- Campbell, IG., Feinberg, I. (1993). A cortical EEG frequency with a REM-specific increase in amplitude. *J Neurophysiol*, **69**, 1368-1371.
- Chouinard, S., Rainville, C., Godbout, R. (2000). Sleep EEG spindle activity correlates negatively with spatial orientation performance in a human-size maze. *Sleep 2000*, **23**, In press.

- Cohen, JD., Perlstein, WM., Braver, TS., Nystrom, LE., Noll, DC., Jonides, J., Smith, EE. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, **386(6625)**, 604-608.
- Cook, D., Kesner, RP. (1988). Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Beh Neural Biol*, **49**, 332-343.
- Corkin, S (1965). Tactually guided maze-learning in man : effects of unilateral cortical excisions and bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia*, **3**, 339-351.
- Corsi, PM. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. Dissertation, Ph.D., McGill University, Montreal. In Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Br Res*, **69**, 137-145.
- Crick, F. & Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature*, **304**, 111-113.
- Danguir, J. & Nicolaidis, S. (1976). Impairments of learned aversion acquisition following paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav*, **17**, 489-492.
- DeKoninck, J., Lorrain, JP., Christ, G. et al. (1989). Intensive language learning and increases in REM sleep: Evidence for a performance factor. *Int. J. Psychophysio.*, **8**, 43-47.
- Dement, WC. (1969). The biological role of REM sleep. In: *Sleep: Physiology and Pathology*. Kales, JB. (Ed), Lippincott Company: Philadelphia.
- DeRenzi, E. (1982). *Disorders of space exploration and cognition*. New York : John Wiley & Sons.

- Devan, B.D., Goad, E.H., Petri, H.L. (1996). Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiol Learn Mem*, **66**, 305-323.
- Di Mattia, B. V., & Kesner, R. P. (1988). Spatial cognitive maps : Differential role of parietal and hippocampal formation. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 471-480.
- Doré, F. Y., & Mercier, P. (1992). *Les fondements de l'apprentissage et de la cognition*. Boucherville : Presses Universitaires de Lille.
- Drummond, S.P.A., Brown, G.G., Stricker, J.L., Buxton, R.B., Wong, E.C., Gillin, J.C. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *NeuroReport*, **10**, 3745-3748.
- Eichenbaum, H. Stewart, C., Morris, R.G.M (1990). Hippocampal representation in place learning. *J Neurosci*, **10**, 3531-3542.
- Ellen, P., & Ansel, S. (1981). Problem solving in the rat : Cognitive/physiological mechanisms. *Behavioral and Neural Biology*, **33**, 402-418.
- Elomaa, E. & Johansson, G.G. (1986). Decision-making to initiate voluntary movements in the rat is altered during deprivation of rapid eye movement sleep. *Neurosci Lett*, **63**, 51-55.
- Ephron, H.S. Carrington, P. (1966). Rapid eye movement sleep and cortical homeostasis. *Psychol Rev*, **73**, 500-526. In Hennevin, E., Hars, B., Maho, C. & Bloch, V. (1995). Processing of learned information in paradoxical sleep: Relevance for memory. *Behav Brain Res*, **69**, 125-135.

- Espinoza, S., Pinto-Hanuy, T., Passig, C., Carreno, F., Marchant, F., Urzau, C. (1999). Deficit in the water-maze after lesions in the anteromedial extrastriate cortex in rats. *Physiol Behav*, **66**, 493-496.
- Ethier, K., Beaulieu, I., Le Marec, N., Rompré, P.P. & Godbout, R. (2000). Effects of a medial prefrontal cortex lesion on a PS deprivation-sensitive version of the Morris Water Maze in the rat. *Sleep*, **23**, (Suppl. 2): A76.
- Evans, G. W. (1980). Environmental cognition. *Psychological Bulletin*, **2**, 259-287.
- Everson, CA. (1993). Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am. J. Physiol.*, **265**, 1148-54.
- Everson, CA, Wehr, TA. (1993). Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation. *Am J Physiol*, **264**, R376-387.
- Farah, MJ. (1988). Is visual memory really visual? Overlooked evidence from neuropsychology. *Psychol Rev*, **95**, 307-317.
- Feigenbaum, J., Rolls, ET. (1991). Allocentric and egocentric spatial information processing in the hippocampal formation of the behaving primate. *Psychobiol*, **19**, 21-40.
- Fishbein, W. (1970). Interference with conversion of memory from short term to long term storage by partial sleep deprivation. *Commun Behav Biol*, **5**, 171-175.
- Foreman, N., Stevens, R. (1987). Relationships between the superior colliculus and hippocampus: Neural and behavioral considerations. *Beh Brain Sci*, **10**, 101-152.

