

Direction des bibliothèques

AVIS

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

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

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

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

NOTICE

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

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

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

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

Université de Montréal

**Impacts de l'âge et du sexe sur l'amplitude
et la densité des oscillations lentes
en sommeil**

par
Isabelle Viens

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences (M.Sc.)
en psychologie

Mai 2009

© Isabelle Viens, 2009



Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

Impacts de l'âge et du sexe sur l'amplitude et la densité
des oscillations lentes en sommeil

Présenté par :

Isabelle Viens

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Antonio Zadra

Président-Rapporteur

Julie Carrier

Directrice de recherche

Marie Dumont

Membre du jury

Résumé et mots clés en français

Les oscillations lentes (OL) en sommeil sont le résultat d'un haut niveau de synchronisation neuronale et se reflètent sur l'électroencéphalogramme (EEG) par des vagues de basses fréquences et de fortes amplitudes ($>75\mu\text{V}$). Au cours du vieillissement, des changements dans la régulation des OL pourraient sous-tendre les difficultés de sommeil et influencer les effets de celui-ci sur la plasticité cérébrale et la cognition. On ignore cependant si les changements liés à l'âge et au sexe sur le sommeil lent profond (SLP) et la puissance spectrale des bandes de fréquences lentes sont associés à des changements dans la densité et l'amplitude des OL. L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de l'âge, du sexe et de la topographie cérébrale sur les OL en sommeil. Les OL ont été détectées à l'aide d'un algorithme automatique chez 87 sujets en santé et sans troubles du sommeil (sujets jeunes: 22F, 26H; 23.3 ans \pm 2.4 et sujets d'âge moyen: 21F, 18H; 51.9 ans \pm 4.6). La densité et l'amplitude des OL ont montré des effets différents de l'âge, du sexe et de la topographie cérébrale. Alors que la réduction de la densité des OL liée à l'âge était moins prononcée dans la région pré-frontale du cerveau, la diminution de l'amplitude des OL était moins préminente en postérieur, du moins chez les hommes. De plus, la diminution de la densité des OL avec l'âge était plus importante en début de nuit tandis que celle de l'amplitude des OL était constante à travers le sommeil. Les femmes ont montré une plus grande amplitude des OL que les hommes en frontal mais aucune différence entre les sexes sur la densité des OL n'a été observée. Enfin, les changements topographiques liés à l'âge et au sexe étaient distincts pour les oscillations très lentes ($>140\mu\text{V}$) et celles en delta ($>75\mu\text{V}$ et $<140\mu\text{V}$). Ces résultats suggèrent que la densité et l'amplitude des OL sont régulées par des mécanismes neurophysiologiques distincts et que les effets de l'âge et du sexe les modulent différemment.

Mots clés : Sommeil; électroencéphalographie; vieillissement; sexe; oscillations lentes

Résumé et mots clés en anglais

A high level of neural synchronization in N-REM sleep is detectable by electroencephalography (EEG) as low-frequency and high-amplitude ($>75\mu\text{V}$) oscillations (slow-wave oscillations; SWO). Age-related changes in SWO may very well underlie age-related difficulties in recuperating and maintaining sleep under challenges, and may also underlie changes in brain plasticity and cognition in older populations. However, it is not known whether age-related decrease in slow-wave sleep (SWS) and spectral power in low-frequency bands reflects lower SWO density, lower SWO amplitude, or both. We used an automatic detector to assess age and sex differences in N-REM SWO in a large population of healthy volunteers ($n=87$) with no sleep disorders. Subjects were divided into two groups: young (22W, 26M; $23.3\text{y} \pm 2.4$) and middle-aged (21W, 18M; $51.9\text{y} \pm 4.6$). These data demonstrate that the effects of age, sex and topography differ on SWO amplitude and density. Whereas age-related decrease in SWO density was less prominent in the pre-frontal area in men and women, age-related decrease in SWO amplitude was less pronounced in the posterior area in middle-aged men. Age effects on SWO density were more prominent early in the night, whereas age effects on SWO amplitude were constant across the night. Women showed higher SWO amplitude in anterior brain areas but no sex difference was found on SWO density. The topographies of age and sex differences differ for SO ($>140\mu\text{V}$) and delta ($>75\mu\text{V}$ à $<140\mu\text{V}$) densities. Our results strongly suggest that different neurophysiological mechanisms regulate SWO amplitude and density and that age and sex influence them differently.

Key words: Sleep; electroencephalography; aging; sex; slow oscillations

Table des matières

Page d'identification du jury.....	i
Résumé et mots clés en français.....	ii
Résumé et mots clés en anglais.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des figures.....	vi
Liste des tableaux.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Dédicace.....	ix
Remerciements.....	x

1. Introduction

1.1	Caractéristiques générales du sommeil.....	1
1.1.2	Caractéristiques polysomnographiques des stades de sommeil et la dynamique au cours de la nuit.....	1
1.1.3	L'analyse spectrale de l'EEG en sommeil.....	4
1.2	La synchronisation de l'EEG en sommeil lent.....	5
1.3	Le modèle de régulation du cycle éveil-sommeil à deux processus.....	8
1.3.1	Processus de régulation homéostatique.....	8
1.3.2	Processus de régulation circadien et interaction entre les deux processus.....	9
1.4	Caractéristiques du sommeil au cours du vieillissement	9
1.4.1	Hypothèses sur les effets du vieillissement et le sommeil.....	11
1.4.2	Différences sexuelles et vieillissement	12

2. Problématique, objectifs et hypothèses

2.1	Problématique.....	14
	Objectifs.....	14
2.2	Hypothèses.....	15

3. Méthodologie et résultats

Article de recherche16

4. Discussion

4.1 Résumé des résultats.....50

4.2 Régulation homéostatique des OL.....51

4.3 La dynamique des effets d'âge au cours de la nuit.....51

4.4 La topographie des effets d'âge.....52

4.5 Les différences sexuelles sur les OL.....53

4.6 Distinction des oscillations très lentes et du delta au cours du
vieillessement.....54

5. Conclusion

5.1 Recherches futures et limites.....54

5.2 Conclusion générale.....57

Sources documentaires.....59

Liste des figures

Figure 1. Illustration de la dynamique des stades de sommeil au cours d'une nuit typique chez un adulte 4

Article de recherche

Figure 1. Mean (and SEM) SO density during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation in both age groups 35

Figure 2. Mean (and SEM) Delta density during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation and age groups in women and men 36

Figure 3. Mean (and SEM) SWO density during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation in both age groups 37

Figure 4. Mean (and SEM) SWO amplitude during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation and age groups in women and men 38

Figure 5. Mean (and SEM) SWO density and amplitude across the first four N-REM periods for each age group and derivation 39

Liste des tableaux

Article de recherche

Tableau I. Polysomnographic parameters	34
---	----

Liste des abréviations

Français :

AOL	Activité à ondes lentes
ANOVA	Analyse de variance
C	Circadien (processus)
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
Hz	Hertz
MOR	Mouvements oculaires rapides
OL	Oscillations lentes
PSG	Polysomnographie
S	Homéostatique (processus)
SLP	Sommeil lent profond

Anglais:

FFT	Fast Fourier Transform
LTP	Long-term potentiation
N-REM	Non rapid eye movements
REM	Rapid eye movements
SO	Slow oscillations
SWA	Slow-wave activity
SWO	Slow-wave oscillations
SWS	Slow-wave sleep

*À Robert,
une âme bienveillante.*

Remerciements

Je suis reconnaissant à tellement de gens fantastiques qui m'ont permis de mener ce projet à terme!

En tout premier à Julie, ma directrice, merci de m'avoir accordé cette chance, pour ton soutien infailible même quand tu es débordée, pour le partage de tes connaissances, pour ton esprit d'équipe et scientifique contagieux. Tu es une personne exceptionnelle et c'est un honneur de travailler avec toi.

Merci à tous les gens du labo qui sont merveilleux et qui ont toujours été là pour écouter mes lubies, me supporter, m'encourager et surtout me transmettre leurs vastes connaissances: Jean Paquet, Gaétan Poirier, Sonia Frenette et Hélène Blais. À mes comparses d'études que j'ai eu tant de plaisir à côtoyer: Rébecca, Valérie, Nicolas, Marjolaine et Marc. Merci aussi à mes compagnons assistants de recherche avec qui j'ai tellement ri et partagé de longues nuits: Maxime, Joanie, Laurence, Ariane, Zoran et Karolina. Vous allez tous beaucoup me manquer!

Un merci tout spécial à ma famille et à mes nombreux beaux-parents, aux amis ainsi qu'à ma grande sœur Élisabeth pour leur amour et leur soutien. Merci à David mon amour et mon soleil, pour ta force, ton optimisme, ta folie, ta patience, tes encouragements, ta douceur et ton amour. Je vous aime.

1. Introduction

1.1 Caractéristiques générales du sommeil

Le sommeil, loin d'être un état passif, implique des processus physiologiques dynamiques et complexes qui font appel à plusieurs structures cérébrales. Le sommeil assure des fonctions importantes au niveau somatique et neuro-cognitif et il serait impliqué dans la consolidation des processus mnésiques, l'apprentissage et la plasticité cérébrale (pour une revue voir Frank 2006 et Rausch 2005). Le sommeil est constamment influencé par l'environnement et par les conditions physiologiques diverses d'un individu tels que son développement, la prise de médication, la maladie et même l'exercice physique et l'alimentation. De plus, des aspects idiosyncratiques et génétiques vont aussi avoir un impact important sur les habitudes de sommeil d'un individu.

Des changements dans l'organisation du sommeil font partie du processus normal du vieillissement (Carrier & Bliwise, 2003). Plusieurs facteurs incluant des problèmes de santé, des effets secondaires de la médication et des désordres spécifiques du sommeil jouent un rôle important dans les difficultés de sommeil qui apparaissent en vieillissant. Cependant, de grands changements dans le cycle éveil-sommeil sont observés avec l'âge même chez les sujets en santé. Ces modifications apparaissent graduellement entre l'âge de 20 et 60 ans et on connaît peu les mécanismes qui sous-tendent les modifications observées (Dijk et al., 1989; Carrier et al., 1997; Carrier et al., 2001; Van Cauter et al., 2000; Landolt et al., 1996; Landolt & Borbély, 2001). Ce mémoire s'intéressera donc aux changements associés au vieillissement dans la synchronisation de l'électroencéphalographie (EEG) en sommeil lent.

1.1.2 Caractéristiques polysomnographiques des stades de sommeil et la dynamique au cours de la nuit

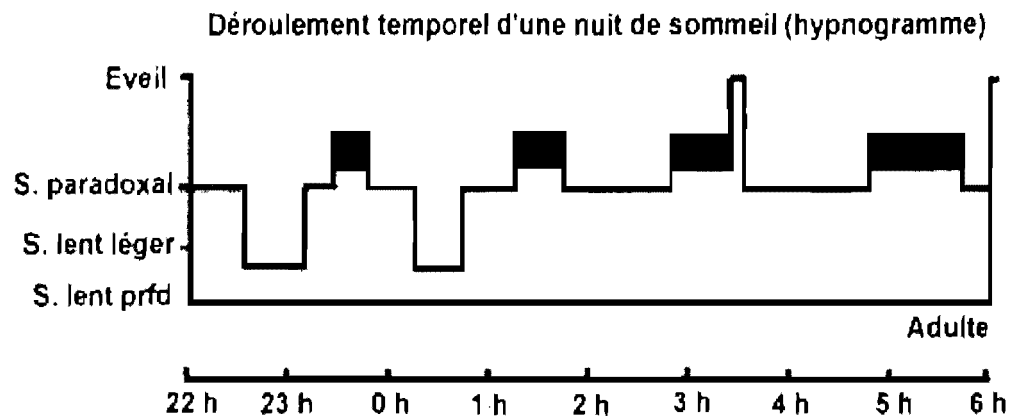
Le début des recherches modernes sur le sommeil est intimement lié à l'apparition de l'EEG comme méthode d'investigation. Loomis et ses collègues en 1937, furent parmi les premiers à observer que les caractéristiques de l'EEG changeaient lors de la transition de l'état d'éveil vers le sommeil. Au cours des années 1950, les équipes de Kleitman et de Jouvett ont fait la découverte d'un stade particulier de sommeil qui contrastait avec les autres états observés au cours du sommeil : le sommeil avec mouvements oculaires rapides (MOR) aussi appelé sommeil paradoxal. Ainsi, ces chercheurs ont observé que l'EEG présentait de façon cyclique des oscillations plus rapides semblables à celles présentes à l'éveil et que celles-ci étaient accompagnées de mouvements binoculaires rapides, d'une atonie musculaire ainsi que d'une augmentation des rythmes cardiaque et respiratoire.

La classification des différents stades de sommeil telle qu'on la connaît de nos jours repose sur l'enregistrement polysomnographique (PSG) du sommeil. Plus précisément, l'EEG, l'électromyogramme (EMG) et l'électro-oculogramme (EOG) servent de points de référence afin d'observer les caractéristiques relatives à chacun des stades de sommeil (Rechtschaffen et Kales, 1968). Selon cette classification, l'état d'éveil se définit par un mélange d'ondes rapides de type bêta (16-32 Hz) et alpha (8 -12 Hz) alors qu'on note une prédominance d'ondes thêta (4-8 Hz) et delta (0.5-4.5 Hz, amplitude $>75\mu\text{V}$) lors du sommeil.

Le sommeil lent se divise en quatre stades. Au cours du stade 1 de sommeil, il y a une transition des ondes bêta et alpha vers une prédominance d'ondes thêta et on observe des mouvements oculaires lents (*rolling*). Lors du stade 2, on voit apparaître des fuseaux de sommeil (trains d'ondes de 12-15 Hz) et des complexes K (déflexion négative-positive de l'EEG $>75\mu\text{V}$). Les stades 3 et 4

constituent le sommeil lent profond (SLP). Le SLP se caractérise par une prépondérance d'ondes delta (>25%).

