

Université de Montréal

Connectivité fonctionnelle des générateurs de deux types d'ondes lentes dans une population  
jeune et âgée

*Par*

Tomy Aumont, B. Ing.

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de

*Maîtrise ès sciences (M. Sc.)*

en Sciences Biomédicales, option Sciences Psychiatrique

Avril 2021

© Tomy Aumont, 2021

Université de Montréal

Faculté de médecine – programme de maîtrise en sciences biomédicales

---

*Ce mémoire intitulé*

**Connectivité fonctionnelle des générateurs de deux types d'ondes lentes, dans une population jeune et âgée**

*Présenté par*

**Tomy Aumont**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Anne Gallagher**

Président-rapporteur

**Julie Carrier**

Directeur de recherche

**Jean-Marc Lina**

Codirecteur

**Mathieu Dehaes**

Membre du jury

## Résumé

Le cerveau endormi tend à se déconnecter dans sa progression vers le sommeil lent (SL) chez les jeunes adultes et se déconnecte moins chez les plus âgés. Les ondes lentes (OL) sont les caractéristiques principales du sommeil lent sur l'électroencéphalogramme (EEG). Notre groupe a récemment montré que deux types d'OL co-existent, les « slow switcher » (SlowS) et les « fast switcher » (FastS), caractérisées par leur vitesse de transition entre les maximums d'hyperpolarisation et de dépolarisation. Sur l'EEG, la connectivité globale pendant la transition des SlowS et des FastS diffère et diminue avec le vieillissement. Dans cette étude, nous utilisons des enregistrements de magnétoencéphalographie pour évaluer les changements relatifs à l'âge sur les générateurs des OL pendant la transition entre les maximums d'hyperpolarisation et de dépolarisation en termes de 1) topographie et 2) connectivité, avec l'indice de délais de phase pondéré basé sur le délai de phase moyen dans la transition des OL. Nous avons fait l'hypothèse que comparativement aux OL des individus jeunes, les OL des individus plus âgés vont 1) impliquer des régions corticales plus étendues et 2) montrer plus de connectivité, spécialement pour les SlowS. Nos résultats révèlent que comparativement aux jeunes participants, les plus vieux montrent 1) plus d'implication du précuneus droit pendant les SlowS et 2) une connectivité globale supérieure, surtout pour les SlowS. Finalement, les individus plus jeunes montrent plus de connectivité que les individus plus âgés entre des régions spécifiques, plus précisément dans le réseau antéropostérieur pour les SlowS que les FastS. Ensemble, nos résultats suggèrent une perte de flexibilité des réseaux pendant la transition des OL chez les individus plus âgés par rapport aux individus plus jeunes.

**Mots-clés** : sommeil, ondes lentes, connectivité fonctionnelle, générateurs corticaux, localisation de source, vieillissement, MEG.

## **Abstract**

The sleeping brain tends to disconnect as it progresses toward slow wave sleep (SWS) in young adults and disconnects less in older adults. Slow waves (SW) are the main characteristics of slow wave sleep on the electroencephalogram (EEG). Our group recently showed that two types of SW co-exist, the “slow switcher” (SlowS) and the “fast switcher” (FastS), characterized by the transition speed between the hyperpolarized and depolarized peaks. On the EEG, the global connectivity during the transition of the SlowS and FastS differs and is reduced with aging. In this study, we used magnetoencephalography recordings to investigate age-related differences on the SW generators during the transition between the hyperpolarized and depolarized peaks in terms of 1) topography and 2) connectivity, using the weighted phase lag index based on the average phase lag during the SW transition. We hypothesised that as compared to younger individuals, SW of older participants would 1) involve broader cortical areas and 2) show higher connectivity than younger individuals, particularly for the SlowS. Our results revealed that as compared to younger participants, older individuals showed 1) more involvement of the right precuneus during the SlowS and 2) globally higher connectivity, more significantly for the SlowS. Finally, younger individuals showed higher connectivity than older individuals between specific regions, more precisely in the anteroposterior network for the SlowS than the FastS. Altogether, our results suggest an impaired flexibility of the network during the SW transition in older individuals as compared to younger individuals.

### **Keywords**

Sleep, Slow Waves, Functional connectivity, Cortical generators, Source localization, Aging, MEG

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	9
Liste de Figures (captions).....	10
Liste des sigles et abréviations.....	11
List of abbreviations.....	13
Remerciements.....	15
Chapitre 1 – Contexte théorique.....	17
1.1 Position du problème.....	18
1.2 Le sommeil.....	20
1.2.1 Le sommeil paradoxal.....	21
1.2.2 Le sommeil lent.....	21
1.2.3 Les ondes lentes.....	22
1.3 Sommeil et vieillissement.....	25
1.4 La neuroimagerie fonctionnelle.....	25
1.4.1 La magnétoencéphalographie.....	27
1.4.2 Cartographie corticale.....	28
1.5 Le problème inverse.....	30
1.6 La connectivité fonctionnelle.....	32
1.7 Connectivité fonctionnelle en sommeil et vieillissement.....	33
1.8 Objectifs et hypothèses.....	35

Chapitre 2 – Article.....	36
Abstract .....	38
Keywords.....	38
2.1 Introduction.....	39
2.2 Method.....	44
2.2.1 Participants.....	44
2.2.2 Data acquisition.....	45
2.2.2.1 MEG/EEG recordings.....	45
2.2.2.2 Anatomical MRI.....	45
2.2.3 Preprocessing and analysis .....	46
2.2.3.1 Sleep scoring and preprocessing .....	46
2.2.3.2 Slow wave detection .....	47
2.2.3.3 Slow wave classification based on the transition frequency.....	48
2.2.3.4 Generators of the analytical slow waves .....	49
2.2.3.5 Topography of cortical slow wave transition.....	51
2.2.3.6 Statistical analysis of the topography during cortical slow wave transition ....	51
2.2.3.7 Functional connectivity during the cortical slow wave transition.....	52
2.2.3.8 Statistical analysis of the connectivity during the cortical slow wave transition	53
2.2.3.9 Network quantification .....	53
2.3 Results .....	54
2.3.1 Participant description .....	54
2.3.2 Slow wave characteristics .....	55
2.3.3 Slow wave generators in the down-to-up transition .....	56

2.3.4	Synchrony of slow wave generators during the down-to-up transition.....	59
2.4	Discussion.....	63
2.4.1	Larger involvement of the right precuneus during the SlowS of older individuals as compared to younger ones.....	63
2.4.2	Older individuals are globally more connected during the SlowS and FastS than younger individuals.....	64
2.4.3	StrongerOld network integrity is more robust than the StrongerYoung during the FastS	65
2.4.4	Larger wPLI in the anteroposterior network of the SlowS in younger individuals as compared to older individuals.....	66
2.4.5	Methodological novelty: assessing SW synchrony in the source space.....	66
2.5	Limitations and future directions.....	67
2.6	Conclusion.....	68
2.7	Funding.....	68
2.8	Acknowledgment.....	68
	References.....	69
	Chapitre 3 – Discussion générale.....	89
3.1	Synthèse des résultats.....	90
3.1.1	Suractivation du précuneus pendant les SlowS chez les individus plus âgés par rapport aux jeunes.....	91
3.1.2	Les individus plus âgés sont globalement plus connectés que les jeunes pour les SlowS et les FastS.....	92
3.1.3	L'intégrité du réseau est plus robuste pour le StrongerOld que le StrongerYoung pendant les FastS.....	93
3.1.4	wPLI supérieur dans le réseau antéropostérieur des SlowS chez les individus jeunes par rapport aux plus âgés.....	93

3.1.5	Interprétation sommaire des résultats et ouverture.....	94
3.2	Discussion et ouverture méthodologique.....	95
3.2.1	Générateurs sous-corticaux des SlowS et des FastS.....	95
3.2.2	Générateurs de la propagation des ondes lentes.....	96
3.3	Limites générales.....	97
3.4	Contribution originale du mémoire .....	98
	Références bibliographiques.....	99



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Demographic and polysomnographic data for young and older participants.....	54
<b>Tableau 2.</b> Slow waves variables on FZ for young and older participants.....	55
<b>Tableau 3.</b> Regions implied in SlowS and FastS transition for young and older individuals. ....	58

## Liste de Figures (captions)

Figure 1-1 – Exemple de tracé EEG.....	21
Figure 1-2 – Exemple d'une onde lente. ....	22
Figure 1-3 – Histogramme normalisé de la fréquence de transition des ondes lentes .....	24
Figure 1-4 – Appareil MEG CTF.....	26
Figure 1-5 – Schéma du champ magnétique d'un dipôle de courant. ....	28
Figure 1-6 – Exemple de coupe coronale d'IRM.....	29
Figure 1-7 – Maillage du cortex.....	30
Figure 2-1 – Methodological pipelines. ....	47
Figure 2-2 – Averaged slow waves.....	49
Figure 2-3 – Cortical activation of the slow wave transition. ....	57
Figure 2-4 – Global connectivity index differences per slow wave type. ....	58
Figure 2-5 – Age-related differences and clustering of subgraphs for the SlowS.....	60
Figure 2-6 – Age-related differences and clustering of subgraphs for the FastS. ....	61

## Liste des sigles et abréviations

### En français

Am : Ampèremètre

CÉAMS : Centre d'études avancées en médecine du sommeil

CERNEC : Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition

CIMEM : Maximum d'entropie sur la moyenne informée par la connectivité

EEG : Électroencéphalographie

EMG : Électromyographie

EOG : Électrooculographie

FastS : *fast switcher*

fT : Femtotesla (1 fT =  $10^{-15}$  tesla)

hd-EEG : Électroencéphalographie à haute densité (« high-density electroencephalography »)

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LORETA : Tomographie électromagnétique à basse résolution

MAP : Méthode bayésienne d'estimation des sources

MEG : Magnétoencéphalographie

MEM : Maximum d'entropie sur la moyenne

MNE : Estimation par la Norme Minimale (« Minimum Norm Estimate »)

mm : Millimètre

ms : Milliseconde

OL : Onde lente

OS : *overlapping spheres*

PET: Tomography par émission de positron (« positron emission tomography »)

PLI : Indice de délais de phase

PSG : Polysomnographie

sec : Seconde

SL : Sommeil lent ou non paradoxal

SlowS : *slow switcher*

S-MAP : MAP informée spatialement dans le modèle *a priori*

SP: Sommeil paradoxal

ST-MAP : MAP informée spatialement et temporellement dans le modèle *a priori*

SQUID : Supraconducteurs d'interférences quantiques

StrongerOld : Graphe qui représente les connexions qui sont significativement plus fortes dans le groupe d'individus âgés par rapport aux individus jeunes

StrongerYoung : Graphe qui représente les connexions qui sont significativement plus fortes dans le groupe d'individus jeunes par rapport aux individus âgés

$\mu$ V : Microvolt

wMEM : Extension en ondelette du MEM (*Wavelet maximum entropy on the mean*)

wPLI : Indice de délais de phase pondéré

## List of abbreviations

### In English

BEM : *Boundary element method*

CBF: *Cerebral Blood Flow*

CNS: *Système nerveux central*

DMN: *Default Mode Network*

NREM: *Non-rapid eye movement sleep*

REM: *Rapid eye movement sleep*

SW: *Slow waves*

SWS: *Slow wave sleep*

*À mes parents, Luc et Marise,*

*Pour m'avoir appris à persévérer et me surpasser dans la vie.*

*Et*

*À ma fiancée Elena,*

*Pour sa foi en moi et son support constant dans cette aventure.*

## Remerciements

*Ces années de maîtrise constituent la plus grande aventure de ma vie professionnelle et personnelle. Je n'aurais su passer à travers la multitude de défis qui se sont présentés devant moi sans l'aide, le support et la collaboration de mon entourage en or.*

*Tout d'abord, j'aimerais souligner la contribution de mes directeurs, Julie Carrier et Jean-Marc Lina, qui ont joué un rôle déterminant jusqu'à la dernière minute de ce processus et qui ont toujours été présents malgré leur horaire chargé.*

*À mon co-directeur, Jean-Marc, qui m'a permis de rencontrer ma directrice, Julie, avec un projet d'été dans son laboratoire de sommeil. Jean-Marc tu aurais très bien pu être mon directeur principal, si je n'avais pas été borné à élargir mon champ d'expertise vers les sciences psychiatriques sous la supervision de Julie. Je ne saurai jamais comment souligner toute mon appréciation pour les efforts que tu as mis sur mon apprentissage, ton temps, que tu m'as toujours donné avec bonne humeur et humour malgré l'heure parfois tardive de mes requêtes. Ton attitude toujours positive, détendue et en maîtrise de la situation donne l'impression que l'on est toujours prêt à gravir des montagnes à tes côtés et c'est ce que j'ai accompli, grâce à toi, avec ce projet de maîtrise. J'aspire un jour à avoir ta pédagogie et ton talent de vulgarisation pour faire le pont entre les détails techniques et la vision neuroscientifique de nos collègues. J'ai été heureux et choyé de t'avoir comme co-directeur de maîtrise et mentor dans mon développement professionnel, autant que personnel. Merci.*

*Julie, ton humilité a fait en sorte que je n'avais aucune idée de la personne que je venais de rencontrer à mon arrivée au CÉAMS. Bien que je me sentisse dépassé par le niveau intellectuel de tes étudiants à mon arrivée, l'été précédent ma maîtrise, tu es parvenu à me faire me sentir à ma place, en famille. Après quelques mois de travail sous ta supervision et celle de Jean-Marc, alors que j'étais persuadé d'avoir terminé mes études, tu m'as convaincu d'embarquer dans l'aventure d'une maîtrise. À ce moment, je savais déjà que j'allais être entre bonnes mains sous votre codirection. Ta réputation professionnelle a rattrapé mon expérience personnelle, humaine et taquine avec toi et tu as commencé à me transmettre ta passion pour la recherche, ta rigueur scientifique et ton dévouement. On est parti de loin ensemble, rappelle-toi de mon premier protocole de recherche... tu as fait un travail exceptionnel dans ma croissance scientifique pour en arriver à ce mémoire aujourd'hui. Je te remercie profondément d'avoir vu ce potentiel en moi et de l'avoir poussé comme tu l'as fait, au prix de quelques plumes perdues. En vérité, ta réputation de directrice humaine, dévouée et juste ne t'arrive pas à la cheville. Tu as été une vraie maman dans cette dernière étape de mon cheminement académique et mes premiers pas dans le monde de la recherche multidisciplinaire. Jean-Marc et toi m'avez poussé à dépasser mes limites et nourris ma soif d'apprendre au-delà de mes espérances. Merci d'avoir été mes modèles de chercheurs et de professionnels accomplis. Je n'aurais pas pu rêver d'une meilleure équipe de direction, ni d'une équipe plus complémentaire. Je suis privilégié d'être membre de votre famille de recherche.*

*Je voudrais aussi remercier Rébecca Robillard, ma grande sœur de recherche, qui m'a permis d'avoir un coup d'œil sur la recherche clinique. Rébecca, j'ai rarement rencontré des personnes*

*aussi fondamentalement bonnes, ouvertes d'esprit et présentes à l'appel que toi. Mon été dans ton laboratoire a été bref, mais rempli de péripéties et tu as été d'un support qui va au-delà de toute espérance. Dès mon arrivé j'ai été submergé par ta passion qui est, pour le moins que l'on peut dire, contagieuse. Ta motivation est énergisante et ta confiance m'a donné de l'assurance dans mes aptitudes et mes décisions. Continue de prospérer, à mes yeux tu es un modèle de détermination et de réussite.*

*Merci à mes collègues qui sont devenus mes amis, Jonathan, Alexandre, Thaina, pour nos discussions, cafés, lunches et votre support depuis le début de l'aventure, Georges pour les sorties en mode décompression, Tarek, Maude, et tous les autres avec qui j'ai eu la chance de travailler. Merci au personnel du Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Gaétan, Sonia, Tyna, Sébastien, Mireille, Hélène, Carrie et tous les autres. Chacun à votre façon vous avez contribué à ce que mon passage au laboratoire soit aussi positif que constructif.*

*Merci à mes parents, Luc et Marise, qui m'ont toujours supporté dans mes projets et ont toujours été fiers de ce que j'accomplis. Merci d'avoir été compréhensif des périodes où j'ai été moins disponible. Merci pour le soutien et la joie que vous m'avez partagée à chaque étape que je franchissais. Merci d'avoir été là pour recharger mes batteries émotionnelles et d'avoir pris de mes nouvelles quand je ne pensais pas de vous en donner moi-même. Merci à mes frères et ma sœur pour votre support moral. Alexandre, pour être un exemple de persévérance avec « la petite maison », ta détermination m'a motivé à gravir ma propre montagne de défis. Jocelyn, pour être la preuve que c'est possible d'aller au bout de ses rêves. Mélissa, pour prendre et me donner fréquemment des nouvelles de la famille. Tu m'as permis de me sentir inclus dans les activités familiales que je manquais, merci. Merci à vous tous pour votre amour et le sentiment de réconfort que vous m'avez donnés à chacune de mes visites au bercail.*

*Merci à ma fiancée, Elena. Les conditions n'ont pas toujours été faciles pour nous, mais tu es toujours restée à mes côtés dans les bons et les moins bons moments. Merci pour ta patience, mais aussi pour avoir remis en question mes choix quand je n'avais pas les idées claires par manque de sommeil. Merci de m'avoir supporté et comblé d'amour. Merci d'avoir cru, avec moi, en un avenir meilleur. Merci de m'aider à atteindre mes rêves à la fois professionnels et personnels. On y est finalement arrivé !!!*

*Merci à mes amis Kpuc et Sewsew, pour nos belles années de collocation et les conversations plus ou moins philosophiques que l'on a eues sur la terrasse, une bière à la main. Kpuc, pour les nombreuses randonnées que l'on a faites ensemble et qui m'ont permis de libérer mon âme dans la nature, autant l'été que l'hiver.*

*Merci à mes amis Maxime et Louis-Francis pour tous vos projets qui me revigorent à grand coup d'adrénaline. Je pense bien sûr au chalet de ski et à la Gaspésie, mais aussi à toutes vos idées de fin de semaine qui valent toutes la peine d'être vécues. Merci d'avoir compris mon manque de disponibilité et de m'avoir fait sentir que je manquais à vos projets.*

*Je remercie les organismes qui ont subventionné mes travaux : le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, les Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies et le Département de sciences biomédicales de l'Université de Montréal.*



## **Chapitre 1 – Contexte théorique**

## 1.1 Position du problème

On a tous déjà entendu les conseils tels que « Dors là-dessus et reviens-moi avec une réponse demain. » ou « La nuit porte conseil. ». Ces phrases courantes témoignent de la croyance populaire à propos de l'activité cognitive du cerveau pendant le sommeil. Qu'est-ce qui rend cette activité possible? Comment s'effectue ce processus cognitif? Est-ce que les mécanismes en jeu changent avec l'âge? Ces questions font partie des principaux devis de recherche sur le sommeil qui persistent encore aujourd'hui. Les plus récentes études ont montré des implications du sommeil, et en particulier celles du sommeil lent, dans la cognition (Deak & Stickgold, 2010; Killgore, 2010), dans la consolidation de la mémoire (Born & Wilhelm, 2012; Fattinger et al., 2017), dans la régulation du processus homéostatique (Tononi & Cirelli, 2012; Vyazovskiy et al., 2009) et dans certaines pathologies telles que la maladie de Parkinson (Latreille et al., 2015, 2016; Louter et al., 2013; Louter et al., 2012; Monaca, 2008; Oerlemans & de Weerd, 2002) et la maladie d'Alzheimer (Lee et al., 2020; Lucey et al., 2019; Semyachkina-Glushkovskaya et al., 2020). Plusieurs travaux ont montré que le vieillissement affecte le sommeil, que ce soit sur sa structure entre l'endormissement et le réveil (Ohayon et al., 2004), la morphologie des graphoéléments de l'activité bioélectrique sur l'électroencéphalogramme (Carrier et al., 2011; Landolt et al., 1996) ou sa qualité générale (Luca et al., 2015; Mander et al., 2017). Malgré la quantité de travail importante effectuée sur la caractérisation des changements du sommeil au cours du vieillissement, peu d'études ont évalué les modifications au niveau de l'intégration fonctionnelle de l'activité cérébrale, sous la forme de réseaux. Cette connectivité fonctionnelle est généralement obtenue en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), ce qui permet de faire l'inventaire des réseaux fonctionnels canoniques présents à l'état d'éveil, notamment le réseau du mode par défaut (RMPD) présent pendant l'état de détente. Lors du passage de l'éveil vers le sommeil profond, la connectivité des réseaux diminue et se désengage du RMPD (Kung et al., 2019; Sämann et al., 2011; Spoormaker et al., 2012; Wu et al., 2012). Dans le cas particulier du sommeil dans le vieillissement, la connectivité diminue moins, et même augmente dans certains réseaux lors de cette progression vers le sommeil profond chez les individus plus âgés (Daneault et al., 2021). En électroencéphalographie (EEG), une étude a montré que la connectivité globale en sommeil lent est supérieure chez les individus âgés que chez les

plus jeunes (Bouchard et al., 2020). Ces réseaux de connectivité représentent l'intégration de l'information provenant de différentes régions corticales. Cette intégration peut être observée d'un point de vue global ou ségrégué. La ségrégation des réseaux indique un recrutement neuronal synchrone, de nature plus locale, pouvant représenter différents processus identifiables sur l'EEG. On peut penser aux ondes lentes (OL; <4Hz) de grande amplitude (>75 $\mu$ V) qui caractérisent le sommeil lent. Ce graphoélément caractéristique du sommeil montre lui-même des changements dans le vieillissement, sous la forme de diminution d'amplitude, de densité et de pente ( $\mu$ V/s) (Carrier et al., 2011; Landolt et al., 1996). Les OL ont récemment été regroupées en fonction de la vitesse à laquelle elles se dépolarisent, entre les pics d'hyperpolarisation et de dépolarisation. Cette mesure de vitesse a donné naissance à une nouvelle métrique, la fréquence de transition ( $f_{\tau}$  en Hz), qui définit deux types d'OL, les « slow switchers » (SlowS;  $f_{\tau}$ <1.2Hz) et les « Fast switchers » (FastS;  $f_{\tau}$ >1.2Hz) (Bouchard et al., 2021). Les SlowS et les FastS montrent des différences de connectivité, mesurée par l'indice de délais de phase (PLI; Stam et al., 2007) au niveau des capteurs EEG. Les SlowS impliquent une connectivité globale plus forte et étendue que les FastS (Bouchard et al., 2021). Cette dernière étude a aussi évalué la connectivité au niveau des capteurs EEG pendant de la transition qui distingue les SlowS des FastS et montre des changements dynamiques de connectivité qui diffèrent avec l'âge.

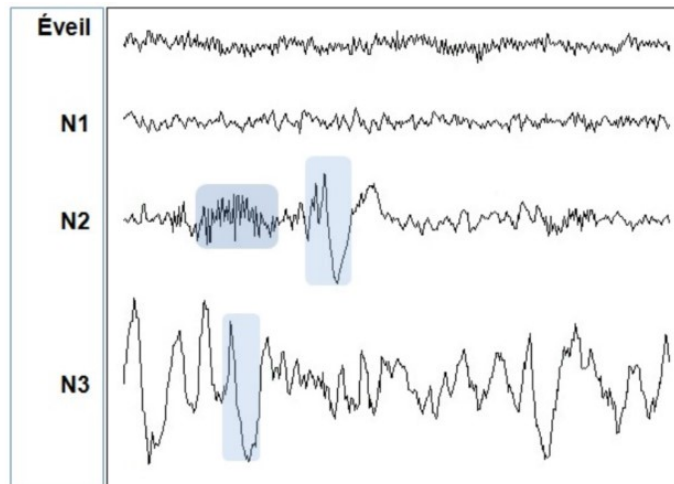
Dans ce mémoire nous proposons d'étudier cette variation de connectivité au niveau des générateurs des ondes lentes. En effet, l'évaluation de la connectivité impliquée au niveau des sources corticales pendant les ondes lentes est une contribution nécessaire pour interpréter les changements observés au niveau des capteurs EEG. Disposant d'enregistrements en magnétoencéphalographie (MEG) et EEG simultanés pendant le sommeil, nous proposons de détecter les OL sur le signal EEG et de localiser les sources corticales avec l'enregistrement MEG concomitant. Cette localisation de l'activité oscillatoire des OL permettra d'évaluer, avec la précision inhérente à la neuroimagerie électromagnétique, l'implication des différentes régions corticales pendant les SlowS et les FastS. Elle donnera aussi accès à des réseaux fonctionnels plus détaillés que les analyses au niveau des capteurs. Ainsi, nos résultats permettront de mieux comprendre l'organisation des communications entre les régions cérébrales sous-jacentes à ces

deux types d'ondes lentes et l'impact du vieillissement sur ces processus cognitifs caractéristiques du sommeil lent profond.

