

Université de Montréal

Sommeil du stade aigu à chronique à la suite d'un traumatisme craniocérébral modéré à sévère :  
relation avec la récupération cognitive et les dommages neuroanatomiques

*Par*

Erlan Sanchez-Gonzalez

Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Doctorat  
En Neuroscience

Août 2021

© Erlan Sanchez-Gonzalez, 2021

Université de Montréal

Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

---

*Cette thèse intitulée*

**Sommeil du stade aigu à chronique à la suite d'un traumatisme craniocérébral modéré à sévère : relation avec la récupération cognitive et les dommages neuroanatomiques**

*Présenté par*

**Erlan Sanchez-Gonzalez**

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

**Hugo Théorêt**

Président-rapporteur

**Nadia Gosselin**

Directeur de recherche

**Miriam Beauchamp**

Membre du jury

**Simon Beaulieu-Bonneau**

Examineur externe

## Résumé

Le traumatisme craniocérébral (TCC) est la première cause d'invalidité chez les jeunes adultes qui entrent dans leurs années les plus productives, affectant significativement leur qualité de vie. Le TCC modéré à grave s'accompagne de dommages neuroanatomiques considérables et de conséquences neurologiques, cognitives, et sociales qui persistent à long terme, et notamment de troubles de l'éveil et du sommeil qui sont parmi les séquelles les plus communes, invalidantes et persistantes. Conséquemment, l'objectif global de cette thèse était d'investiguer comment le TCC modéré à grave affecte le sommeil subséquent pendant l'hospitalisation aiguë et à long terme, et d'évaluer comment ce sommeil subséquent affecte la récupération à la suite du TCC. Pour ce faire, nous avons usé de méthodes quantitatives, incluant la polysomnographie, afin de mesurer précisément le sommeil du stade aigu au stade chronique à la suite du TCC, ainsi que dans différents groupes contrôles hospitalisés ou non. De plus, ces mesures ont été combinées à des méthodes de neuroimagerie, notamment l'imagerie par tenseur de diffusion, ainsi qu'à diverses mesures cliniques et neuropsychologiques.

Aux chapitres un et deux, un survol de la littérature pertinente à cette thèse sera d'abord présenté, abordant des concepts ayant trait au sommeil et au TCC. Les questions qui demeurent dans la littérature ainsi que les objectifs spécifiques de cette thèse seront également abordés en détail.

Au chapitre trois, le sommeil au stade aigu du TCC et son association avec la fonction cognitive seront abordés au travers d'un article empirique. Puisque le TCC représente une perturbation importante pour le cerveau, spécialement au stade aigu, et que la majorité des patients ayant subi un TCC développeront des déficits cognitifs persistants, ce chapitre vise à caractériser objectivement le sommeil des patients ayant subi un TCC modéré à grave pendant leur hospitalisation aiguë, et à évaluer comment ce sommeil est associé à la cognition des années plus tard. Dans ce chapitre, nous avons d'abord démontré grâce à la polysomnographie que le TCC causait des altérations importantes du sommeil pendant l'hospitalisation aiguë, qui étaient caractérisées par un sommeil plus fragmenté et une plus grande quantité de sommeil lent profond. Nous avons ensuite démontré que ces altérations étaient associées avec la cognition des années plus tard, en accord avec le rôle attendu du sommeil dans la récupération neurologique à la suite

du TCC. Ce chapitre suggère non seulement que le TCC soit directement impliqué dans l'altération du sommeil suivant la blessure, mais aussi que le sommeil subséquent puisse être un marqueur précoce ou un promoteur de la récupération cognitive à long terme, soulignant l'importance de monitorer le sommeil à la suite du TCC.