Lors d'un épisode de sommeil, la première période de sommeil MOR survient après environ 80-90 minutes de sommeil lent. Un cycle de sommeil se caractérise par une période de sommeil lent et une période de sommeil MOR et montre une durée d'environ 90-120 minutes. La proportion des stades de sommeil constituant un cycle de sommeil change au cours de la nuit. Ainsi, les premiers cycles de sommeil se caractérisent par une grande proportion de SLP alors que derniers cycles de sommeil montrent une prédominance de sommeil MOR. L'analyse visuelle de l'enregistrement PSG permet de colliger les stades de sommeil par époques de 20, 30 ou 60 secondes. Il est ensuite possible d'établir le pourcentage et la durée des différents stades de sommeil pour la nuit entière et pour chacun des cycles MOR/sommeil lent. Cette analyse permet également de mesurer la latence à l'endormissement, la durée de sommeil ainsi que l'efficacité de sommeil (temps dormi/durée de l'épisode de sommeil x 100). La figure 1, à la page suivante, illustre un exemple de la proportion des différents stades au cours d'une nuit de sommeil typique et montre la prédominance du SLP en début de nuit.



Source : <http://ura1195-6.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/fig10.html>

Figure 1. Illustration de la dynamique des stades de sommeil au cours d'une une nuit typique chez un adulte

1.1.3 L'analyse spectrale de l'EEG en sommeil

De nombreuses études sur le sommeil de l'être humain utilisent l'analyse spectrale de l'EEG afin de calculer la puissance des bandes de fréquences composant le signal EEG. Ce type d'analyse se fait à l'aide d'un algorithme mathématique utilisant la transformation rapide de Fourier (*FFT*). La *FFT* permet de passer du domaine temporel de l'EEG (μV observé à un temps

précis) au domaine fréquentiel. La puissance spectrale pour une bande de fréquences donnée s'exprime en μV^2 . La puissance spectrale est d'abord calculée par mini-époques de courte durée (typiquement de 2 à 4 secondes) de tracé EEG dépourvu d'artéfacts. Par la suite, les puissances spectrales de mini-époques consécutives sans artéfacts sont moyennées selon la même fenêtre d'analyse que celle utilisée pour la détermination visuelle des stades de sommeil (ex. 20, 30 ou 60 secondes). Ceci permet d'associer la puissance spectrale d'une bande de fréquences particulière à un stade de sommeil spécifique. La puissance spectrale peut alors être moyennée en sommeil MOR ou en sommeil lent pour la nuit entière ou par cycle de sommeil. De façon générale, on définit l'activité à ondes lentes (AOL) comme la puissance spectrale entre 0.5 et 4.5 Hz en sommeil lent. L'AOL pour chaque cycle de sommeil ou pour la nuit entière peut ainsi être calculée.

La distribution de l'AOL ainsi que sa topographie cérébrale varient à travers la succession des périodes de sommeil lent (Werth et al., 1996; Werth et al., 1997). Ainsi, l'AOL est plus élevée dans les deux premières périodes de sommeil lent et décline de façon importante au cours de la nuit. L'AOL est particulièrement élevée dans les aires cérébrales antérieures comparativement aux aires postérieures au cours de la première période de sommeil lent mais cette différence s'amenuise avec la succession des périodes de sommeil lent.

1.2 La synchronisation de l'EEG en sommeil lent

Les oscillations produites en sommeil lent sont le résultat d'un dialogue thalamo-cortical (Steriade, 2005; Amzica & Steriade, 2000; Destexhe & Sejnowski, 2003; Destexhe et al., 1999; Steriade et al., 1993; Steriade, 2006). Le sommeil lent est caractérisé par différents niveaux de synchronisation : moins élevée dans les stades légers de sommeil (stades 1 et 2) et atteignant un haut niveau de synchronisation en SLP. Les oscillations lentes (OL)

identifiables sur l'EEG par des vagues de fortes amplitudes ($>75\mu\text{V}$) et de basses fréquences ($<4\text{ Hz}$) sont donc le résultat d'une synchronisation très élevée. Les OL se caractérisent par une phase d'hyperpolarisation « *down-state* » pendant laquelle les neurones corticaux sont silencieux, suivit d'une phase de dépolarisation « *up-state* » pendant laquelle les neurones corticaux déchargent intensément (Steriade et al., 1993). Les phases d'hyperpolarisation et de dépolarisation représenteraient une protection contre les stimuli externes pour le cerveau endormi (Steriade, 2006) et joueraient un rôle crucial dans les processus mnésiques et la plasticité cérébrale (Rosanova & Ulrich, 2005; Morin et al., 2008; Schabus et al., 2008; Huber et al., 2004).

Chez l'être humain, on utilise généralement l'AOL comme mesure principale de la synchronie du cerveau au cours du sommeil lent. Bien que l'analyse spectrale n'identifie, ni ne caractérise spécifiquement les OL en sommeil, elle demeure néanmoins un indice important de la synchronisation du cerveau au cours du sommeil. Des études récentes ont également proposé des algorithmes qui détectent chaque OL selon des critères précis d'amplitude et de fréquence.

Steriade et ses collègues (1993,1997) ont établi une distinction chez l'animal entre les oscillations très lentes de moins de 1 Hz et les oscillations delta entre 1 et 4 Hz. Ces études, effectuées chez les chats, révélaient que ces deux types d'oscillations auraient des mécanismes et des sites de génération différents. Selon eux, les oscillations delta trouveraient leur origine dans le thalamus et le cortex alors que les oscillations très lentes seraient générées strictement par les circuits corticaux. Peu d'étude chez l'être humain ont tenté de distinguer les oscillations très lentes et les oscillations delta. Une étude a cependant démontré que la puissance spectrale $<1\text{ Hz}$ et celle entre 1 et 4 Hz ne montrent pas le même décours temporel au cours de la nuit. Ainsi, la puissance spectrale inférieure à 1 Hz resterait constante entre la première et la seconde période de sommeil lent contrairement à celle entre 1 et 4 Hz qui déclinerait de façon

exponentielle dès la seconde période de sommeil lent (Achermann & Borbély, 1997).

Une étude récente en neuroimagerie (Dang-vu et al., 2008) a pour sa part utilisé des critères d'amplitude afin de distinguer les oscillations très lentes ($>140\mu\text{V}$) et les oscillations delta ($75\mu\text{V}$ à $140\mu\text{V}$) chez l'être humain. Les phases de dépolarisation des oscillations très lentes et delta étaient associées à des activations du gyrus frontal inférieur, du précunéus, du tronc cérébral, des hémisphères cérébelleux et cortex cingulaire postérieur. Cependant, comparativement au niveau d'activité de base, les oscillations très lentes étaient associées à des activations dans le cervelet, le tronc cérébral ainsi qu'au niveau du gyrus parahippocampal alors que les oscillations delta était davantage associées à des activations du lobe frontal.

En utilisant un algorithme de détection des OL, Massimini et ses collègues (2004) ont démontré que la propagation de celles-ci suivait un axe antéro-postérieur et qu'elles étaient générées plus fréquemment dans les aires préfrontale et frontale. Certains auteurs ont également suggéré non seulement une dominance des OL dans les aires frontales mais aussi dans les aires postérieures (Happe et al., 2002; Beier & Kubicki, 1987), suggérant deux sites de génération des OL. À notre connaissance, une seule étude a rapporté une différence interhémisphérique dans la distribution des oscillations entre 0.5 et 2 Hz au cours de la nuit en utilisant un algorithme de détection (Sekimoto et al., 1999). Ainsi, la génération de ce type d' OL dans les aires frontale et centrale droites était significativement plus élevée que dans les aires analogues gauches. Cependant, les régions pariétales, temporales et occipitales droites et gauches présenteraient une répartition similaire de ce type d' OL. Les auteurs attribuent cette latéralisation à une possible asymétrie fonctionnelle du cerveau endormi.

1.3 Le modèle de régulation du cycle éveil-sommeil à deux processus

Borbély et son équipe (1982) ont développé un modèle de régulation du sommeil à deux processus qui est utilisé comme cadre conceptuel dans plusieurs recherches contemporaines. Ainsi, la régulation du sommeil repose principalement sur la pression homéostatique (processus S) et est également sous le contrôle de l'oscillateur circadien (processus C). Le processus S correspond à la «dette de sommeil», c'est à dire l'augmentation du besoin de sommeil en fonction du nombre d'heures d'éveil. Celui-ci croît donc durant l'éveil et se dissipe au cours de l'épisode de sommeil. Le processus C correspond pour sa part aux variations rythmiques d'environ 24 heures de l'oscillateur circadien. L'interaction de ces deux processus nous permet d'avoir un temps d'éveil d'environ 16 heures et un sommeil consolidé d'environ 8 heures.

1.3.1 Processus de régulation homéostatique

L'intensité et la dynamique du SLP et de l'AOL sont des marqueurs du processus S. En effet, ceux-ci sont davantage présents dans la partie initiale de la nuit et déclinent avec la dissipation de la pression homéostatique (Achermann et al., 1993). De plus, un allongement de la période d'éveil se traduira par une augmentation exponentielle du SLP et de l'AOL dans la nuit subséquente. Plusieurs études ont ainsi observé un rebond du SLP et de l'AOL, particulièrement en début de nuit à la suite d'une privation de sommeil (Gaudreau et al., 2001; Lucidi et al., 1997; Djik et al., 1993). De plus, des siestes diurnes ainsi que l'allongement de la période habituelle de sommeil, diminueraient la quantité de SLP et d'AOL dans la nuit suivante (Campbell & Feinberg, 2005). Des études ont démontré que l'augmentation de l'AOL suite à une privation de sommeil serait plus importante dans les aires fronto-centrales

comparativement aux aires cérébrales postérieures (Werth et al., 1996; Werth et al., 1997; Schwierin et al., 1999; Huber et al., 2000; Cajochen et al., 1999), ce qui suggère un besoin de récupération plus intense dans ces régions.

1.3.2 Processus de régulation circadien et interaction entre les deux processus

Le processus C, généré par l'horloge biologique interne, est modulé par les variations quotidiennes de lumière et d'obscurité (Acherman, 2004). Les variations de cette horloge se reflètent également dans la fluctuation de différents rythmes circadiens tels que ceux de la température corporelle, de la sécrétion de la mélatonine et du cortisol. Contrairement au processus S, le processus C est indépendant du nombre d'heures d'éveil et détermine l'alternance entre les périodes de haute et de basse propension au sommeil. Le processus S et le processus C sont en constante interaction; alors que la pression homéostatique au sommeil s'accumule au cours de la journée, la pression circadienne à l'éveil vient la contrecarrer afin de conserver un niveau optimal de vigilance. Ainsi, la propension circadienne à l'éveil atteint son maximum environ deux heures avant l'heure du coucher au moment même où l'accumulation de la pression homéostatique est très élevée. D'autre part, la propension circadienne au sommeil atteint son maximum vers la fin de la nuit afin de maintenir le sommeil au moment où la propension homéostatique est plus faible (Dijk & Czeisler, 1994).

1.4 Caractéristiques du sommeil au cours du vieillissement

Entre la vingtaine et la soixantaine, l'âge est associé à une diminution de la durée de sommeil, à un avancement des heures de lever et de coucher et à des éveils plus fréquents et de plus longue durée spécialement dans la seconde

moitié de l'épisode de sommeil (Carrier et al., 1997). Comparativement aux sujets jeunes, les sujets d'âge moyen (entre 40 et 60 ans) sont également plus sensibles à des défis imposés à leur cycle éveil-sommeil : ils ont davantage de difficulté à dormir à une phase circadienne différente et leur sommeil démontre plus de sensibilité aux hormones de stress (Gaudreau et al., 2001; Vgontzas et al., 2001). Contrairement au sommeil MOR, le sommeil lent change considérablement avec l'âge, présentant une réduction substantielle du SLP, une augmentation des stades légers de sommeil et un déclin significatif de l'AOL ainsi que de la puissance spectrale en thêta et sigma (Landolt et al., 1996; Carrier et al., 2001; Landolt & Borbély, 2001; Carrier et al., 1997). De plus, les effets de l'âge sur l'AOL seraient plus marqués au début de l'épisode de sommeil et s'atténueraient avec la succession des périodes de sommeil lent ce qui pourrait suggérer une altération du processus homéostatique avec l'âge (Carrier et al., 2001).

Peu d'études se sont penchées sur les différences topographiques associées au vieillissement en sommeil lent. Comparativement aux jeunes, les hommes d'âge moyen montrent un déclin de la puissance spectrale en thêta et en sigma plus prononcé dans les dérivations fronto-centrales que dans les dérivations bipolaires pariéto-occipitales (Landolt & Borbély, 2001). Une étude récente de notre groupe (Robillard et al. en révision) a montré que la dissipation de l'AOL au cours de la nuit serait plus marquée dans les régions cérébrales antérieures et que l'âge réduirait l'amplitude de cette dissipation dans toutes les régions cérébrales chez les femmes mais seulement dans les régions antérieures du cerveau chez les hommes. D'autres études ont pour leur part suggéré que le rebond de l'AOL suite à une privation de sommeil serait atténué chez les sujets plus âgés comparativement aux sujets jeunes et ce, principalement dans les dérivations antérieures du cerveau (Gaudreau et al., 2001; Munch et al., 2004).

1.4.1 Hypothèses sur les effets du vieillissement et le sommeil

Bien que l'on ignore encore les mécanismes qui sous-tendent les modifications observées avec l'âge dans les variables du sommeil, plusieurs hypothèses sont proposées. Les hypothèses découlent principalement du modèle de régulation à deux processus présenté précédemment et ne sont pas mutuellement exclusives. Parmi ces hypothèses, il est suggéré qu'une avance de phase du signal émis par l'horloge biologique puisse survenir au cours du vieillissement. Ainsi, le signal d'éveil circadien s'effectuerait plus tôt chez les personnes âgées comparativement aux personnes plus jeunes. En appui à cette hypothèse, des études ont souligné une avance de phase dans les différents marqueurs biologiques (cortisol, mélatonine et température corporelle) (Carrier & Monk, 1999; Duffy et al., 1998; Kawinska et al., 2005). Cette avance de phase apparaîtrait dès le milieu de l'âge adulte et pourrait expliquer l'avancement des heures de lever et de coucher au cours du vieillissement. Cependant, on ne trouve pas au milieu de l'âge adulte de changement d'angle de phase entre le signal émis par l'horloge biologique et le cycle éveil-sommeil (Kawinska et al., 2005). En d'autres termes, le signal d'éveil circadien ne se produit pas plus tôt à l'intérieur du sommeil chez les personnes d'âge moyen que chez les sujets jeunes. Ainsi, l'augmentation des éveils vers la fin de la nuit survenant au cours du vieillissement ne peut donc pas, à première vue, être expliquée par cette hypothèse circadienne.