## 1.2 Le sommeil

Comparativement à l'éveil, le sommeil est un état de conscience pendant lequel le cerveau est moins sensible aux stimuli provenant du monde extérieur. Les travaux de Aserinsky & Kleitman dans les années 1950 ont montré qu'il est possible de distinguer deux phases de sommeil en fonction de la présence de mouvements oculaires rapides, le sommeil paradoxal (SP), ou leur absence, le sommeil non paradoxal ou sommeil lent (Aserinsky & Kleitman, 1953). La méthode par excellence pour distinguer ces deux phases de sommeil est la polysomnographie (PSG). La PSG est une combinaison de signaux électrophysiologiques mesurés simultanément par EEG (activité cérébrale), électrocardiographie (ECG, activité cardiaque), électrooculographie (EOG, mouvements oculaires) et électromyographie (EMG, activité musculaire). L'EEG mesure sur le scalp, l'activité électrique du cerveau produite par la sommation des potentiels postsynaptiques inhibiteurs et excitateurs de grandes populations neuronales regroupées en macro-colonnes. Ces signaux sont numérisés et peuvent ensuite être caractérisés en termes de contenu oscillatoire, identifiable par les fréquences des oscillations qui les composent (analyse spectrale de Fourier). Les coefficients de la transformée de Fourier d'un signal représentent la contribution de chaque fréquence dans celui-ci. En sommeil, on regroupe ces fréquences dans les bandes habituelles de l'électrophysiologie : delta (0.16-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), sigma (10-16 Hz) et bêta (13-30 Hz).

Au niveau de sa macroarchitecture, une nuit de sommeil est généralement constituée d'une séquence de 4 à 5 cycles d'environ 90 minutes chacun. Chaque cycle est formé d'une phase en sommeil lent (SL), suivie d'une phase en SP. Une phase de SL se décompose elle-même en trois stades de sommeil (N1, N2, et N3), allant du plus léger au plus profond. Au cours de la nuit, la proportion de temps passé dans chaque stade varie, passant plus de temps en sommeil lent profond au début qu'à la fin de la nuit et inversement pour le sommeil paradoxal.



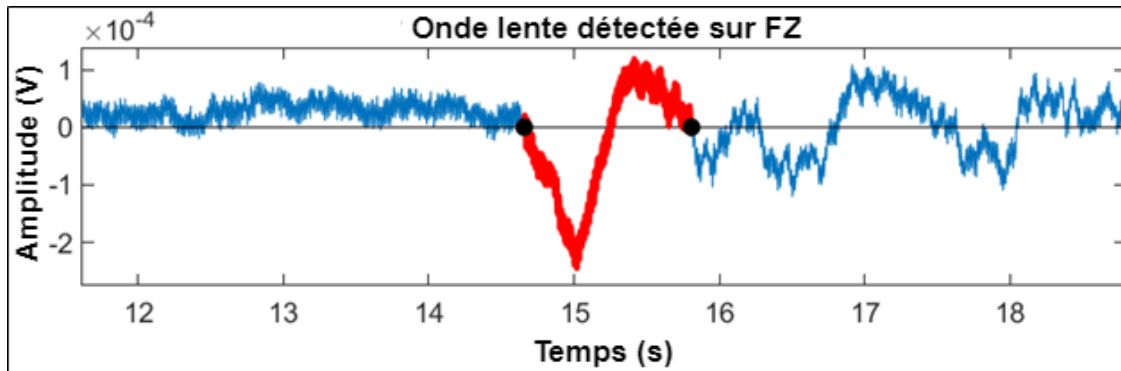
**Figure 1-1 – Exemple de tracé EEG pendant les différents stades de vigilances chez un jeune adulte.** On observe un fuseau de sommeil et un complexe-K dans les régions surlignées en N2 et une onde lente en N3. Tiré du mémoire de maîtrise de Dubé en 2014.

### 1.2.1 Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est le stade pendant lequel se produisent les rêves les plus vivides et les mouvements oculaires, d'où son appellation anglaise « rapid-eye-movement ». Outre les mouvements oculaires rapides, le SP est caractérisé par de l'activité EEG désynchronisée de basse amplitude et à haute fréquence, dans les bandes thêta et alpha, ainsi que par une atonie musculaire que l'on peut observer par une activité EMG faible.

### 1.2.2 Le sommeil lent

Le stade N1 est une transition entre les états d'éveil et de sommeil, en incluant la somnolence et peut durer quelques minutes. Il est caractérisé par un roulement lent des yeux, l'apparition d'ondes alpha (autour de 10 Hz) d'amplitude 10-40  $\mu\text{V}$  sur l'EEG, suivie par l'apparition du thêta. En stade N2, l'EEG se caractérise par l'observation épisodique de deux types d'oscillations spontanées : 1) les fuseaux de sommeil, qui sont des rafales d'oscillations de 0,5 à 2 secondes dans la bande de fréquences sigma (10-16 Hz) et 2) les complexes-K, des oscillations biphasiques de grandes amplitudes. En stade N3 (sommeil lent profond), au moins 20% de l'EEG est constitué d'ondes lentes (0,5-4 Hz) de grande amplitude (>75  $\mu\text{V}$ ). Ces différentes oscillations caractéristiques des stades de sommeil sont illustrées dans la Figure 1-1.



**Figure 1-2 – Exemple d'une onde lente.** Onde lente détectée sur la dérivation frontale médiane FZ avec les caractéristiques suivantes : amplitude crête à crête de 153,9  $\mu\text{V}$ , amplitude négative de 50,67  $\mu\text{V}$ , durée négative de 858 ms, durée positive de 454 ms et fréquence de transition de 0,69 Hz.

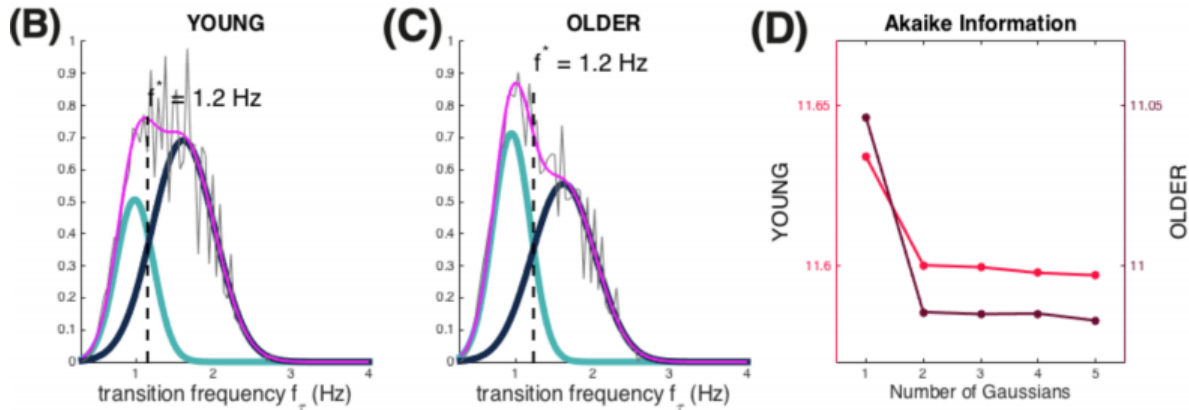
### 1.2.3 Les ondes lentes

Les ondes lentes (OL) sont produites sur le scalp par l'alternance rythmique et fortement synchronisée des potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs des neurones corticaux. Les OL sont composées d'une phase d'hyperpolarisation (phase négative associée au silence neural), suivie d'une phase de dépolarisation. Cette dernière est une phase positive associée à une décharge intense des neurones recrutés dans la phase d'hyperpolarisation (Contreras & Steriade, 1995; Massimini et al., 2004; Steriade, 2006; Steriade et al., 1993). Les OL jouent un rôle important dans différents processus tels que la consolidation de la mémoire dépendante du sommeil (Born & Wilhelm, 2012; Hahn et al., 2020; Helfrich et al., 2018; Tononi & Cirelli, 2006), la protection du sommeil contre les perturbations externes (Steriade, 2006) et la dissipation de la pression homéostatique du sommeil (Tononi & Cirelli, 2006, 2012; Vyazovskiy et al., 2009). Effectivement, la dissipation exponentielle de l'activité des OL (puissance spectrale dans la bande delta) au cours de la nuit reflète la dissipation de la pression homéostatique accumulée pendant l'éveil (Dijk, Beersma, & Bloem, 1989; Dijk, Beersma, & van den Hoofdakker, 1989). Ces études montrent aussi que le vieillissement réduit la vitesse de dissipation, spécialement en début de nuit.

En général, les ondes lentes sont détectées numériquement à l'aide d'un algorithme qui utilise des critères d'amplitude (amplitude crête négative  $> 40 \mu\text{V}$ ; amplitude crête à crête  $> 75 \mu\text{V}$ ) et de durée (durée de la phase négative de 0,125 à 1,5 seconde; durée de la phase positive  $< 1$

seconde) (Carrier et al., 2011; Figure 1-2). À partir de cette définition, les OL sont étudiées selon différentes caractéristiques telles que leur amplitude ( $\mu\text{V}$ ), leur pente ( $\mu\text{V/s}$ ) entre le pic d'hyperpolarisation et de dépolarisation, leur fréquence (Hz) ou leur densité (nombre par minute). Ces différentes caractéristiques peuvent être associées à différents processus physiologiques. L'amplitude pourrait représenter la taille de la population neuronale impliquée dans l'oscillation (Gulrajani, 1998; Sanchez-Vives & McCormick, 2000; Vyazovskiy et al., 2008), alors que la pente pourrait représenter l'intensité de la synchronisation dans le processus de dépolarisation (Dash, 2019; Esser et al., 2007; Riedner et al., 2007). Bouchard et al. (2021) ont quantifié la vitesse de dépolarisation entre les pics d'hyperpolarisation et de dépolarisation de l'OL en considérant la durée de cette transition. Cette caractéristique a conduit à la notion de fréquence de transition d'une OL.

Les ondes lentes peuvent être observées sur toutes les régions du scalp, mais auraient une tendance à se manifester et à avoir une plus grande amplitude dans les régions frontales et orbitofrontales (Carrier et al., 2011; Finelli et al., 2001; Massimini et al., 2004). Différentes études ont montré que les OL sont des événements qui se produisent localement, qui peuvent synchroniser différentes régions corticales et qui se propagent sur le cortex. Nir et al. ont mesuré les décharges neuronales sous-jacentes aux ondes lentes avec des électrodes intracrâniennes à différents sites cérébraux chez l'humain épileptique pour montrer que les états inhibés et excités des neurones concordent avec les phases négatives et positive des OL sur le scalp (Nir et al., 2011). De plus, ils ont montré que ces états neuraux sont restreints à des régions locales (Nir et al., 2011). Notons que des résultats similaires obtenus chez l'animal (Chauvette et al., 2010; Vyazovskiy et al., 2011) ont permis d'éliminer la possibilité que l'aspect local observé par Nir et al (2011) soit dû à l'épilepsie. Des délais de plusieurs dizaines de millisecondes entre l'apparition d'une OL sur deux sites corticaux différents ont été observés chez l'humain et l'animal, suggérant que les ondes lentes se propagent dans le cortex (Chauvette et al., 2010; Massimini et al., 2004). Cette



**Figure 1-3 – Histogramme normalisé de la fréquence de transition des ondes lentes** détectées sur la dérivation frontale (FZ) pour les participants jeunes et âgés (courbe rose). Le modèle de mixture de gaussiennes optimisé donne la distribution pour les SlowS (cyan) et les FastS (bleue foncée). Le trait vertical indique le point d'intersection des deux gaussiennes à la fréquence critique de 1,2 Hz pour les participants jeunes et plus âgés. La colonne de droite représente le critère d'information d'Akaike du graphe des participants jeunes (rouge pâle) et âgés (rouge foncé). Plus le critère d'Akaike est petit, meilleur est l'ajustement du modèle. Tiré de la thèse doctorale de Maude Bouchard (2020).

propagation aurait une direction préférentielle antéropostérieure dans la ligne médiane du cortex (Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011).

La vitesse de transition de l'OL, introduite dans Bouchard et al. (2021), permet de distinguer deux types d'ondes lentes : 1) les « *fast switchers* » qui transigent rapidement et 2) les « *slow switchers* » qui transigent plus lentement entre les phases d'hyperpolarisation et de dépolarisation. Pour distinguer ces deux classes, les auteurs se sont basés sur l'histogramme de la fréquence de transition de toutes les OL chez les participants jeunes et âgés séparément. Ils ont appliqué un modèle de mixture de gaussiennes et minimisé le critère d'information d'Akaike sur le nombre de gaussiennes à utiliser pour obtenir la meilleure estimation de l'histogramme. Ils ont ainsi trouvé que le meilleur modèle utilise deux gaussiennes, une pour les SlowS et une pour les FastS, qui se croisent à une fréquence critique d'environ 1,2 Hz (voir Figure 1-3). Ce seuil s'est avéré très similaire pour les participants jeunes et âgés. Outre le fait que les deux types d'OL se distribuent différemment au cours de la nuit, ils se distinguent aussi par une dynamique de connectivité différente pendant leur transition. Bouchard et al. (2021) observent également que les deux types d'OL montrent des différences au niveau de leurs courbes de dissipation au cours



de la nuit. Finalement, ils notent que la dynamique de connectivité pour chaque type d'OL est différente dans la comparaison entre les individus jeunes et âgés.

### **1.3 Sommeil et vieillissement**

Le vieillissement affecte les caractéristiques du sommeil chez l'humain dès les premières années de vie. On observe une diminution de la durée du sommeil à partir de la naissance où l'on dort 17-18 heures par jour, à l'âge de quatre ans qui tombe à 10-12 heures, puis qui se stabilise à 7-9 heures vers l'âge de 20 ans. Alors qu'entre 20 et 60 ans la durée de sommeil diminue légèrement, c'est plutôt l'architecture du sommeil qui est affectée pendant cette période de la vie. Le sommeil devient plus fragmenté (Dijk et al., 2001; Ohayon et al., 2004) et contient moins de sommeil lent profond (Mander et al., 2017).

À partir de l'adolescence, l'activité des ondes lentes commence à décroître, et ce, pour le reste de la vie. Vers l'âge de 40 ans, l'activité neuronale semble avoir plus de difficulté à se synchroniser et à produire des oscillations de grande amplitude. Plusieurs individus âgés ne produisent plus ou très peu d'ondes lentes de grandes amplitudes (Carrier et al., 2001; Carrier et al., 2011; Landolt et al., 1996). Ces effets sont plus prononcés dans les régions frontales et préfrontales du cerveau. Les mêmes auteurs ont aussi observé une diminution de la pente ( $\mu\text{V/s}$ ) et une augmentation de la durée des phases positive et négative des OL chez les individus âgés. Ces résultats suggèrent que le vieillissement chez l'humain s'accompagne d'une détérioration du processus de synchronisation de l'activité neuronale associée aux ondes lentes.

### **1.4 La neuroimagerie fonctionnelle**

Peu d'études ont évalué les générateurs corticaux des ondes lentes à partir de signaux électrophysiologiques tels que l'EEG et la MEG. Les travaux de Murphy et al. en localisation de sources et EEG haute-densité ont révélé l'importance de différentes régions chevauchant le RMPD dans la génération des ondes lentes, notamment les régions frontales, cingulaires antérieures et postérieures et du précuneus chez les jeunes adultes (Murphy et al., 2009). Ces résultats ont été validés par la suite en EEG haute-densité (Riedner et al., 2007; Siclari et al., 2014) et par des enregistrements intracrâniens (Nir et al., 2011). Jusqu'à ce jour, aucune étude n'a



**Figure 1-4 – Appareil MEG CTF.** Tiré de [https://www.webdepot.umontreal.ca/Usagers/jolycop/MonDepotPublic/MEG\\_files/MEGmain.html](https://www.webdepot.umontreal.ca/Usagers/jolycop/MonDepotPublic/MEG_files/MEGmain.html)

évalué l'effet du vieillissement sur la topographie des générateurs corticaux des ondes lentes chez l'humain. Cette information est pourtant nécessaire à la compréhension des mécanismes neurophysiologiques responsables des changements observés sur les ondes lentes dans le vieillissement. Dans le présent travail, nous avons utilisé des enregistrements MEG pour étudier les générateurs corticaux des ondes lentes d'un point de vue topographique et fonctionnel dans le vieillissement. Dans cette section, nous présentons les aspects méthodologiques de bases nécessaires à l'étude du sommeil en neuroimagerie MEG.

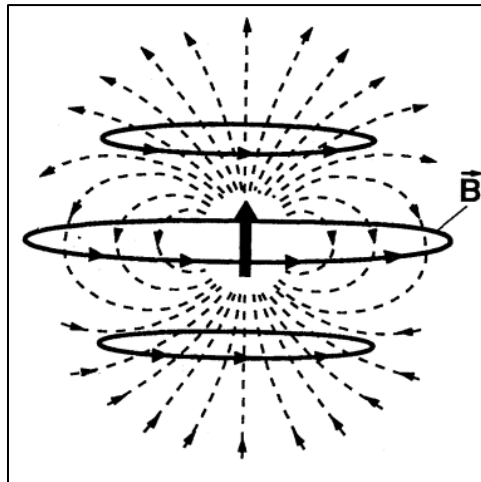
La neuroimagerie sert à inférer l'activité cérébrale sous-jacente aux fonctions cognitives ou aux processus spontanés tels que ceux observés pendant le sommeil. Ce type d'analyse combine un ensemble de techniques de mesure non invasives telles que l'IRMf, l'EEG, la MEG et des outils mathématiques appliqués et numériques regroupés dans le domaine de la « localisation de sources ». La MEG est un outil qui fut développé au cours des 40 dernières années dans le but de faire de la neuroimagerie électromagnétique. Sur la Figure 1-4 on peut voir l'appareil MEG CTF en position assise, situé dans les locaux du Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC) de l'Université de Montréal, qui permet de faire des analyses de neuroimagerie pour les études en cognition et en sommeil à l'Université de Montréal. Afin d'obtenir des inférences réalistes des processus neuronaux observés sur les signaux MEG, la cartographie anatomique du cerveau (IRM) est généralement introduite dans le solveur pour donner un support anatomique

à l'estimation de l'activité cérébrale. À partir de cette activité dite « dans l'espace des sources », des analyses plus avancées, telles que la cartographie des régions significativement ségréguées et l'analyse de l'intégration de l'activité via des réseaux fonctionnels, permettent d'appréhender les mécanismes cérébraux sous-jacents aux graphoéléments caractéristiques du sommeil. Cette section décrit les principaux éléments méthodologiques qui permettent de faire ces analyses.

#### **1.4.1 La magnétoencéphalographie**

La magnétoencéphalographie mesure le champ magnétique (fT) produit par l'activité cérébrale et plus spécifiquement par les mêmes macro-colonnes du cortex qui sont responsables du signal EEG. Dû à la nature magnétique des signaux mesurés par la MEG, ceux-ci ne sont pas affectés par les différents tissus biologiques situés entre les antennes du magnétomètre et les sources de courants. Cette mesure directe de l'activité bioélectrique est un des bénéfices de la MEG par rapport à l'EEG, qui mesure des différences de potentiel associées aux courants qui se propagent des sources corticales jusqu'au scalp. Toutefois, l'intensité du champ magnétique mesuré dépend de l'orientation des dipôles par rapport aux magnétomètres. Les lignes de champ magnétique étant organisées dans un plan perpendiculaire aux dipôles (voir Figure 1-5), les antennes MEG sont moins sensibles aux sources dipolaires situées dans les gyrus. Ces sources sont situées dans des régions corticales parallèles à la surface du crâne et donc parallèles au point de vue des antennes MEG. En revanche, les dipôles qui se trouvent dans les sillons corticaux produisent des lignes de champ magnétique capables de croiser le plan des antennes MEG, ils sont donc mieux mesurés en MEG que par l'EEG, qui est pénalisée par la distance parcourut par les courants jusqu'au scalp.

Les magnétomètres les plus communs sont des dispositifs supraconducteurs d'interférences quantiques (« SQUID »). Les appareils MEG contiennent généralement de 100 à 300 SQUIDs, positionnés dans un casque isolé qui entoure la tête de l'individu qui s'y installe. À l'Université de Montréal, la MEG contient 272 SQUIDs.

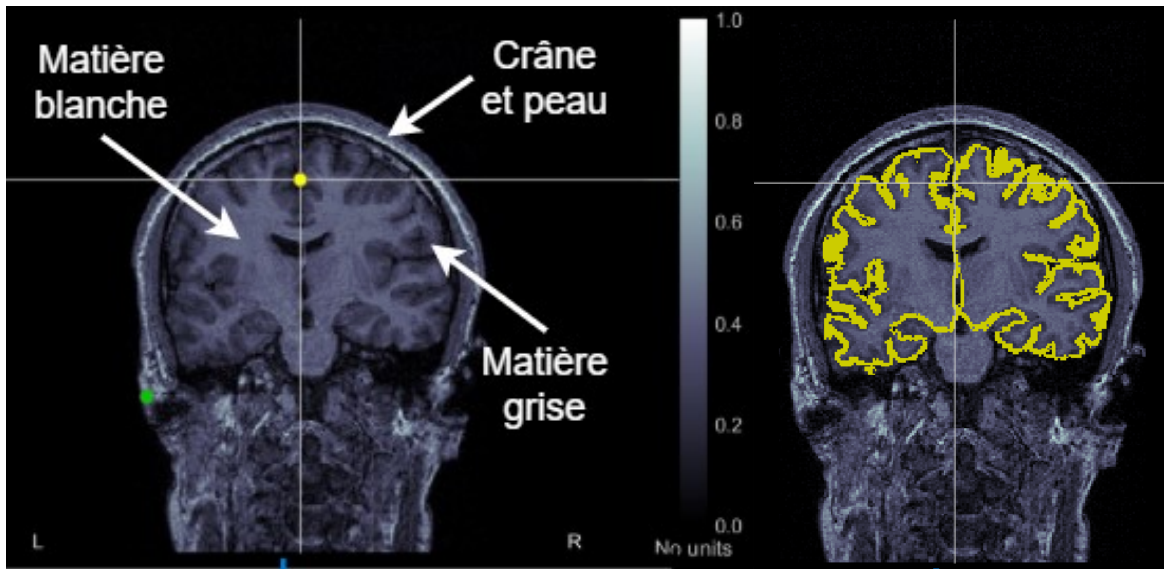


**Figure 1-5 – Schéma du champ magnétique d'un dipôle de courant.** Le champ magnétique (lignes pleines) et le champ électrique (lignes pointillées) générés par un dipôle de courant (flèche verticale au centre). Tiré de Hämäläinen, 1993.

#### 1.4.2 Cartographie corticale

Afin de projeter les signaux MEG dans l'espace des sources, il faut une image anatomique précise du cerveau. L'IRM cartographie les différents tissus biologiques de la tête sous la forme d'image 3-D constituée de voxels. Chaque voxel a une intensité qui dépend de la nature des tissus biologiques qu'il contient. La séquence T1-pondérée est la séquence d'acquisition IRM qui permet de distinguer la matière grise (nuances de gris foncés) des autres tissus cérébraux comme la matière blanche (nuances de gris pâle), le crâne (noir) et la peau (blanc et nuances de gris pâles à l'extérieur du crâne) (Figure 1-6, partie gauche).

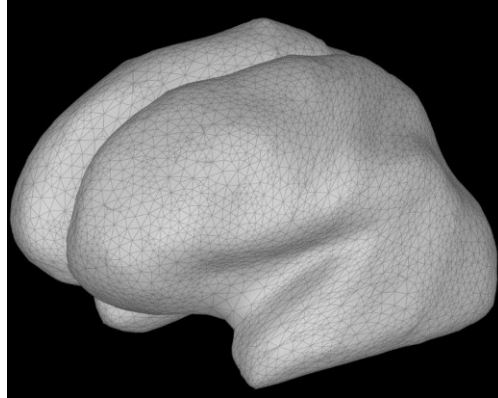
Le volume anatomique obtenu par l'IRM permet de construire le support anatomique des sources qui représenteront les générateurs de l'activité cérébrale. Dans le contexte d'une localisation distribuée telle qu'envisagé dans ce travail, ce support est une surface dotée d'un maillage dont les nœuds représentent la position des dipôles à estimer. La surface sera obtenue en segmentant l'interface entre la matière blanche et la matière grise telle qu'illustrée en jaune dans la partie droite de la Figure 1-6. Ce maillage surfacique représente l'espace des sources corticales. Il est



**Figure 1-6 – Exemple de coupe coronale d’IRM.** On voit la matière grise, la matière blanche, le crâne et la peau (gauche) et la segmentation du cortex en jaune (droite). On note aussi le point fiduciaire préauriculaire gauche (point vert) qui participe dans la définition du système de coordonnées du sujet ainsi que le recalage avec la MEG et le point interhémisphérique (jaune) qui participe au recalage de l’anatomie du sujet sur un gabarit (i.e. Colin27 du MNI).

généralement obtenu par les outils de segmentation tels que FreeSurfer et BrainVisa, qui produisent un maillage de l’ordre de 15 000 nœuds. Pour rendre compte de la résolution spatiale de la MEG (de l’ordre du centimètre), ce maillage est généralement sous-échantillonné (Michel & He, 2019). Dans le présent travail, nous avons un espace de sources final d’environ 8000 nœuds (Figure 1-7) pour une résolution spatiale de l’ordre de 0,23 cm<sup>2</sup>.

La relation fonctionnelle entre les sources et les capteurs est décrite par le « problème direct », qui consiste à exprimer la génération des signaux mesurés par les capteurs MEG en fonction de l’intensité de chaque source du maillage. Ce modèle génératif est généralement linéaire et s’exprime via une matrice de gain de dimension [nombre de sources X nombre de capteurs]. En MEG, l’obtention de cette matrice (« *leadfield* ») nécessite seulement la position relative des capteurs MEG par rapport aux sources corticales. On connaît la position des capteurs MEG par rapport à un capteur de référence placé sur la tête du sujet et la position des sources grâce au maillage obtenu à partir de l’IRM-T1. On connaît aussi trois points fiduciaires communs aux deux modalités, le nasion, les préauriculaires gauche et droit (point vert de la Figure 1-6 à gauche pour le point préauriculaire gauche), on peut donc créer un système de coordonnées commun dans



**Figure 1-7 – Maillage du cortex** constitué d'environ 8000 dipôles définis par l'intersection des triangles (nœuds) sur l'image.

lequel on recale les deux modalités et finalement résoudre le problème. Pour plus de détails sur la manière d'identifier ces points fiduciaux sur l'IRM, se référer au tutoriel disponible sur le site web de Brainstorm<sup>1</sup>. La qualité de l'estimation des sources dépend grandement de ce recalage, il faut donc le faire avec minutie.