- Forest G, Godbout R. (2000) Effects of sleep deprivation on performance and EEG spectral analysis in young adults. *Brain and Cognition*, 43 (vol.1-3); 195-200
- Foulkes, D. (1985). *Dreaming: A cognitive-psychological analysis*. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum.
- Frith, C., Dolan, R. (1996). *Br Res Cogn Br Res*, 5, 175-181. In Drummond, SPA., Brown, GG., Stricker, JL., Buxton, RB., Wong, EC., Gillin, JC. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *NeuroReport*, 10, 3745-3748.
- Galea, LAM, Kimura, D. (1992). Sex differences in route-learning. *Pers Individ Differ*, 14, 53-65.
- Gallistel, C. R. (1990). *The organisation of learning*. Cambridge, MA : MIT Press.
- Gärling, T., Reginald, G., & Golledge, G. (1988). Environmental perception and cognition. *Advances in environment, behavior, and design* (vol. 2). New York : Plenum Press.
- Ghaem, O., Mellet, E., Crivello, F., Tzourio, N., Mazoyer, B., Berthoz, A. et al. (1997). Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. *Neuroreport*, 8, 739-744.
- Giuditta, A., Ambrosini, M.V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G. & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Beh Br Res*, 69, 157-166.

- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J.P., & Poucet, B. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behav Neurosci*, 108 (5), 883-891.
- Habib, M., Sirigu, A. (1987). Pure topographical disorientation: a definition and anatomical basis. *Cortex*, 23, 73-85.
- Hanley, JR., Young, AW., Pearson, NA. (1991). Impairment of the visuo-spatial sketchpad. *Q J Exp Psychol*, 43, 101-125.
- Haug, H., Barmwater, U., Eggers, R., Fischer, D., Kuhl, S. Sass, NL. (1983). Anatomical changes in aging brain: Morphometric analysis of the human prosencephalon. In: J. Cervos-Navarro & HI Sarkander (Eds). *Neuropharm*, 21, 1-12. In: Moscovitch, M., Winocur, G. (1992). The neuropsychology of memory and aging. *The Handbook of Aging and Cognition*. Craik, F., Salthouse, T. (Eds). L. Erlbaum Ass.: New Jersey.
- Hawkins, J., Phillips, N., Moore, J.D., Gilliland, M.A., Dunbar, S. & Hicks, R.A. (1980). Emotionality and REMS: A rat swimming model. *Physiol Behav*, 25, 167-171.
- Heilman, KM., Bowers, D., Coslett, HB., Whelan, H., Watson, RT. (1985). Directional hypokinesia: prolonged reaction times for leftward movements in patients with right hemisphere lesions and neglect. *Neurology*, 35, 855-859.
- Hennevin, E., Hars, B. & Bloch, V. (1989). Improvement of learning by mesencephalic reticular stimulation during postlearning paradoxical sleep. *Behav Neural Biol*, 51, 291-306.

- Hennevin, E., Hars, B., Maho, C. & Bloch, V. (1995). Processing of learned information in paradoxical sleep: Relevance for memory. *Behav Brain Res*, **69**, 125-135.
- Hicks, RE., Moore, JD. (1979). REM sleep deprivation diminishes fear in rats. *Physiol. Beh.*, **22**, 689-92.
- Holding, CS., Holding, DH. (1989). Acquisition of route knowledge by males and females. *J Gen Psychol*, **116**, 29-41.
- Honig, WK. (1978). Studies of working memory in the pigeon. In S.H. Hulse, H. Fowler, Honig, WK. (Eds). *Cognitive processes in animal behavior*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum. 211-248. In Schachter, DL., Tulving, E. *Memory Systems 1994*. (1994). MIT press: Cambridge, MA.
- Horne, JA. (1993). Human sleep sleep loss and behavior implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychia*, **162**, 413-419.
- Horne, JA. (1988). Sleep loss and divergent thinking ability. *Sleep*, **11 (6)**, 528-36.
- Hyvarinen, J., Poranen, A. (1974). Function of the parietal area 7a as revealed from cellular discharges in alert monkeys. *Brain*, **97**, 673-692. In Burgess, N., Jeffery, KJ., O'Keefe. J. (1999). *The Hippocampal and Parietal Foundations of Spatial Cognition*. Oxford : Oxford University Press.
- Jarrard, LE. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Beh Neur Biol*, **60**, 9-26.
- Jones-Gotman, M. (1986). Memory for designs : the hippocampal contribution. *Neuropsychologia*, **24**, 193-203.