Une autre hypothèse propose un changement dans la régulation du processus homéostatique au cours du vieillissement. Ainsi, de nombreux changements survenant dans les variables de sommeil avec l'âge tels que la diminution de l'AOL au cours d'une nuit et l'atténuation du rebond de l'AOL suite à une privation de sommeil chez des sujets plus âgés soutiendraient cette hypothèse. Ainsi, le SLP des personnes plus âgées serait moins sensible à l'accumulation de l'éveil et une augmentation identique des heures d'éveil précédant l'épisode de sommeil se traduirait par une augmentation moindre de l'AOL chez des

sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. Plusieurs études en privation de sommeil démontrent en effet un rebond moins important de l'AOL après une privation de sommeil avec le vieillissement (Munch et al., 2004; Gaudreau et al., 2001; Carkadon & Dement, 1985). Afin de tester cette hypothèse, il serait toutefois essentiel d'utiliser des durées d'éveil variables dans le cadre d'un même protocole expérimental (ex :12-16-24-36 et 48 heures). Ceci permettrait d'établir une courbe dose-réponse des différences dans la dynamique du processus homéostatique chez des sujets âgés comparativement à des sujets jeunes.

Une autre hypothèse suggère une augmentation de la sensibilité à un angle de phase anormal. Selon cette hypothèse, comparativement aux sujets jeunes, les personnes plus âgées auraient plus de difficultés à dormir quand le signal circadien à l'éveil serait plus élevé. Corroborant cette hypothèse, les personnes vieillissantes démontrent plus de sensibilité aux défis imposés à leur cycle éveil-sommeil tels que le travail de nuit ou le décalage horaire (Moline et al., 1992; Webb et al., 1981). Une étude a également démontré que les personnes d'âge moyen éprouvent plus de difficultés à maintenir un sommeil consolidé de jour suite à une privation de sommeil (Gaudreau et al., 2001).

1.4.2 Différences sexuelles et vieillissement

Comparativement aux hommes âgés, les femmes vieillissantes rapportent une moins bonne qualité de sommeil, éprouvent plus de difficulté à s'endormir, disent se réveiller plus fréquemment, utilisent davantage de sédatifs ou de somnifères et s'absentent plus fréquemment du travail à cause de problèmes de sommeil (National Sleep Foundation, 2007). Pourtant, lorsque l'on étudie le sommeil des femmes âgées en laboratoire, elles démontrent plus de SLP, moins d'éveils durant la nuit et moins de transitions sommeil MOR-éveil que les hommes âgés (Fukuda et al., 1999; Hume et al., 1998; Kobayashi et al., 1998;

Wauquier et al., 1992). Il n'est pas clairement défini quand ces différences sexuelles dans les variables PSG émergent au cours du vieillissement.

Des différences sexuelles ont été rapportées dans la quantité de sommeil lent chez des sujets dans la vingtaine (Armitage, 1995; Dijk et al., 1989). Ainsi, des études ont montré une quantité moindre de SLP chez les jeunes hommes comparativement aux jeunes femmes (Armitage et al., 1997; Armitage et al., 2000). Une étude a également démontré une diminution plus importante du SLP avec l'âge chez les hommes que chez les femmes (Hume et al., 1998). Par ailleurs, une étude effectuée par Carrier et al. (2001) a démontré que les femmes présentent une plus haute activité spectrale dans les bandes de fréquences delta et sigma rapide et que ces différences étaient constantes au cours de la nuit. Dans cette étude, il n'y avait pas d'interaction entre l'âge et le sexe ce qui suggère que les effets de l'âge n'affecteraient pas différemment les hommes et les femmes entre 20 et 60 ans. Toutefois, on ignore si les hommes et les femmes présentent des différences topographiques avec l'âge.

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées afin d'expliquer les différences entre les hommes et les femmes ; il est possible que les femmes aient davantage besoin de sommeil pour fonctionner efficacement ou que celles-ci évaluent différemment la qualité subjective de leur sommeil. Une étude en privation de sommeil (Armitage et al., 2001) a démontré un rebond plus important de l'AOL chez les jeunes femmes comparativement aux jeunes hommes ce qui pourrait suggérer une différence sexuelle dans la régulation du processus homéostatique. Toutefois, la question d'une différence entre les sexes dans le sommeil au cours du vieillissement demeure un débat.

2. Problématique, objectifs et hypothèses

2.1 Problématique

Les études utilisent communément l'analyse spectrale afin d'observer les effets de l'âge et du sexe sur le sommeil lent (Gaudreau et al., 2001; Carrier et al., 2001; Landolt et al., 1996; Landolt & Borbély, 2001). Cette procédure procure des informations importantes sur la synchronisation de l'EEG mais ne permet pas d'identifier les OL en termes de nombre et d'amplitude. La présente étude utilise donc un algorithme basé sur des critères de détection de fréquences et d'amplitudes publiés antérieurement (Massimini et al., 2004; Dang-vu et al., 2008). Cet algorithme permet de quantifier le nombre d'OL par minute en sommeil lent et d'en évaluer leur amplitude. Dans l'état actuel des recherches, il n'est pas clair si le déclin observé dans l'AOL avec l'âge est associé à une diminution de la densité des OL et/ou à une diminution de l'amplitude de celles-ci.

Objectifs

L'objectif premier de cette recherche est d'investiguer comment l'âge affecte l'amplitude et la densité des OL. La méthode utilisée permet d'étudier ces deux variables d'un point vu quantitatif au cours de la nuit et non en terme de puissance spectrale. Les OL seront également subdivisées en oscillations très lentes et en oscillations delta selon les critères d'amplitudes proposés dans la littérature (oscillations très lentes: $>140\mu\text{V}$, oscillations delta $>75\mu\text{V}$ et $<140\mu\text{V}$). Ceci permettra de mieux saisir dans quelle mesure le déclin de l'AOL avec l'âge est associé à des changements de densité et d'amplitude des OL. Cette recherche se penchera également sur les effets différentiels du sexe sur ces deux variables, toujours en fonction de l'âge. La méthode utilisée

permettra également d'évaluer les différences topographiques liées à l'âge et au sexe. L'amplitude et la densité des OL seront analysées pour la nuit entière et pour les quatre premières périodes de sommeil lent afin de déterminer la dynamique de la densité et de l'amplitude des OL au cours de la nuit.

2.2 Hypothèses

Étant donné les changements dans l'AOL observés avec l'âge, les sujets d'âge moyen devraient démontrer une plus faible densité et une amplitude plus basse des OL comparativement aux sujets jeunes. En supposant que l'âge diminue l'amplitude des OL, celles de haute amplitude ($>140\mu\text{V}$) devraient démontrer un effet plus marqué de l'âge étant donné qu'il s'agit d'un critère d'amplitude particulièrement élevé pour des sujets d'âge moyen. De plus, le déclin de l'AOL associé à l'âge s'étant révélé plus important au début de l'épisode de sommeil, la diminution de densité et d'amplitude des OL devrait également être plus marquée en début de nuit. Les études portant sur la distribution topographique de la génération des OL présentées précédemment laissent croire que dans les deux groupes d'âge, l'amplitude et la densité des OL devraient être prédominantes dans les aires antérieures comparativement aux aires postérieures du cerveau. De plus, le déclin de l'AOL étant associé à la diminution de pression homéostatique au cours d'une nuit normale, une diminution de la densité et de l'amplitude des OL devrait être apparente à travers la succession des périodes de sommeil lent et ce, dans les deux groupes d'âge. Par ailleurs, puisque les femmes âgées démontrent plus d'AOL que les hommes, il est possible que celles-ci montrent une plus grande densité et une amplitude plus élevée des OL que les hommes.

3. Méthodologie et résultats

Article

N-REM SLEEP SLOW-WAVE OSCILLATIONS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MEN AND WOMEN

Isabelle Viens, BSc^{a,c}, Gaétan Poirier, MSc^a, Rébecca Robillard, BSc^{a,c}, Jean Paquet, PhD^a, Marc Barakat, PhD^{a,b,c}, Gilles Vandewalle, PhD^{a,b,c}, Nicolas Martin, BSc^{a,c}, Marjolaine Lafortune, BSc^{a,c}, Daniel Filipini, MD^a, and Julie Carrier, PhD^{a,b,c}

^a Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, QC, CANADA

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

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

In preparation

*Corresponding author:

Julie Carrier, PhD

Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400 boul. Gouin Ouest

Montréal, QC, Canada

H4J 1C5

Tel: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée / information withdrawn]

Email: [information retirée / information withdrawn]

Keywords: sleep, middle-aged, sex, slow oscillations, aging.

ABSTRACT

High level of neural synchronization in N-REM sleep is detectable by electroencephalography (EEG) as low-frequency, high-amplitude slow wave oscillations (SWO $>75\mu\text{V}$). Age-related changes in SWO may very well underlie age-related difficulties in recuperating and maintaining sleep under challenges, and may underlie changes in brain plasticity and cognition in older populations. However, it is not known whether age-related decrease in SWS and spectral power in low-frequency bands reflects lower SWO density, lower SWO amplitude, or both. We used an automatic detector to assess age and sex differences in N-REM SWO in a large population of healthy volunteers ($n=87$) with no sleep disorders. Subjects were divided into two groups: young (22W, 26M; $23.3\text{y} \pm 2.4$) and middle-aged (21W, 18M; $51.9\text{y} \pm 4.6$). The effects of age, sex, topography and N-REM periods on SWO amplitude differed from the effects on SWO density. Whereas age-related decrease in SWO density was less prominent in the anterior area in men and women, age-related decrease in SWO amplitude was less pronounced in the posterior area (O1) in middle-aged men. Age effects on SWO density were more prominent early in the night, whereas age effects on SWO amplitude were constant across the night. Sex differences were observed only on SWO amplitude and were constant across the night. Our results strongly suggest that different neurophysiological mechanisms regulate SWO amplitude and density, and that age and sex affect these mechanisms differently.

INTRODUCTION

N-REM sleep oscillations are complex wave sequences produced by thalamo-cortico dialogue (Steriade, 2005; Amzica & Steriade, 2000; Destexhe & Sejnowski, 2003; Destexhe et al., 1999; Steriade et al., 1993; Steriade, 2006). N-REM sleep is characterized by different levels of neural synchronization, from lower synchronization in lighter sleep stages (1 and 2) to higher synchronization in deeper stages (slow wave sleep; SWS). Increased neural synchronization in deeper N-REM sleep is detectable by electroencephalography (EEG) as low-frequency, high-amplitude waves (i.e., slow-wave oscillations; $\text{SWO} > 75 \mu\text{V}$). Although animal research has shown different mechanisms regulating slow oscillations (SO; less than 1Hz) and delta (1-4 Hz) oscillations (Steriade, 2006), both are characterized by hyperpolarization (down state), during which cortical neurons are silent, and depolarization (up state), during which the cortical neurons fire intensively (Steriade et al., 1993). Importantly, neural SWO between hyperpolarized and depolarized phases are believed to be involved in sleep and synaptic homeostasis (Tononi & Cirelli, 2006), which protects the sleeping brain from disruptive stimulation (Steriade, 2006) and plays a crucial role in memory and brain plasticity (Rosanova & Ulrich, 2005; Morin et al., 2008; Schabus et al., 2008; Huber et al., 2004).

Sleep complaints increase significantly in the middle years of life, and almost all sleep parameters show significant age effects between the ages of 20 and 60 years (Dijk et al., 1989; Carrier et al., 1997; Carrier et al., 2001; Van Cauter et al., 2000; Landolt et al., 1996; Landolt & Borbély, 2001). In particular, measures of N-REM sleep synchronization change considerably from the twenties to the sixties, with a substantial reduction in slow-wave sleep (SWS), an increase in lighter N-REM sleep stages and decreases in delta, theta and sigma N-REM spectral power (Landolt et al., 1996; Carrier et al., 2001; Landolt & Borbély, 2001; Carrier et al., 1997). Moreover, compared to young adults,

older adults show lower slow-wave activity (SWA; spectral power between 0.5-4.5 Hz), especially at the beginning of the night (Gaudreau et al., 2001; Dijk et al., 1989; Landolt et al., 1996; Darchia et al., 2007; Carrier et al., 2001), as well as a reduced span of SWA dissipation across the night (shorter distance between the intercept and the lower asymptote) (Robillard et al., submitted).

Studies have also found sex differences in N-REM sleep, with women showing higher SWS and spectral power in the delta and high sigma frequency bands than men (Fukuda et al., 1999; Hume et al., 1998; Kobayashi et al., 1998; Wauquier et al., 1992; Armitage, 1995; Dijk et al., 1989). One study also demonstrated that young women show stronger SWA rebound following sleep deprivation (Armitage et al., 2001), suggesting potential sex differences in homeostatic sleep regulation. The question as to whether there are sex differences in the effects of aging on N-REM sleep is still a matter of debate. Although some studies have reported that the aging process does not differentially influence men and women between 20 and 60 years old (Carrier et al., 2001), others have shown greater decrease in SWS with age in men than in women (Hume et al., 1998).

Only a few studies have evaluated the topography of age-related changes in N-REM sleep. One study in middle-aged men, showed that age-related decreases in theta and low sigma were more prominent in frontal-central than parietal-occipital bipolar derivations (Landolt & Borbély, 2001). Other studies showed that the frontal predominance of SWA following sleep deprivation is attenuated in elderly compared to young subjects (Munch et al., 2004; Cajochen et al., 2006). Recent results by our research group suggest that sex influences the impacts of aging on SWA dissipation across brain topography (Robillard et al., submitted). We found that age-related decrease in SWA dissipation was limited to anterior regions in men, but was more generalized across the brain topography in women.