Différentes techniques sont disponibles pour modéliser la morphologie des différentes couches de tissus, la méthode des éléments frontières (BEM) et la méthode par chevauchement de sphères (OS). En MEG, la méthode par OS est plus rapide et performe aussi bien que la BEM. En résumé, elle consiste à estimer la courbature du crâne par un mélange de sphères ajustées à la courbature locale sous chaque capteur (Huang et al., 1999; Leahy et al., 1998).

## 1.5 Le problème inverse

La neuroimagerie électromagnétique consiste à estimer l'activité des sources dipolaires distribuées sur le cortex à partir de mesures électromagnétiques collectées à distance. Les *problèmes inverses* regroupent les différentes approches élaborées pour faire cette inférence, malgré le fait que ce soient des « problèmes mal posés ». En effet, une des difficultés de ce type de problème inverse vient de l'existence d'un nombre infini de solutions pouvant expliquer les mesures dont on dispose. Encore aujourd'hui, il n'existe pas d'approche qui fasse unanimité, car

---

<sup>1</sup> <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/ImportAnatomy>

chaque situation comporte son cadre d'hypothèses et de contraintes particulier. Ainsi, « la » solution dépendra des contraintes qui seront imposées en plus de l'obligation d'expliquer les observations. En général, ces contraintes exprimeront des informations *a priori* à propos de l'activité cérébrale d'intérêt.

Assumant que l'orientation des sources est perpendiculaire à la surface corticale, les contraintes possibles sont les suivantes: (1) une parcellisation du cortex et (2) informer le modèle avec de l'information *a priori* en dehors de l'activité d'intérêt, ce qu'on appelle une inférence bayésienne. C'est d'ailleurs le type méthode qui est utilisé dans ce mémoire avec la technique du maximum d'entropie sur la moyenne (MEM).

La plupart des méthodes distribuées reposent sur une régularisation linéaire telle que proposée par Dale et Sereno en 1993. Cette régularisation consiste à résoudre un problème d'optimisation et plus précisément celui de la minimisation d'une fonction de coût sous contrainte:

$$\hat{q} = \operatorname{argmin}(\|M - Gq\|^2 + E(q))$$

$\hat{q}$  : matrice des sources estimées, de dimension [nombre de sources X temps]

$M$  : matrice de signaux MEG (fT) de dimension [nombre de capteurs X temps]

$G$  : matrice de gain « *leadfield* » telle que défini à la section 1.4.2

$J$  : matrice des courants des sources ( $A_m$ ), de dimension [nombre de sources X temps]

$E$  : paramètre de régulation, de dimension [nombre de capteurs X nombre de sources]

Plusieurs termes de régularisation  $E$  ont été proposés dans la littérature, avec des fondements de nature plus ou moins physiologique. Ainsi, l'estimation dite à *norme minimale* (MNE) introduit la contrainte que les sources doivent avoir l'énergie la plus faible possible, tout en expliquant les données. Cette contrainte permet de réduire l'importance du bruit dans la solution (Hämäläinen et al., 1993; Hämäläinen & Ilmoniemi, 1984). L'approche LORETA régularise la solution par un lissage spatial (Pascual-Marqui et al., 1994) et par conséquent donnera une solution moins bruitée spatialement, mais avec le risque d'une résolution spatiale médiocre pour les sources focales. Les méthodes bayésiennes régularisent la solution en introduisant la notion de loi *a priori* corrigée par les observations, qui permet d'obtenir la loi des sources *a posteriori* pour définir l'estimateur Bayésien (MAP). Dans le même ordre, les méthodes bayésiennes qui introduisent de

l'information spatiale (S-MAP) et temporelle (ST-MAP) s'avèrent parmi les plus performantes pour obtenir une meilleure résolution tout en accélérant le calcul comparativement à LORETA (Baillet & Garnero, 1997).

Dans ce mémoire nous utilisons une approche Bayésienne de type maximum d'entropie (MEM) avec l'extension par ondelettes (wMEM) telle que proposée dans (Amblard et al., 2004; Lina et al., 2014). Le MEM fait partie des méthodes de régularisation probabiliste. Cette approche a une meilleure résolution spatiale que les méthodes mentionnées auparavant (Chowdhury et al., 2013). Son extension dans le domaine des ondelettes a été proposée pour localiser spécifiquement les oscillations et fut évaluée dans la localisation de pointes épileptiques (Lina et al., 2014) et des fuseaux de sommeil (Zerouali et al., 2014). Cette approche entropique est donc tout à fait appropriée pour localiser l'activité des ondes lentes qui font le sujet de ce travail.

## **1.6 La connectivité fonctionnelle**

La neuroimagerie moderne fait une place de plus en plus importante aux interactions entre les régions distantes du cerveau, présentées sous la forme de graphes et de réseaux fonctionnels. Aujourd'hui, on sait que le cerveau fonctionne (ou dysfonctionne) principalement via l'interaction entre différentes régions cérébrales. L'étude de ces interactions révèle l'importance des mécanismes d'intégration de l'information distribuée pour accomplir différentes fonctions cognitives. La connectivité fonctionnelle est un terme générique qui regroupe différentes approches pour décrire et estimer statistiquement les interactions entre deux régions. Différents processus liés à l'activité neurale peuvent être quantifiés à l'aide de différentes métriques de connectivité. Par exemple, la connectivité mesurée en IRMf repose sur la corrélation de Pearson entre les signaux BOLD des voxels et révèle les interactions fonctionnelles liées au métabolisme local. En EEG et en MEG, la résolution temporelle des enregistrements permet de décrire des interactions à des échelles de temps plus petites que celle du métabolisme. Toutefois, ce qui est gagné sur la précision temporelle sera perdu en résolution spatiale puisque ces mesures électromagnétiques seront acquises à l'extérieur du volume cérébral et nécessiteront la résolution d'un problème inverse pour être exploitées au niveau des sources. Cette « compétition » au niveau de la résolution fait partie des enjeux de la neuroimagerie multimodale



qui vise à optimiser l'information acquise sur un ensemble d'imageurs. Les imageurs électromagnétiques (MEG et EEG) permettent de mesurer le couplage de modes spectraux (Nolte et al., 2004), le couplage d'amplitude des modes oscillatoires (Brookes et al., 2011; Hipp et al., 2012), la synchronie (Stam et al., 2007; Vinck et al., 2011) ou le partage d'information (Imperator et al., 2019, 2020) entre des régions distantes à l'échelle d'une oscillation. Ces différentes mesures doivent être vues comme complémentaires et non exclusives puisqu'elles mesurent des processus neuronaux différents (Imperator et al., 2020). Toutefois, certaines métriques sont plus avantageuses que d'autres, car elles permettent de s'affranchir de couplage « parasite » tel que celui produit par la conductivité électrique entre les capteurs sur le scalp. C'est le cas de la « *Phase-Lag Index* » (PLI) qui mesure la synchronie de phase entre deux signaux filtrés dans une bande spectrale étroite (Stam et al., 2007). La wPLI, que nous utiliserons dans ce mémoire, est une version normalisée qui atténue l'impact des synchronisations sans délai de phase qui pourraient être accidentellement produites par les effets de conduction (sur le scalp) ou une résolution spatiale insuffisante pour séparer les sources. Cette métrique, qui mesure l'asymétrie de la distribution du délai de phase entre deux signaux (Vinck et al., 2011), est spécifique à la synchronie et n'est pas affectée par les amplitudes spectrales des deux signaux impliqués.

## 1.7 Connectivité fonctionnelle en sommeil et vieillissement

Il y a peu de travaux sur l'étude de la connectivité en sommeil qui utilisent l'EEG. La littérature existante fait toutefois consensus pour suggérer que le sommeil lent est un état de déconnexion par rapport à l'éveil, que ce soit par une stabilité de délais temporels plus faible (Liu et al., 2015), une synchronisation globale de champs plus faible (Achermann et al., 2016) ou moins d'information mutuelle et de synchronisation (Migliorelli et al., 2019).

Différentes mesures de connectivité EEG ont récemment été utilisées, en combinaison avec l'analyse spectrale, pour classifier les niveaux de vigilance pendant le sommeil, avec 80% de succès (Imperator et al., 2020). Les auteurs ont caractérisé le sommeil lent par une puissance spectrale élevée dans la bande delta, une forte connectivité dans les bandes sigma et delta mesurée par la wPLI. Deux études en EEG ont évalué les changements de connectivité fonctionnelle en sommeil, avec le vieillissement. Un effet d'âge a été trouvé sur la synchronisation

de l'activité de régions distantes pendant le sommeil lent en utilisant la wPLI (Ujma et al., 2019). Les auteurs ont rapporté une corrélation négative entre l'âge et la connectivité des régions fronto-centrale. La seconde étude a montré que la connectivité globale, mesurée par la cohérence imaginaire au niveau des capteurs EEG, est plus forte dans la bande delta pendant le sommeil lent chez les individus âgés que chez les individus jeunes (Bouchard et al., 2020). Plus récemment, Bouchard et al. (2021) ont montré que les deux types d'ondes lentes qui se distinguent par la vitesse de transition entre les phases d'hyperpolarisation et de dépolarisation (les SlowS et les FastS) montrent une dynamique de connectivité différente lorsque mesurée par la PLI. Les SlowS, dont la transition est lente, montrent une plus forte connectivité que les FastS, dont la transition est rapide. Il est important de mentionner qu'en comparaison avec les individus jeunes, très peu de connectivité persiste au cours de la transition des SlowS chez les individus âgés. Dans le même ordre de comparaison, cette connectivité est abolie pendant la transition des FastS. Les auteurs suggèrent que cette réduction de la connectivité à l'échelle de l'onde lente pourrait être associée à un état de connectivité plus fort à l'échelle des stades de sommeil dans cette population. Une étude plus approfondie des mécanismes sous-jacents à ces oscillations est nécessaire afin de mieux comprendre cette dichotomie. L'impact du vieillissement sur la connectivité fonctionnelle cérébrale impliquée pendant le sommeil reste un sujet partiellement compris. La compréhension des réseaux fonctionnels, de leur dynamique et de leur relation avec des mécanismes de régulation du sommeil pourrait ouvrir la porte à différentes interventions et le dépistage prématuré de différents problèmes qui surviennent au cours du vieillissement.

## 1.8 Objectifs et hypothèses

Ce mémoire porte sur la caractérisation de l'activité corticale au cours de la transition du maximum d'hyperpolarisation au maximum de dépolarisation des ondes lentes. Deux aspects sont abordés : le vieillissement et le type d'onde lente, basé sur la vitesse de cette transition. Deux objectifs étaient visés. Le premier objectif était d'évaluer l'effet de l'âge sur les cartes topographiques de l'activité corticale, pour les SlowS et les FastS. Le second objectif était d'évaluer les changements de connectivité fonctionnelle, caractérisée par la synchronisation des générateurs des SlowS et des FastS, dans le vieillissement.

Bouchard et al. (2021) ont évalué la connectivité à cinq différents points pendant la transition des SlowS et des FastS. Leurs résultats indiquent que le réseau de connectivité dynamique impliqué pendant les SlowS, recrute plus de régions, montre un indice de connectivité globale supérieur et est plus variable à travers les cinq points comparativement au réseau impliqué pendant les FastS. Les auteurs montrent aussi que la connectivité impliquée chez les individus âgés est réduite et moins variable à travers les cinq points par rapport à la connectivité impliquée chez les jeunes individus, pour les deux types d'ondes lentes. Dans le présent travail, nous évaluons la connectivité à une échelle plus globale de l'OL, à partir du délai de phase moyen pendant la transition. De cette façon, nous avons obtenu une mesure de connectivité qui représente la stabilité de la synchronie des générateurs pendant la transition des OL. Nous émettons l'hypothèse que pour mettre en place un réseau de connectivité moins variable au cours de la transition des OL, les individus âgés recrutent des régions corticales plus étendues que les individus jeunes. Nous émettons aussi l'hypothèse que la connectivité globale pendant la transition des OL sera plus élevée chez les individus âgés que les individus jeunes et que cette différence sera plus importante pour les SlowS que les FastS.

Apporter les analyses de connectivité au niveau des générateurs corticaux nous permet de contribuer à l'avancement des connaissances concernant les mécanismes sous-jacents aux ondes lentes et leur classification basée sur la fréquence de transition dans le vieillissement. L'introduction, la méthode et les résultats sont présentés au chapitre 2, sous forme d'article scientifique en préparation pour soumission dans le *Journal of Sleep Research*.

## **Chapitre 2 – Article**

# Functional connectivity of sleep slow wave generators in young and older individuals

Tomy Aumont<sup>1,2</sup>, Jonathan Dubé<sup>1,3</sup>, Julie Carrier<sup>1,3</sup>, and Jean-Marc Lina<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Center for Advanced Research in Sleep Medicine, CIUSSS-NÎM - Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Department of Electrical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>Centre de Recherche en Mathématique, Montreal, Quebec, Canada

**Paper in preparation to be submitted to:** Journal of Sleep Research

Correspondence:

Jean-marc Lina  
École de Technologies Supérieures (ETS)  
1100 Notre-Dame St West,  
Montreal, Quebec, Canada, H3C 1K3  
514-396-8688  
[jean-marc.lina@etsmtl.ca](mailto:jean-marc.lina@etsmtl.ca)

Word count: abstract: 248; manuscript: 8194;

## **Abstract**

The sleeping brain tends to disconnect as it progresses toward slow wave sleep (SWS) in young adults and disconnects less in older adults. Slow waves (SW) are the main characteristics of slow wave sleep on the electroencephalogram (EEG). Our group recently showed that two types of SW co-exist, the “slow switcher” (SlowS) and the “fast switcher” (FastS), characterized by the transition speed between the hyperpolarized and depolarized peaks. On the EEG, the global connectivity during the transition of the SlowS and FastS differs and is reduced with aging. In this study, we used magnetoencephalography recordings to investigate age-related differences on the SW generators during the transition between the hyperpolarized and depolarized peaks in terms of 1) topography and 2) connectivity, using the weighted phase lag index based on the average phase lag during the SW transition. We hypothesised that as compared to younger individuals, SW of older participants would 1) involve broader cortical areas and 2) show higher connectivity than younger individuals, particularly for the SlowS. Our results revealed that as compared to younger participants, older individuals showed 1) more involvement of the right precuneus during the SlowS and 2) globally higher connectivity, more significantly for the SlowS. Finally, younger individuals showed higher connectivity than older individuals between specific regions, more precisely in the anteroposterior network for the SlowS than the FastS. Altogether, our results suggest an impaired flexibility of the network during the SW transition in older individuals as compared to younger individuals.

## **Keywords**

Sleep, Slow Waves, Functional connectivity, Cortical generators, Source localization, Aging, MEG

## 2.1 Introduction

Slow wave sleep (SWS) plays an important role in memory consolidation, homeostatic regulation and brain plasticity (Diekelmann & Born, 2010; Menicucci et al., 2020; Steriade, 2006). During SWS the brain produces slow waves (SW) as part of the restorative mechanisms for synaptic plasticity and neuronal functions (Tononi & Cirelli, 2014; Vyazovskiy, 2013). SW are observed on the electroencephalogram (EEG) during non-rapid-eye movement (NREM) sleep as low frequency (<4Hz) and high-amplitude oscillations (>75uV). SW occurs when populations of cortical neurons synchronously alternate between a hyperpolarization phase, during which they are mostly silent, and a depolarization phase, during which they fire intensively (Massimini et al., 2004; Steriade et al., 1993). SW are observed on all scalp areas, but are larger and more predominant in the prefrontal and frontal regions as compared to more posterior derivations (Carrier et al., 2011; Finelli et al., 2001; Latreille et al., 2019; Maquet et al., 1997; Massimini et al., 2004; Saletin et al., 2013). Although intracranial and animal studies indicate that SW first recruit local neuronal populations at their origin sites (Nir et al., 2011; Vyazovskiy et al., 2011), high density EEG results show that an individual SW propagates on the scalp in all directions, intra and inter hemispheres, with a global tendency to follow an anteroposterior pathway via the midline (Massimini et al., 2004; Menicucci et al., 2020; Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011). Hence, Massimini et al. (2004) were the first researchers to measure a significant time delay between the expression of SW hyperpolarization peak in different cortical regions using high-density EEG, suggesting that SW travel across the cortex. These results were reproduced later by different groups (Menicucci et al., 2009; Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011). Using intracranial EEG, Nir et al. (2011) showed that local neuronal silence and firing are happening during slow waves in epileptic patients. Similar observations were made in rodents, which ruled out the possibility that the local behavior reported by Nir et al. was due to epilepsy (Chauvette et al., 2010; Vyazovskiy et al., 2011). Recently, Avvenuti et al. (2020) showed the importance of the corpus callosum in the inter hemispheric propagation of SW. Although 60% of the SW in healthy individuals are interhemispheric in callosotomy patients, after complete ablation of the corpus callosum, 60% of the SW travel within a single hemisphere, without affecting the origin distribution of the SW across the whole cortex.

There is a growing interest in the literature to characterize different types of SW (Bersagliere & Achermann, 2010; Bouchard et al., 2021; Riedner et al., 2007; Siclari et al., 2014, 2018). Bouchard et al. (2021) showed that SW could be divided in two types based on their transition frequency ( $f_t$ , in Hz). The transition frequency of a SW is associated with the duration of the half-oscillation from down-to-up state. It reflects the brain's capacity to synchronously switch neuronal populations from a state of synchronous silence to a state of intense firing. The transition frequency allows to classify the SW as a slow switcher (SlowS;  $f_t < 1,2$  Hz), which transits slowly from the down-to-up state, and as a fast switcher (FastS;  $f_t > 1,2$  Hz), which transits quickly from the down-to-up state. The SlowS and FastS show different dissipation dynamics across the night and may have distinct roles in memory consolidation (Bouchard et al., 2021).

During the normal course of aging, SW undergo important changes. As compared to younger individuals, older adults show lower SW density (number of slow waves per minute) and amplitude (Carrier et al., 2011; Landolt et al., 1996; Mander et al., 2017), predominantly in frontal areas, but also in central, parietal and occipital regions (Carrier et al., 2011). SW slope ( $\mu\text{V/s}$ ) is smoother and SW duration (in seconds) is longer in older individuals as compared to younger individuals (Bernardi et al., 2018; Carrier et al., 2011). Older individuals also produce a greater proportion of SlowS, 60% of all SW, compared to 40% of all SW for younger participants (Bouchard et al., 2021). Importantly, age-related changes in SW characteristics have been associated with cortical thinning (Dubé et al., 2015; Latreille et al., 2019),  $\beta$ -amyloid burden (Ju et al., 2017; Varga et al., 2016; Winer et al., 2019) and cognitive status in older individuals (Leong et al., 2019; Scullin & Bliwise, 2015). However, the mechanisms underlying age-related changes in SW are still poorly understood.

Several imaging studies evaluated which cerebral areas are involved during SWS and SW. An early positron emission tomography (PET) study showed a significant negative correlation between cerebral blood flow (CBF) and SWS occurrence in the dorsal pons and mesencephalon, thalami, basal ganglia, basal forebrain/hypothalamus, orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex and precuneus (Maquet et al., 1997), supporting the view of lower cerebral activity during SWS as compared to wakefulness or REM sleep (Madsen et al., 1991; Sakai et al., 1980; Townsend et al., 1973). A decade later, functional magnetic resonance imaging (fMRI) provided the temporal



resolution to evaluate cerebral activity associated with the occurrence of SW per se as compared to background activity during NREM sleep (Dang-Vu et al., 2008). This study showed that SW are associated with activation of widespread brain regions including the pontine tegmentum, parahippocampal gyrus, cerebellum, medial prefrontal cortex and the inferior frontal gyrus (Dang-Vu et al., 2008). These results were confirmed later using source reconstruction techniques paired with high-density EEG (hd-EEG; Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011; Siclari et al., 2014), which provided even better temporal resolution (millisecond) to target SW. These results indicated that although SW involve the right insula and the right middle, medial and inferior frontal gyri, they produce a larger current during their hyperpolarization peak in the precuneus, cingulate gyrus, posterior and anterior cingulate, ventro-lateral and medial frontal areas, suggesting a greater involvement of these areas (Murphy et al., 2009; Riedner et al., 2007), which greatly overlap with the fMRI default mode network (DMN; Sämann et al., 2011). To our knowledge, no studies evaluated whether cerebral regions recruited during SW differ between young and older individuals.

In the human sleep literature, there is a growing interest to understand whether SWS and SW are associated with changes in cerebral functional connectivity. Using fMRI, studies indicate that the frontoparietal network presents during WAKE start to disintegrate in light sleep and disappears in SWS (Kung et al., 2019; Sämann et al., 2011; Spoormaker et al., 2012; Wu et al., 2012). With increasing sleep depth, the posterior cingulate cortex, parahippocampal gyrus, medial prefrontal, superior medial and right frontal gyrus also disengage from the default mode network (Picchioni et al., 2014; Sämann et al., 2011; Spoormaker et al., 2012) and form more local submodules. It's been shown by Jobst et al. (2017) and reproduced by Ipiña et al. (2020), that as a global phenomenon, the low frequency hemodynamic signal (fMRI-BOLD) is less synchronized between distant regions during SWS than during wake. To our knowledge, there is only one study, by Daneault et al. (2021), that investigated age-related changes in fMRI functional connectivity during sleep. Although young and older individuals showed similar decreases in functional connectivity between most brain areas during NREM2 as compared to NREM1 or WAKE, younger individuals showed a larger disconnection between specific brain regions of the ventral attentional network, sensorimotor network, DMN, limbic network, frontoparietal network and

the thalamus/basal ganglia. Moreover, older individuals showed increases in functional connectivity in NREM2 as compared to NREM1 or WAKE between the frontal regions of the DMN (medial prefrontal cortex), frontoparietal network (dorsolateral prefrontal cortex) and limbic network (orbitofrontal cortex) as opposed to younger individuals who showed a decrease.

There are very few studies investigating functional connectivity during sleep using EEG recordings. Liu et al. (2015) found that the whole-brain functional connectivity, measured by time delay stability (TDS), was lower during SWS and REM as compared to lighter sleep and WAKE. For NREM and SWS, the highest connectivity was found in the frequency bands corresponding to slow waves (delta; 0-4 Hz) and spindles (sigma; 12-16 Hz). Similarly, Achermann et al. (2016) showed that the functional connectivity, measured by global field synchronization (GFS; Koenig et al., 2001), was lower in SWS than other NREM sleep stages and REM, with REM being the most synchronous stage, except for the sigma and theta (5-8 Hz) frequency bands for which SWS synchrony peaks. These observations were further supported by (Migliorelli et al., 2019) who showed that SWS shared less cross-mutual information and had lower synchronization likelihood (SL) between EEG channels than REM and lighter sleep, with REM sharing most cross-mutual information. Recently, Imperatori et al. (2020) were successful in classifying NREM1, NREM2, SWS, REM and WAKE, with ~80% accuracy based on the relative spectral powers, the weighted Phase Lag Index (wPLI) and weighted Symbolic Mutual Information (wSMI). SWS was characterized by higher delta power, higher functional connectivity in sigma and alpha frequency bands with the wSMI and the sigma and delta bands with the wPLI as compared to WAKE. These results showed that functional connectivity undergoes significant changes in the SW frequency band during SWS as compared to other sleep stages, suggesting important changes in connectivity during the SW per se.

Only two studies evaluated age-related changes in EEG functional connectivity. Ujma et al. (2019) demonstrated that there is a strong age-related effect on the synchronous activity of distant brain regions in SWS, described by the wPLI. They reported a negative correlation between aging and fronto-central connectivity. The second study investigated SWS functional connectivity, using imaginary coherence (iCOH) in the EEG sensor space and showed that older individuals were globally more connected than younger individuals in the delta frequency band (Bouchard et al., 2020). Importantly, EEG provides sufficient temporal resolution to study functional connectivity

at the scale of SW per se. Recently, Bouchard et al. (2021) showed that SW classified as SlowS display higher global connectivity than the FastS, as expressed by a compound measure of the number and strength of the connections, quantified at the sensor level using the phase-lag index (PLI; Stam et al., 2007). They also showed more variability in the PLI dynamic during the SlowS transition as compared to the FastS, especially in younger individuals. They suggested that this high variability may reflect a higher network flexibility during the SlowS of young adults, allowing more reorganization of the brain networks as compared to older individuals. Indeed, older adults showed reduced connectivity for both types of slow waves, especially during the FastS, for which the connectivity was completely abolished.

In this article, we presented a new methodology to characterize the topography and the synchrony of the neuronal generators of EEG slow waves, estimated from the simultaneous MEG signals. To do so, we studied the amplitude and the phase synchrony of the cortical sources involved in the down-to-up transition of the SW. Although the SW are marked on the EEG, there are three main advantages for using simultaneous MEG recordings to estimate the sources of the SW. First, MEG recordings are less corrupted by spurious correlations than EEG due to the absence of a reference electrode and a reduced source leakage issue. Second, the generative model of MEG recordings is more accurate than the EEG generative model as it does not require an anatomo-electrical model of the biological tissues. Third, the spatial resolution of the MEG source reconstruction is more accurate than the one obtained from EEG recordings (Barkley & Baumgartner, 2003).