- Jouvet, M. (1975). The function of dreaming: a neurophysiologist's point of view. In: *Handbook of Psychobiology*. Gazzaniga, MS., Blackmore, C. (Eds). Academic Press: New York.
- Kase, CS., Tronocoso, JF., Court, JE., Tapia, JF., Mohr, JP. (1977). Global spatial disorientation: clinico-pathological correlations. *J Neuro Sci*, **34**, 267-78.
- King, VR., Corwin, JV. (1992). Spatial deficits and hemispheric asymmetries in the rat following unilateral and bilateral lesions of posterior parietal or medial agranular cortex. *Behav Br Res*, **50**, 53-68.
- Kleitman, N. (1963). *Sleep and Wakefulness*. 2nd Ed. Chicago, University of Chicago Press.
- Kolb, B. (1990). Posterior parietal and temporal association cortex. In Kolb, B., Tees, RC. (Eds). *The Cerebral Cortex of the Rat*. Cambridge, MA: MIT Press. 459-471.
- Kolb, B., Buhrmann, K., McDonald, R., Sutherland, RJ. (1994). Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex for spatial navigation and recognition memory in the rat. *Cereb Cortex*, **4 (6)**, 664-680.
- Kolb, B., Nonneman, AJ., Singh, RK (1974). Double dissociation of spatial impairments and perseveration following selective prefrontal lesions in rats. *J Comp Physiol Psychol*, **87**, 772-789.
- Kolb, B., Whishaw, IQ (1985). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. (2nd Ed.). San Francisco : W.H Freeman. In Horne, JA. (1993). Human sleep

sleep loss and behavior implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychia*, **162**, 413-419.

Kolb, B. Whishaw, IQ (1996). *Fundamentals of Human Neuropsychology (4th Ed)*. WH Freeman and Co. New York.

Kryger, MH., Roth, T., Dement, WC. (1994) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (2nd Ed). WB Saunders Company:Philadelphia.

Kubie, JL., Dayyani, S., Sutherland, RJ., Muller, RI. (1989). Hippocampal lesions disrupt acquisition but not retention of navigational behavior in highly familiar environment. *Soc Neurosci Abs*, **15**, 609. In Poucet, B. (1993). Spatial cognitive maps in animals: New hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychol. Rev*, **100**, 163-82.

Li, H., Matsumoto, K., Watanabe, H. (1999). Different effects of unilateral and bilateral hippocampal lesions in rats on the performance of radial maze and odor-paired associate tasks. *Br Res Bull*, **48 (1)**, 113-119.

Linden, ER., Bern, D., Fishbein, W. (1975). Retrograde amnesia: Prolonging the fixation phase of memory consolidation by paradoxical sleep deprivation. *Physiol Behav*, **14**, 409-412.

Lynch, K. (1960). *The Image of the City*. MIT Press, Cambridge: Massachusset. In Passini et al. (sous-presse). Les déficits des opérations spatio-cognitives dans la démence de type Alzheimer. *Revue de Neuropsychologie*, **7(3)**, 247-279

Maguire, EA., Burgess, N., Donnett, JG., Frackowiak, RSJ., Frith, CD., O'Keefe, J (1998b). Knowing where, and getting there: a human navigation network. *Science*, **280**, 921-924.