Most studies have used spectral power analysis to assess the effects of age and sex on sleep. Their results provide important cues on sleep EEG synchronization, but they do not allow identifying specific SWO in order to quantify their number and mean amplitude. Age-related changes in SWO may very well underlie age-related difficulties in recuperating and maintaining sleep under challenges, and may underlie changes in brain plasticity and cognition in older populations. However, it is not yet known whether age-related decrease in SWS and spectral power in low-frequency bands reflects lower SWO density, lower SWO amplitude, or both, which may be due to different neurophysiological mechanisms.

In the human literature, there are no clear-cut amplitude/frequency criteria to distinguish between SO and delta oscillations, and the two terms are often used interchangeably to describe SWO (0.4-4 Hz; > 75 μ V in amplitude). Nevertheless, recent studies in young subjects propose an amplitude criteria to distinguish between SO (amplitude > 140 μ V) and delta oscillations (amplitude from 75 μ V to 140 μ V) (Massimini et al., 2004; Molle et al., 2002; Dang-vu et al., 2008). A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in young subjects showed that SWO are associated with brain activations in the brainstem, inferior frontal gyrus, posterior cingulate cortex and precuneus (Dang-vu et al., 2008). Direct comparisons between SO and delta waves revealed no significant differences in cerebral response. However, when compared to baseline activity, SO were linked to enhanced cerebral activity in the brainstem, cerebellum and parahippocampal gyrus, whereas delta oscillations were associated with increased activity in the frontal lobe (Dang-vu et al., 2008).

The present study used automatic detection of SWO, based on amplitude criteria proposed in human studies (Massimini et al., 2004; Molle et al., 2002;

Dang-vu et al., 2008), to assess the effects of age, sex and topography on SWO amplitude and density in a large population of young and middle-aged subjects.

METHODS

Subjects

Eighty-seven healthy participants were divided into two age groups: young; 20–30 years (22 women and 26 men; 23.3 ± 2.4 years) and middle-aged; 40–60 years (21 women and 18 men; 51.9 ± 4.6 years). Subjects had a body mass index lower than 28.5, were non-smokers and did not use any drugs or medications that could affect sleep or vigilance. Participants were excluded if they reported transmeridian travel or night work within three months prior to the study, a presence or history of psychiatric or neurological illnesses, or sleep complaints. A certified physician checked the results of blood sample analysis (complete blood count, serum chemistry including hepatic and renal functions, prolactin level, testosterone level in men, and estrogen, FSH and LH in women) and urinalysis for significant medical conditions. Women using hormonal contraceptives or receiving hormonal therapy were also excluded. Pre-menopausal and post-menopausal women were included, but pre-menopausal women were studied during the follicular phase of their menstrual cycle.

Each participant underwent a polysomnographic (PSG) screening night in the laboratory, during which EEG, electromyogram (EMG) and electro-oculogram (EOG) were recorded. A nasal/oral thermistor and EMG leg electrodes were also used. The presence of sleep disturbances such as sleep apneas or hypopneas (index per hour >10), periodic leg movements (index per hour >10), prolonged sleep latency (>30 min) or low sleep efficiency ($<85\%$) resulted in the participant's exclusion. This research project was approved by the hospital's ethics committee. All subjects signed a consent form and received financial compensation for their participation.

Procedures

Polysomnographic recording

PSG recordings were obtained from various caffeine studies conducted under baseline and placebo conditions in our laboratory from 1999 to 2006 (no screening nights were included). All sleep episodes were free of pharmacological manipulation. Bedtime and wake time in the laboratory were determined using averaged regular schedules obtained from sleep diary entries recorded seven days prior to PSG recording. EEG electrodes were placed according to the international 10–20 system using a referential montage with linked ears, chin EMG and left and right EOG. PSG was recorded using a Grass Model 15A54 amplifier system (gain 10,000; bandpass 0.3-100 Hz). Signals were digitalized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate System). Sleep stages were visually scored in 20-s epochs on a computer screen (LUNA, Stellate System) according to standard criteria (Rechtschaffen & Kales, 1968). Artefacts were detected automatically and rejected from analysis (Brunner et al., 1996). Further artefacts were also eliminated by visual inspection.

Automatic algorithm detection

SO, delta and SWO were automatically detected on left parasagittal derivations Fp1, F3, C3, P3 and O1 (Massimini et al., 2004). Data were initially bandpass filtered between 0.1 and 4.0 Hz using a linear phase FIR filter (-3 dB at 0.1 and 4.0 Hz). SO, delta and SWO detections were performed on artefact-free N-REM sleep using the following criteria: 1) Negative peak $< -40 \mu\text{V}$; 2) Peak-to-peak amplitude: SWO: $>75 \mu\text{V}$, delta: $>75 \mu\text{V}$ but $<140 \mu\text{V}$, SO: $>140 \mu\text{V}$; 3) Duration of negative deflection > 125 ms and < 1500 ms; and 4) Duration of positive deflection < 1000 ms. SO, delta and SWO densities (number of SO, delta or SWO per minute of N-REM sleep) and SWO amplitude (peak-to-peak amplitude) were calculated for total time spent in N-REM sleep. SWO density and SWO amplitude were also calculated for each N-REM sleep period. Sleep

cycles were determined according to published criteria (Aeschbach & Borbély, 1993). A cycle was defined as an N-REM sleep episode lasting at least 15 min followed by an REM episode lasting at least 5 min.

Statistical analyses

To evaluate the impact of age and sex on sleep architecture, two-way ANOVAs with two independent factors (2 age groups and 2 sex groups) were performed on polysomnographic sleep variables. To bring distribution closer to normal, sleep latency and sleep stages were square root transformed. Three-way ANOVAs with two independent factors (2 age groups and 2 sex groups) and one repeated measure (5 derivations) were performed to analyze all-night SO density, delta density, SWO density and SWO amplitude. To assess changes in SWO density and amplitude across N-REM sleep periods, three-way ANOVAs (2 age groups* 2 sex groups* 4 N-REM periods) were also performed separately on each derivation. P values for repeated measures with more than two levels were adjusted for sphericity with Huynh-Feldt corrections, but original degrees of freedom are reported. Differences in main effects were assessed with post hoc Tukey HSD tests. Simple effect and effect size analyses were performed when significant interactions were found.

RESULTS

Polysomnographic sleep variables

Compared to young subjects, middle-aged subjects showed lower sleep efficiency, shorter sleep duration, lower percentage of SWS (stages 3 and 4) and higher percentage of stage 2 ($p < 0.002$ all cases) (Table 1). Polysomnographic sleep variables did not differ significantly between men and women except for the percentage of stage 1 sleep, which was lower in women ($p < 0.02$). There were no other significant effects of age, sex or interaction between age and sex for polysomnographic sleep variables.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

SO and delta density during N-REM sleep

A significant interaction between age and derivation was found ($F(4,332)=20,6$; $p<0.0001$) for SO during N-REM sleep (Figure 1). Compared to young subjects, middle-aged subjects showed lower SO density in all derivations, but the effect size was more prominent in frontal, central and parietal ($d=1.31$, $d=1.23$, $d=1.24$ respectively) than in prefrontal and occipital ($d=1.07$, $d=1.03$ respectively) derivations. No significant effect of sex or interaction between age and sex was found for SO density during N-REM sleep.

INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE

A significant interaction between age, sex and derivation was found ($F(4,332)=4,9$; $P<0.01$) for delta density during N-REM sleep (Figure 2). In women, a significant interaction was found between age and derivation ($F(4,164)=4,1$; $p<0.02$). Middle-aged women showed lower delta density than young women in frontal ($F(1,41)=6,4$; $p<0.02$), central ($F(1,41)=7,8$; $p<0.01$), parietal ($F(1,41)=8,2$; $p<0.01$) and occipital derivation ($F(1,41)=16,9$; $p<0.001$), but this effect was not significant in prefrontal derivation. In men, significant effects of age ($F(1,42)=26,9$; $p<0.0001$) and derivation ($F(4,168)=116,7$; $p<0.0001$) were found, but no interaction between age and derivation. Middle-aged men presented lower delta density than young men and delta density was higher in frontal than posterior derivations.

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE

SWO density and amplitude during N-REM sleep

A significant interaction between age and derivation was found ($F(4,332)=7,7$; $p<0.001$) for SWO density during N-REM sleep (Figure 3). Compared to young subjects, middle-aged subjects showed lower SWO density in all derivations, but the effect size was less prominent in prefrontal ($d=1.03$) than other derivations (frontal: $d=1.28$; central: $d=1.14$; parietal: $d=1.17$; occipital: $d=1.23$). No significant effect of sex or interaction between age and sex was found for SWO density during N-REM sleep.

INSERT FIGURE 3 ABOUT HERE

Three-way ANOVA revealed a significant interaction between age, sex and derivation ($F(4,332)=3,1$; $p<0.05$) for SWO amplitude during N-REM sleep (Figure 4). In women, significant effects of age ($F(1,41)=18,2$; $p<0.001$) and derivation ($F(4,164)=134,8$; $p<0.0001$) were found, but no interaction between these two factors. Middle-aged women presented lower SWO amplitude than young women and SWO amplitude was higher in frontal and prefrontal than posterior derivations. In men, a significant interaction between age and derivation was found ($F(4,168)=10,3$; $p<0.0001$). Middle-aged men showed lower SWO amplitude than young men in prefrontal ($F(1,42)=36,8$; $p<0.0001$), frontal ($F(1,42)=49,3$; $p<0.0001$), central ($F(1,42)=51,3$; $p<0.0001$) and parietal ($F(1,42)=50,9$; $p<0.0001$), but this effect was less prominent in the occipital derivation ($F(1,42)=7,5$; $p<0.01$).

INSERT FIGURE 4 ABOUT HERE

SWO density and amplitude across N-REM sleep periods

SWO density showed a significant interaction between age and N-REM period in all derivations ($F(3,243) > 19,2$; $p < 0.001$) (Figure 5). In all derivations, age-related effect on SWO density was more prominent at the beginning of the night and diminished across subsequent N-REM periods. No significant interaction was found between N-REM period, age and sex in any derivation.

INSERT FIGURE 5 ABOUT HERE

A significant effect of age was found for SWO amplitude in all derivations ($F(1,81) > 39,2$; $p < 0.0001$) (Figure 5). Furthermore, a significant effect of N-REM periods was found in all derivations ($F(3,243) > 4,5$; $p < 0.01$). Post hoc tests showed that SWO amplitude was higher in the fourth N-REM period than the first three N-REM periods in prefrontal, frontal and central derivations, but failed to reach significance in parietal and occipital derivations. A significant effect of sex was observed only in frontal derivations ($F(1,81) = 4,0$; $p < 0.05$), with men showing less amplitude than women. No significant interaction was found between N-REM period, age and sex for SWO amplitude in any derivation.

DISCUSSION

These data demonstrate that the effects of age, sex and topography differ on SWO amplitude and density, and that the topographies of age and sex differences differ for SO and delta densities. Our results strongly suggest that different neurophysiological mechanisms regulate SWO amplitude and density and that age and sex influence them differently.

SWO density but not amplitude is associated with homeostatic/synaptic strength dissipation across the sleep episode

The homeostatic process is a regulating mechanism whereby sleep pressure accumulates with time awake and dissipates during a sleep episode. In the 1980s, the time course of the human homeostatic process was modeled using SWA intensity and dynamics (i.e., more time awake produces higher SWA, whereas more time sleep is associated with lower SWA) (Dijk et al., 1987; Achermann et al., 1993). According to a recent hypothesis, decrease in SWA across the night is associated with a progressive downscaling of synaptic strength accumulated during the day due to long-term potentiation (LTP) (Tononi & Cirelli, 2006; Esser et al., 2007). Few previous studies have evaluated the dynamics of dissipation of SWO instead of SWA. In our study, SWO density but not SWO amplitude diminished across the night in both age groups, suggesting that only SWO density is associated with the reduction in homeostatic/synaptic strength. Our results support those of a recent study that showed fewer high-amplitude slow waves across the night but no decrease in mean amplitude (Riedner et al., 2007).

Age-related changes in SWO density and amplitude dynamics differ across the night

Age effects on SWO density were more prominent early in the night, whereas age effects on SWO amplitude were constant across the night. Changes in homeostatic/synaptic strength mechanisms may explain the decrease in SWS/SWA and changes in SWO dynamics across the night with increasing age. In our study, older subjects showed both lower SWO density and amplitude than young subjects. Age-related effects on SWO density were more prominent at the beginning of the night, as predicted by an age-related attenuation of homeostatic/synaptic strength across the night. On the other hand, age-related reduction in SWO amplitude was stable across the night, suggesting an underlying mechanism not associated with the dissipation of

homeostatic sleep pressure. We previously found that, compared to young subjects, middle-aged subjects show a reduced SWA dissipation span across the night (difference between the intercept and the asymptote of exponential diminution of SWA across the night) (Robillard et al., submitted). The present results suggest that aging reduces the span of the homeostatic process by reducing the number of SWO, not their amplitude.