In the present work, we localized the cortical generators of two types of slow waves (SlowS and FastS), in young and older individuals. Then we characterized 1) the power distribution over the cortical mantle and 2) the integrated cortico-cortical functional connectivity during the down-to-up transition. To achieve those two objectives, we developed a novel approach based on the analytical representation of the slow waves, allowing us to obtain an instantaneous amplitude and phase of the MEG signals. The signals inferred on the sources thus contain information about amplitude (power) and phase (synchrony), from which the topography and connectivity can be estimated. The SW functional connectivity was assessed with the wPLI (Vinck et al., 2011). This connectivity metric is able to measure a time-resolved synchrony of two signals, ignoring their

amplitude coupling. It also has the advantages of being robust to additive noise and insensitive to the zero-lag artifact of putative source leakage. We computed a single wPLI defined by the averaged phase lag of the generators during the transition of the SW. This way, we obtained a connectivity measure that represents the stability of the synchrony during the down-to-up transition of the SW. On the topographical aspect of the SW generators, we hypothesized that older individuals would recruit broader cortical areas during the SW transition as compared to younger individuals. With respect to the connectivity, we expected that older individuals would show higher functional connectivity during the SW transition as compared to younger participants. Moreover, we expected stronger age-related differences in functional connectivity for the SlowS than for the FastS. The results of this study will help to understand the cortical mechanism underlying the expression of EEG SW and how it may be altered with aging.

## **2.2 Method**

### **2.2.1 Participants**

A total of 34 healthy adults participated in this study, out of whom 20 were included, 11 young (five men/six women; 20-30 years old, mean age = 23; SD = 3.7) and nine older (six men/three women; 52-66 years old, mean age = 60.4; SD = 4.5) (demographic and polysomnographic data are presented per group in Table 1). Participants were excluded for at least one of the following reasons: not enough consolidated sleep, EEG contaminated with strong artifacts, absence of MRI, showing not enough slow waves of a specific type. Excluded subjects were not significantly different from included participants with respect to age,  $t(32)=-0,545$ ,  $p=0,589$  and sex  $t(32)=0,119$ ,  $p=0,906$ . All participants were non-smokers, did not report any use of medication known to affect the sleep-wake cycle or the central nervous system (CNS), did not complain about their sleep-wake cycle or cognition and reported to sleep an average of seven to nine hours a night. Participants did not report a history of psychiatric nor neurological disorders and scored < 13 on the Beck Depression Inventory (Beck et al., 1988). All procedures were approved by the ethics committee of the Unité de NeuroImagerie Fonctionnelle in Montreal, Canada. Subjects signed an informed consent form and received monetary compensation.

## 2.2.2 Data acquisition

To improve the probability of recording stable and consolidated sleep in the MEG facility, all 34 subjects had to wake up at 5 a.m. and their sleep was recorded at their normal bedtime. Participants slept for a maximum of 90 minutes, allowing the recording of the first sleep cycle only. The EEG cap was installed and electrode positions were measured one hour prior to the MEG recording.

### 2.2.2.1 MEG/EEG recordings

Simultaneous MEG/EEG recordings were performed at the Centre de recherche en neuropsychologie et cognition (CERNEC) at the Université de Montréal, using a 272 channel CTF-VSM (whole-head gradiometers) MEG system<sup>2</sup>. Simultaneous sleep EEG was recorded using the EEG CTF system integrated to the MEG, which includes 19 scalp electrodes (10-20 system) referenced to the left mastoid. In addition, vertical and horizontal components of the electro-oculogram (EOG) along with submental electromyogram (EMG) were recorded. Both modalities were recorded and digitized at 1200 Hz using an anti-aliasing low-pass filter (30dB/octave), high critical frequency of 300 Hz and low frequency of 0,02 Hz then filtered below 150 Hz. The CTF third order synthetic gradiometer algorithm [CTF MEG, Coquitlam (B.C.), Canada] was used to de-noise the MEG signals. Recordings were split into consecutive runs of 18 minutes. Three fiducial points (nasion, left and right preauricular) and EEG sensor positions were measured using a Polhemus system and archived. In order to control for head movement during sleep, the continuous localization system embedded in the MEG was used during the duration of the recording.

### 2.2.2.2 Anatomical MRI

One week after the experiment night, all subjects underwent a high-resolution anatomical MRI scan at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) at the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, using a Siemens MAGNETOM Trio (3 Tesla) MRI scanner [Siemens Medical Solutions, Malvern (PA), U.S.A.] to obtain an anatomical weighted-T1 sequence. We used an MP-RAGE Fast

---

<sup>2</sup> <https://www.ctf.com/>

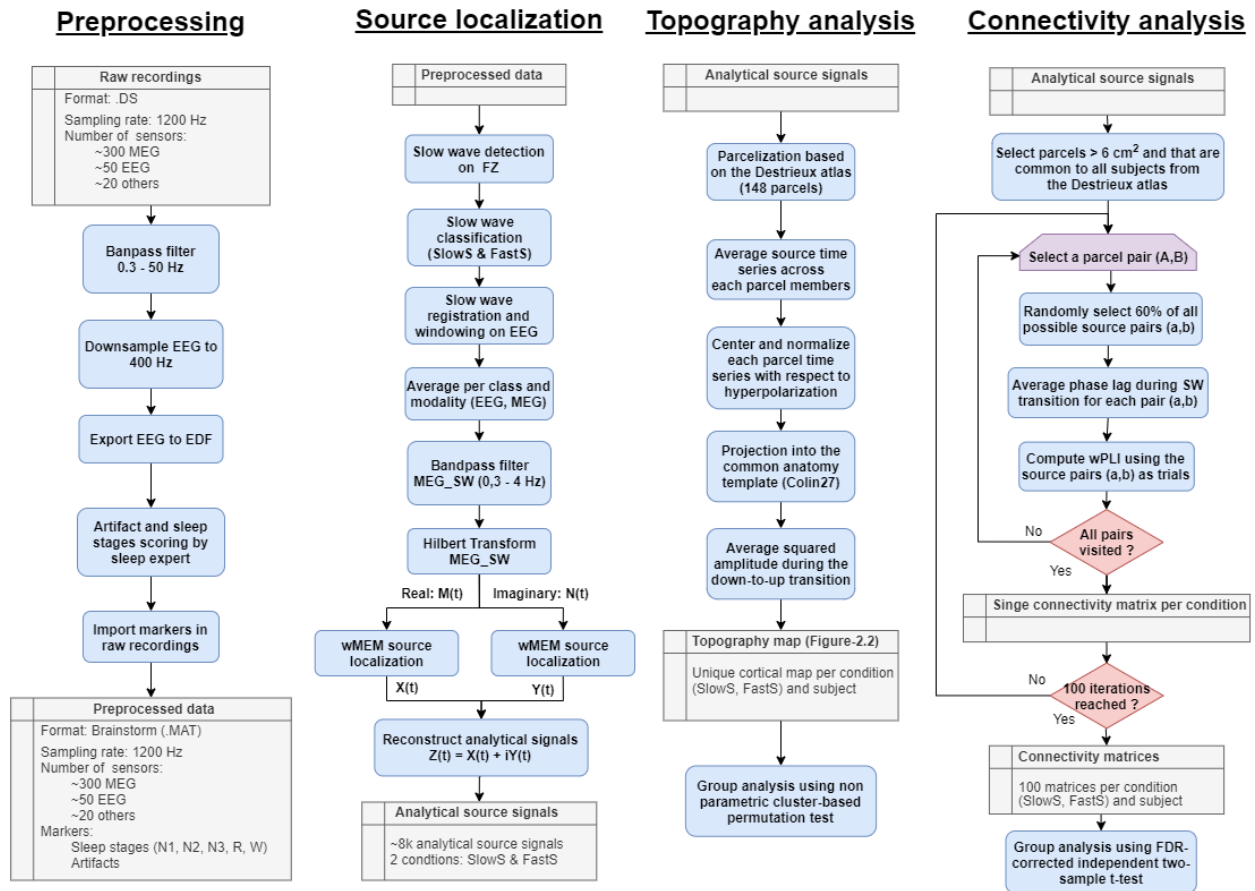
sequence (slab: 160, voxel size: 1,0 x 1,0 x 1,2 mm, TR/TE: 2300/2,94 ms, TI: 900, FOV: 256, 9° flip angle, matrix size of 256 x 240). The acquired volumes were then segmented using FreeSurfer V6 on a Linux operating system to obtain the different anatomical layers: skin, bone, cerebrospinal fluid, grey and white matter. Segmentation was validated visually and imported in Brainstorm (Tadel et al., 2011). A mesh of approximately 8000 vertices (sources) representing the white/grey matter interface was extracted using the Brainstorm interface, resulting in a spatial resolution of approximately 0,23 cm<sup>2</sup> per source. Each source orientation was constrained to be normal to the cortical surface. EEG and MEG sensor positions were co-registered automatically in Brainstorm and fine-tuned manually to best fit the subject anatomy. The forward model  $G$ , used for the source localization (see 2.2.3.4 Generators of the analytical slow waves) was obtained using the overlapping spheres method computed in Brainstorm (Tadel et al., 2011).

### 2.2.3 Preprocessing and analysis

Figure 2-1 shows the methodological pipelines of the four main levels of processing and analysis to be executed to obtain our results: (1) data preprocessing, (2) analytical slow wave source localization, (3) topography analysis and (4) connectivity analysis. The following sections will detail the different steps of these pipelines.

#### 2.2.3.1 Sleep scoring and preprocessing

EEG signals were filtered between 0,3 Hz and 50 Hz, then downsampled to 400 Hz and imported in Harmonie (Stellate System) for sleep scoring. Sleep stages were scored by a sleep expert technician using 30 second epoch windows and following the AASM standard criteria (Iber, 2007). Polysomnographic variables are presented in Table 1. Statistical age-related differences of means were assessed by two-sample t-tests with a significant threshold  $\alpha=0,05$ . EEG artifacts were detected using an automatic algorithm (Brunner et al., 1996) and checked visually. EEG segments containing artifacts were rejected from analysis. Automatic rejection of MEG glitches (quick polarity change and step-like signal variations) was made using a custom script written in MATLAB (Mathworks, R2018b) and checked visually.



**Figure 2-1 – Methodological pipelines.** Each column presents the steps of separate analysis in chronological order from top to down and left to right. Topography and connectivity analysis are interchangeable chronologically. Grey rectangles define datasets, blue rectangles define actions execute, red diamonds define conditions to be filled before ending a loop and purple polygon define an action to perform at the beginning of a loop.

### 2.2.3.2 Slow wave detection

Sleep slow waves were detected on artifact free NREM2-3 segments on the frontal EEG derivation FZ only, using an automatic algorithm (Carrier et al., 2011) written in MATLAB (Mathworks, R2018b). Since slow wave amplitude decreases with aging and is larger in women than men (Carrier et al., 2001; Landolt et al., 1996; Mander et al., 2017), we used age- and sex- adapted amplitude criteria, proposed by a recent data-driven study (Rosinvil et al., 2020), which respectively eliminated and attenuated the sex and age biases. The slow wave detection algorithm steps were the following. First, NREM EEG signal from FZ was bandpass filtered

between 0,16-4 Hz using a zero-lag FIR filter (order = 9600)<sup>3</sup>. Then from the zero crossings, we kept only the segments corresponding to the negative and positive phases of the SW based on a duration criterion (negative duration between 0,125 sec and 1,5 sec, and subsequent positive duration shorter than 1 sec; Carrier et al., 2011). Depending on the individual's age and sex, adapted slow wave amplitude criteria were then applied, see Rosinvil et al. (2020) for more details. For each individual, slow wave density (number of detected SW per minute), peak-to-peak amplitude, negative and positive peak amplitude, duration of the positive and negative phases, duration of the full slow wave as well as the transition frequency were archived. Slow wave characteristics are presented per group in Table 2 and statistical age-related differences of means are assessed by two-sample t-tests with a significant threshold  $\alpha=0,05$ .

### 2.2.3.3 Slow wave classification based on the transition frequency

The transition frequency ( $f_{\tau}$ ) refers to the speed at which the slow wave depolarizes (switch) from its most negative peak (hyperpolarization) to its most positive peak (depolarization). The transition frequency,  $f_{\tau}$ , is of great interest as it reflects the brain's capacity to synchronously switch neuronal populations from a state of synchronous silence to a state of intense firing without being affected by the SW amplitude. This is an important difference with the frequently used slope, which measures the variation of amplitude per second between the down and up states of the SW ( $\mu\text{V}/\text{sec}$ ), because it allows to focus only on the synchronization process of neuronal populations without accounting for the populations' sizes (Bersagliere & Achermann, 2010; Riedner et al., 2007). This feature is defined by:

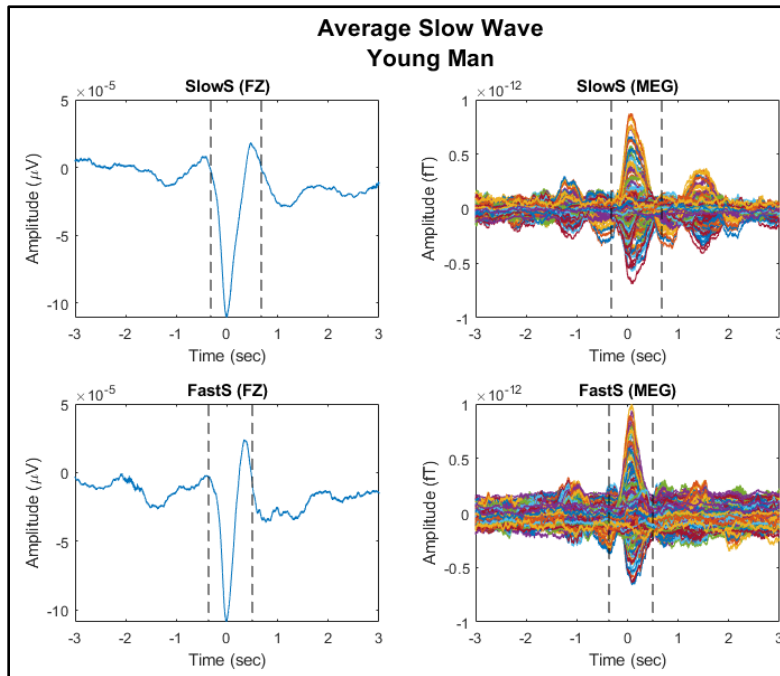
$$f_{\tau} = \frac{1}{2\tau}$$

where  $\tau$  is the transition delay between the hyperpolarization and depolarization peaks. The factor two is introduced to account for the half period of this transition. As introduced by Bouchard et al. (2021), the slow waves can be clustered according to this transition frequency: slow switchers (SlowS) with  $f_{\tau}<1,2$  Hz and fast switchers (FastS) with  $f_{\tau}>1,2$  Hz.

---

<sup>3</sup> Filter order: 8 times the sampling rate of the signal





**Figure 2-2 – Averaged slow waves.** For a single young subject, the top row illustrates the SlowS co-registered on their hyperpolarization peak and averaged on the EEG derivation FZ (top left) and MEG sensors (top right). The same information can be found on the bottom row, but for the FastS. Vertical dashed lines on both the EEG and the MEG plots, represent the first and last zero-crossing detected on the EEG averaged SW, separately for the SlowS and FastS.

As a unique well-defined oscillation marked on FZ, we first averaged the slow waves (FastS and SlowS separately) in six second windows, co-registered on the hyperpolarization peak identified on the EEG, yielding an average slow wave on the EEG (EEG\_SW) and the MEG (MEG\_SW) sensors, see Figure 2-2. This procedure increases the signal-to-noise ratio (SNR) in the sensor space, which in turn improves the quality of the cortical source estimation.

#### 2.2.3.4 Generators of the analytical slow waves

In this study, the transition from down-to-up state of the slow waves was characterized in the source space by the cortical activity and the synchrony involved during this transition. Those features were obtained from the amplitude and the phase of the recorded MEG signals. The objective was to obtain the source signals in the form  $A(t)\cos(\phi(t))$ , where  $A(t)$  and  $\phi(t)$  are the time dependent amplitude and phase in the source space.

In the sensor space, the combination of that information was obtained by the Hilbert transform of the MEG\_SW, filtered in the delta band (0,3-4 Hz), which yielded the analytical signal  $Q(t)$ <sup>4</sup>:

$$Q(t) = M(t) + iN(t)$$

$M(t)$  represents the original MEG\_SW and  $N(t)$  represents the imaginary part of the analytical MEG\_SW. Since the Hilbert transform and the following generative model are both linear,  $M(t)$  and  $N(t)$  are associated with the real part  $X(t)$  and imaginary part  $Y(t)$  of the sources respectively:

$$M(t) = GX(t) + \varepsilon_X(t)$$

$$N(t) = GY(t) + \varepsilon_Y(t)$$

$G$  is the leadfield matrix of dimension  $n_{\text{sensors}}$  by  $n_{\text{sources}}$  that projects the sources' activity, either real or imaginary, onto the sensors space;  $\varepsilon_X(t)$  and  $\varepsilon_Y(t)$  are the noise.

Thus, solving the inverse problem for both the real and the imaginary part of the complex MEG signals  $Q(t)$ , amounts to estimating the complex source signals  $Z(t)$ ,

$$Z(t) = X(t) + iY(t) = A(t) e^{j\phi(t)}|_{d \in P}$$

where  $A(t) = \sqrt{X(t)^2 + Y(t)^2}$  represents the envelope of the oscillatory source signals evolving with an instantaneous phase  $\phi(t) = \arctan\left(\frac{Y(t)}{X(t)}\right)$  i.e.,  $X(t) = A(t)\cos(\phi(t))$ . It is worth noting that  $X(t)$  represents the generators to the original MEG\_SW signals. In the present work, the inverse problem was solved using the wavelet extension of the Maximum Entropy on the Mean (wMEM) solver, developed by Amblard et al. (2004) and Lina et al. (2014). This method has proven to be very effective in localizing oscillatory graphoelement with a good spatial resolution (Amblard et al., 2004; Chowdhury et al., 2013, 2015; Grova et al., 2008; Lina et al., 2014; Pellegrino et al., 2020).

---

<sup>4</sup>  $i$  is the imaginary number of value equal to square root of -1

We localized the analytical MEG\_SW within the boundaries defined by the first and last zero-crossing of the EEG\_SW (dashed line in Figure 2-2). Since the wMEM is a Bayesian framework, we defined an *a priori* model by selecting a two second baseline immediately before the first zero-crossing of the EEG\_SW. For more details on the *a priori* model's construction and the wMEM framework, see (Amblard et al., 2004) and (Lina et al., 2014).

#### 2.2.3.5 Topography of cortical slow wave transition

Age-related topographical differences of the SlowS and FastS, in the source space, were studied in a common anatomical template, i.e, the Colin27<sup>5</sup>. Before projecting the individual activation maps onto this common template, we first reduced the source space dimensions by clustering the sources with respect to the 148 functionally meaningful parcels defined in the Destrieux atlas (Destrieux et al., 2010; Duvernoy, 1999), available in FreeSurfer. Then, for each parcel  $p$ , we defined a unique time series  $A_p(t)$  by averaging the time series across the sources within the parcel. Second, we centered and normalized each time series  $A_p(t)$ . Since we co-registered the slow waves according to the hyperpolarization peak, this normalization was done using the mean and the standard deviation of all the sources at the slow wave's hyperpolarization peak time, as defined on the EEG\_SW. For each individual, we obtained a smooth activation map on the Colin27 by projecting each source with the time series of the parcel to which it belonged.

Finally, the cortical slow wave was characterized by a unique cortical map for each slow wave type (SlowS and FastS) by averaging the squared amplitude during the down-to-up transition.

#### 2.2.3.6 Statistical analysis of the topography during cortical slow wave transition

Age-related topographical differences were statistically tested separately for both the SlowS and FastS using a non-parametric cluster-based approach (Maris & Oostenveld, 2007) with 100 permutations, available in the Brainstorm toolbox. The cluster-based approach has been developed in fMRI studies to solve the multiple comparisons problem between maps of two conditions by comparing only the maximum cluster statistic. In a similar way, we compared the

---

<sup>5</sup> <https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/Colin27>

maximum cluster statistic, defined by the maximum sum of neighbouring significant tests in space, between our real condition and a distribution obtained from randomly permuting the condition labels 100 times.

### 2.2.3.7 Functional connectivity during the cortical slow wave transition

Connectivity networks were assessed using the weighted phase lag index (wPLI; Vinck et al., 2011) in the source space of each individual separately. The wPLI is an extension of the phase lag index (PLI; Stam et al., 2007) which is less sensitive to noise. Since the wPLI is a phase-based metric, it has the advantage of being independent from the slow wave amplitude changes with aging and only accounts for the synchrony between the remote oscillations. As for the PLI, the wPLI is insensitive to volumetric conduction (zero-lag) across the cortical sources.

The connectivity analysis was performed between the parcels of a subset of the Destrieux atlas. More precisely, this subset contained only the parcels with an area greater to the spatial resolution of the source localization, which is about 6 cm<sup>2</sup> for the MEG (Chowdhury et al., 2015; Mikuni et al., 1997; Pellegrino et al., 2020). Since the Destrieux atlas is a customized set of labels based on the subject's MRI, we kept the 64 parcels common to all the participants that satisfied the size criteria.

Given a pair of parcels A and B, the wPLI required sampling the phase lag between the two parcels. To do so,  $n_k$  observations of the averaged phase lag across the down-to-up transition of the SW were computed from 60% of the possible source pairs ( $a,b$ ), randomly selected between A and B respectively. For each of the  $n_k$  selected pairs, the complex signal that describes this averaged phase lag is given by:

$$Z_{a,b} = \left( \prod_{t=hyp}^{dep} \frac{Z_a(t)}{|Z_a(t)|} \times \frac{Z_b^*(t)}{|Z_b^*(t)|} \right)^{\frac{1}{dep-hyp}}$$

where  $Z_a(t)$  is the analytical signal of the source  $a$ ,  $Z_b^*(t)$  is the complex conjugate of the analytical signal of the source  $b$ ,  $hyp$  and  $dep$  are the hyperpolarization (down) and

depolarization peaks (up) time samples. The averaged phase lag  $\Delta\Phi$  during the transition is given by the phase of the complex number  $Z_{a,b}$ . Finally, we quantified the global wPLI between A and B as described by (Vinck et al., 2011), using the expectation across the  $n_k$  phase lags:

$$wPLI_{A,B} = \frac{|E[\sin(\Delta\Phi)_{n_k}]|}{E[|\sin(\Delta\Phi)_{n_k}|]}$$

This value, between 0 and 1, represents the synchronization strength between parcels A and B.

### 2.2.3.8 Statistical analysis of the connectivity during the cortical slow wave transition

For the SlowS and the FastS, the intra-subject variability was estimated from 100 bootstrapping iterations of the wPLI, with different random sets of source pairs. Then, we used an independent two-sample t-test to assess age-related differences of the connectivity matrices, with a significance threshold  $\alpha=0,05$ . For the SlowS and the FastS, the tests of significance, with respect to aging, were then FDR corrected to ensure a maximum of 5% false positives.

### 2.2.3.9 Network quantification

From the graph of the significant differences with respect to aging, we defined two subgraphs according to the sign of the differences. StrongerYoung (resp. StrongerOld) was the subgraph where young (resp. older) individuals showed higher connectivity than older (resp. young) individuals (t-value<0, resp. StrongerOld t-value>0).

Relevant characteristics of the subgraphs were obtained from the following metrics:

- **Number of connections:** This quantity gave us an indication about which age group is globally more connected than the other based on the differences in the network.
- **Global Connectivity Index (GCI; Bouchard et al., 2020):** The GCI reflects the total strength of the connections in a given network. We evaluated the GCI of every individual from the entire significantly different network between age groups. A significantly larger GCI for one group as compared to the other would indicate a global increase of the connection strength and/or number in the significantly different connections for that population as compared to the other.

- **Communities and modularity index (MOD):** We constructed communities using the Louvain algorithm (Blondel et al., 2008), which optimized the modularity index of the subgraph. A large MOD indicates a great capacity of the network to be subdivided into smaller densely connected networks, which are weakly interconnected. A large MOD also indicates that a network's integrity is sensitive to perturbation.

## 2.3 Results

### 2.3.1 Participant description

Table 1 shows the demographic and polysomnographic data (mean and SD) for the young and older individuals, as well as the age-related differences. Only the percentage of SWS was significantly higher in young individuals than older participants. Other observations did not differ significantly.

**Table 1.** Demographic and polysomnographic data for young and older participants.

	Young N=11	Older N=9	Main effect (p-values)	Effect
<b><u>Demographic Variables</u></b>				
Sex (M/W)	6/6	6/6	N/A	--
Education (year)	15,45 ± 1,97	17,7 ± 3,71	n.s.	--
<b><u>Polysomnographic Variables</u></b>				
Stage REM (%)	0 ± 0	1,14 ± 3,43	n.s.	--
Stage NREM1 (%)	10,06 ± 9,06	11,44 ± 6,52	n.s.	--
Stage NREM2 (%)	43,53 ± 18,83	45,83 ± 16,49	n.s.	--
Stage SWS (%)	26,76 ± 18,32	8,2 ± 17,07	p < 0,04	Young > Older

Notes: Data expressed as mean ± SD. P-values were considered significant at p<0,05. NREM, Non-Rapid Eye Movement; REM, Rapid Eye Movement; M, men; W, women; min, minute; N/A, non-applicable; n.s., non-significant

### 2.3.2 Slow wave characteristics

Table 2 shows the slow wave characteristics for SlowS and FastS (mean and SD) for young and older individuals. Younger participants showed higher density of SlowS and FastS than older individuals. Peak-to-peak amplitude of FastS was lower in older individuals than in younger participants. No other SW characteristics showed significant age-related differences.