- Maguire, EA., Burgess, N., O'Keefe, J. (1999). Human spatial navigation : cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Curr Op Neurobiol*, **9**, 171-177.
- Maguire, EA., Frackowiak, RSJ., Frith, CD. (1996). Learning to find your way: A role for the human hippocampus region. *Proc R Soc Lond (Biol)*, **263**, 1745-1750.
- Maguire, EA., Frackowiak, RSJ., Frith, CD. (1997). Recalling routes around London: activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci*, **17**, 7103-7110.
- Maguire, EA., Frith, CD, Burgess, N., Donnett, JG., O'Keefe, J. (1998a). Knowing where things are: parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *J Cogn Neurosci*, **10**, 61-76.
- Mandai, O., Guerrien, A., Sockeel, P., Dujardin, K., Leconte, P. (1989). REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol. Behav.*, **46**, 639-42.
- Maquet, P. (1995). Sleep function and cerebral metabolism. *Beh Br Res*, **69**, 75-83.
- Markowska, AL., Stone, WS., Ingram, DK., Reynolds, J., Gold, PE., Conti, LH., Pontecorvo, MJ., Wenk, GL., Olton, DS. (1989). Individual differences in aging: behavioral and neurobiological correlates. *Neurobiol Aging*, **10**, 31-43.
- Marks, GA., Shaffery, JP., Oksenberg, A., Speciale, SG., Roffwarg, HP. (1995). A functional role for REM sleep in brain maturation. *Beh. Brain Res.*, **69**, 1-11.

- McClelland, J., Goddard, N (1996). Considerations arising from a complementary learning systems perspective on hippocampus and neocortex. *Hippocampus*, **6**, 654-665.
- McDaniel, WF., Via, JD., Smith, JS., Wells, DL., Fu., JJ., Bishop, JF., Boyd, JF., Ledesma, HM (1995). Unilateral injury of posterior parietal cortex and spatial learning in hooded rats. *Beh Brain Res.*, **70**, 165-179.
- Meier-Koll, A., Bussmann, B., Schmidt, C., Neuschwander, D. (1999). Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Perc Mot Skills*, **88**, 1141-59.
- McGinty, DJ., Drucker-Colin, RR. (1982). Sleep mechanisms : biology and control of REM sleep. *Intern Rev Neurobiol*, **23**, 391-436.
- McNaughton, BL., Barnes, CA., Rao, G., Baldwin, J., Rasmussen, M (1986). Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and the acquisition of spatial information. *J Neurosci*, **6**, 563-571.
- Miller, L., Drew, WG., Schwartz, I. (1971). Effects of REM sleep deprivation on retention of one-trial passive avoidance response. *Percept Mot Skills*, **33**, 118.
- Milner, B (1965). Visually-guided maze learning in man : Effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, **3**, 317-338.
- Milner, B. (1968). Visual recognition and recall afetr right temporal lobe excision in man. *Neuropsychologia*, **6**, 191-209. In Burgess, N., Jeffery, KJ., O'Keefe. J. (1999). *The Hippocampal and Parietal Foundations of Spatial Cognition*. Oxford : Oxford University Press.

- Milner, B., Johnsrude, I., Crane, J. (1999). Right medial temporal-lobe contribution to object-location memory. Burgess, N., Jeffery, KJ., O'Keefe, J. (1999). *The Hippocampal and Parietal Foundations of Spatial Cognition*. Oxford : Oxford University Press.
- Mittenberg, W., Seidenberg, M., O'Leary, DS., DiGiulio, DV. (1989). Changes in cerebral functioning associated with normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol*, **11**, 918-32.
- Mizumori, SJY., Williams, JD. (1993). Directionally selective mnemonic properties of neurons in the lateral dorsal nucleus of the thalamus of rats. *J Neurosci*, **13**, 4015-4028.
- Money, J., Alexander, D., & Walter, H. T. (1965). *Manual for a standardized Road-map test of direction sense*. Baltimore : John Hopkins University Press.
- Morris, RGM., Abrahams, S., Polkey, CE., Baddeley, AD (1995). Doors and people : visual and verbal memory after unilateral temporal lobectomy. *Neuropsychology*, **9**, 464-9.
- Morris, RGM., Frey, U. (1999). Hippocampal synaptic plasticity: role in spatial learning or the automatic recording of attended experience? In Burgess, N., Jeffery, KJ., O'Keefe, J. (1999). *The Hippocampal and Parietal Foundations of Spatial Cognition*. Oxford : Oxford University Press.
- Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation is impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-683.