Topography of age-related changes in SWO density and amplitude differs

Many studies have reported brain regional differences in SWA. Baseline SWA and increase in SWA after sleep deprivation are more prominent in frontal–central than posterior brain regions, suggesting that frontal–central brain areas may need more intense recovery (Werth et al., 1996; Werth et al., 1997; Schwierin et al., 1999; Huber et al., 2000; Cajochen et al., 1999). A human EEG study showed that SWO oscillations more often originate in prefrontal–orbitofrontal brain areas and spread into the anterior–posterior axis (Massimini et al., 2004). A source modeling study indicated that SWO are more likely to origin in the insula and the cingulate gyrus, and they more often involve the inferior/medial/middle frontal gyri, the insula, the anterior/posterior cingulate gyrus and the precuneus. In our study, whereas age-related decrease in SWO density was less prominent in the pre-frontal area, age-related decrease in SWO amplitude was constant across the topography in women and less pronounced in the posterior area (O1) in men. Because EEG oscillations arise from coherent neural activity, it is possible that a reduction in the number of neurons–synapses could diminish their density and amplitude. Studies have reported relationships between *waking* EEG and cerebral structural changes in specific populations (e.g., mild cognitive impairment, head injury patients, adolescents) (Thatcher et al., 1998; Whitford et al., 2007; Babiloni et al., 2008). For instance, a recent study reported that *waking EEG* activity in adolescence, particularly the slow-wave band (0.5–7.5 Hz), is associated with a similar decline in grey matter volume in corresponding cortical regions (Whitford et al., 2007). For sleep

EEG, the hypothesis that age-related changes in SWS/SWA are associated with cerebral structural changes has existed in the literature for two decades (Feinberg, 1989). A group of researchers proposed that SWS/SWA decline during adolescence is associated with synaptic pruning, although this hypothesis has not been formally tested (Feinberg et al., 2006). Like post-mortem studies, neuroimaging research has consistently shown that total brain volume, especially grey matter density, decreases with age (Raz et al., 1997; Good et al., 2001). Global cortical thinning is significantly apparent from the twenties to the sixties (Salat et al., 2004). Atrophy seems to be especially marked in the frontal lobes (Salat et al., 2004; Tisserand et al., 2002; Tisserand et al., 2004; Raz et al., 1997; Raz et al., 2004; Raz, 2000; Salat et al., 1999; Fjell et al., 2009) and regions with dense reciprocal projections such as the thalamus (Van Der Werf et al., 2001; Sullivan et al., 2004; Walhovd et al., 2005), although the latter result shows more variability. Several studies using automated or semi-automated methods show age-related reduction of the occipital lobes, whereas results for the anterior cingulate cortex are inconsistent (Salat et al., 2004; Sato et al., 2003; Abe et al., 2008; Kalpouzos et al., 2009; Taki et al., 2004). Future studies should use imaging techniques with high spatial resolutions to investigate associations between age-related changes in SWO density and amplitude and grey matter density.

Sex influences SWO amplitude but not SWO density

In our study, SWO density showed no gender difference and no interaction with aging, supporting the notion that men and women have similar ability to generate SWO and that this ability decreases similarly with age (Carrier et al., 2001). Compared to women, men showed smaller SWO amplitude in the frontal derivation and fewer age-related effects in the occipital derivation. These sex differences in SWO amplitude were constant across the night, supporting the argument that they are not associated with the dissipation of homeostatic/synaptic strength. MRI studies of grey matter show inconsistent

sex differences or interaction between sex and age, but some studies showed higher grey matter in women in the frontal, parietal, temporal and occipital lobes (Gur et al., 1999; Filipek et al., 1994; Sowell et al., 2007; Allen et al., 2003; Blatter et al., 1995; Courchesne et al., 2000; Goldstein et al., 2001; Lemaitre et al., 2005; Nopoulos et al., 2000; Resnick et al., 2000; Ge et al., 2002; Sullivan et al., 2004). Whether sex differences in SWO amplitude are associated with anatomical or neurophysiological differences remains to be determined.

Distinction between SO and delta oscillations in aging

Recent human studies in young subjects have proposed an amplitude criteria to categorize SO and delta oscillations (Massimini et al., 2004; Molle et al., 2002; Dang-vu et al., 2008). In our study, the topography of age and sex differences differed for SO and delta densities. For SO density, age-related decrease was more prominent in frontal, central and parietal derivations, whereas for delta density, it was constant across the topography in men and more prominent in the occipital derivation in women. No sex differences were found for SO density, whereas men showed lower delta density in central, parietal and occipital derivations. Although no clear rationale has been provided to use an amplitude criterion of 140 μ V to distinguish between SO and delta in humans (Massimini et al., 2004; Molle et al., 2002; Dang-vu et al., 2008), a recent fMRI study indicated that SO are associated with activations in the brainstem, mesiotemporal areas (i.e., hippocampus and parahippocampal gyrus) and the cerebellum, whereas delta are characterized by activation in the inferior frontal and medial frontal gyrus (Dang-vu et al., 2008). In our study, middle-aged subjects showed on average less than 2 SO/min of N-REM sleep in anterior derivations (compared to more than 5 SO/min of N-REM sleep in young subjects) and less than 0.5 SO/min of N-REM sleep in posterior derivations (compared to 2 SO/min of N-REM sleep in young subjects). Although age-related differences in delta density were also significant, they were less

prominent than differences observed in SO density. It is unclear whether the use of a 140 μ V criterion to categorize SO is suitable in older subjects. Future fMRI studies should evaluate cerebral activations associated with SWO of different amplitudes in older populations.

Conclusion

These results strongly suggest that different neurophysiological mechanisms regulate SWO amplitude and density and that age and sex influence them differently. Age-related changes in SWO may underlie the difficulties that older people have in recuperating and maintaining sleep under challenges, as well as changes in brain plasticity and cognition in older populations. Whether age and sex differences in SWO density and amplitude are associated with anatomical or neurophysiological differences remains to be determined.

FIGURE LEGEND

Figure 1: Mean (and SEM) SO density during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation in both age groups. Effect size: ****d** > 1.20; ***d** < 1.10.

Figure 2: Mean (and SEM) Delta density during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation and age groups in women and men. Left figure: simple effects: ***p** < 0.05; ****p** < 0.001. Right figure: main effects of age and derivation.

Figure 3: Mean (and SEM) SWO density during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation in both age groups. Effect size: ****d** > 1.10; ***d** < 1.05.

Figure 4: Mean (and SEM) SWO amplitude during N-REM sleep for the entire sleep episode for each derivation and age groups in women and men. Left figure: main effects of age and derivation. Right figure: simple effects: ***p** < 0.01; ****p** < 0.001.

Figure 5: Mean (and SEM) SWO density and amplitude across the first four N-REM periods for each age group and derivation. Left figure: ***p** < 0.05; ****p** < 0.001. Right figure: main effects of age and N-REM period in all derivations.

PSG variable	Young		Middle-aged		Age Comparison	Sex Comparison	Age* Sex	Effect
	Men	Women	Men	Women	F (p)	F (p)	F (p)	
Sleep latency	7.9 (1.3)	8.2 (1.2)	7.7 (1.0)	10.1 (1.3)	n.s.	n.s.	n.s.	-
Sleep duration	439.0 (7.4)	437.4 (9.0)	404.9 (10.0)	404.1 (13.7)	F=11.1 (p< 0.01)	n.s.	n.s.	Y > MA
Sleep efficiency	90.9 (0.9)	92.2 (1.1)	87.1 (1.2)	85.5 (1.9)	F=16.3 (p< 0.001)	n.s.	n.s.	Y > MA
Stage 1 (%)	7.7 (0.6)	5.5 (0.6)	8.3 (0.9)	7.3 (1.1)	n.s.	F=5.7 (p< 0.02)	n.s.	M > W
Stage 2 (%)	59.6 (1.2)	60.4 (1.4)	68.6 (1.4)	66.9 (1.3)	F=33.0 (p< 0.0001)	n.s.	n.s.	Y < MA
SWS (%)	9.6 (6.3)	10.6 (7.3)	3.1 (3.6)	2.7 (4.2)	F=32.6 (p< 0.0001)	n.s.	n.s.	Y > MA
Stage REM (%)	23.1 (0.9)	23.5 (1.0)	20.1 (0.8)	23.1 (1.2)	n.s.	n.s.	n.s.	-
NREM 1 (min)	64.4 (22.3)	75.0 (32.2)	67.7 (17.5)	80.5 (43.0)	n.s.	n.s.	n.s.	-
NREM 2 (min)	80.0 (20.9)	81.8 (26.3)	77.7 (21.3)	78.6 (36.1)	n.s.	n.s.	n.s.	-
NREM 3 (min)	70.4 (13.6)	65.7 (15.2)	73.7 (14.7)	67.7 (19.6)	n.s.	n.s.	n.s.	-
NREM 4 (min)	55.1 (15.1)	58.2 (18.1)	55.9 (20.1)	58.3 (18.1))	n.s.	n.s.	n.s.	-

Untransformed mean (standard deviation); p values were considered significant at <0.05; Y: Young, MA: Middle-aged, M: Men, W: Women.

Table 1. Polysomnographic parameters (mean and standard deviation)

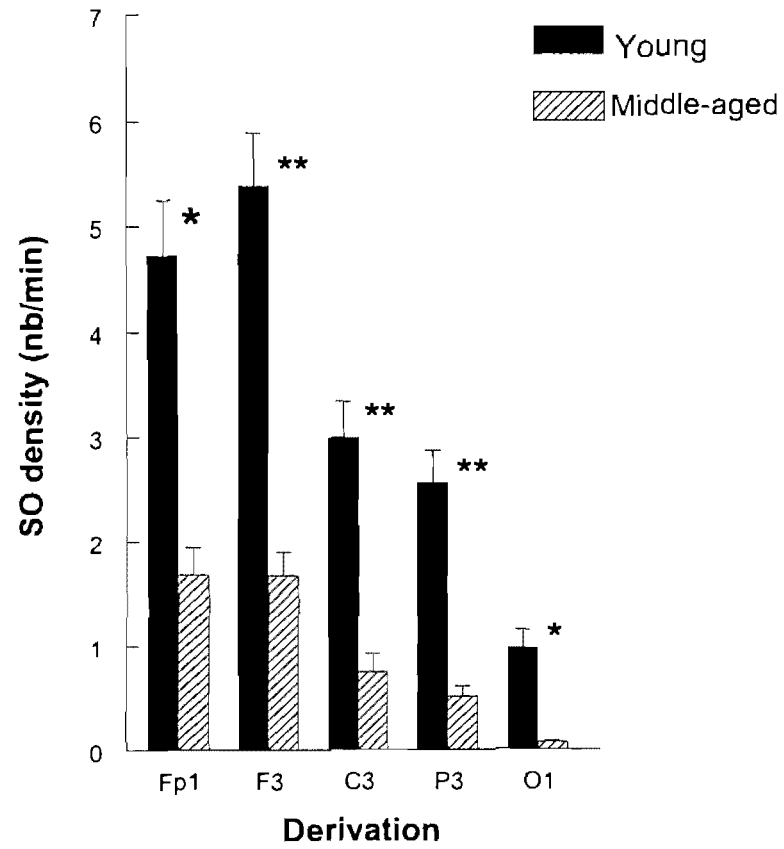


Figure 1.

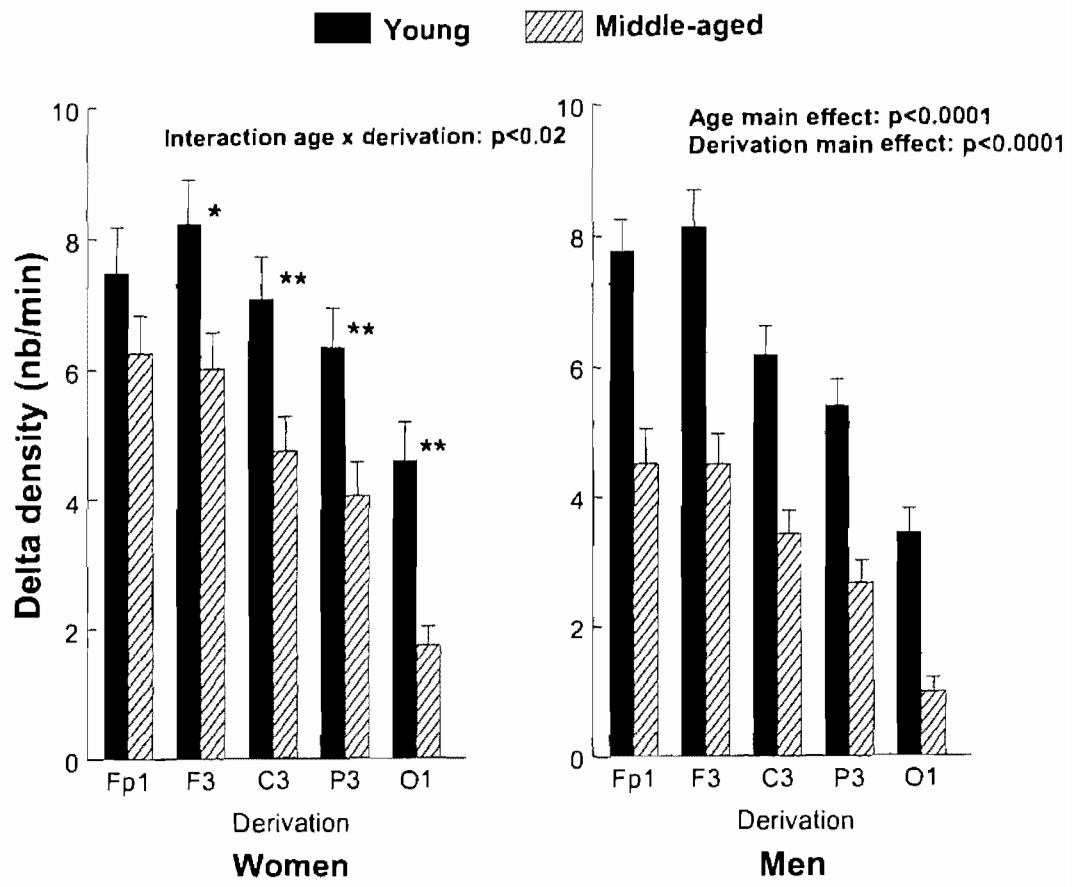


Figure 2.

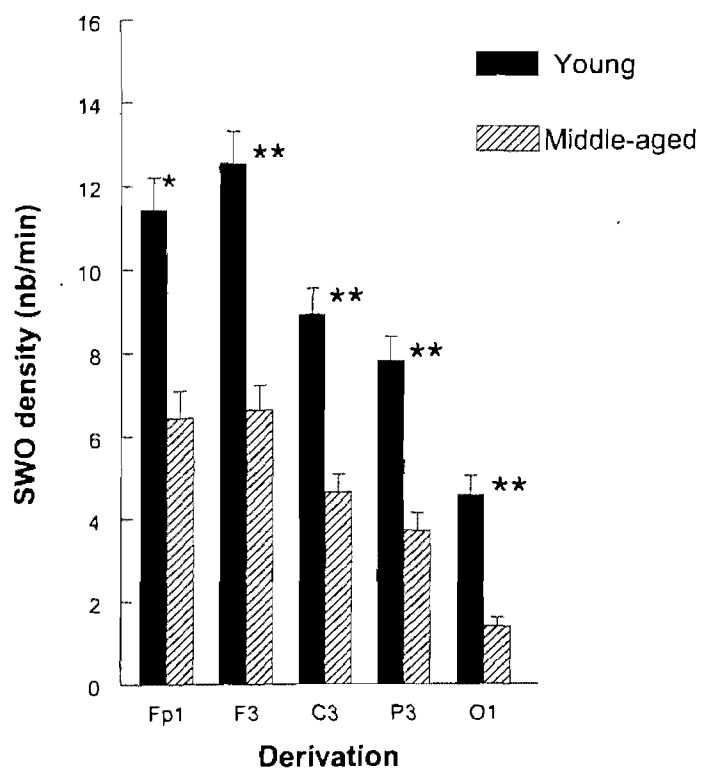


Figure 3.