**Table 2.** Slow waves variables on FZ for young and older participants.

	Young (N=11)	Older (N=9)	Main effect	Effect
<b>SlowS Density (% of total)</b>	6,98 ± 3,22 (46%)	3,53 ± 3,49 (55%)	p < 0,04	Young > Older
<b>FastS Density (% of total)</b>	7,71 ± 3,85 (54%)	3,26 ± 2,78 (45%)	p < 0,01	Young > Older
<b>Peak-to-peak amplitude (μV)</b>				
SlowS	148,61 ± 64,54	107,43 ± 37,65	n.s.	--
FastS	139,81 ± 58,83	93,77 ± 29,48	p < 0,04	Young > Older
<b>Negative peak amplitude (μV)</b>				
SlowS	90,12 ± 48,24	63,03 ± 25,98	n.s.	--
FastS	87,76 ± 43,36	57,16 ± 20,85	n.s.	--
<b>Positive peak amplitude (μV)</b>				
SlowS	58,49 ± 28,05	44,39 ± 21,72	n.s.	--
FastS	53,04 ± 28,97	36,61 ± 18,39	n.s.	--
<b>Negative phase duration (sec)</b>				
SlowS	0,44 ± 0,16	0,49 ± 0,22	n.s.	--
FastS	0,31 ± 0,12	0,33 ± 0,16	n.s.	--
<b>Positive phase duration (sec)</b>				
SlowS	0,45 ± 0,16	0,45 ± 0,17	n.s.	--
FastS	0,31 ± 0,15	0,32 ± 0,15	n.s.	--
<b>Full duration (sec)</b>				

SlowS	0,89 ± 0,22	0,95 ± 0,27	n.s.	--
FastS	0,62 ± 0,20	0,65 ± 0,23	n.s.	--
<b>Transition frequency</b>				
SlowS	0,89 ± 0,21	0,88 ± 0,22	n.s.	--
FastS	1,77 ± 0,49	1,83 ± 0,52	n.s.	--

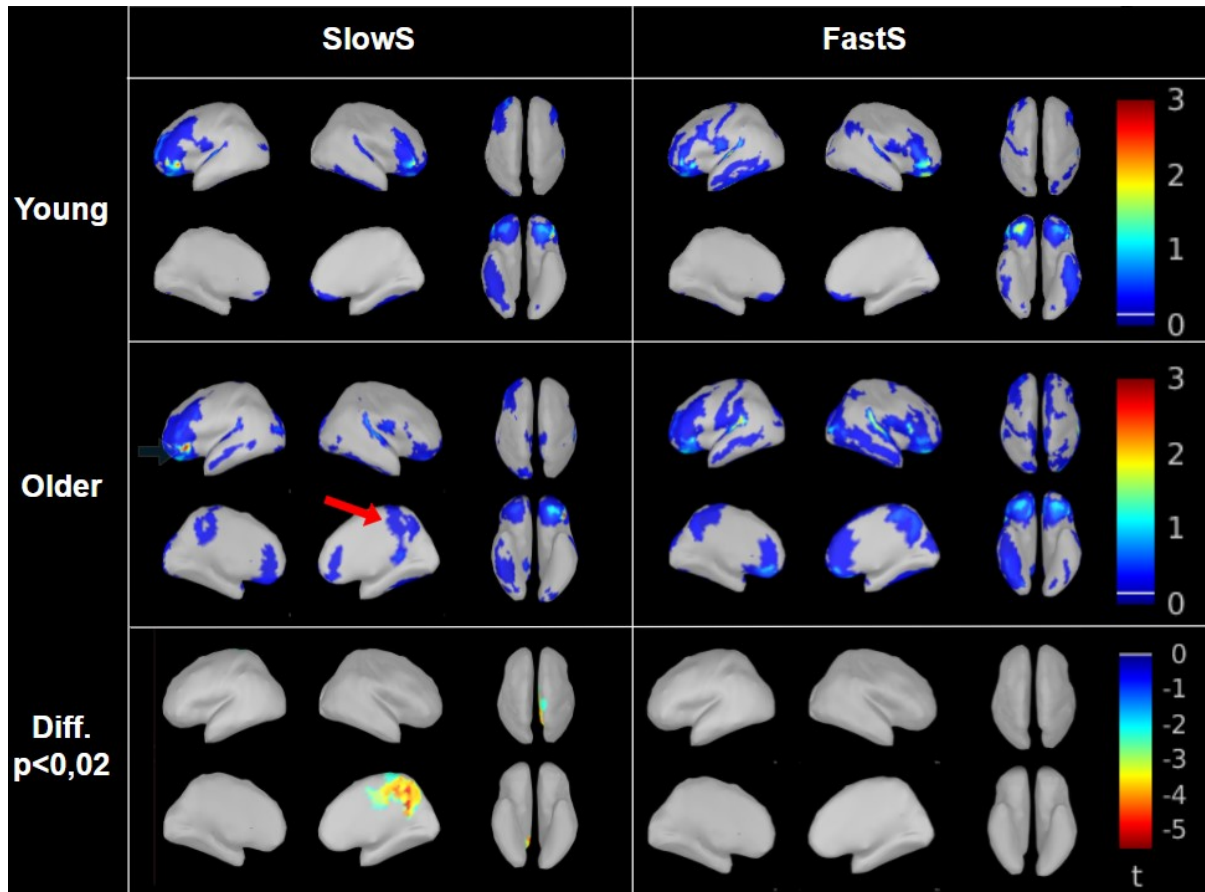
Notes: Data expressed as mean ± SD. P-values were considered significant at  $p < 0,05$

### 2.3.3 Slow wave generators in the down-to-up transition

Figure 2-3 illustrates the averaged cortical activity during the down-to-up transition of the SlowS and FastS separately, for young and older individuals as well as the differences between young and older participants. Table 3 lists the regions implied in the SlowS and FastS transition for young and older participants. Regions indicated in bold are specific to an age group for either type of SW. The right precuneus was significantly more involved ( $p < 0,02$ ) during the SlowS transition for the older individuals as compared to the younger participants and is marked by a star.

It is worth noting that the SlowS and FastS involved similar regions in both age groups, except that the FastS involved larger cortical surfaces, the right inferior parietal angular gyrus, right temporal lobe and the left central and postcentral gyri compared to SlowS.

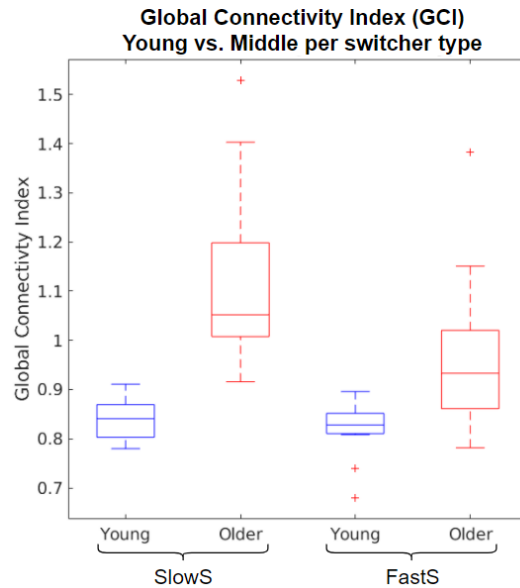




**Figure 2-3 – Cortical activation of the slow wave transition.** Cortical power maps, averaged during the down-to-up transition of the slow wave, are shown in the Colin27 anatomical template for the SlowS (left) and FastS (right). Group averages for the young and older individuals are shown in the top and middle rows respectively and are thresholded at 5% of the maximum power of all maps. Significant differences ( $p < 0,02$ ) after correction for the MCP using a non-parametric permutation approach based on the maximum cluster statistic (Maris & Oostenveld, 2007) between young and older individuals are presented in the bottom row. Only the right precuneus and its neighbouring areas were significantly more involved during the down-to-up transition of the SlowS for the older individuals (red arrow) as compared to the younger individuals. For the two top rows, cold (warm) colors indicate weak (strong) cortical power. The bottom row scale indicates the t-values within the significant cluster, obtained from a nonparametric cluster-based test, with 5 parcels from the Destrieux atlas. The views from left to right in each of the six panels are the left outer hemisphere, right outer hemisphere, top view with frontal areas at the top and in the bottom row are the middle left hemisphere, middle right hemisphere and bottom view, with the front pointing up.

**Table 3.** Regions implied in SlowS and FastS transition for young and older individuals.

	<b>SlowS</b>	<b>FastS</b>
<b>Young</b>	orbitofrontal gyri frontal gyri left anterior central gyrus lateral sulci right inferior temporal gyrus <b>right middle prefrontal gyrus</b>	orbitofrontal sulci lateral sulci superior gyri middle frontal gyri left central gyrus middle temporal gyri inferior temporal gyri right inferior parietal lobule
<b>Older</b>	orbitofrontal gyri left frontal gyrus left anterior central gyrus lateral sulci right inferior temporal gyrus <b>left middle temporal gyrus</b> <b>anterior cingulate</b> <b>left precuneus</b> <b>right precuneus*</b>	orbitofrontal gyri lateral sulci superior gyri middle frontal gyri left central gyrus middle temporal gyri inferior temporal gyri right inferior parietal lobule <b>left posterior central gyrus</b> <b>right superior frontal lobe</b> <b>temporal lobes</b> <b>parieto-occipital gyrus</b> <b>precuneus</b> <b>anterior cingulate</b>

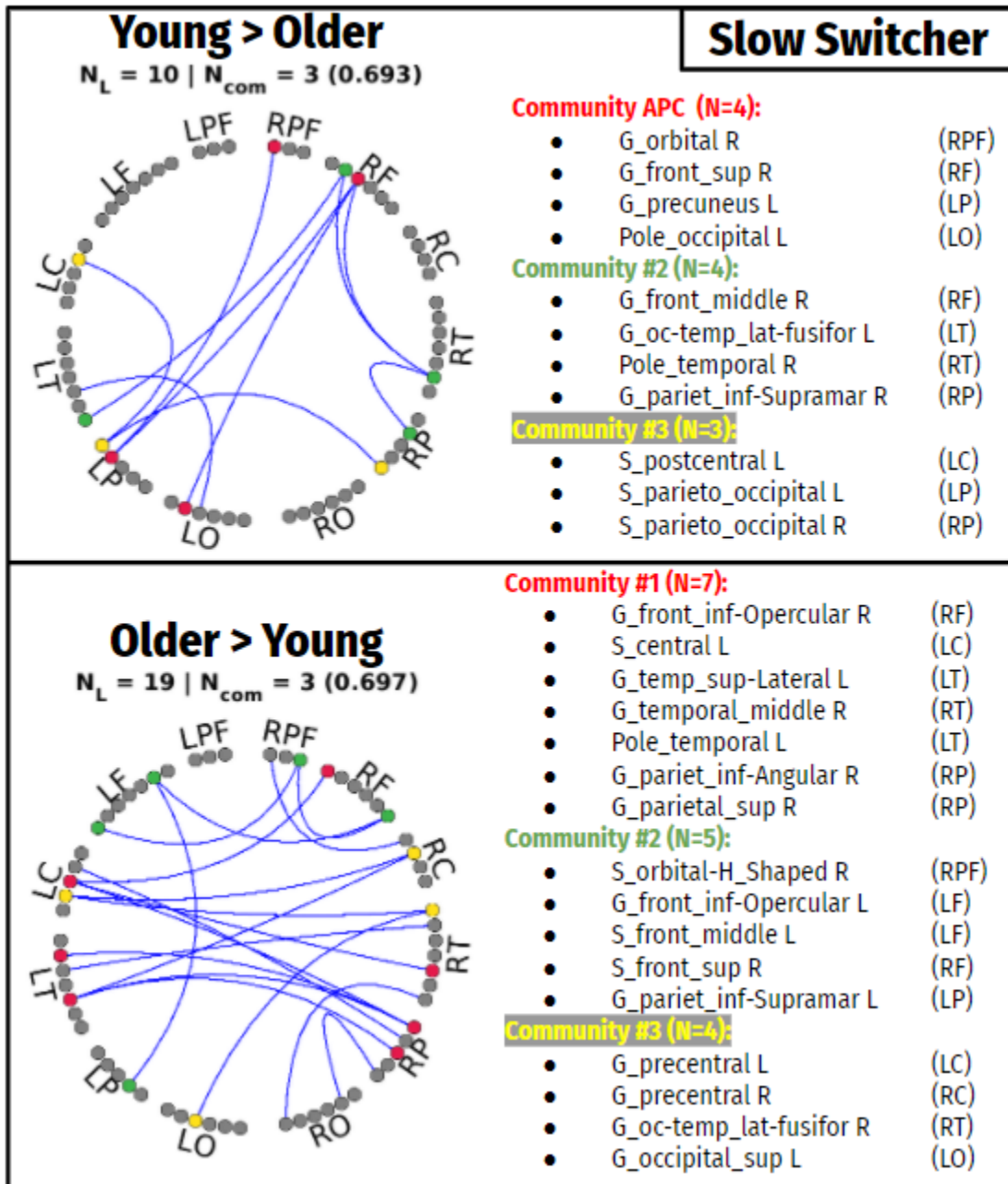


**Figure 2-4 – Global connectivity index differences per slow wave type.** The global connectivity index (GCI) for the SlowS (left) and FastS (right) are represented for the young (blue) and the older individuals (red). The central mark of the boxes indicates the median and the boxes' extremities indicate the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles across the subjects, per age group. The whiskers extend to the most extreme GCI not considered outliers and the outliers are represented by "+" symbols. Age-related differences are significant for both the SlowS ( $p < 0,0002$ ) and FastS ( $p < 0,015$ ).

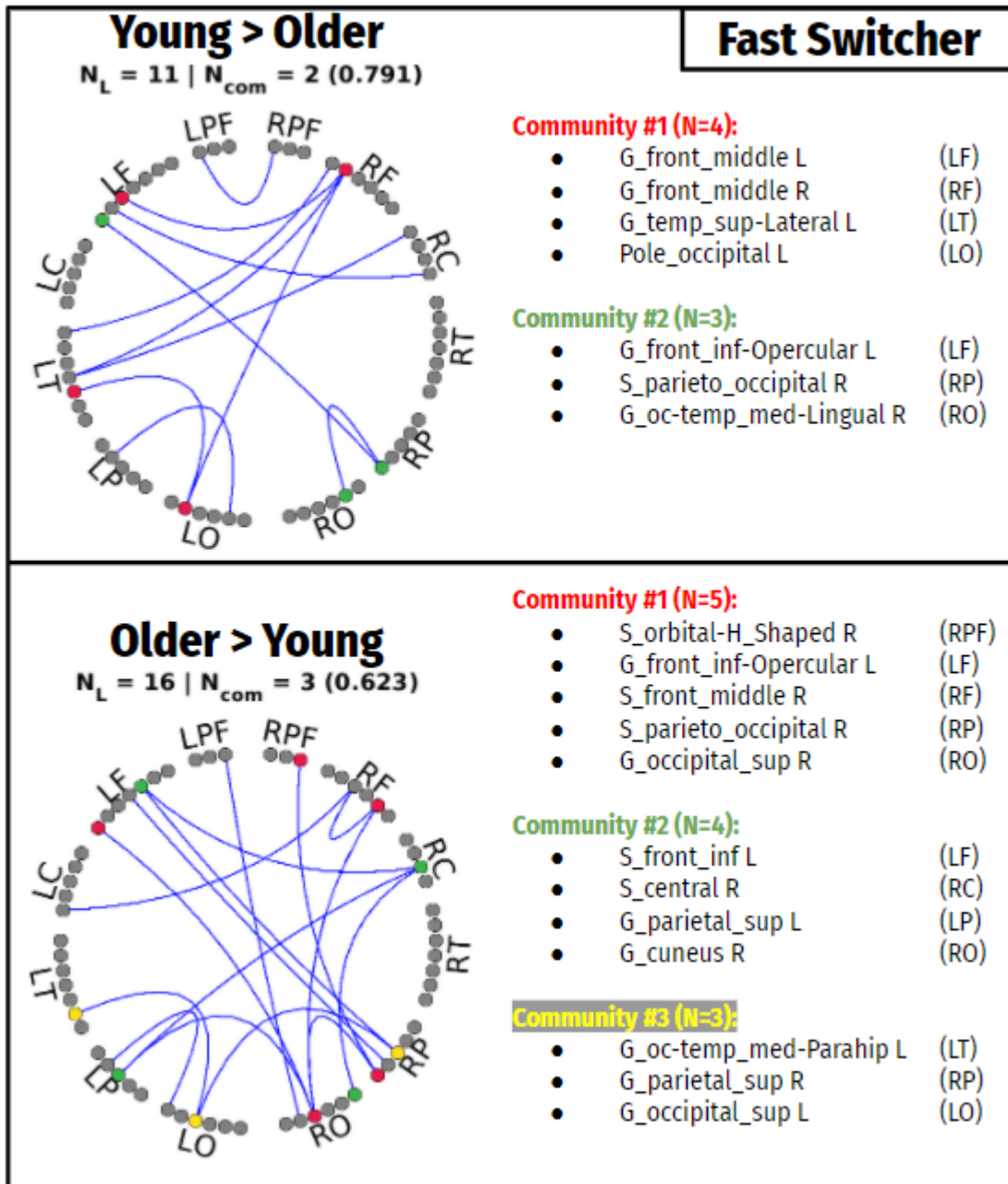
### 2.3.4 Synchrony of slow wave generators during the down-to-up transition

Figure 2-4 shows the boxplot for the global connectivity index (GCI) of the SlowS and FastS in both age groups. The GCI reflects the global connection strength of a network. Older individuals showed significantly higher GCI than the younger individuals for both the SlowS ( $p < 0,0002$ ) and FastS ( $p < 0,015$ ). These results suggest that globally, older individuals are more connected than the younger participants.

Figure 2-5 and Figure 2-6 illustrate significant age-related differences between the connections of the 64 parcels (blue lines), for the SlowS and FastS respectively ( $p < 0,05$ ). Connections with stronger wPLI for the young individuals as compared to the older individuals are referred to as StrongerYoung (top subgraphs of Figure 2-5 and Figure 2-6), whereas connections showing stronger wPLI for the older individuals as compared to the younger individuals are referred to as StrongerOld (bottom subgraphs of Figure 2-5 and Figure 2-6). There are fewer StrongerYoung than StrongerOld connections for both the SlowS (StrongerYoung:  $n=10$ , StrongerOld:  $n=19$ ) and the FastS (StrongerYoung:  $n=11$ , StrongerOld:  $n=16$ ).



**Figure 2-5 – Age-related differences and clustering of subgraphs for the SlowS.** The top and bottom subgraphs correspond to the significantly stronger connections for the young (top; StrongerYoung;  $\alpha=0,05$  and  $t\text{-value}<0$ ) and older (bottom; StrongerOld;  $\alpha=0,05$  and  $t\text{-value}>0$ ) individuals respectively, after FDR correction. Communities larger than three members are presented (right panel) for each subgraph. The color of the community's name on the right corresponds to the parcel color in the connectome subgraph on the left. Regions are defined by a prefix L (left) and R(right) and the region label: prefrontal (PF), frontal (F), central (C), temporal (T), parietal (P) and occipital (O).



**Figure 2-6 – Age-related differences and clustering of subgraphs for the FastS.** The top and bottom subgraphs correspond to the significantly stronger connections for the young (top; StrongerYoung;  $\alpha=0,05$  and  $t\text{-value}<0$ ) and older (bottom; StrongerOld;  $\alpha=0,05$  and  $t\text{-value}>0$ ) individuals respectively, after FDR correction. Communities larger than three members are presented (right panel) for each subgraph. The color of the community's name on the right corresponds to the parcel color in the connectome subgraph on the left. Regions are defined by a prefix L (left) and R(right) and the region label: prefrontal (PF), frontal (F), central (C), temporal (T), parietal (P) and occipital (O).

We clustered the parcels involved in the significant connections of the StrongerYoung and StrongerOld subgraphs using a modularity criterion. The color of the parcels in the subgraphs of Figure 2-5 and Figure 2-6 represents the community to which they belong. The modularity index of each subgraph assesses its capacity to be subdivided into smaller, densely connected networks which are weakly interconnected. A large MOD suggests that the subgraph integrity is sensitive to perturbations and can easily disconnect modules from the main subgraph.

For the SlowS (Figure 2-5), a similar MOD was observed for the StrongerYoung (MOD=0,693) and StrongerOld (MOD=0,697) subgraphs. Both subgraphs were subdivided into three communities containing at least three parcels. Larger communities were found into the StrongerOld as compared to the StrongerYoung subgraph. Communities were ordered by the number of parcels they contained. The APC community (red) of the StrongerYoung subgraph recruited the right orbito-frontal and left parieto-occipital regions, including the left precuneus, which are regions from the anteroposterior network present in the DMN. The second community (green) recruited mainly the frontal, temporal and parietal regions of the right hemisphere and the left fusiform gyrus. The third community (yellow) regrouped the left and right parieto-occipital fissure and the left postcentral sulcus. For the StrongerOld subgraph (Figure 2-5), the first community (red) recruited the right orbito-frontal areas, left and right temporal, left central and right parietal regions. The second community (green) regrouped mainly frontal areas but also the left supramarginal gyrus. The third community (yellow) recruited the precentral gyri, left superior occipital gyrus and right fusiform gyrus.

For the FastS (Figure 2-6), we found a larger modularity index in the StrongerYoung (MOD=0,791) than in the StrongerOld (MOD=0,623) subgraph. This result suggests that as compared to the StrongerOld subgraph, the StrongerYoung subgraph is subdivided into smaller, densely connected networks which are less interconnected. The StrongerOld subgraph contains more communities (n=3), which contained up to five parcels, as compared to the StrongerYoung subgraph which had two communities, containing up to four parcels. The first community (red) of the StrongerYoung subgraph recruited the middle frontal, left superior temporal and occipital pole and the second community (green) recruited the right parieto-occipital fissure, lingual gyrus and the left inferior frontal gyrus. For the StrongerOld subgraph, the first community (red) regrouped mainly right

hemisphere regions such as the parieto-occipital areas, the inferior and middle frontal gyri with the left orbito-frontal gyrus. The second community (green) recruited widespread regions from the frontal, central, parietal and occipital of both hemispheres and the third community (yellow) recruited posterior areas the left parahippocampal and superior occipital gyrus and the right superior parietal lobule.

## **2.4 Discussion**

In this study, we characterized the cortical generators of the SlowS and FastS in terms of topography and synchrony, in young and older individuals. It enabled us to show that aging significantly affects 1) the cortical topography of the SlowS, but not the FastS and 2) the connectivity during the transition of both the SlowS and the FastS. Our topography results showed that SlowS involved the right precuneus in older individuals, but not in younger individuals. We did not confirm our hypothesis that older individuals involve broader cortical areas than young individuals. With respect to connectivity, for both types of slow waves, we found that more cortical region pairs showed higher connectivity in older individuals as compared to younger individuals, than cortical region pairs showing higher connectivity in younger individuals than older ones. We also showed higher GCI for older individuals as compared to younger individuals for both the SlowS and the FastS. Nevertheless, older individuals showed lower connectivity than younger ones between specific cortical regions, including the frontoparietal network. In addition, network integrity during the FastS was more robust for cortical regions showing stronger connectivity in older individuals as compared to younger participants (StrongerOld) than cortical regions showing stronger connectivity in young individuals as compared to older participants (StrongerYoung). Overall, our results indicate that aging modifies the generators of SlowS and the synchrony based on the connectivity networks associated with the transition of the SlowS and the FastS.

### **2.4.1 Larger involvement of the right precuneus during the SlowS of older individuals as compared to younger ones**

The results of our topography analysis of the SW generators are in line with previously reported cortical activation during the SW (Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011; Riedner et al., 2007),

showing the involvement of frontal, central, temporal (including the lateral fissure) and parieto-occipital regions. We showed that young and older individuals involve similar cortical areas during the transition of SlowS and FastS. In addition, we showed that older individuals displayed significantly higher cortical activation in the right precuneus area during the transition of the SlowS, but that was not the case with the FastS. Several studies have concluded that the precuneus is involved in SW and SWS. Hence, another study showed a deactivation of the precuneus during SWS as compared to wakefulness using positron emission tomography in young individuals (PET; Maquet et al., 1997). Using fMRI, Dang-Vu et al. (2008) demonstrated significant increases of activity associated with SWS in several cortical regions, including the precuneus. A hd-EEG study reported large currents in the precuneus area during the slow wave hyperpolarization peak (Murphy et al., 2009). Interestingly, resting-state fMRI studies showed that the precuneus is a connectivity hub in the DMN (Li et al., 2019; Utevsky et al., 2014). The precuneus connectivity is higher with the DMN network at rest than during cognitive tasks. This difference is enhanced with aging due to an increased segregation of its connectivity with the frontoparietal network during cognitive tasks in older individuals. The reason why SlowS involved a stronger activation of the precuneus is unclear. Previous studies indicated that even though older individuals show globally lower SW density than younger participants (Carrier et al., 2001, 2011; Landolt et al., 1996; Mander et al., 2017), a higher percentage of them are SlowS (Bouchard et al., 2021). We propose that greater precuneus activation in older individuals may be necessary to generate SlowS in older individuals. Since several reports have also concluded that sleep of older individuals is more vulnerable to perturbations as compared to younger adults (Carrier et al., 2001; Mander et al., 2017; Ohayon et al., 2004; Prinz et al., 1990; Redline et al., 2004; Zepelin et al., 1984), this greater activation may be even more important to protect sleep in a challenging situation such as in the MEG environment.