- Morris, RGM., Nunn, JA., Abrahams, S., Feigenbaum, JD., Recce, M. (1999).
The hippocampus and spatial memory in humans. In Burgess, N.,
Jeffery, KJ., O'Keefe, J. (1999). *The Hippocampal and Parietal
Foundations of Spatial Cognition*. Oxford : Oxford University Press.
- Morris, RGM., Pickering, A., Abrahams, S., Feigenbaum, JD. (1996). Space and
the hippocampal formation in humans. *Br Res Bull*, **40**, 487-90.
- Moser, E., Moser, M., Andersen, P. (1993). Spatial learning impairment parallels
the magnitude of dorsal hippocampal lesions but is hardly present
following ventral lesions. *J Neurosci*, **13**, 3916-3925.
- Moser, M.B., Moser, E.I., Forrest, E., Andersen, P. & Morris, R.G.M. (1995).
Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl
Acad Sci USA*, **92**, 9697-9701.
- Mountcastle, VB., Lynch, JC., Georgopoulos, A., Sakata, H Acuna, C. (1975).
Posterior parietal association cortex of the monkey : command functions
for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol*, **38**, 871-908.
- Neave, N., Nagle, S., Aggleton, JP. (1997). Evidence for the involvement of the
mammillary bodies and cingulum bundle in allocentric spatial processing
by rats. *Eur J Neurosci*, **9**, 941-955.
- Noonan, M., Penque, M., Axelrod, S. (1996). Septal lesions impair rat's Morris
test performance but facilitate left-right response differentiation. *Physiol
Behav*, **60**, 895-900.
- Nunn, JA., Hodges, H. (1994). Review: Cognitive deficits induced by global
cerebral ischaemia: relationship to brain damage and reversal by
transplants. *Beh Br Res*, **65**, 1-31.

- Nunn, JA., Le Peillet, E., Netto, CA., Hodges, H., Gray, JA., Meldrum, BS.
(1994). Global ischaemia: hippocampal pathology and spatial deficits in the water maze. *Beh Br Res*, **62**, 41-54.
- Ogilvie, RD., Broughton, RJ. (1976). Sleep deprivation and measures of emotionality in rats. *Psychophysiol.*, **13**, 249-60.
- O'Keefe, J (1976). Place units in the hippocampus of the freely-moving rat. *Exp Neurol*, **51**, 78-109,
- O'Keefe J., Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.*, **34**, 171-175.
- O'Keefe, J., Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. New York: Oxford University Press.
- O'Keefe, J. Speakman, A. (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Exp Brain Res*, **68**, 1-27.
- Olton, DS., Becker, JT, Handelmann, GE. (1979). Hippocampus, space, and memory. *Behav Brain Sci*, **2**, 313-365.
- Olton, DS., Walker, JA., Wolf, WA. (1982). A disconnection analysis of hippocampal function. *Br Res*, **233**, 241-53.
- Owens, AM., Milner, B., Petrides, M., Evans, AC. (1996). A specific role for the right parahippocampal gyrus in the retrieval of object-location : a positron emission tomography study. *J Cogn Neurosci*, **8**, 588-602.
- Passini, R., Proulx, G., Rainville, C. (1990). The spatio-cognitive abilities of the visually impaired population. *Environ. & Behavio*, **22(1)**, 91-118.

- Passini, R., Rainville, C., Marchand, N., & Joanette, Y. (1995). Wayfinding in dementia of the Alzheimer type : planning abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **17** (6), 820-832
- Passini, R., Rainville, C., Marchand, N., Joanette, Y., Lepage, Y. (1997). Les déficits des opérations spatio-cognitives dans la démence de type Alzheimer. *Revue de Neuropsychologie*, **7**, 247-79.
- Pavrides, C. Winson, J. (1989). Influences of hippocampal cells firing in the awake state on the activity of those cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci*, **9**, 2907-2918.
- Petrides, M. (1985). Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, **23**, 601-614.
- Petrides, M (1996). *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **351**, 1455-1461. In Drummond, SPA., Brown, GG., Stricker, JL., Buxton, RB., Wong, EC., Gillin, JC. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *NeuroReport*, **10**, 3745-3748
- Perenin, MT. (1997). Optic ataxia and unilateral neglect: clinical evidence for dissociable spatial functions in posterior parietal cortex. In *Parietal Lobe Contributions to Orientation in 3D Space*. (Their, P., Karnath, HO (Eds). 289-308. In Burgess, N., Jeffery, KJ., O'Keefe. J. (1999). *The Hippocampal and Parietal Foundations of Spatial Cognition*. Oxford : Oxford University Press.
- Péruch, P., Gaunet, F. (1998). Virtual environments as a promising tool for investigating human spatial cognition. *Curr Psychol Cogn*, **17**, 881-899.