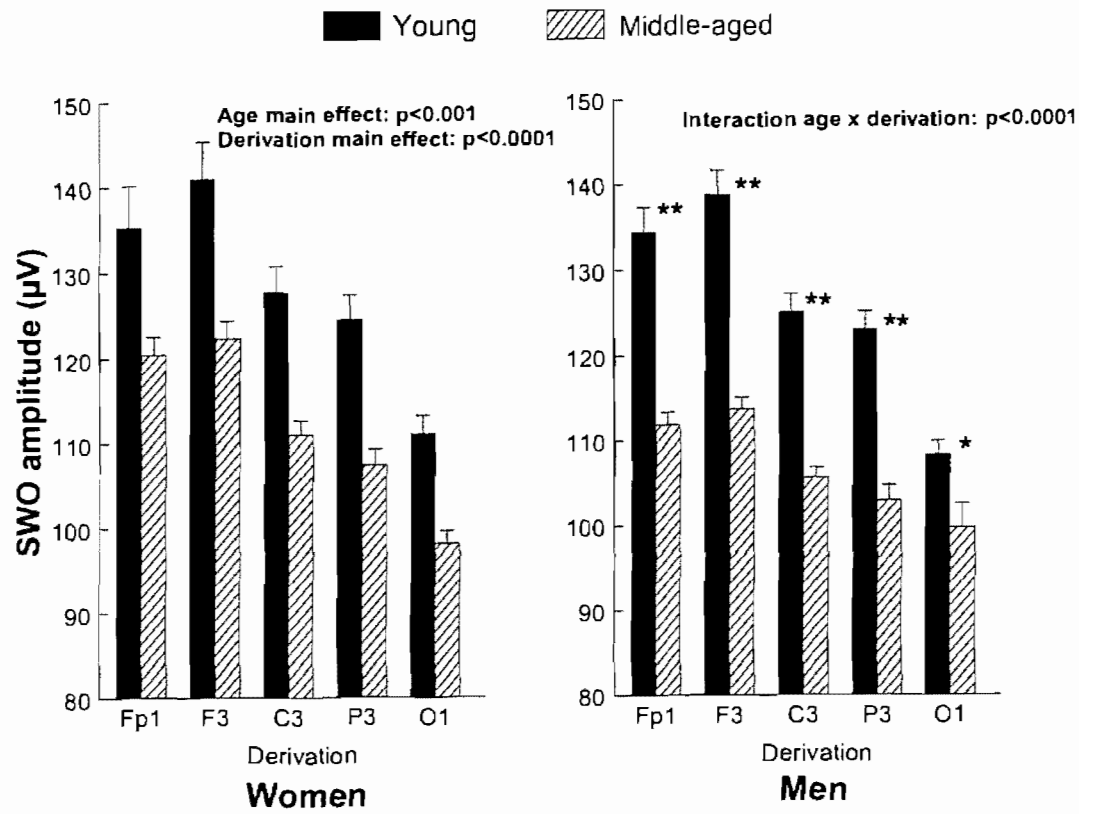


Figure 4.

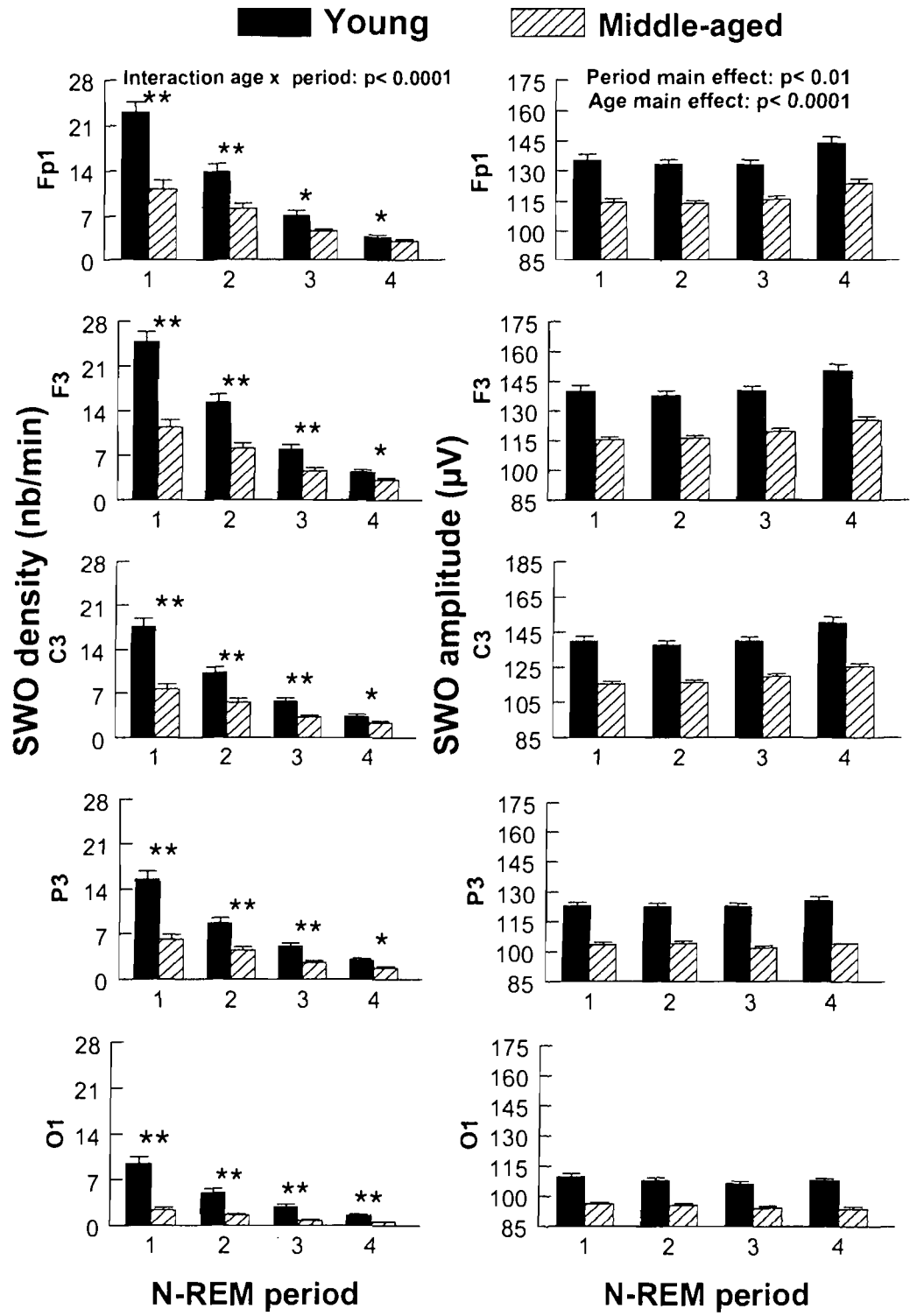


Figure 5.

REFERENCE LIST

- Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K. et al. (2008). Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data 35. *Neurobiology of Aging*, *29*, 102-116.
- Achermann, P., Dijk, D. J., Brunner, D. P., & Borbély, A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin*, *31*, 97-113.
- Aeschbach, D. & Borbély, A. A. (1993). All-night dynamics of the human sleep EEG. *Journal of Sleep Research*, *2*, 70-81.
- Allen, J. S., Damasio, H., Grabowski, T. J., Bruss, J., & Zhang, W. (2003). Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage*, *18*, 880-894.
- Amzica, F. & Steriade, M. (2000). Integration of low-frequency sleep oscillations in corticothalamic networks. *Acta Neurobiologica Experimentalis*, *60*, 229-245.
- Armitage, R. (1995). Sex difference in the distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep*, *18*, 334-341.
- Armitage, R., Smith, C., Thompson, S., & Hoffmann, R. (2001). Sex differences in slow-wave activity in response to sleep deprivation. *Sleep Research Online*, *4*, 33-41.
- Babiloni, C., Frisoni, G. B., Pievani, M., Toscano, L., Del, P. C., Geroldi, C. et al. (2008). White-matter vascular lesions correlate with alpha EEG

- sources in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 46, 1707-1720.
- Blatter, D. D., Bigler, E. D., Gale, S. D., Johnson, S. C., Anderson, C. V., Burnett, B. M. et al. (1995). Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *American Journal of Neuroradiology*, 16, 241-251.
- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F. I., & Kupfer, D. J. (1996). Muscle artefacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research*, 5, 155-164.
- Cajochen, C., Foy R., & Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online*, 2, 65-69.
- Cajochen, C., Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., & Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology International*, 23, 461-474.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life. *Psychophysiology*, 38, 232-242.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20y-59y). *Journal of Sleep Research*, 6, 230-237.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B. et al. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216, 672-682.

- Dang-vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A. et al. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *PNAS*, *105*, 15160-15165.
- Darchia, N., Campbell, I. G., Tan, X., & Feinberg, I. (2007). Kinetics of NREM delta EEG power density across NREM periods depend on age and on delta-band designation. *Sleep*, *30*, 71-79.
- Destexhe, A., Contreras, D., & Steriade, M. (1999). Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience*, *92*, 427-443.
- Destexhe, A. & Sejnowski, T. J. (2003). Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiological Reviews*, *83*, 1401-1453.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. M., & Daan, S. (1987). EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *Journal of Biological Rhythms*, *2*, 207-219.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G. M., & Hoofdakker, R. H. (1989). All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiology of Aging*, *10*, 677-682.
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: 1. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*, *30*, 1617-1630.
- Feinberg, I. (1989). Effects of maturation and aging on slow-wave sleep in man: implications for neurobiology. In A. Wauguier (Ed.), *Slow Wave Sleep: Physiological, Pathophysiological and Functional Aspects* (pp. 31-49). New York: Raven Press, Ltd.

- Feinberg, I., Higgins, L. M., Khaw, W. Y., & Campbell, I. G. (2006). The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *American Journal of Physiology: Regulative, Integrative and Comparative Physiology*.
- Filipek, P. A., Richelme, C., Kennedy, D. N., & Caviness, V. S., Jr. (1994). The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cerebral Cortex*, 4, 344-360.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N. et al. (2009). High Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples *Cerebral Cortex*. January 15.
- Fukuda, N., Honma, H., Kohsaka, M., Kobayashi, R., Sakakibara, S., Kohsaka, S. et al. (1999). Gender difference of slow wave sleep in middle aged and elderly subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 151-153.
- Gaudreau, H., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*, 10, 165-172.
- Ge, Y., Grossman, R. I., Babb, J. S., Rabin, M. L., Mannon, L. J., & Kolson, D. L. (2002). Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part II: quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 23, 1334-1341.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Jr. et al. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 11, 490-497.

- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage, 14*, 21-36.
- Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P. et al. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *Journal of Neuroscience, 19*, 4065-4072.
- Huber, R., Deboer, T., & Tobler, I. (2000). Topography of EEG dynamics after sleep deprivation in mice. *Journal of Neurophysiology, 84*, 1888-1893.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature, 430*, 78-81.
- Hume, K. I., Van, F., & Watson, A. (1998). A field study of age and gender differences in habitual adult sleep. *Journal of Sleep Research, 7*, 85-94.
- Kalpouzos, G., Chetelat, G., Baron, J. C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C. et al. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging, 30*, 112-124.
- Kobayashi, R., Kohsaka, M., Fukuda, N., Honma, H., Sakakibara, S., & Koyama, T. (1998). Gender differences in the sleep of middle-aged individuals. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 52*, 186-187.
- Landolt, H. P. & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in the sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology, 112*, 369-377.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research, 738*, 205-212.

- Lemaitre, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alperovitch, A., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage*, *26*, 900-911.
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, *24*, 6862-6870.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, *22*, 10941-10947.
- Morin, A., Doyon, J., D'Ostie, V., Barakat, M., Abdallah, H., Korman, M. et al. (2008). Motor Sequence Learning increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-training Sleep. *Sleep*, *31*, 1149-1156.
- Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schroder, C., Schnitzler, C., Krauchi, K. et al. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, *20*, 1402-1410.
- Nopoulos, P., Flaum, M., O'Leary, D., & Andreasen, N. C. (2000). Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research*, *98*, 1-13.
- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F.I.M.Craik & T. A. Salthouse (Eds.). *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 1-90). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D. et al. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in

- vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, 7, 268-282.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K. M., Williamson, A., & Acker, J. D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging*, 25, 377-396.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness.
- Resnick, S. M., Goldszal, A. F., Davatzikos, C., Golski, S., Kraut, M. A., Metter, E. J. et al. (2000). One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cerebral Cortex*, 10, 464-472.
- Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M. et al. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30, 1643-1657.
- Robillard, R., Massicotte-Marquez, J., Kawinska A, Paquet J, Frenette, S., & Carrier J. (2009). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women (submitted).
- Rosanova, M. & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *Journal of Neuroscience*, 25, 9398-9405.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E. et al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14, 721-730.

- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *56*, 338-344.
- Sato, K., Taki, Y., Fukuda, H., & Kawashima, R. (2003). Neuroanatomical database of normal Japanese brains. *Neural Networks*, *16*, 1301-1310.
- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S. et al. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Research*, *1191*, 127-135.
- Schwierin, B., Achermann, P., Deboer, T., Oleksenko, A., & Borbély, A. A. (1999). Regional differences in the dynamics of the cortical EEG in the rat after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology*, *110*, 869-875.
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Kan, E., Woods, R. P., Yoshii, J., Bansal, R. et al. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral Cortex*, *17*, 1550-1560.
- Steriade, M. (2005). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In M.H.Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4th ed., pp. 101-119). Philadelphia: Elsevier.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, *137*, 1087-1106.
- Steriade, M., Nunez, A., & Amzica, F. (1993). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, *13*, 3252-3265.

- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L., & Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiology of Aging, 25*, 185-192.
- Taki, Y., Goto, R., Evans, A., Zijdenbos, A., Neelin, P., Lerch, J. et al. (2004). Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiology of Aging, 25*, 455-463.
- Thatcher, R. W., Biver, C., McAlaster, R., & Salazar, A. (1998). Biophysical linkage between MRI and EEG coherence in closed head injury. *Neuroimage., 8*, 307-326.
- Tisserand, D. J., Pruessner, J. C., Sanz Arigita, E. J., van Boxtel, M. P. J., Evans, A. C., Jolles, J. et al. (2002). Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *NeuroImage, 17*, 657-669.
- Tisserand, D. J., van Boxtel, M. P. J., Pruessner, J. C., Hofman, P., Evans, A. C., & Jolles, J. (2004). A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cerebral Cortex, 14*, 966-973.
- Tononi, G. & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews, 10*, 49-62.
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Journal of the American Medical Association, 284*, 861-868.
- Van Der Werf, Y. D., Tisserand, D. J., Visser, P. J., Hofman, P. A., Vuurman, E., Uylings, H. B. et al. (2001). Thalamic volume predicts performance on tests of cognitive speed and decreases in healthy aging. A magnetic

- resonance imaging-based volumetric analysis. *Cognitive Brain Research*, *11*, 377-385.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E. et al. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, *26*, 1261-1270.
- Wauquier, A., van, S. B., Lagaay, A. M., Kemp, B., & Kamphuisen, H. A. (1992). Ambulatory monitoring of sleep-wakefulness patterns in healthy elderly males and females (greater than 88 years): the "Senieur" protocol. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*, 109-114.
- Werth, E., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *NeuroReport*, *8*, 123-127.
- Werth, E., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1997). Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *Journal of Sleep Research*, *6*, 102-112.
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Human Brain Mapping*, *28*, 228-237.

4. Discussion

4.1 Résumé des résultats

L'objectif premier de cette recherche était d'étudier les effets de l'âge en fonction du sexe et de la topographie sur la densité et l'amplitude des OL. Les études antérieures effectuées à l'aide de l'analyse spectrale ont démontré un déclin substantiel de l'AOL avec l'âge. Bien que les femmes démontreraient plus d'AOL que les hommes, cette différence ne présenterait pas d'interaction avec l'âge (Carrier et al., 2001). La présente recherche apporte un éclairage nouveau en permettant d'observer spécifiquement les effets du vieillissement sur les OL en termes de densité et d'amplitude durant la nuit.

Ainsi, le déclin observé dans l'AOL avec l'âge serait également associé à une diminution d'amplitude et de densité des OL. Cependant, les résultats démontrent que l'âge et le sexe ont des effets différents sur la densité et l'amplitude des OL. Bien que les effets de l'âge sur la densité soient moins importants dans la région pré-frontale du cerveau, le déclin associé à l'âge sur l'amplitude des OL apparaît moins prononcé dans les régions postérieures chez les hommes d'âge moyen alors qu'il ne varie pas entre les dérivation chez les femmes. De plus, les effets de l'âge sur la densité sont plus importants en début de nuit alors que ceux sur l'amplitude des OL sont constants au cours de celle-ci. Les résultats ont démontré que les femmes génèrent autant d'OL que les hommes mais que dans l'aire frontale, celles-ci sont moins amples. Les effets d'âge sur la densité et l'amplitude des OL sont similaires chez les hommes et les femmes. Ces résultats suggèrent que la densité et l'amplitude des OL pourraient être régulés par des mécanismes neurophysiologiques différents et que les effets de l'âge et du sexe affecteraient de façon distincte ces mécanismes.

4.2 Régulation homéostatique des OL

Comme il a été abordé dans l'introduction du mémoire, le déclin de l'AOL au cours de la nuit semble intimement lié à la diminution de la pression homéostatique au cours du sommeil (Achermann et al., 1993). Des études récentes ont aussi suggéré que ce déclin de l'AOL serait lié à la réduction du « poids synaptique » accumulé durant l'éveil (Tononi & Cirelli, 2006; Esser et al., 2007). La charge de ce poids synaptique se dissiperait au cours de l'AOL et permettrait de rendre le cerveau énergiquement plus efficace pour les expériences à venir en cours d'éveil et serait bénéfique pour l'apprentissage et la mémoire. En appui à cette hypothèse, un apprentissage intense provoquerait une augmentation du SLP dans la nuit suivante (Huber et al., 2004). La détection automatique des OL permet de remarquer que les paramètres de densité et d'amplitude des OL se comportent distinctement à travers la nuit et qu'ils pourraient être modulés par des mécanismes neurophysiologiques différents. En effet, la diminution de la densité des OL avec la progression des périodes de sommeil lent chez les deux groupes d'âge apparaît liée à une diminution de la pression homéostatique et/ou du poids synaptique alors que l'amplitude des OL n'est pas modulée par la diminution de celle-ci.

4.3 La dynamique des effets d'âge au cours de la nuit

Puisque l'AOL diminue de façon substantielle avec l'âge, il a été postulé que le vieillissement pourrait être lié à une altération du processus homéostatique (Gaudreau et al., 2001; Landolt et al., 2001). Ainsi, les personnes vieillissantes seraient moins sensibles à l'accumulation des heures d'éveil, ce que semble supporter les études de privation de sommeil qui démontrent un rebond moins important de l'AOL chez des sujets plus âgés (Munch et al., 2004; Gaudreau et al., 2001). De plus, les personnes âgées pourraient présenter une dissipation plus lente du processus homéostatique que les jeunes. En lien avec les études

de Tononi et ses collègues (2006), ces altérations avec l'âge pourraient s'expliquer par un besoin moindre de réduire le poids synaptique et donc par une moins grande quantité d'OL en début de nuit. En appui à ces hypothèses, les effets de l'âge sur l'AOL sont plus marqués au début de l'épisode de sommeil et s'atténuent avec la succession des périodes de sommeil lent (Carrier et al., 2001; Robillard et al. soumis). Les résultats de la présente recherche démontrent une diminution marquée de la densité et de l'amplitude des OL chez les sujets plus âgés en comparaison des sujets jeunes. Cependant, les effets de l'âge sur la densité des OL sont plus importants en début de nuit alors que les effets de l'âge sur l'amplitude restent constants à travers la nuit. Ces résultats suggèrent que la réduction du processus homéostatique ou du poids synaptique au cours du vieillissement affecterait la densité des OL mais non leur amplitude. Des mécanismes autres que le processus homéostatique ou la réduction du poids synaptique expliqueraient les changements observés dans l'amplitude des OL avec l'âge.

4.4 La topographie des effets d'âge

Cette recherche suggère des pistes de réflexion intéressantes sur la transformation de l'EEG associé au vieillissement. Ainsi l'EEG, reflétant la somme des potentiels post-synaptiques, la diminution de la densité et de l'amplitude chez les sujets âgés pourrait refléter une diminution de la densité synaptique. Les résultats de la présente étude démontrent en effet un déclin significatif de la densité et de l'amplitude des OL chez les sujets d'âge moyen comparativement aux sujets jeunes. D'un point de vue anatomique, l'atrophie de certaines régions corticales avec le vieillissement pourrait avoir des implications importantes dans la synchronisation de l'EEG. Les études anatomiques antérieures ont effectivement démontré une diminution du volume total du cerveau particulièrement de la matière grise (Raz et al., 1997; Good et al., 2001) ainsi qu'une atrophie marquée des lobes frontaux au cours du

vieillessement (Salat et al., 2004; Tisserand et al., 2002; Tisserand et al., 2004; Raz et al., 1997; Raz et al., 2004; Raz, 2000; Salat et al., 1999) ce qui pourrait affecter la production et l'amplitude des OL qui sont générées particulièrement dans ces aires (Massimini et al., 2004). Par ailleurs, les études ont démontré une distribution topographique particulière des OL, soit une propagation suivant un axe antéro-postérieur et qu'elles sont générées plus fréquemment dans les aires préfrontales et frontales (Massimini et al., 2004). Les résultats de la présente recherche soutiennent cette distribution et celle-ci est observée dans les deux groupes d'âges.

4.5 Les différences sexuelles sur les OL

Les résultats de cette recherche ont démontré que les hommes et les femmes présenteraient des différences au niveau de l'amplitude des OL seulement dans la dérivation frontale. Cette différence est constante à travers la nuit ce qui suggère qu'elle ne serait pas liée à une diminution de la pression homéostatique et/ou du poids synaptique. Des études en neuroimagerie ont démontré une différence sexuelle chez des sujets jeunes en terme de densité au niveau de la matière grise et blanche (Gur et al., 1999; Passe et al., 1997; Filipek et al., 1994). Une étude effectuée par Gur et ses collègues (1999) suggère que les femmes présentent un plus grand pourcentage de matière grise comparativement aux hommes. Cette différence corticale pourrait jouer un rôle dans la capacité à synchroniser de grandes populations de neurones et ainsi affecter l'amplitude des OL. Toutefois, les résultats des études sur les différences sexuelles corticales sont inconsistantes et l'on ignore comment ces différences pourraient avoir un impact sur l'amplitude des OL. Dans la présente étude, aucune interaction entre l'âge et le sexe n'a été trouvée dans la densité des OL, ce qui indique que les OL sont affectées par le vieillissement de la même manière chez les hommes et les femmes. Ceci supporte l'idée que le sommeil des hommes et des femmes vieillit au même rythme (Carrier et al., 2001).

4.6 Distinction des oscillations très lentes et du delta au cours du vieillissement

En lien avec les recherches effectuées chez l'animal par Steriade et collègues (1997, 1993) qui établissaient une distinction entre les oscillations très lentes (<1Hz) et le rythme delta (1Hz à 4Hz), certaines études ont tenté d'établir un parallèle en terme d'amplitude afin de définir les OL et le delta chez l'être humain. Ainsi, les OL ont été définies comme ayant une amplitude supérieure à 140 μ V alors que les ondes delta se situent entre 75 μ V et 140 μ V (Dang-vu et al., 2008 ; Massimini et al., 2004). La présente étude s'est inspirée de ces critères d'amplitude préalablement publiés. Cependant, comme l'âge affecte de façon importante non seulement la densité des OL mais également l'amplitude, les critères de haute amplitude (plus de 140 μ V) semblent difficilement applicables aux sujets vieillissants. En effet, les personnes plus âgées présentant une moins forte amplitude, il semble important de se demander si la distinction entre ces deux rythmes devrait se situer à un critère d'amplitude moins élevé.

5. Conclusion

5.1 Recherches futures et limites

Les recherches futures concernant les OL devront faire appel aux techniques de neuroimagerie. En effet, les études anatomiques antérieures ont clairement démontré des changements corticaux importants avec le vieillissement, particulièrement au niveau de la matière grise et des lobes frontaux (Salat et al., 2004; Tisserand et al., 2002; Tisserand et al., 2004; Raz et al., 1997; Raz et al., 2004; Raz, 2000; Salat et al., 1999; Good et al., 2001). L'atrophie corticale globale est significativement apparente entre l'âge de 20 et 60 ans (Salat et al.,

2004) et l'on sait que le SLP connaît des modifications graduellement durant cette période (Dijk et al., 1989; Carrier et al., 1997; Carrier et al., 2001; Van Cauter et al., 2000; Landolt et al., 1996; Landolt & Borbély, 2001). Pourtant, aucune étude n'a mis en lien ces changements corticaux avec l'âge et le sommeil. Les nouvelles techniques en neuroimagerie permettront d'associer les effets de l'âge dans le sommeil lent et les changements dans la densité de la matière grise, particulièrement dans le cortex frontal et le thalamus qui sont impliqués dans la production des oscillations en sommeil lent. Étant donné que des différences corticales ont été rapportées entre les hommes et les femmes, il serait important de mettre en lien ces spécificités corticales et les OL. Les études en imagerie anatomique pourraient par exemple, s'intéresser à l'épaisseur de différentes régions corticales en lien avec la densité et l'amplitude des OL.

Une seule étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle s'est penchée sur les activations cérébrales associées à la génération des OL et elle a été effectuée chez des sujets jeunes (Dang-vu et al., 2008). Ils ont ainsi montré des activations cérébrales spécifiquement associées aux oscillations très lentes ($>140\mu\text{V}$: cervelet, tronc cérébral, gyrus parahippocampal) et au rythme delta ($75\mu\text{V}$ à $140\mu\text{V}$: lobe frontal) mais plusieurs structures cérébrales étaient aussi activées par les oscillations très lentes et le delta (gyrus frontal inférieur, précunéus, tronc cérébral, hémisphères cérébelleux, cortex cingulé postérieur). Les études en neuroimagerie fonctionnelle permettront d'observer si ces mêmes résultats se retrouvent chez les personnes vieillissantes.

Les OL représentent des phases cycliques d'hyperpolarisation et de dépolarisation des neurones thalamo-corticaux et d'autres oscillations durant le sommeil lent, tels que les fuseaux, sont également le fruit de ce dialogue complexe. Comme les OL, les fuseaux présentent des changements importants

avec l'âge (Guazzelli et al., 1986; Nicolas et al., 2001; Wei et al., 1999). Toutefois, on ne connaît pas les différences topographiques et sexuelles associées à ces changements au cours du vieillissement. Afin de mieux saisir les changements associés à l'âge dans la synchronisation de l'EEG, il serait également important de quantifier les effets de l'âge associés aux fuseaux. Les recherches futures en imagerie anatomique et fonctionnelle devront donc étudier les différents types d'oscillations produites en SLP, à la fois les OL et les fuseaux, en lien avec l'âge et le sexe.