#### **2.4.2 Older individuals are globally more connected during the SlowS and FastS than younger individuals**

For both SlowS and FastS, the number of pairs of cortical regions showing higher wPLI in older individuals as compared to younger individuals is larger than the number of pairs showing higher wPLI in younger individuals as compared to older individuals. We also observed larger GCI in the



older group as compared to the younger individuals. Furthermore, we used the Louvain community detection algorithm (Blondel et al., 2008) to identify an optimal segregation into subnetworks for the StrongerOld and StrongerYoung subgraphs. This analysis revealed more and larger communities for the StrongerOld subgraph as compared to the StrongerYoung subgraph for both the SlowS and the FastS. Previous reports showed higher functional connectivity in older individuals during SWS as compared to younger individuals using surface EEG (Bouchard et al., 2020) and fMRI (Daneault et al., 2021). Results from Bouchard et al. (2021) also indicated that older adults showed reduced dynamical connectivity during the SlowS and the FastS using surface EEG. Globally, our results specify this notion of reduced dynamical synchrony in older individuals since the source localization showed a more global and stable synchrony in older individuals than younger ones.

### **2.4.3 StrongerOld network integrity is more robust than the StrongerYoung during the FastS**

Although the modularity index was similar for StrongerYoung and StrongerOld subgraphs during the SlowS, we showed a lower MOD for the StrongerOld subgraph than the StrongerYoung during the FastS. This result indicates that the communities with a stronger connectivity during the FastS in older individuals as compared to younger participants are more interconnected. The lower modularity found during the FastS in older individuals may reduce their flexibility to coordinate activity between different networks as compared to younger individuals. Co-occurrence of competitive or collaborative functional networks, in terms of resources needed to be effective, may require some dynamical flexibility. This feature may be necessary to allow other processes that require their own 'networking activity' to coexist (Bouchard et al., 2021; Zerouali et al., 2013). During NREM sleep, SW are often associated with sleep spindles. Zerouali et al. (2014) showed that sleep spindles involve a dynamical connectivity network. Furthermore, the precise coupling between slow waves and sleep spindles play an important role in memory consolidation and is impaired with aging (Hahn et al., 2020; Helfrich et al., 2018; Muehlroth et al., 2019). Lower MOD of the StrongerOld for the FastS may prevent optimal flexibility to deploy spindle connectivity. The reason why we observed a lower MOD in the StrongerOld subgraph of only the FastS is unclear. We propose that this inertia in the dynamical reorganization of the networks during the

FastS transition may be caused by the short duration of the transition, thus reducing the opportunity to dynamically integrate other functional processes such as sleep spindles.

#### **2.4.4 Larger wPLI in the anteroposterior network of the SlowS in younger individuals as compared to older individuals**

Although older individuals showed globally higher connectivity than younger individuals, younger individuals showed higher connectivity between specific anteroposterior regions. It's worth noting that the parcels of the anteroposterior community (APC) in the StrongerYoung subgraph of the SlowS partially overlapped with the DMN network (right orbitofrontal gyrus, right superior frontal gyrus, left precuneus and left occipital pole). For the FastS, younger individuals were also more connected than older individuals in specific anteroposterior regions, but these regions were not associated with the DMN.

Interestingly, Narikiyo et al. (2020) showed that in rodents, the claustrum facilitates the selective and synchronized activation of inhibitory interneurons during the transition of the SW in the frontoparietal midline of the cortex. We know that the human claustrum accumulates amyloid plaques, undergoes neuronal loss and volume reduction faster than many other cortical structures (Morys et al., 1994, 1996). Therefore, lower connectivity in older individuals between anteroposterior regions may be partly due to the age-related changes in the claustrum, which may require the brain to reconfigure itself through indirect pathways in order to accomplish the same functions as the younger individuals during the SW. This observation overlaps mainly with the previously mentioned APC community involved in the StrongerYoung subnetwork of the SlowS, but it's not the case with FastS. This dichotomy suggests that in young adults, the claustrum may be more involved in the synchronization of the SlowS than the FastS. Further studies are required to better understand the role of the claustrum neurons in the dynamical connectivity during slow waves.

#### **2.4.5 Methodological novelty: assessing SW synchrony in the source space**

To our knowledge, this work is the first to investigate the functional connectivity of the generators of sleep slow waves in aging. The main challenge was to gain access to the SW phase in the source

space from non-invasive electrophysiological recordings. Thanks to the linearity of the generative model, separately solving the inverse problem for both the real and imaginary parts of the analytical signals allowed us to retrieve the phase of the signal with minimal distortion that may have been induced by the nonlinearity in the wMEM solver. Although this approach has been successfully evaluated in (Zerouali et al., 2013), the present work is the first application with MEG sleep recordings in order to assess the SW synchrony in the source space.

## **2.5 Limitations and future directions**

This study has some limitations. First, reaching SWS within a 90 minute sleep opportunity while lying in a MEG facility was not easy for the participants, especially older ones who already have lower sleep efficiency than younger participants (Carrier et al., 2011; Mander et al., 2017; Ohayon et al., 2004). Our protocol tried to minimize this challenge by asking all participants to wake up early (at 5 a.m.) the day of the recording, which increased their sleep pressure. Hence, the light sleep deprivation may impact our results. We also studied a small sample of the population (34 participants), which limited the statistical power of our analysis. Furthermore, since we had strict exclusion criteria, the older participants were very healthy and may not have been representative of the general population. Age-related differences may be even greater in a sample of older individuals who are more representative of the broader population.

Future studies should aim to investigate changes in functional connectivity of both the SlowS and FastS coupled or not with sleep spindles in the source space. Such studies would provide new insight into the SW-spindle coupling mechanism, rather than precise synchrony in the sensors' space, which underlies sleep-dependant memory consolidation (Hahn et al., 2020; Helfrich et al., 2018; Muehlroth et al., 2019). In the same line of thinking, other studies could investigate whether SlowS and FastS connectivity is associated with cognitive integrity and sleep-dependent memory consolidation in aging. Furthermore, one could use the MEG and EEG fusion technique to localize the cortical generators of the SW in order to improve the estimation of deeper sources (Chowdhury et al., 2015).

## **2.6 Conclusion**

This study is the first to investigate age-related changes in functional connectivity during the slow wave transition in the source space. Older individuals show higher activation in the right precuneus areas during the SlowS transition as compared to younger individuals. We also observed different connectivity networks, with older individuals showing globally higher connectivity than younger individuals, except between specific cortical regions including the anteroposterior network. These results likely imply an impaired flexibility of the network involved during the transition of the SW in older individuals as compared to younger individuals.

## **2.7 Funding**

This work was supported by scholarships from the NSERC-CREATE program (Caroline Palmer as principal investigator and Julie Carrier as co-investigator), NSERC-Discovery (Jean-Marc Lina and Julie Carrier) and FQRNT (Jean-Marc Lina).

## **2.8 Acknowledgment**

The authors would like to thank Sonia Frenette, a member of the CARSM team.

## References

- Achermann, P., Rusterholz, T., Dürr, R., König, T., & Tarokh, L. (2016). Global field synchronization reveals rapid eye movement sleep as most synchronized brain state in the human EEG. *Royal Society Open Science*, 3(10), 160201. <https://doi.org/10.1098/rsos.160201>
- Amblard, C., Lapalme, E., & Lina, J.-M. (2004). Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 51(3), 427–442. <https://doi.org/10.1109/TBME.2003.820999>
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118.
- Avvenuti, G., Handjaras, G., Betta, M., Cataldi, J., Imperatori, L. S., Lattanzi, S., Riedner, B. A., Pietrini, P., Ricciardi, E., Tononi, G., Siclari, F., Polonara, G., Fabri, M., Silvestrini, M., Bellesi, M., & Bernardi, G. (2020). Integrity of Corpus Callosum Is Essential for the Cross-Hemispheric Propagation of Sleep Slow Waves: A High-Density EEG Study in Split-Brain Patients. *Journal of Neuroscience*, 40(29), 5589–5603. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2571-19.2020>
- Baillet, S., & Garnero, L. (1997). A Bayesian approach to introducing anatomic-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(5), 374–385. <https://doi.org/10.1109/10.568913>
- Barkley, G. L., & Baumgartner, C. (2003). MEG and EEG in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 20(3), 163–178. <https://doi.org/10.1097/00004691-200305000-00002>

- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56*(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
- Bernardi, G., Siclari, F., Handjaras, G., Riedner, B. A., & Tononi, G. (2018). Local and Widespread Slow Waves in Stable NREM Sleep: Evidence for Distinct Regulation Mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience, 12*, 248. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00248>
- Bersagliere, A., & Achermann, P. (2010). Slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep electroencephalogram: Effects of increased sleep pressure. *Journal of Sleep Research, 19*(1p2), 228–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00775.x>
- Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., & Lefebvre, E. (2008). *Fast unfolding of communities in large networks*. <https://doi.org/10.1088/1742-5468/2008/10/P10008>
- Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research, 76*(2), 192–203. <https://doi.org/10.1007/s00426-011-0335-6>
- Bouchard, M., Lina, J.-M., Gaudreault, P.-O., Dubé, J., Gosselin, N., & Carrier, J. (2020). EEG connectivity across sleep cycles and age. *Sleep, 43*(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz236>
- Bouchard, M., Lina, J.-M., Gaudreault, P.-O., Lafrenière, A., Dubé, J., Gosselin, N., & Carrier, J. (2021). *Slow and Fast switchers slow waves in human*.
- Brookes, M. J., Hale, J. R., Zumer, J. M., Stevenson, C. M., Francis, S. T., Barnes, G. R., Owen, J. P., Morris, P. G., & Nagarajan, S. S. (2011). Measuring functional connectivity using MEG: Methodology and comparison with fMRI. *NeuroImage, 56*(3), 1082–1104. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.054>

- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F., & Kupfer, D. J. (1996). Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research*, 5(3), 155–164. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1996.00009.x>
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, 38(2), 232–242.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Martin, N., Barakat, M., Paquet, J., & Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *The European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758–766. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
- Chauvette, S., Volgushev, M., & Timofeev, I. (2010). Origin of Active States in Local Neocortical Networks during Slow Sleep Oscillation. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2660–2674. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq009>
- Chowdhury, R. A., Lina, J. M., Kobayashi, E., & Grova, C. (2013). MEG source localization of spatially extended generators of epileptic activity: Comparing entropic and hierarchical bayesian approaches. *PloS One*, 8(2), e55969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055969>
- Chowdhury, R. A., Zerouali, Y., Hedrich, T., Heers, M., Kobayashi, E., Lina, J.-M., & Grova, C. (2015). MEG–EEG Information Fusion and Electromagnetic Source Imaging: From Theory to Clinical Application in Epilepsy. *Brain Topography*, 28(6), 785–812. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0437-3>

- Contreras, D., & Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: A study of dynamic corticothalamic relationships. *Journal of Neuroscience*, *15*(1), 604–622. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00604.1995>
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved Localisation of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*(2), 162–176. <https://doi.org/10.1162/jocn.1993.5.2.162>
- Daneault, V., Orban, P., Martin, N., Dansereau, C., Godbout, J., Pouliot, P., Dickinson, P., Gosselin, N., Vandewalle, G., Maquet, P., Lina, J.-M., Doyon, J., Bellec, P., & Carrier, J. (2021). Cerebral functional networks during sleep in young and older individuals. *Scientific Reports*, *11*(1), 4905. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84417-0>
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., Gais, S., Rauchs, G., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Carrier, J., Moonen, G., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Phillips, C., & Maquet, P. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(39), 15160–15165. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801819105>
- Dash, M. B. (2019). Infralow coordination of slow wave activity through altered neuronal synchrony. *Sleep*, *42*(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz170>
- Deak, M. C., & Stickgold, R. (2010). Sleep and Cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, *1*(4), 491–500. <https://doi.org/10.1002/wcs.52>
- Deslauriers-Gauthier, S., Lina, J.-M., Butler, R., Whittingstall, K., Gilbert, G., Bernier, P.-M., Deriche, R., & Descoteaux, M. (2019). White matter information flow mapping from



diffusion MRI and EEG. *NeuroImage*, 201, 116017.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116017>

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, 53(1), 1–15.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>

Dijk, D. J., Beersma, D. G. M., & Bloem, G. M. (1989). Sex Differences in the Sleep EEG of Young Adults: Visual Scoring and Spectral Analysis. *Sleep*, 12(6), 500–507.

<https://doi.org/10.1093/sleep/12.6.500>

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(6), 677–682. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(89\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0197-4580(89)90004-3)

Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2001). Age-related increase in awakenings: Impaired consolidation of nonREM sleep at all circadian phases. *Sleep*, 24(5), 565–577.

<https://doi.org/10.1093/sleep/24.5.565>

Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J.-M., & Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(20), 7795–7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>

- Duvernoy, H. M. (1999). *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply* (2nd ed.). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6792-2>
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Tononi, G. (2007). Sleep Homeostasis and Cortical Synchronization: I. Modeling the Effects of Synaptic Strength on Sleep Slow Waves. *Sleep*, *30*(12), 1617–1630.
- Fattinger, S., de Beukelaar, T. T., Ruddy, K. L., Volk, C., Heyse, N. C., Herbst, J. A., Hahnloser, R. H. R., Wenderoth, N., & Huber, R. (2017). Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. *Nature Communications*, *8*(1), 15405. <https://doi.org/10.1038/ncomms15405>
- Finelli, L. A., Borbély, A. A., & Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*, *13*(12), 2282–2290. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01597.x>
- Fuchs, M., Wagner, M., Wischmann, H.-A., Köhler, T., Theißen, A., Drenckhahn, R., & Buchner, H. (1998). Improving source reconstructions by combining bioelectric and biomagnetic data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *107*(2), 93–111. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(98\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(98)00046-7)
- Grova, C., Daunizeau, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A. P., Lina, J.-M., Dubeau, F., & Gotman, J. (2008). Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *NeuroImage*, *39*(2), 755–774. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.020>

- Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J.-M., Bénar, C. G., Benali, H., & Gotman, J. (2006). Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *NeuroImage*, 29(3), 734–753. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.053>
- Gulrajani, R. M. (1998). *Bioelectricity and biomagnetism*. Wiley.
- Hahn, M. A., Heib, D., Schabus, M., Hoedlmoser, K., & Helfrich, R. F. (2020). Slow oscillation-spindle coupling predicts enhanced memory formation from childhood to adolescence. *eLife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.53730>
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413–497. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.65.413>
- Hämäläinen, M., & Ilmoniemi, R. (1984). Interpreting measured magnetic fields of the brain: Estimates of current distributions. *Technical Report TKK-F-A559 HUT Finland*, 32.
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*, 97(1), 221-230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>
- Hipp, J. F., Hawellek, D. J., Corbetta, M., Siegel, M., & Engel, A. K. (2012). Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nature Neuroscience*, 15(6), 884–890. <https://doi.org/10.1038/nn.3101>
- Huang, M. X., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (1999). *A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG*. 18.

- Iber, C. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine.
- Imperatori, L. S., Betta, M., Cecchetti, L., Canales-Johnson, A., Ricciardi, E., Siclari, F., Pietrini, P., Chennu, S., & Bernardi, G. (2019). EEG functional connectivity metrics wPLI and wSMI account for distinct types of brain functional interactions. *Scientific Reports*, *9*(1), 8894. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45289-7>
- Imperatori, L. S., Cataldi, J., Betta, M., Ricciardi, E., Ince, R. A. A., Siclari, F., & Bernardi, G. (2020). Cross-participant prediction of vigilance stages through the combined use of wPLI and wSMI EEG functional connectivity metrics. *Sleep*, *zsa247*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa247>
- Ipiña, I. P., Kehoe, P. D., Kringelbach, M., Laufs, H., Ibañez, A., Deco, G., Perl, Y. S., & Tagliazucchi, E. (2020). Modeling regional changes in dynamic stability during sleep and wakefulness. *NeuroImage*, *215*, 116833. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116833>
- Jobst, B. M., Hindriks, R., Laufs, H., Tagliazucchi, E., Hahn, G., Ponce-Alvarez, A., Stevner, A. B. A., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2017). Increased Stability and Breakdown of Brain Effective Connectivity During Slow-Wave Sleep: Mechanistic Insights from Whole-Brain Computational Modelling. *Scientific Reports*, *7*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04522-x>
- Ju, Y.-E. S., Ooms, S. J., Sutphen, C., Macauley, S. L., Zangrilli, M. A., Jerome, G., Fagan, A. M., Mignot, E., Zempel, J. M., Claassen, J. A. H. R., & Holtzman, D. M. (2017). Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels. *Brain*, *140*(8), 2104–2111. <https://doi.org/10.1093/brain/awx148>

- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. In G. A. Kerkhof & H. P. A. van Dongen (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 185, pp. 105–129). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>
- Koenig, T., Lehmann, D., Saito, N., Kuginuki, T., Kinoshita, T., & Koukkou, M. (2001). Decreased functional connectivity of EEG theta-frequency activity in first-episode, neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: Preliminary results. *Schizophrenia Research*, *50*(1), 55–60.  
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00154-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00154-7)
- Kung, Y.-C., Li, C.-W., Chen, S., Chen, S. C.-J., Lo, C.-Y. Z., Lane, T. J., Biswal, B., Wu, C. W., & Lin, C.-P. (2019). Instability of brain connectivity during nonrapid eye movement sleep reflects altered properties of information integration. *Human Brain Mapping*, *40*(11), 3192–3202.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.24590>
- 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*(2), 205–212. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)00770-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)00770-6)
- Latreille, V., Carrier, J., Gaudet-Fex, B., Rodrigues-Brazète, J., Panisset, M., Chouinard, S., Postuma, R. B., & Gagnon, J.-F. (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain*, *139*(4), 1189–1199.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aww018>
- Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Panisset, M., Chouinard, S., & Gagnon, J.-F. (2015). Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of Aging*, *36*(2), 1083–1090.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.009>

- Latreille, V., Gaubert, M., Dubé, J., Lina, J.-M., Gagnon, J.-F., & Carrier, J. (2019). Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiology of Aging, 76*, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.012>
- Leahy, R. M., Mosher, J. C., Spencer, M. E., Huang, M. X., & Lewine, J. D. (1998). *A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom*. 39.
- Lee, Y. F., Gerashchenko, D., Timofeev, I., Bacskai, B. J., & Kastanenka, K. V. (2020). Slow Wave Sleep Is a Promising Intervention Target for Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Neuroscience, 14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00705>
- Leong, R. L. F., Koh, S. Y. J., Chee, M. W. L., & Lo, J. C. (2019). Slow wave sleep facilitates spontaneous retrieval in prospective memory. *Sleep, 42*(4). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz003>
- Li, R., Utevsky, A. V., Huettel, S. A., Braams, B. R., Peters, S., Crone, E. A., & van Duijvenvoorde, A. C. K. (2019). Developmental Maturation of the Precuneus as a Functional Core of the Default Mode Network. *Journal of Cognitive Neuroscience, 31*(10), 1506–1519. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01426](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01426)
- Lina, J. M., Chowdhury, R., Lemay, E., Kobayashi, E., & Grova, C. (2014). Wavelet-based localization of oscillatory sources from magnetoencephalography data. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering, 61*(8), 2350–2364. <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2189883>
- Liu, K. K. L., Bartsch, R. P., Lin, A., Mantegna, R. N., & Ivanov, P. C. (2015). Plasticity of brain wave network interactions and evolution across physiologic states. *Frontiers in Neural Circuits, 9*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00062>

- Louter, M., Aarden, W. C. C. A., Lion, J., Bloem, B. R., & Overeem, S. (2012). Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *259*(10), 2031–2040. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6505-7>
- Louter, M., Marck, M. A. van der, Pevernagie, D. a. A., Munneke, M., Bloem, B. R., & Overeem, S. (2013). Sleep matters in Parkinson's disease: Use of a priority list to assess the presence of sleep disturbances. *European Journal of Neurology*, *20*(2), 259–265. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03836.x>
- Luca, G., Haba Rubio, J., Andries, D., Tobback, N., Vollenweider, P., Waeber, G., Marques Vidal, P., Preisig, M., Heinzer, R., & Tafti, M. (2015). Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of Medicine*, *47*(6), 482–491. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1074271>
- Lucey, B. P., McCullough, A., Landsness, E. C., Toedebusch, C. D., McLeland, J. S., Zaza, A. M., Fagan, A. M., McCue, L., Xiong, C., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., & Holtzman, D. M. (2019). Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, *11*(474). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6550>
- Madsen, P. L., Schmidt, J. F., Holm, S., Vorstrup, S., Lassen, N. A., & Wildschjødtz, G. (1991). Cerebral oxygen metabolism and cerebral blood flow in man during light sleep (stage 2). *Brain Research*, *557*(1), 217–220. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90137-K](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90137-K)
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, *94*(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>

- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Péters, J.-M., Luxen, A., & Franck, G. (1997). Functional Neuroanatomy of Human Slow Wave Sleep. *The Journal of Neuroscience*, *17*(8), 2807–2812. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-08-02807.1997>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(31), 6862–6870. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004>
- Menicucci, D., Piarulli, A., Debarnot, U., d’Ascanio, P., Landi, A., & Gemignani, A. (2009). Functional Structure of Spontaneous Sleep Slow Oscillation Activity in Humans. *PLoS ONE*, *4*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007601>
- Menicucci, D., Piarulli, A., Laurino, M., Zaccaro, A., Agrimi, J., & Gemignani, A. (2020). Sleep slow oscillations favour local cortical plasticity underlying the consolidation of reinforced procedural learning in human sleep. *Journal of Sleep Research*, *29*(5), e13117. <https://doi.org/10.1111/jsr.13117>
- Michel, C. M., & He, B. (2019). Chapter 6—EEG source localization. In K. H. Levin & P. Chauvel (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 160, pp. 85–101). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00006-0>
- Migliorelli, C., Bachiller, A., Andrade, A. G., Alonso, J. F., Mañanas, M. A., Borja, C., Giménez, S., Antonijoan, R. M., Varga, A. W., Osorio, R. S., & Romero, S. (2019). Alterations in EEG



- connectivity in healthy young adults provide an indicator of sleep depth. *Sleep*, 42(6).  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsz081>
- Mikuni, N., Nagamine, T., Ikeda, A., Terada, K., Taki, W., Kimura, J., Kikuchi, H., & Shibasaki, H. (1997). Simultaneous Recording of Epileptiform Discharges by MEG and Subdural Electrodes in Temporal Lobe Epilepsy. *NeuroImage*, 5(4), 298–306.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0272>
- Monaca, C. (2008). Somnolence et syndromes parkinsoniens. *Revue Neurologique*, 164(12, Supplement 1), F253–F262. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(08\)75126-9](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(08)75126-9)
- Morys, J., Berdel, B., Maciejewska, B., Król, J., & Dziewiatkowski, J. (1996). Loss of neurons in the claustrum of aging brain. *Folia Neuropathologica*, 34(2), 97–101.
- Morys, J., Narkiewicz, O., Maciejewska, B., Wegiel, J., & Wisniewski, H. M. (1994). Amyloid deposits and loss of neurones in the claustrum of the aged dog. *NeuroReport*, 5(14), 1825–1828.
- Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Shing, Y. L., & Werkle-Bergner, M. (2019). Precise Slow Oscillation–Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Scientific Reports*, 9.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36557-z>
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1608–1613. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807933106>

- Narikiyo, K., Mizuguchi, R., Ajima, A., Shiozaki, M., Hamanaka, H., Johansen, J. P., Mori, K., & Yoshihara, Y. (2020). The claustrum coordinates cortical slow-wave activity. *Nature Neuroscience*, *23*(6), 741–753. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0625-7>
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, *70*(1), 153–169. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.043>
- Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., & Hallett, M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2292–2307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
- Oerlemans, W. G. H., & de Weerd, A. W. (2002). The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Medicine*, *3*(2), 147–149. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(01\)00127-7](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(01)00127-7)
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, *18*(1), 49–65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
- Pellegrino, G., Hedrich, T., Porras-Bettancourt, M., Lina, J.-M., Aydin, Ü., Hall, J., Grova, C., & Kobayashi, E. (2020). Accuracy and spatial properties of distributed magnetic source

imaging techniques in the investigation of focal epilepsy patients. *Human Brain Mapping*, 41(11), 3019–3033. <https://doi.org/10.1002/hbm.24994>

Picchioni, D., Pixa, M. L., Fukunaga, M., Carr, W. S., Horovitz, S. G., Braun, A. R., & Duyn, J. H. (2014). Decreased connectivity between the thalamus and the neocortex during human nonrapid eye movement sleep. *Sleep*, 37(2), 387–397. <https://doi.org/10.5665/sleep.3422>

Prinz, P. N., Vitiello, M. V., Raskind, M. A., & Thorpy, M. J. (1990). Sleep Disorders and Aging. *New England Journal of Medicine*, 323(8), 520–526. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008233230805>

Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S. F., Gottlieb, D. J., Kapur, V., & Newman, A. (2004). The Effects of Age, Sex, Ethnicity, and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Archives of Internal Medicine*, 164(4), 406. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>

Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30(12), 1643–1657. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1643>

Rosinvil, T., Bouvier, J., Dubé, J., Lafrenière, A., Bouchard, M., Cronier, J., Gosselin, N., Carrier, J., & Lina, J. M. (2020). Are age and sex effects on sleep slow waves only a matter of EEG amplitude? *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa186>