- Petrosini, L., Leggio, MG., Molinari, M. (1998). The cerebellum in the spatial problem solving : a co-star or a guest star? *Prog Neurobiol*, **56**, 191-210.
- Pilcher, JJ., Huffcutt, AI. (1996). Effects of a sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep*, **19**, 318-326.
- Porteus, SD. (1968). New applications of the Porteus Maze tests. *Percept Mot Skills*, **26(3)**, 787-98.
- Poucet, B. (1993). Spatial cognitive maps in animals: New hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychol. Rev*, **100**, 163-82.
- Poucet, B. (1990). A further characterization of the spatial problem-solving deficit induced by lesions of the medial frontal cortex in the rat. *Beh Br Res*, **41**, 229-237.
- Poucet, B., Herrmann, T., Buhot, MC. (1991). Effects of short-lasting inactivations of the ventral hippocampus and medial septum on long-term and short-term acquisition of spatial information in rats. *Beh Br Res*, **44**, 53-65.
- Rains, GD., Milner, B. (1994). Right-hippocampal controlateral-hand effect in the recall of spatial location in the tactual modality. *Neuropsychologia*, **32**, 1233-42.
- Ramm, P., Smith, C.T. (1990). Rates of cerebral protein synthesis are linked to slow wave sleep in the rat. *Physiol Beh*, **48**, 749-53.
- Rasmussen, M., Barnes, CA., McNaughton, BL. (1989). A systematic test of cognitive mapping, working memory, and temporal discontinuity theories of hippocampal functions. *Psychobiol*, **17**, 335-348.

- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: UCLA Brain Research Institute.
- Roffwarg, HP., Muzio, JN., Dement, WC. (1966). Ontogenic development of human sleep-dream cycle. *Science*; **152**; 604-19.
- Rolls, ET. (1996). A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus*, **6**, 601-620.
- Ruddle RA., Payne, SJ., Jones, DM. (1997). Navigating buildings in « desk-top » virtual environments :experimental investigations using extended navigational experience. *J Exp Psychol*, **3**, 143-159.
- Sandys-Wunsch, H., Smith, C., (1991). The effects of alcohol consumption on sleep and memory. *Sleep Res.*, **20**, 419.
- Scoville, WB., Milner, B., (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, **20**, 11-21.
- Seligman, MEP. (1970). On the generality of the laws of learning. *Psycho Rev*, **77(5)**, 406-18.
- Shallice, T. (1982). *Philos Trans R Soc Lond Ser B*, **298**, 199. In Maguire, EA., Burgess, N., Donnett, JG., Frackowiak, RSJ, Frith, CD., O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science*, **280**, 921-924.
- Smith, C. (1985). Sleep states and learning: A review of the animal litterature. *Neurosci and Biobehav Rev*, **9**, 157-168.
- Smith, C. (1993). REM sleep and learning: some recent findings. In Moffitt, A, et al. (Eds). *The functions of dreaming*. SUNY Press, New York, 341-362. In

- Dotto, L. (1996). Sleep stages, memory and learning. *Can Med Assoc J*, **154**, 1193-1196.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Br Res*, **69**, 137-145
- Smith, ML. (1989). Memory disorders associated with temporal lobe lesions. In *Handbook of Neuropsychology, Vol 3*, (L. Squire, Ed). 91-106. Elsevier science Publishers, Oxford.
- Smith, CT., Conway, JM., Rose, GM. (1998). Brief paradoxical sleep deprivation impairs reference, but not working memory in the radial arm maze task. *Neurobiol Lear Mem*, **69**, 211-217.
- Smith, A., Maben, A. (1993). Effects of sleep deprivation, lunch, and personality on performance, mood and cardiovascular function. *Physiol Beh*, **54**, 967-972.
- Smith, ML., Milner, B. (1989). Right hippocampal impairment in the recall of spatial location : encoding deficit or rapid forgetting? *Neuropsychologia*, **27**, 71-81.
- Smith, C., Rose, G (1996). Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris Water Maze. *Physiol Beh*, **59**, 93-97.
- Smith, C., & Weeden, K. (1990). Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psych J of the University of Ottawa*, **15**, 85-90. In Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Br Res*, **69**, 137-145
- Squire, LR. (1987). *Memory and Brain*. Oxford University Press, New York.