Les OL (tout comme les fuseaux) représenteraient une protection contre les stimuli extérieurs pour le cerveau endormi en bloquant le transfert des informations sensorielles vers le cortex cérébral au niveau thalamique (Huupponen et al., 2007; Sato et al., 2007, Steriade, 2006). La diminution avec l'âge de la densité et de l'amplitude des oscillations en SLP pourrait être associée à l'augmentation du nombre d'éveils nocturnes au cours du vieillissement (Carrier & Bliwise, 2003). Ainsi, afin de mieux saisir les effets protecteurs des oscillations en sommeil lent chez une population âgée, les études devront évaluer comment ces oscillations sont liées à la diminution de la qualité du sommeil avec l'âge. Ces études devraient être menées dans des situations de mise au défi du cycle éveil-sommeil pour lesquelles les personnes plus âgées ont démontré une plus grande sensibilité de leur cycle éveil-sommeil, tel que dormir à une phase circadienne différente ou une situation de stress (Gaudreau et al., 2001; Vgontzas et al., 2001). D'autre part, les effets protecteurs des OL pourraient être investigués chez certaines populations cliniques (ex : sujets atteints de démences) étant donné que ceux-ci présentent des changements particuliers au niveau du SLP (Reynolds et al., 1985; Prinz et al., 1982).

Plusieurs études ont aussi suggéré l'implication des oscillations en sommeil lent dans la plasticité cérébrale. Ainsi, les OL seraient impliquées dans les

processus mnésiques et dans l'apprentissage. Kattler, Djik et Borbély (1994) ont montré qu'une stimulation du cortex somato-sensoriel augmentait de façon significative l'AOL dans la première période de sommeil lent. De plus, une étude récente de Huber et ses collègues (2004) a démontré une augmentation de l'AOL suite à un apprentissage intense. Il sera donc pertinent d'investiguer dans les recherches à venir, l'impact de la diminution des oscillations en sommeil lent sur l'apprentissage des personnes plus âgées.

Bien que la présente recherche amène des résultats intéressants sur la synchronisation de l'EEG au cours du vieillissement, elle ne permet pas de savoir dans quelle mesure les changements observés sur la densité et l'amplitude des OL avec l'âge sont reliés à des changements corticaux. La méthodologie utilisée dans cette étude ne fournit pas non plus d'explications sur les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent les changements observés avec l'âge dans les paramètres des OL. De plus, on ignore l'impact de la diminution observée dans les OL avec le vieillissement sur les fonctions associées à celles-ci, notamment sur les processus mnésiques et l'apprentissage. Enfin, les critères d'amplitudes utilisés dans le cadre de cette étude étaient basés sur des critères préalablement publiés mais ces recherches étaient effectuées chez des sujets jeunes. Des critères d'amplitudes variables devront donc être utilisés afin de déterminer la distribution des OL chez des sujets plus âgés.

5.2 Conclusion générale

La présente étude s'inscrit dans la recherche d'une meilleure compréhension des changements observés avec l'âge dans les variables polysomnographiques ayant des impacts cliniques importants, particulièrement dans une société vieillissante. En effet, on constate qu'en vieillissant les personnes éprouvent

davantage de troubles liés au sommeil et se plaignent davantage d'un mauvais sommeil ce qui entraîne une utilisation accrue de sédatifs et d'hypnotiques (National Sleep Foundation, 2003). Bien que les problèmes liés au sommeil avec l'âge puissent relever de facteurs multiples (aux problèmes de santé ou à l'usage de médication, par exemple), il n'en demeure pas moins que plusieurs variables polysomnographiques connaissent des changements importants avec l'âge même chez des sujets vieillissant en santé. Étant donné que l'on connaît peu les mécanismes qui sous-tendent les modifications dans le sommeil observées avec l'âge et que les explications concernant ceux-ci en sont encore au stade hypothétique, l'étude des paramètres régissant le cycle éveil-sommeil en lien avec le vieillissement demeure un domaine de recherche vaste et prolifique.

Sources documentaires

- Achermann P. (2004). The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviation Space and Environmental Medicine, 75(3 Suppl)*, A37-43.
- Achermann P., Dijk D.J., Brunner D.P., & Borbély A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin, 31*, 97-113.
- Achermann P., & Borbély A. (1997). Low-frequency (<1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience, 81(1)*, 213-222.
- Amzica F., & Steriade M. (2000). Integration of low-frequency sleep oscillations in corticothalamic networks. *Acta Neurobiologiae Experimentalis, 60*, 229-245.
- Amzica F., & Steriade M. (1997). The K-complex: Its slow (<1 Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology, 49*, 952-959.
- Armitage R., Smith C., Thompson S., & Hoffmann R. (2001). Sex Differences in Slow-Wave Activity in Response to Sleep Deprivation. *Sleep Research online, 4(1)*, 33-41.
- Armitage R., Trivedi M., Hoffmann R., & Rush A.J. (1997). Relationship between objective and subjective sleep measures in depressed patients and healthy controls. *Depression and Anxiety, 5*, 97-102.
- Armitage R., Hoffmann R., Fitch T., Trivedi M., & Rush A.J. (2000). Temporal characteristics of delta activity during NREM sleep in depressed

outpatients and healthy adults: Group and sex effects. *Sleep*, 23, 607–617.

Armitage R. (1995). The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep*, 18, 334–341.

Beier K.M., & Kubicki S. (1987). Cortical distribution of 2 delta frequencies in slow wave sleep. *In Pubmed*, 18(1), 47-51.

Borbély A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1, 195-204.

Cajochen C., Foy R., Dijk D.J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online*, 2, 65-69.

Campbell I.G., & Feinberg I. (2005). Homeostatic sleep response to naps is similar in normal elderly and young adults. *Neurobiology of Aging*, 26, 135-144.

Carrier J., Monk T.H., Buysse D.J., & Kupfer D.J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20y-59y). *Journal of Sleep Research*, 6, 230-237.

Carrier J., & Monk T.H. (1999). The Effects of Sleep and Circadian Rhythms on Performance. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, edited by F.W. Turek and P.C. Zee. New-York: Marcel Dekker, 527-556.

Carrier J., Land S., Buysse D.J., Kupfer D.J., & Monk T.H. (2001). The effects

of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life. *Psychophysiology*, 38, 232-242.

Carrier J., & Bliwise D (2003). Sleep and circadian rhythms in normal aging. In Billiard M (ed.). *Sleep Physiology, Investigations, and Medicine*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 297-332.

Carskadon M.A., & Dement W.C. (1985). Sleep loss in elderly volunteers. *Sleep*, 8, 207-221.

Dang-vu T.T., Schabus M., & Desseilles M., & al. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep : An EEG/fMRI Study. *PNAS*.

Destexhe A., & Sejnowski T.J. (2003). Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiological Reviews*, 83, 1401-1453.

Destexhe A., Contreras D., & Steriade M. (1999). Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience*, 92, 427-443.

Dijk D.J., Duffy J.F., & Czeisler C.A. (2000). Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chrononbiology*, 17, 285-311.

Dijk D.J., & Czeisler C.A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidated sleep and wakefulness in humans. *Nerosciences Letters*, 166, 63-68.

- Dijk D.J., Hayes B., & Czeisler C.A. (1993). Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Research*, 626, 190-199.
- Dijk D.J., Beersma D.G.M., & van den Hoofdakker R.H. (1989). All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiology of Aging*, 10, 677-682.
- Duffy J. F., Dijk D.-J., Klerman E. B., & Czeisler C. A. (1998). Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology*, 275, 1478-1487.
- Esser S.K., Hill S.L., & Tononi G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*, 30, 1617-1630.
- Filipek P.A., Richelme C., Kennedy D.N., Caviness V.S. Jr. (1994). The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cerebral Cortex*, 4, 344-360.
- Fukuda N., Hirsoho H., Masako K., & al. (1999). Gender difference of slow wave sleep in middle aged and elderly subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 151-153.
- Frank M.G. (2006). The mystery of sleep function: current perspectives and future directions. *Reviews in the Neurosciences*. 17(4), 375-92.
- Gaudreau H., Carrier J., & Montplaisir J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*, 10, 165-172.

- Gaudreau H., Morettini J., Lavoie H.B. & Carrier J (2001). Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging*, 22, 461-468.
- Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N.A., & al. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 21-36.
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T.C., & Maggini, C. (1986). Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63, 526-539.
- Gur R.C., Turetsky B.I., Matsui M., & al. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *Journal of Neuroscience*, 19, 4065-4072.
- Kattler H., Djik D.J., & Borbély A.A. (1994). Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *Journal of Sleep Research*, 3, 159-164.
- Happe S., Anderer P., Gruber G., Klosch G., Saletu B., & Zeitlhofer J. (2002). Scalp topography of the spontaneous K-complex and of delta-waves in human sleep. *Brain Topography*, 15, 43-49.
- Huber R., Ghilardi M.F., Massimini M., & Tononi G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430, 78-81.

- Huber R., Deboer T., & Tobler I. (2000). Topography of EEG dynamics after sleep deprivation in mice. *Journal of Neurophysiology*, 84, 1888-1893.
- Hume K.I., Van F., & Watson A. (1998). A field study of age and gender differences in habitual adult sleep. *Journal of Sleep Research*, 7, 85-94.
- Huupponen, E., Gomez-Herrero, G., Saastamoinen, A., Varri, A., Hasan, J., & Himanen, S.L. (2007). Development and comparison of four sleep spindle detection methods. *Artificial Intelligence in Medicine*, 40, 157-170.
- Kawinska A., Dumont M., Selmaoui B., Paquet J., & Carrier J. (2005). Are modifications of melatonin circadian rhythm in the middle years of life related to habitual patterns of light exposure?. *Journal of Biological Rhythms*, 20(5), 451-60.
- Kobayashi R., Kohsaka M., Fukuda N., & al. (1998). Gender differences in the sleep of middle-aged individuals. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52, 186-187.
- Landolt H.P., & Borbély A.A. (2001). Age-dependent changes in the sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112, 369-377.
- Landolt H.P., Dijk D.J., Achermann P., & Borbély A.A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research*, 738, 205-212.
- Loomis A. L., Harvey E. N., & Hobart G. A. (1937). Cerebral states during Sleep, as studied by human brain potentiels. *Journal of Experimental Psychology*, 21, 127- 144.

- Lucidi F., Devoto A., Violani C., & al. (1997). Effects of different sleep duration on delta sleep in recovery nights. *Psychophysiology*, *34*(2), 227-333.
- Massimini M., Huber R., Ferrarelli F., Hill S., & Tononi G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, *24*, 6862-6870.
- Moline M.L., Pollak C.P., Monk T.H., Lester L.S., & al. (1992). Age-related differences in recovery from simulated jet lag. *Sleep*, *15*, 28-40.
- Morin A., Doyon J., Dostie V., & al. (2008). Motor Sequence Learning increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-training Sleep. *Sleep*, *31*, 1149-1156.
- Munch M., Knoblauch V., Blatter K. & al. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, *20*, 1402-1410.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 521-527.
- Passe, T.J., Rajagopalan, P., Tupler, L.A., & al. (1997). Age and sex effects on brain morphology. *Prog in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *21*(8), 1231-1237.
- Prinz P.N., Vitaliano P.P., Vitiello M.V., et al. (1982). Sleep, EEG and mental functions changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiology of Aging*, 361-370.

- Rauchs G. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research, 14*(2), 123-40.
- Raz N., Gunning-Dixon F., Head D., & al. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging, 25*, 377-396.
- Raz N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In Craik FIM, Salthouse TA (eds.). *The Handbook of Aging and Cognition*. Mahwah, NJ: Erlbaum, 1-90.
- Raz N., Gunning F.M., Head D., & al. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex, 7*, 268-282.
- Rechtschaffen A, & Kales A (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: US Government Printing Office, *Public Health Service*.
- Reynolds C.F., Kupfer D.J., Taska L.S., et al. (1985). EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biological Psychiatry, 20*, 431-442.
- Robillard, R., Massicotte-Marquez, J., Kawinska A, Paquet J, Frenette, S., & Carrier J. (2009). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women (en révision).
- Rosanova M., & Ulrich D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *Journal of Neuroscience, 25*, 9398-9405.

- Salat D.H., Buckner R.L., Snyder A.Z. & al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, *14*, 721-730.
- Salat D.H., Kaye J.A., Janowsky J.S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *56*, 338-344.
- Sato, Y., Fukuoka, Y., Minamitani, H., Honda, K. (2007). Sensory stimulation triggers spindles during sleep stage 2. *Sleep*, *30* (4), 511-518.
- Schabus M., Hoedlmoser K., Pecherstorfer T., & al. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Research*, *1191*, 127-135.
- Schwierin B., Achermann P., Deboer T., Oleksenko A., & Borbély A.A. (1999). Regional differences in the dynamics of the cortical EEG in the rat after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology*, *110*, 869-875.
- Sekimoto M. , Kajimura N. , Kato M., & al. (1999). Laterality of delta waves during all-night sleep. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *53*(2), 149-150.
- Steriade M (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, *137*, 1087-1106.
- Steriade M. (2005). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier, 101-119.

- Steriade M., Nunez A., & Amzica F. (1993). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, *13*, 3252-3265.
- Tisserand D.J., Pruessner J.C., Sanz Arigita E.J., & al. (2002). Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *NeuroImage*, *17*, 657-669.
- Tisserand D.J., van Boxtel M.P.J., Pruessner J.C., & al. (2004). A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cerebral Cortex*, *14*, 966-973.
- Tononi G., & Cirelli C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, *10*, 49-62.
- Vgontzas A.N., Bixler E., Wittman A.M. & al. (2001). Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*, 1489-1495.
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Journal of the American Medical Association*, *284*, 861-868.
- Wauquier A., Sweden B., Lagaay A.M., & al. (1992). Ambulatory monitoring of sleep-wakefulness patterns in healthy elderly males and females (> 88

years): The 'senior' protocol. *Journal of the American Geriatrics Association*, 40, 109-114.

Webb, W.B., Agnew, H.W., Jr. & Dreblow, L. (1981). Sleep of older subjects on shift work. In: A. Reinberg, N. Vieux, P. Andlauer (Eds.). *Night and Shift Work: Biological and Social Aspects*, Pergamon Press, Oxford, 197-203.

Wei, H.G., Riel, E., Czeisler, C.A. and Dijk, D.-J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, 260, 29-32.

Werth E., Achermann P., & Borbély A.A. (1997). Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *Journal of Sleep Research*, 6, 102-112.

Werth E., Achermann P., & Borbély A.A. (1996). Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *NeuroReport*, 8, 123-127.