Sakai, F., Meyer, J. S., Karacan, I., Derman, S., & Yamamoto, M. (1980). Normal human sleep: Regional cerebral hemodynamics. *Annals of Neurology*, 7(5), 471–478. <https://doi.org/10.1002/ana.410070514>

- Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural Brain Correlates of Human Sleep Oscillations. *NeuroImage*, *83*, 658–668.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.021>
- Sämman, P. G., Wehrle, R., Hoehn, D., Spoormaker, V. I., Peters, H., Tully, C., Holsboer, F., & Czisch, M. (2011). Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *21*(9), 2082–2093.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq295>
- Sanchez-Vives, M. V., & McCormick, D. A. (2000). Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nature Neuroscience*, *3*(10), 1027–1034.  
<https://doi.org/10.1038/79848>
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. *Perspectives on Psychological Science : A Journal of the Association for Psychological Science*, *10*(1), 97–137.  
<https://doi.org/10.1177/1745691614556680>
- Semyachkina-Glushkovskaya, O., Postnov, D., Penzel, T., & Kurths, J. (2020). Sleep as a Novel Biomarker and a Promising Therapeutic Target for Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Alzheimer's Disease and the Blood-Brain Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176293>
- Siclari, F., Bernardi, G., Cataldi, J., & Tononi, G. (2018). Dreaming in NREM Sleep: A High-Density EEG Study of Slow Waves and Spindles. *The Journal of Neuroscience*, *38*(43), 9175–9185.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0855-18.2018>

- Siclari, F., Bernardi, G., Riedner, B. A., LaRocque, J. J., Benca, R. M., & Tononi, G. (2014). Two Distinct Synchronization Processes in the Transition to Sleep: A High-Density Electroencephalographic Study. *Sleep*, 37(10), 1621–1637. <https://doi.org/10.5665/sleep.4070>
- Spoormaker, V. I., Gleiser, P. M., & Czeisler, M. (2012). Frontoparietal Connectivity and Hierarchical Structure of the Brain's Functional Network during Sleep. *Frontiers in Neurology*, 3, 80. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00080>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.029>
- Steriade, M., Contreras, D., Curro Dossi, R., & Nunez, A. (1993). The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: Scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *The Journal of Neuroscience*, 13(8), 3284–3299. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-08-03284.1993>
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011, April 13). *Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis* [Research Article]. Computational Intelligence and Neuroscience; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>

- Tononi, G., & Cirelli, C. (2012). Time to be SHY? Some comments on sleep and synaptic homeostasis. *Neural Plasticity*, 2012, 415250. <https://doi.org/10.1155/2012/415250>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Townsend, R. E., Prinz, P. N., & Obrist, W. D. (1973). Human cerebral blood flow during sleep and waking. *Journal of Applied Physiology*, 35(5), 620–625. <https://doi.org/10.1152/jappl.1973.35.5.620>
- Ujma, P. P., Konrad, B. N., Simor, P., Gombos, F., Körmendi, J., Steiger, A., Dresler, M., & Bódizs, R. (2019). Sleep EEG functional connectivity varies with age and sex, but not general intelligence. *Neurobiology of Aging*, 78, 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.007>
- Utevsky, A. V., Smith, D. V., & Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(3), 932–940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014>
- Varga, A. W., Wohlleber, M. E., Giménez, S., Romero, S., Alonso, J. F., Ducca, E. L., Kam, K., Lewis, C., Tanzi, E. B., Tweardy, S., Kishi, A., Parekh, A., Fischer, E., Gumb, T., Alcolea, D., Fortea, J., Lleó, A., Blennow, K., Zetterberg, H., ... Osorio, R. S. (2016). Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 42 Levels in Cognitively Normal Elderly. *Sleep*, 39(11), 2041–2048. <https://doi.org/10.5665/sleep.6240>
- Vinck, M., Oostenveld, R., van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. A. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of

- volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–1565.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055>
- Vyazovskiy, V. V. (2013). Cortical neuronal mechanisms of sleep homeostasis. *Zhurnal Vyssei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I P Pavlova*, 63(1), 13–23.  
<https://doi.org/10.7868/s0044467713010176>
- Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., & Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience*, 11(2), 200–208. <https://doi.org/10.1038/nn2035>
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Hanlon, E. C., Nir, Y., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature*, 472(7344), 443–447. <https://doi.org/10.1038/nature10009>
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., Cirelli, C., & Tononi, G. (2009). Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, 63(6), 865–878.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.024>
- Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., Knight, R. T., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2019). Sleep as a Potential Biomarker of Tau and  $\beta$ -Amyloid Burden in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 39(32), 6315–6324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019>
- Wu, C. W., Liu, P.-Y., Tsai, P.-J., Wu, Y.-C., Hung, C.-S., Tsai, Y.-C., Cho, K.-H., Biswal, B. B., Chen, C.-J., & Lin, C.-P. (2012). Variations in Connectivity in the Sensorimotor and Default-Mode Networks During the First Nocturnal Sleep Cycle. *Brain Connectivity*, 2(4), 177–190.  
<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0075>

- Zepelin, H., McDonald, C. S., & Zammit, G. K. (1984). Effects of age on auditory awakening thresholds. *Journal of Gerontology*, 39(3), 294–300.  
<https://doi.org/10.1093/geronj/39.3.294>
- Zerouali, Y., Herry, C. L., Jemel, B., & Lina, J.-M. (2013). Localization of Synchronous Cortical Neural Sources. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(3), 770–780.  
<https://doi.org/10.1109/TBME.2011.2176938>
- Zerouali, Y., Lina, J.-M., Sekerovic, Z., Godbout, J., Dube, J., Jolicoeur, P., & Carrier, J. (2014). A time-frequency analysis of the dynamics of cortical networks of sleep spindles from MEG-EEG recordings. *Frontiers in Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00310>



## **Chapitre 3 – Discussion générale**

### 3.1 Synthèse des résultats

Le présent ouvrage propose une nouvelle méthodologie afin de caractériser les générateurs corticaux de deux types d'ondes lentes, les SlowS et les FastS, en mettant l'accent sur la transition entre les maximums d'hyperpolarisation et de dépolarisation et en tenant compte du vieillissement. Les objectifs de ce projet se déclinaient en deux temps : 1) évaluer la topographie pendant la transition des générateurs d'OL, pour les SlowS et les FastS, dans le vieillissement et 2) évaluer la synchronie des sources pendant la transition des générateurs d'OL, pour les SlowS et les FastS, dans le vieillissement. Nous avons fait les hypothèses que 1) les régions corticales activées pendant les deux types d'OL seront plus étendues chez les participants plus âgés que chez les jeunes, 2) que la connectivité pour les SlowS et les FastS sera globalement supérieure chez les individus plus âgés que les jeunes et 3) que cette différence sera plus prononcée pour les SlowS que les FastS. Les résultats topographiques ont montré une activation du précuneus pendant les SlowS chez les individus plus âgés, mais pas chez les jeunes. Bien que ce ne soit pas significatif, nous avons aussi confirmé partiellement notre hypothèse et montré une activation plus étendue des régions corticales chez les participants plus âgés par rapport aux plus jeunes pendant les FastS, mais pas les SlowS. Aucune différence topographique relative à l'âge n'était significative pour les FastS. Au niveau de la connectivité, nous avons aussi confirmé nos hypothèses. Pour les SlowS et les FastS, nous avons observé plus de paires de régions ayant un wPLI supérieur pour les individus plus âgés par rapport aux jeunes que de paires de régions ayant un wPLI supérieur pour les jeunes individus par rapport aux plus âgés. Nous avons aussi observé un GCI supérieur chez les individus plus âgés que chez les jeunes, particulièrement pour les SlowS. Cependant, les jeunes individus sont partiellement plus connectés que les individus plus âgés, spécifiquement entre les régions du réseau antéropostérieur pour les SlowS et de manière moins spécifique à ce réseau pour les FastS. L'analyse des communautés impliquées dans les graphes StrongerYoung et StrongerOld a montré que cette hyperconnectivité du réseau antéropostérieur pendant les SlowS chez les jeunes individus (StrongerYoung) est associée à une communauté spécifique qui recoupe le réseau du mode par défaut, trouvé à l'état de repos en IRM. Finalement, nous avons observé que le réseau qui est plus fortement connecté chez les individus âgés (StrongerOld) pendant les FastS est moins modulaire que le réseau qui est plus fortement

connecté chez les jeunes participants (StrongerYoung). En sommes, nos résultats indiquent que le vieillissement a un impact sur les générateurs des SlowS et sur la synchronie basée sur les réseaux de connectivité associés à la transition des SlowS et des FastS. Le fait de conduire ces analyses au niveau des sources nous a permis de contribuer à l'avancement des connaissances concernant les mécanismes sous-jacents aux SlowS et aux FastS dans le vieillissement.

### **3.1.1 Suractivation du précuneus pendant les SlowS chez les individus plus âgés par rapport aux jeunes**

Les résultats de l'analyse topographique des générateurs d'OL concordent avec les activations corticales rapportées pendant les OL (Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011; Riedner et al., 2007), soit l'implication des régions frontales, centrales, fissure latérale et parité occipitale. Nous avons montré que les jeunes participants et les plus âgés impliquent des régions corticales similaires pour les deux types d'OL (SlowS et FastS), mais plus étendues pour les FastS chez les individus plus âgés (non significatif). De plus, nous avons montré que la région mésiale droite du cortex pariétal, le précuneus, est significativement plus activée au cours de la transition des SlowS chez les individus plus âgés que chez les plus jeunes. Toutefois, aucune différence significative n'a été trouvée au niveau de la topographie corticale des FastS dans le vieillissement. Plusieurs études ont montré l'implication du précuneus pendant les OL et le SL. Par rapport à l'éveil, une désactivation du précuneus a été observée à l'aide de tomographie par émission de positrons (PET) pendant le sommeil lent chez les jeunes adultes (Maquet et al., 1997). Dang-Vu et al. (2008) a utilisé l'IRMf pour montrer une augmentation significative de l'activité en SL dans plusieurs régions, dont le précuneus. De gros courants électrique ont aussi été observés dans le précuneus pendant le maximum d'hyperpolarisation des OL en EEG haute-densité (Murphy et al., 2009). Il est intéressant de noter que les études en IRM au repos ont montré que le précuneus est une région centrale au niveau de la connectivité avec le RMPD (Li et al., 2019; Utevsky et al., 2014), étant plus connecté avec le RMPD au repos que pendant des tâches cognitives. Cette différence est amplifiée avec le vieillissement dû à la ségrégation de la connectivité avec le réseau frontopariétal pendant les tâches cognitives chez les individus plus âgés. Ce n'est toujours pas clair pourquoi les SlowS impliquent une suractivation du précuneus. Les études ont montré que malgré que les individus plus âgés produisent moins d'OL que les jeunes (Carrier et al., 2001, 2011;

Landolt et al., 1996; Mander et al., 2017), une plus grande proportion de celles-ci sont des SlowS (Bouchard et al., 2021). Nous suggérons donc qu'une suractivation du précuneus serait nécessaire à la génération des SlowS chez les individus plus âgés. Les études ont souvent rapporté que le sommeil des personnes plus âgées est plus sensible aux perturbations que celui des jeunes adultes (Carrier et al., 2001; Mander et al., 2017; Ohayon et al., 2004; Prinz et al., 1990; Redline et al., 2004; Zepelin et al., 1984), cette suractivation du précuneus pourrait donc jouer un rôle plus important dans la protection du sommeil dans des situations plus dérangeantes, comme l'environnement MEG.

### **3.1.2 Les individus plus âgés sont globalement plus connectés que les jeunes pour les SlowS et les FastS**

Nous avons ensuite évalué les différences au niveau des réseaux fonctionnels. Nos résultats ont montré qu'au cours de la transition des OL, les individus âgés sont globalement plus connectés que les individus jeunes, pour les SlowS et les FastS. Premièrement, le nombre de paires de régions qui montrent un wPLI supérieur pour les individus plus âgés que les jeunes est plus élevé que le nombre de paires de régions qui montrent un wPLI supérieur pour les individus jeunes que les plus âgés. Nous avons aussi montré que le GCI est supérieur chez les participants plus âgés que chez les plus jeunes. Ensuite, nous avons utilisé l'algorithme de Louvain (Blondel et al., 2008) pour identifier une ségrégation optimale des réseaux StrongerOld et StrongerYoung en sous-réseaux. Cette analyse a révélé plus de communautés et des communautés plus grandes dans le réseau StrongerOld que le réseau StrongerYoung pour les deux types d'OL. Les études antérieures ont montré une connectivité fonctionnelle supérieure chez les individus plus âgés comparativement aux jeunes adultes en utilisant l'EEG de surface (Bouchard et al., 2020) et l'IRMf (Daneault et al., 2021). Les résultats récents de Bouchard et al. (2021) ont aussi indiqué une réduction de la connectivité dynamique pour les SlowS et les FastS en utilisant l'EEG de surface. En sommes, nos résultats apportent plus de spécificité à cette diminution de connectivité dynamique chez les individus plus âgés puisque la connectivité que nous avons observée au niveau des sources est plus globale et stable chez les individus plus âgés que chez les jeunes.

### **3.1.3 L'intégrité du réseau est plus robuste pour le StrongerOld que le StrongerYoung pendant les FastS**

L'analyse des communautés nous a permis d'observer une modularité similaire pour les réseaux StrongerOld et StrongerYoung pendant les SlowS, mais aussi une plus faible modularité du réseau StrongerOld par rapport au StrongerYoung pendant les FastS. Ce MOD inférieur pendant les FastS chez les individus âgés pourrait réduire leur flexibilité à coordonner l'activité de différents réseaux comparativement aux jeunes. La co-occurrence de réseaux fonctionnels, qu'ils soient en compétition ou en coopération, pourrait nécessiter une certaine flexibilité des réseaux afin de permettre à chacun d'eux d'accéder aux ressources qui leur sont nécessaires pour se mettre en place et être efficaces. Cette flexibilité pourrait être nécessaire pour que des processus impliquant des dynamiques de réseaux différentes puissent co-exister (Bouchard et al., 2021; Zerouali et al., 2013). Pendant le SL il est fréquent d'associer l'activité des OL et des fuseaux de sommeil. Zerouali et al. (2014) a montré que les fuseaux de sommeil impliquent un réseau fonctionnel dynamique. De plus, le couplage précis des fuseaux de sommeil avec les OL joue un rôle important dans le processus de consolidation de la mémoire en sommeil (Hahn et al., 2020; Helfrich et al., 2018; Muehlroth et al., 2019). La modularité plus faible du réseau StrongerOld des FastS pourrait empêcher de déployer le réseau des fuseaux de sommeil. Nous proposons que cette inertie dans la réorganisation dynamique des réseaux pendant la transition des FastS puisse être due à la durée de transition qui serait trop courte et donc, réduirait l'opportunité d'intégrer de façon dynamique les processus fonctionnels tels que les fuseaux de sommeil.

### **3.1.4 wPLI supérieur dans le réseau antéropostérieur des SlowS chez les individus jeunes par rapport aux plus âgés**

Bien que globalement, les participants plus âgés ont montré une connectivité supérieure à celle des participants plus jeunes, les jeunes participants ont montré une connectivité supérieure à celle des plus âgés spécifiquement entre des régions antéropostérieures. Il est à noter que les parcelles de la communauté antéropostérieure (APC) du réseau StrongerYoung pendant les SlowS recoupent partiellement le réseau du mode par défaut (gyrus orbitofrontal droit, gyrus frontal supérieur droit, précuneus gauche et pôle occipital gauche). Les jeunes participants ont aussi

montré une connectivité supérieure aux participants plus âgés spécifiquement entre des régions antéropostérieures pendant les FastS, mais celles-ci ne sont pas associées au RMPD.

Sur une note intéressante, Narikiyo et al. (2020) ont montré chez le rongeur que le claustrum facilite l'activation sélective et synchronisée des interneurons inhibiteurs dans la ligne frontopariétale médiane pendant la transition des OL. On sait que chez l'humain, le claustrum accumule des plaques amyloïdes, subit une perte neuronale et une réduction de volume plus rapidement que beaucoup d'autres structures cérébrales (Morys et al., 1994, 1996). La connectivité inférieure entre les régions antéropostérieures chez les participants plus âgés par rapport aux plus jeunes pourrait être due à ces changements au niveau du claustrum. Ceux-ci pourraient nécessiter une reconfiguration indirecte des connexions pour que le cerveau des participants plus âgés puisse accomplir les mêmes fonctions que celui des jeunes participants pendant les OL. Ces changements s'effectuent dans des régions qui recoupent grandement la communauté APC, mentionnée plus tôt et qui est impliquée dans le réseau StrongerYoung pendant les SlowS, mais pas pendant les FastS. Cette dichotomie suggère que le claustrum pourrait être impliqué davantage dans la synchronisation des SlowS que des FastS chez les jeunes adultes. Plus d'études sont nécessaires afin de comprendre le rôle des neurones du claustrum dans la connectivité dynamique des OL.

### **3.1.5 Interprétation sommaire des résultats et ouverture**

Ensemble, nos résultats suggèrent 1) que le cerveau des individus plus âgés maintient une plus grande connectivité (GCI) pendant les SlowS que pendant les FastS par rapport aux jeunes et 2) les personnes plus âgées montrent une diminution de la spécificité antéropostérieure des réseaux sous-jacents aux SlowS et aux FastS comparativement aux jeunes. Cette diminution semble plus importante pendant la transition des SlowS par rapport aux FastS, puisque le mécanisme des SlowS est plus spécifique aux régions du réseau antéropostérieur que celui des FastS chez les jeunes participants. De plus, les connexions qui sont plus fortes chez les personnes plus âgées pendant les FastS forment un réseau moins modulaire que le réseau qui est plus fortement connecté chez les jeunes participants. La flexibilité des réseaux pourrait être nécessaire pour permettre la coexistence d'autres réseaux associés à des processus simultanés aux ondes lentes.

On peut penser aux fuseaux de sommeil dont le couplage avec les OL est associé à la consolidation de la mémoire en sommeil (Hahn et al., 2020; Helfrich et al., 2018). De plus, cette synchronie augmente de l'enfance vers l'adolescence (Hahn et al., 2020) et se dégrade chez les individus âgés (Helfrich et al., 2018). Ces deux études ont donc montré que la synchronie des graphoéléments du sommeil prédit la capacité de rétention mnésique au cours du développement normal chez l'humain. Personne n'a encore évalué si la connectivité des générateurs de ces graphoéléments, couplés ou non, pourrait aider à comprendre les mécanismes sous-jacents à la rétention mnésique. Les fuseaux de sommeil impliquent une connectivité dynamique (Zerouali et al., 2014) qui pourrait interagir avec la connectivité dynamique des OL (Bouchard et al., 2021) pour consolider la rétention mnésique. Ainsi, nous avons montré que le réseau impliqué au niveau des sources des FastS chez les individus âgés est moins flexible que le réseau impliqué chez les jeunes. Basés sur cette perte de flexibilité avec l'âge, nous pourrions faire l'hypothèse que la rigidité du réseau impliqué pendant les FastS nuirait à la synchronisation des OL avec les fuseaux de sommeil chez les individus âgés, ce qui altérerait la rétention mnésique. Les prochaines études visant à comprendre l'effet du vieillissement sur les mécanismes cognitifs pendant le sommeil devraient mettre l'accent sur les interactions des réseaux de connectivité des générateurs d'ondes lentes (SlowS et FastS) avec les réseaux engagés dans les fuseaux de sommeil.

## **3.2 Discussion et ouverture méthodologique**

Outre les aspects fonctionnels de cette étude, une autre partie importante de discuter dans ce projet est sa contribution méthodologique. Effectivement, cette étude présente une nouvelle méthodologie permettant d'observer des différences au niveau de la topographique et de la synchronie des générateurs d'ondes lentes par rapport au vieillissement. Dans cette section nous discuterons de certaines ouvertures possibles pour des études subséquentes à partir de cette base méthodologique.

### **3.2.1 Générateurs sous-corticaux des SlowS et des FastS**

La contribution thalamo-corticale dans l'origine des ondes lentes fut introduite dans les travaux fondateurs de Steriade et al. au cours des années 90' (Contreras & Steriade, 1995; Steriade, 2006; Steriade et al., 1993). Au niveau de la connectivité thalamo-corticale, Picchioni et al. (2014) ont

montré une désafférentation fonctionnelle en IRMf pendant le sommeil lent. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué la connectivité thalamo-corticale à l'échelle temporelle des ondes lentes. Les résultats du présent travail sont limités à la connectivité cortico-corticale. Cette limite est due à l'électromagnétisme, qui limite la qualité de l'estimation des sources profondes à partir des mesures MEG. Toutefois, certains travaux ont proposé que la fusion des enregistrements simultanés MEG et EEG haute-densité permet de localiser avec une plus grande précision les sources sous-corticales (Chowdhury et al., 2015). Effectivement, la combinaison des deux modalités, EEG et MEG, permet de tirer avantage des sensibilités différentielles et complémentaires des deux signaux électromagnétiques (Fuchs et al., 1998). En appliquant une méthodologie multimodale, similaire à celle présentée dans ce mémoire, il serait donc possible de fusionner les enregistrements de la MEG et de l'EEG haute-densité pour possiblement localiser l'activité thalamique. Il faut toutefois noter que cette localisation nécessite une modélisation de l'espace des sources thalamiques. La localisation de l'activité thalamique et corticale permettrait de caractériser la communication thalamo-corticale pendant les ondes lentes (SlowS et FastS) et ainsi de mieux comprendre les mécanismes de génération des SlowS et des FastS.

### **3.2.2 Générateurs de la propagation des ondes lentes**

Une caractéristique importante des ondes lentes est leur propagation cortico-corticale (Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011). Les études ont montré que les ondes lentes se propagent généralement dans une direction antéro-postérieure via la ligne médiane avec, parfois, une communication inter hémisphérique (Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009). Une étude récente a noté l'importance du corps calleux dans la propagation des OL (Avvenuti et al., 2020). Leurs résultats montrent que le corps calleux est essentiel à la propagation inter hémisphérique pour 60% des ondes lentes. Ils montrent aussi l'existence d'une propagation inter hémisphérique résiduelle, malgré une callosotomie chez des patients épileptiques, et suggèrent que celle-ci pourrait provenir de boucles sous-corticales via des chemins alternatifs dans la matière blanche. Il serait donc intéressant de mesurer la propagation des sources des ondes lentes afin de mieux comprendre leur propagation inter hémisphérique. Utiliser une méthodologie d'estimation des sources qui considère aussi les fibres de matière blanche dans son modèle anatomique permettrait de répondre à cette question. C'est le cas du CIMEM



(« *Connectivity Informed Maximum Entropy on the Mean*») développé récemment, qui joint les aspects anatomiques et fonctionnels de la connectivité à l'aide de l'IRM de diffusion et l'EEG respectivement (Deslauriers-Gauthier et al., 2019). Les auteurs arrivent à inférer la direction du transfert d'information à la résolution temporelle de l'EEG (ordre des millisecondes). Cette technique est certainement appropriée pour estimer la dynamique de propagation sous-corticale des ondes lentes à travers les fibres de matière blanche. Dans nos résultats, nous avons observé que les liens du graphe StrongerOld pendant les SlowS ont un taux de connections inter sur intra hémisphériques bien supérieur à celui des liens du graphe StrongerYoung (résultats non présentés). L'observation inverse est faite pour les FastS, le taux étant plus grand pour les individus jeunes. Cette inversion de l'importance des connexions interhémisphériques pour les deux types d'OL n'est pas claire. Les patrons de propagation sous-corticale des ondes lentes dans un espace de sources « élargi » vers la matière blanche devraient permettre d'élucider cette différence.

### **3.3 Limites générales**

Cette étude comporte certaines limitations. Premièrement, il est difficile d'atteindre le sommeil lent profond pendant les 90 minutes imparties pour dormir dans l'enceinte MEG. Cette réalité est d'autant plus vraie pour les participants plus âgés qui ont une efficacité de sommeil plus faible que les jeunes participants (Carrier et al., 2011; Dijk et al., 2001; Mander et al., 2017; Ohayon et al., 2004). Nous avons essayé de minimiser cette difficulté en demandant aux participants de se lever à 5 h le matin de l'enregistrement MEG, ce qui a augmenté leur pression de sommeil. Cette faible privation de sommeil pourrait donc affecter nos résultats. Nous avons aussi étudié un petit échantillon de la population (34 participants), ce qui limite la puissance statistique de nos analyses. De plus, nous avons des critères d'exclusion sévères, les participants âgés étaient en très bonne santé, ce qui fait en sorte qu'ils ne sont peut-être pas représentatifs de la population réelle. Il est possible que nous ayons obtenu des différences plus significatives avec un échantillon de participants âgés qui représente une portion plus vaste de la population.