- Stern, W.C. (1971). Acquisition impairments following rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Physiol Behav*, 7, 345-352.
- Stern, WC., Morgane, PJ (1974). Theoretical views of REM sleep function : maintenance of catecholamine systems in the central nervous system. *Beh Biol*, 11, 1-32. In Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Br Res*, 69, 137-145
- Sutherland, RJ (1985). The navigating hippocampus: an individual medley of space, memory and movement. In: Kolb, B., Buhrmann, K., McDonald, R., Sutherland, RJ. (1994). Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex for spatial navigation and recognition memory in the rat. *Cereb Cortex*, 4 (6), 664-680.
- Suzuki, K, Yamdori, A, Hayakawa, Y., Fujii, T (1998). Pure topographical disorientation related to dysfunction of the viewpoint dependent visual system. *Cortex*, 34, 589-99.
- Sziklas, V., Petrides, M. (1999). The effects of lesions to the anterior thalamic nuclei on object-place associations in rats. *Eur J Neurosci*, 11, 559-566.
- Taube, JS. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei in freely moving rats. *J Neurosci*, 15, 70-86
- Taube, JS., Muller, RU., Ranck, JB. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely-moving rats. 1. Description and quantitative analysis. *J Neurosci*, 10, 420-435.
- Thinus-Blanc, C., Save, E., Buhot, MC., Poucet, B. (1991). The hippocampus exploratory activity and spatial memory. In J. Paillard (Ed). *Brain and Space*. London: Oxford university Press. In Poucet, B. (1993). *Spatial*

cognitive maps in animals: New hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychol. Rev*, **100**, 163-82.

Thinus-Blanc, C., Save, E., Pouvet, B. (1998). The associative parietal cortex and spatial processing in rodents. *C.R. Acad. Sci. Paris*, **321**, 179-183.

Tilley, AJ., Empson, JA. (1978). REM sleep and memory consolidation. *Biol. Psychol.*, **6**, 293-300.

Timolaria, C., Negroao, N., Schmidek, WR., Hoschino, K., Labato de menezes, CE., Leme Da Rocha, T. (1970). Phases and states of sleep in the rat. *Physiol Behav*, **5**, 1057-62.

Tolman, EC., (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psycholo. Rev.*; **55**; 189-208.

Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *Am Psychologist*, **40**, 385-398.

Van Hulzen, Z.J.M. & Coenen, A.M.L. (1982). Effects of paradoxical sleep deprivation two-way avoidance acquisition. *Physiol Behav*, **29**, 581-587.

Vertes, RP. (1986). A life sustaining function of REM sleep: a theory. *Neurosc Beh Rev*, **10**, 371-76.

Vivaldi, EA., Wyneken, U., Roncagliolo, Ocampo, A., M., Zapata, AM (1994). Measures of location and dispersion of sleep state distribution within the circular frame of a 12 :12 light : dark schedule in the rat. *Sleep*, **17(3)**, 208-219.

Warburton, EC., Aggleton, JP. (1999). Differential deficits in the Morris Water Maze following cytotoxic lesions of the anterior thalamus and fornix transection. *Behav Br Res*, **98**, 27-38.

- Warburton, EC., Baird, AL., Aggleton, JP. (1997). Assessing the magnitude of the allocentric spatial deficit associated with complete loss of the anterior nuclei in rats. *Behav Br Res*, **87**, 223-232.
- Wilkinson, RT. (1968). Sleep deprivation: Performance test for partial and selective sleep deprivation. *Prog Clin Psychol.*, **8**, 28-43.
- Wilson, MA., McNaughton, BL. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, **261**, 1055-1058.
- Wilson, MA., McNaughton, BL. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, **265**, 676-679.