### 3.4 Contribution originale du mémoire

Le sommeil lent et les ondes lentes ont fait l'objet de bien des études au cours des dernières décennies. Des limitations techniques et méthodologiques ont restreint ce type d'études à des analyses en IRMf (Dang-Vu et al., 2008; Maquet et al., 1997), qui a une échelle temporelle grossière par rapport à la durée des OL ou à l'analyse des caractéristiques des OL quantifiables au niveau des capteurs (Carrier et al., 2011; Finelli et al., 2001; Landolt et al., 1996; Massimini et al., 2004). Les récents progrès technologiques tels que l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'utilisation de la MEG et l'EEG haute-densité dans un contexte de sommeil ainsi que méthodologiques avec l'amélioration des méthodes distribuées de localisation de sources (Amblard et al., 2004; Dale & Sereno, 1993; Hämäläinen et al., 1993; Pascual-Marqui et al., 1994), surtout spécialisées dans la localisation d'événements oscillatoires (Lina et al., 2014) et des métriques de connectivités qui sont devenues moins sensibles aux délais de phase nuls entre les sources corticales (Nolte et al., 2004; Stam et al., 2007; Vinck et al., 2011) ont permis de mener des analyses plus avancées sur ces oscillations du sommeil (Bouchard et al., 2021; Murphy et al., 2009; Nir et al., 2011). À notre connaissance, le présent travail est le premier à combiner ces avancées technologiques et mathématiques afin d'évaluer la connectivité fonctionnelle des générateurs des OL dans le vieillissement. Le défi principal a été d'obtenir l'information concernant la phase de l'OL dans l'espace des sources à partir des enregistrements électrophysiologiques non-invasif de la MEG. Grâce à la linéarité du modèle générateur, nous avons pu résoudre séparément le problème inverse pour les parties réelles et imaginaires du signal analytique, ce qui nous a permis d'obtenir la phase instantanée du signal tout en minimisant les distorsions pouvant provenir des non-linéarités du solveur wMEM. Bien que cette technique ait été évaluée avec succès par (Zerouali et al., 2013), ce mémoire est la première application avec des données MEG en sommeil pour mesurer la synchronie des OL dans l'espace des sources en lien avec le vieillissement. Nos résultats ont apporté de nouvelles informations sur les différences topographiques et de connectivité des générateurs d'OL dans le vieillissement.

## Références bibliographiques

- Achermann, P., Rusterholz, T., Dürr, R., König, T., & Tarokh, L. (2016). Global field synchronization reveals rapid eye movement sleep as most synchronized brain state in the human EEG. *Royal Society Open Science*, 3(10), 160201. <https://doi.org/10.1098/rsos.160201>
- Amblard, C., Lapalme, E., & Lina, J.-M. (2004). Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 51(3), 427–442. <https://doi.org/10.1109/TBME.2003.820999>
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118.
- Avvenuti, G., Handjaras, G., Betta, M., Cataldi, J., Imperatori, L. S., Lattanzi, S., Riedner, B. A., Pietrini, P., Ricciardi, E., Tononi, G., Siclari, F., Polonara, G., Fabri, M., Silvestrini, M., Bellesi, M., & Bernardi, G. (2020). Integrity of Corpus Callosum Is Essential for the Cross-Hemispheric Propagation of Sleep Slow Waves: A High-Density EEG Study in Split-Brain Patients. *Journal of Neuroscience*, 40(29), 5589–5603. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2571-19.2020>
- Baillet, S., & Garnero, L. (1997). A Bayesian approach to introducing anatomic-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(5), 374–385. <https://doi.org/10.1109/10.568913>
- Barkley, G. L., & Baumgartner, C. (2003). MEG and EEG in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 20(3), 163–178. <https://doi.org/10.1097/00004691-200305000-00002>

- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56*(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
- Bernardi, G., Siclari, F., Handjaras, G., Riedner, B. A., & Tononi, G. (2018). Local and Widespread Slow Waves in Stable NREM Sleep: Evidence for Distinct Regulation Mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience, 12*, 248. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00248>
- Bersagliere, A., & Achermann, P. (2010). Slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep electroencephalogram: Effects of increased sleep pressure. *Journal of Sleep Research, 19*(1p2), 228–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00775.x>
- Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., & Lefebvre, E. (2008). *Fast unfolding of communities in large networks*. <https://doi.org/10.1088/1742-5468/2008/10/P10008>
- Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research, 76*(2), 192–203. <https://doi.org/10.1007/s00426-011-0335-6>
- Bouchard, M., Lina, J.-M., Gaudreault, P.-O., Dubé, J., Gosselin, N., & Carrier, J. (2020). EEG connectivity across sleep cycles and age. *Sleep, 43*(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz236>
- Bouchard, M., Lina, J.-M., Gaudreault, P.-O., Lafrenière, A., Dubé, J., Gosselin, N., & Carrier, J. (2021). *Slow and Fast switchers slow waves in human*.
- Brookes, M. J., Hale, J. R., Zumer, J. M., Stevenson, C. M., Francis, S. T., Barnes, G. R., Owen, J. P., Morris, P. G., & Nagarajan, S. S. (2011). Measuring functional connectivity using MEG: Methodology and comparison with fMRI. *NeuroImage, 56*(3), 1082–1104. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.054>

- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F., & Kupfer, D. J. (1996). Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research*, 5(3), 155–164. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1996.00009.x>
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, 38(2), 232–242.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Martin, N., Barakat, M., Paquet, J., & Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *The European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758–766. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
- Chauvette, S., Volgushev, M., & Timofeev, I. (2010). Origin of Active States in Local Neocortical Networks during Slow Sleep Oscillation. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2660–2674. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq009>
- Chowdhury, R. A., Lina, J. M., Kobayashi, E., & Grova, C. (2013). MEG source localization of spatially extended generators of epileptic activity: Comparing entropic and hierarchical bayesian approaches. *PloS One*, 8(2), e55969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055969>
- Chowdhury, R. A., Zerouali, Y., Hedrich, T., Heers, M., Kobayashi, E., Lina, J.-M., & Grova, C. (2015). MEG–EEG Information Fusion and Electromagnetic Source Imaging: From Theory to Clinical Application in Epilepsy. *Brain Topography*, 28(6), 785–812. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0437-3>

- Contreras, D., & Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: A study of dynamic corticothalamic relationships. *Journal of Neuroscience*, *15*(1), 604–622. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00604.1995>
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved Localisation of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*(2), 162–176. <https://doi.org/10.1162/jocn.1993.5.2.162>
- Daneault, V., Orban, P., Martin, N., Dansereau, C., Godbout, J., Pouliot, P., Dickinson, P., Gosselin, N., Vandewalle, G., Maquet, P., Lina, J.-M., Doyon, J., Bellec, P., & Carrier, J. (2021). Cerebral functional networks during sleep in young and older individuals. *Scientific Reports*, *11*(1), 4905. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84417-0>
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., Gais, S., Rauchs, G., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Carrier, J., Moonen, G., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Phillips, C., & Maquet, P. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(39), 15160–15165. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801819105>
- Dash, M. B. (2019). Infralow coordination of slow wave activity through altered neuronal synchrony. *Sleep*, *42*(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz170>
- Deak, M. C., & Stickgold, R. (2010). Sleep and Cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, *1*(4), 491–500. <https://doi.org/10.1002/wcs.52>
- Deslauriers-Gauthier, S., Lina, J.-M., Butler, R., Whittingstall, K., Gilbert, G., Bernier, P.-M., Deriche, R., & Descoteaux, M. (2019). White matter information flow mapping from

diffusion MRI and EEG. *NeuroImage*, 201, 116017.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116017>

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, 53(1), 1–15.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>

Dijk, D. J., Beersma, D. G. M., & Bloem, G. M. (1989). Sex Differences in the Sleep EEG of Young Adults: Visual Scoring and Spectral Analysis. *Sleep*, 12(6), 500–507.

<https://doi.org/10.1093/sleep/12.6.500>

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(6), 677–682. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(89\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0197-4580(89)90004-3)

Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2001). Age-related increase in awakenings: Impaired consolidation of nonREM sleep at all circadian phases. *Sleep*, 24(5), 565–577.

<https://doi.org/10.1093/sleep/24.5.565>

Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J.-M., & Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(20), 7795–7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>

- Duvernoy, H. M. (1999). *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply* (2nd ed.). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6792-2>
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Tononi, G. (2007). Sleep Homeostasis and Cortical Synchronization: I. Modeling the Effects of Synaptic Strength on Sleep Slow Waves. *Sleep*, *30*(12), 1617–1630.
- Fattinger, S., de Beukelaar, T. T., Ruddy, K. L., Volk, C., Heyse, N. C., Herbst, J. A., Hahnloser, R. H. R., Wenderoth, N., & Huber, R. (2017). Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. *Nature Communications*, *8*(1), 15405. <https://doi.org/10.1038/ncomms15405>
- Finelli, L. A., Borbély, A. A., & Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*, *13*(12), 2282–2290. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01597.x>
- Fuchs, M., Wagner, M., Wischmann, H.-A., Köhler, T., Theißen, A., Drenckhahn, R., & Buchner, H. (1998). Improving source reconstructions by combining bioelectric and biomagnetic data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *107*(2), 93–111. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(98\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(98)00046-7)
- Grova, C., Daunizeau, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A. P., Lina, J.-M., Dubeau, F., & Gotman, J. (2008). Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *NeuroImage*, *39*(2), 755–774. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.020>



- Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J.-M., Bénar, C. G., Benali, H., & Gotman, J. (2006). Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *NeuroImage*, 29(3), 734–753. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.053>
- Gulrajani, R. M. (1998). *Bioelectricity and biomagnetism*. Wiley.
- Hahn, M. A., Heib, D., Schabus, M., Hoedlmoser, K., & Helfrich, R. F. (2020). Slow oscillation-spindle coupling predicts enhanced memory formation from childhood to adolescence. *eLife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.53730>
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413–497. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.65.413>
- Hämäläinen, M., & Ilmoniemi, R. (1984). Interpreting measured magnetic fields of the brain: Estimates of current distributions. *Technical Report TKK-F-A559 HUT Finland*, 32.
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*, 97(1), 221-230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>
- Hipp, J. F., Hawellek, D. J., Corbetta, M., Siegel, M., & Engel, A. K. (2012). Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nature Neuroscience*, 15(6), 884–890. <https://doi.org/10.1038/nn.3101>
- Huang, M. X., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (1999). *A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG*. 18.

- Iber, C. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine.
- Imperatori, L. S., Betta, M., Cecchetti, L., Canales-Johnson, A., Ricciardi, E., Siclari, F., Pietrini, P., Chennu, S., & Bernardi, G. (2019). EEG functional connectivity metrics wPLI and wSMI account for distinct types of brain functional interactions. *Scientific Reports*, *9*(1), 8894. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45289-7>
- Imperatori, L. S., Cataldi, J., Betta, M., Ricciardi, E., Ince, R. A. A., Siclari, F., & Bernardi, G. (2020). Cross-participant prediction of vigilance stages through the combined use of wPLI and wSMI EEG functional connectivity metrics. *Sleep*, *zsa247*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa247>
- Ipiña, I. P., Kehoe, P. D., Kringelbach, M., Laufs, H., Ibañez, A., Deco, G., Perl, Y. S., & Tagliazucchi, E. (2020). Modeling regional changes in dynamic stability during sleep and wakefulness. *NeuroImage*, *215*, 116833. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116833>
- Jobst, B. M., Hindriks, R., Laufs, H., Tagliazucchi, E., Hahn, G., Ponce-Alvarez, A., Stevner, A. B. A., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2017). Increased Stability and Breakdown of Brain Effective Connectivity During Slow-Wave Sleep: Mechanistic Insights from Whole-Brain Computational Modelling. *Scientific Reports*, *7*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04522-x>
- Ju, Y.-E. S., Ooms, S. J., Sutphen, C., Macauley, S. L., Zangrilli, M. A., Jerome, G., Fagan, A. M., Mignot, E., Zempel, J. M., Claassen, J. A. H. R., & Holtzman, D. M. (2017). Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels. *Brain*, *140*(8), 2104–2111. <https://doi.org/10.1093/brain/awx148>

- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. In G. A. Kerkhof & H. P. A. van Dongen (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 185, pp. 105–129). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>
- Koenig, T., Lehmann, D., Saito, N., Kuginuki, T., Kinoshita, T., & Koukkou, M. (2001). Decreased functional connectivity of EEG theta-frequency activity in first-episode, neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: Preliminary results. *Schizophrenia Research*, *50*(1), 55–60.  
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00154-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00154-7)
- Kung, Y.-C., Li, C.-W., Chen, S., Chen, S. C.-J., Lo, C.-Y. Z., Lane, T. J., Biswal, B., Wu, C. W., & Lin, C.-P. (2019). Instability of brain connectivity during nonrapid eye movement sleep reflects altered properties of information integration. *Human Brain Mapping*, *40*(11), 3192–3202.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.24590>
- 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*(2), 205–212. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)00770-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)00770-6)
- Latreille, V., Carrier, J., Gaudet-Fex, B., Rodrigues-Brazète, J., Panisset, M., Chouinard, S., Postuma, R. B., & Gagnon, J.-F. (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson’s disease. *Brain*, *139*(4), 1189–1199.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aww018>
- Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Panisset, M., Chouinard, S., & Gagnon, J.-F. (2015). Sleep spindles in Parkinson’s disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of Aging*, *36*(2), 1083–1090.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.009>

- Latreille, V., Gaubert, M., Dubé, J., Lina, J.-M., Gagnon, J.-F., & Carrier, J. (2019). Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiology of Aging*, *76*, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.012>
- Leahy, R. M., Mosher, J. C., Spencer, M. E., Huang, M. X., & Lewine, J. D. (1998). *A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom*. 39.
- Lee, Y. F., Gerashchenko, D., Timofeev, I., Bacskai, B. J., & Kastanenka, K. V. (2020). Slow Wave Sleep Is a Promising Intervention Target for Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00705>
- Leong, R. L. F., Koh, S. Y. J., Chee, M. W. L., & Lo, J. C. (2019). Slow wave sleep facilitates spontaneous retrieval in prospective memory. *Sleep*, *42*(4). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz003>
- Li, R., Utevsky, A. V., Huettel, S. A., Braams, B. R., Peters, S., Crone, E. A., & van Duijvenvoorde, A. C. K. (2019). Developmental Maturation of the Precuneus as a Functional Core of the Default Mode Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *31*(10), 1506–1519. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01426](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01426)
- Lina, J. M., Chowdhury, R., Lemay, E., Kobayashi, E., & Grova, C. (2014). Wavelet-based localization of oscillatory sources from magnetoencephalography data. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, *61*(8), 2350–2364. <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2189883>
- Liu, K. K. L., Bartsch, R. P., Lin, A., Mantegna, R. N., & Ivanov, P. C. (2015). Plasticity of brain wave network interactions and evolution across physiologic states. *Frontiers in Neural Circuits*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00062>

- Louter, M., Aarden, W. C. C. A., Lion, J., Bloem, B. R., & Overeem, S. (2012). Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *259*(10), 2031–2040. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6505-7>
- Louter, M., Marck, M. A. van der, Pevernagie, D. a. A., Munneke, M., Bloem, B. R., & Overeem, S. (2013). Sleep matters in Parkinson's disease: Use of a priority list to assess the presence of sleep disturbances. *European Journal of Neurology*, *20*(2), 259–265. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03836.x>
- Luca, G., Haba Rubio, J., Andries, D., Tobback, N., Vollenweider, P., Waeber, G., Marques Vidal, P., Preisig, M., Heinzer, R., & Tafti, M. (2015). Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of Medicine*, *47*(6), 482–491. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1074271>
- Lucey, B. P., McCullough, A., Landsness, E. C., Toedebusch, C. D., McLeland, J. S., Zaza, A. M., Fagan, A. M., McCue, L., Xiong, C., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., & Holtzman, D. M. (2019). Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, *11*(474). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6550>
- Madsen, P. L., Schmidt, J. F., Holm, S., Vorstrup, S., Lassen, N. A., & Wildschjødtz, G. (1991). Cerebral oxygen metabolism and cerebral blood flow in man during light sleep (stage 2). *Brain Research*, *557*(1), 217–220. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90137-K](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90137-K)
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, *94*(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>

- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Péters, J.-M., Luxen, A., & Franck, G. (1997). Functional Neuroanatomy of Human Slow Wave Sleep. *The Journal of Neuroscience*, *17*(8), 2807–2812. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-08-02807.1997>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(31), 6862–6870. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004>
- Menicucci, D., Piarulli, A., Debarnot, U., d’Ascanio, P., Landi, A., & Gemignani, A. (2009). Functional Structure of Spontaneous Sleep Slow Oscillation Activity in Humans. *PLoS ONE*, *4*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007601>
- Menicucci, D., Piarulli, A., Laurino, M., Zaccaro, A., Agrimi, J., & Gemignani, A. (2020). Sleep slow oscillations favour local cortical plasticity underlying the consolidation of reinforced procedural learning in human sleep. *Journal of Sleep Research*, *29*(5), e13117. <https://doi.org/10.1111/jsr.13117>
- Michel, C. M., & He, B. (2019). Chapter 6—EEG source localization. In K. H. Levin & P. Chauvel (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 160, pp. 85–101). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00006-0>
- Migliorelli, C., Bachiller, A., Andrade, A. G., Alonso, J. F., Mañanas, M. A., Borja, C., Giménez, S., Antonijoan, R. M., Varga, A. W., Osorio, R. S., & Romero, S. (2019). Alterations in EEG

- connectivity in healthy young adults provide an indicator of sleep depth. *Sleep*, 42(6).  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsz081>
- Mikuni, N., Nagamine, T., Ikeda, A., Terada, K., Taki, W., Kimura, J., Kikuchi, H., & Shibasaki, H. (1997). Simultaneous Recording of Epileptiform Discharges by MEG and Subdural Electrodes in Temporal Lobe Epilepsy. *NeuroImage*, 5(4), 298–306.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0272>
- Monaca, C. (2008). Somnolence et syndromes parkinsoniens. *Revue Neurologique*, 164(12, Supplement 1), F253–F262. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(08\)75126-9](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(08)75126-9)
- Morys, J., Berdel, B., Maciejewska, B., Król, J., & Dziewiatkowski, J. (1996). Loss of neurons in the claustrum of aging brain. *Folia Neuropathologica*, 34(2), 97–101.
- Morys, J., Narkiewicz, O., Maciejewska, B., Wegiel, J., & Wisniewski, H. M. (1994). Amyloid deposits and loss of neurones in the claustrum of the aged dog. *NeuroReport*, 5(14), 1825–1828.
- Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Shing, Y. L., & Werkle-Bergner, M. (2019). Precise Slow Oscillation–Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Scientific Reports*, 9.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36557-z>
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1608–1613. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807933106>

- Narikiyo, K., Mizuguchi, R., Ajima, A., Shiozaki, M., Hamanaka, H., Johansen, J. P., Mori, K., & Yoshihara, Y. (2020). The claustrum coordinates cortical slow-wave activity. *Nature Neuroscience*, 23(6), 741–753. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0625-7>
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, 70(1), 153–169. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.043>
- Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., & Hallett, M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2292–2307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
- Oerlemans, W. G. H., & de Weerd, A. W. (2002). The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Medicine*, 3(2), 147–149. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(01\)00127-7](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(01)00127-7)
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49–65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
- Pellegrino, G., Hedrich, T., Porras-Bettancourt, M., Lina, J.-M., Aydin, Ü., Hall, J., Grova, C., & Kobayashi, E. (2020). Accuracy and spatial properties of distributed magnetic source



imaging techniques in the investigation of focal epilepsy patients. *Human Brain Mapping*, 41(11), 3019–3033. <https://doi.org/10.1002/hbm.24994>

Picchioni, D., Pixa, M. L., Fukunaga, M., Carr, W. S., Horovitz, S. G., Braun, A. R., & Duyn, J. H. (2014). Decreased connectivity between the thalamus and the neocortex during human nonrapid eye movement sleep. *Sleep*, 37(2), 387–397. <https://doi.org/10.5665/sleep.3422>

Prinz, P. N., Vitiello, M. V., Raskind, M. A., & Thorpy, M. J. (1990). Sleep Disorders and Aging. *New England Journal of Medicine*, 323(8), 520–526. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008233230805>

Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S. F., Gottlieb, D. J., Kapur, V., & Newman, A. (2004). The Effects of Age, Sex, Ethnicity, and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Archives of Internal Medicine*, 164(4), 406. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>

Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30(12), 1643–1657. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1643>

Rosinvil, T., Bouvier, J., Dubé, J., Lafrenière, A., Bouchard, M., Cronier, J., Gosselin, N., Carrier, J., & Lina, J. M. (2020). Are age and sex effects on sleep slow waves only a matter of EEG amplitude? *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa186>

Sakai, F., Meyer, J. S., Karacan, I., Derman, S., & Yamamoto, M. (1980). Normal human sleep: Regional cerebral hemodynamics. *Annals of Neurology*, 7(5), 471–478. <https://doi.org/10.1002/ana.410070514>

- Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural Brain Correlates of Human Sleep Oscillations. *NeuroImage*, *83*, 658–668.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.021>
- Sämman, P. G., Wehrle, R., Hoehn, D., Spoormaker, V. I., Peters, H., Tully, C., Holsboer, F., & Czisch, M. (2011). Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *21*(9), 2082–2093.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq295>
- Sanchez-Vives, M. V., & McCormick, D. A. (2000). Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nature Neuroscience*, *3*(10), 1027–1034.  
<https://doi.org/10.1038/79848>
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. *Perspectives on Psychological Science : A Journal of the Association for Psychological Science*, *10*(1), 97–137.  
<https://doi.org/10.1177/1745691614556680>
- Semyachkina-Glushkovskaya, O., Postnov, D., Penzel, T., & Kurths, J. (2020). Sleep as a Novel Biomarker and a Promising Therapeutic Target for Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Alzheimer's Disease and the Blood-Brain Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176293>
- Siclari, F., Bernardi, G., Cataldi, J., & Tononi, G. (2018). Dreaming in NREM Sleep: A High-Density EEG Study of Slow Waves and Spindles. *The Journal of Neuroscience*, *38*(43), 9175–9185.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0855-18.2018>

- Siclari, F., Bernardi, G., Riedner, B. A., LaRocque, J. J., Benca, R. M., & Tononi, G. (2014). Two Distinct Synchronization Processes in the Transition to Sleep: A High-Density Electroencephalographic Study. *Sleep*, 37(10), 1621–1637. <https://doi.org/10.5665/sleep.4070>
- Spoormaker, V. I., Gleiser, P. M., & Czeisler, M. (2012). Frontoparietal Connectivity and Hierarchical Structure of the Brain's Functional Network during Sleep. *Frontiers in Neurology*, 3, 80. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00080>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.029>
- Steriade, M., Contreras, D., Curro Dossi, R., & Nunez, A. (1993). The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: Scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *The Journal of Neuroscience*, 13(8), 3284–3299. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-08-03284.1993>
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011, April 13). *Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis* [Research Article]. Computational Intelligence and Neuroscience; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>

- Tononi, G., & Cirelli, C. (2012). Time to be SHY? Some comments on sleep and synaptic homeostasis. *Neural Plasticity*, 2012, 415250. <https://doi.org/10.1155/2012/415250>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Townsend, R. E., Prinz, P. N., & Obrist, W. D. (1973). Human cerebral blood flow during sleep and waking. *Journal of Applied Physiology*, 35(5), 620–625. <https://doi.org/10.1152/jappl.1973.35.5.620>
- Ujma, P. P., Konrad, B. N., Simor, P., Gombos, F., Körmendi, J., Steiger, A., Dresler, M., & Bódizs, R. (2019). Sleep EEG functional connectivity varies with age and sex, but not general intelligence. *Neurobiology of Aging*, 78, 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.007>
- Utevsky, A. V., Smith, D. V., & Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(3), 932–940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014>
- Varga, A. W., Wohlleber, M. E., Giménez, S., Romero, S., Alonso, J. F., Ducca, E. L., Kam, K., Lewis, C., Tanzi, E. B., Tweardy, S., Kishi, A., Parekh, A., Fischer, E., Gumb, T., Alcolea, D., Fortea, J., Lleó, A., Blennow, K., Zetterberg, H., ... Osorio, R. S. (2016). Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 42 Levels in Cognitively Normal Elderly. *Sleep*, 39(11), 2041–2048. <https://doi.org/10.5665/sleep.6240>
- Vinck, M., Oostenveld, R., van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. A. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of

- volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–1565.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055>
- Vyazovskiy, V. V. (2013). Cortical neuronal mechanisms of sleep homeostasis. *Zhurnal Vyssei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I P Pavlova*, 63(1), 13–23.  
<https://doi.org/10.7868/s0044467713010176>
- Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., & Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience*, 11(2), 200–208. <https://doi.org/10.1038/nn2035>
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Hanlon, E. C., Nir, Y., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature*, 472(7344), 443–447. <https://doi.org/10.1038/nature10009>
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., Cirelli, C., & Tononi, G. (2009). Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, 63(6), 865–878.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.024>
- Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., Knight, R. T., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2019). Sleep as a Potential Biomarker of Tau and  $\beta$ -Amyloid Burden in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 39(32), 6315–6324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019>
- Wu, C. W., Liu, P.-Y., Tsai, P.-J., Wu, Y.-C., Hung, C.-S., Tsai, Y.-C., Cho, K.-H., Biswal, B. B., Chen, C.-J., & Lin, C.-P. (2012). Variations in Connectivity in the Sensorimotor and Default-Mode Networks During the First Nocturnal Sleep Cycle. *Brain Connectivity*, 2(4), 177–190.  
<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0075>

- Zepelin, H., McDonald, C. S., & Zammit, G. K. (1984). Effects of age on auditory awakening thresholds. *Journal of Gerontology*, 39(3), 294–300.  
<https://doi.org/10.1093/geronj/39.3.294>
- Zerouali, Y., Herry, C. L., Jemel, B., & Lina, J.-M. (2013). Localization of Synchronous Cortical Neural Sources. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(3), 770–780.  
<https://doi.org/10.1109/TBME.2011.2176938>
- Zerouali, Y., Lina, J.-M., Sekerovic, Z., Godbout, J., Dube, J., Jolicoeur, P., & Carrier, J. (2014). A time-frequency analysis of the dynamics of cortical networks of sleep spindles from MEG-EEG recordings. *Frontiers in Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00310>