Aux chapitres quatre et cinq, le sommeil au stade chronique du TCC et son association avec les dommages neuroanatomiques seront abordés au travers de deux articles empiriques. Puisque qu'il est difficile d'expliquer les plaintes chroniques de mauvaise qualité de sommeil et d'éveil par l'architecture du sommeil des patients ayant subi un TCC, et que la microarchitecture du sommeil, qui dépend fortement des réseaux étendus de matière blanche, n'a que très peu été étudiée, ces chapitres visent à caractériser la microarchitecture du sommeil des patients ayant subi un TCC modéré à grave au stade chronique, et d'investiguer comment cette microarchitecture est associée à la détérioration attendue de la matière blanche. Dans ces chapitres, nous avons démontré que les fuseaux de sommeil et les oscillations lentes n'étaient que très peu altérés au stade chronique du TCC, soulignant leur surprenante résilience, et que contrairement à nos hypothèses, ceux-ci ne sont probablement pas directement impliqués dans les troubles de sommeil et de l'éveil persistants rapportés à la suite du TCC. D'un autre côté, nous avons également démontré que la synchronisation des oscillations lentes était fortement associée à la détérioration massive de matière blanche présente chez ces patients, supportant l'hypothèse qu'il existe une forte pression homéostatique de sommeil et un besoin de sommeil augmenté qui persistent au stade chronique.

Cette thèse a contribué à élucider comment le TCC affecte le sommeil à court et à long terme suivant la blessure, ainsi que l'effet du sommeil pendant l'hospitalisation aiguë sur l'évolution cognitive qui s'ensuit à long-terme.

**Mots-clés :** traumatisme craniocérébral, sommeil, polysomnographie, neuroimagerie, modéré à grave, matière blanche, fuseaux, oscillations lentes, cognition, récupération.

## **Abstract**

Traumatic brain injuries are the first cause of disability among young adults. This is notable considering they are entering their most productive years, significantly altering their quality of life. Moderate to severe TBI are accompanied by considerable neuroanatomical damage and neurological, cognitive, and social consequences that can persist over several years, and notably sleep-wake disturbances which are among the most common, debilitating, and persistent sequelae. Thus, the global objective of this thesis was to investigate how moderate to severe TBI affects sleep during acute hospitalization and in the long-term, and to evaluate how post-injury sleep affects recovery following TBI. To achieve this goal, we used quantitative methods, including polysomnography, to precisely measure sleep in the acute and chronic stages of TBI, and in both hospitalized and not hospitalized control groups. In addition, these measures were combined to neuroimaging methods, notably diffusion tensor imaging, and to various clinical and neuropsychological measures.

In chapters one and two, an overview of the relevant literature will first be presented, touching on concepts related to sleep and TBI. Current gaps in the literature and the thesis objectives will also be detailed.

In chapter three, sleep in the acute stage of TBI and its association with cognitive function will be addressed. Because TBI represents a major disruption to the brain, especially in the acute stage, and because most patients with TBI exhibit persistent cognitive deficits, this chapter aims to objectively characterize sleep during acute hospitalization following moderate to severe TBI, and to explore how sleep is associated with cognition years later. In this chapter, we first showed with polysomnography that TBI caused significant disruptions of sleep during acute hospitalization, which were characterized by a more fragmented sleep and more slow-wave sleep. We then showed that these alterations were associated with cognition years later, in line with the expected role of sleep in neurological recovery. This chapter suggests that the TBI itself is directly involved in sleep disruption following the injury, and that subsequent sleep may be an early marker or a promoter of long-term cognitive recovery, highlighting the importance of monitoring sleep following TBI.

In chapters four and five, sleep in the chronic stage of TBI and its association with neuroanatomical damage is addressed. Because chronic sleep-wake complaints are not accounted

for by sleep architecture following TBI, and that sleep microarchitecture, which relies on a structural backbone of white matter networks, has rarely been studied, these chapters aim to characterize sleep microarchitecture in the chronic stage following moderate to severe TBI, and to investigate how this microarchitecture is associated with the expected white matter deterioration. In these chapters, we showed that sleep spindles and slow waves were only minimally altered in the chronic stage following TBI, highlighting their surprising resilience to injury, and that contrary to our hypotheses, these sleep oscillations are probably not directly involved in the persistent sleep-wake disturbances reported following TBI. On the other hand, we also showed that slow wave synchrony was strongly associated with the massive white matter deterioration observed in these patients, supporting the hypothesis of elevated homeostatic sleep pressure and heightened need for sleep persisting in the chronic stage.

This thesis contributed to elucidating how TBI affects short and long-term sleep following injury, as well as the effect of sleep during acute hospitalization on long-term cognitive outcomes.

**Keywords** : traumatic brain injury, sleep, polysomnography, neuroimaging, moderate to severe, white matter, spindles, slow waves, cognition, recovery.

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>5</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des sigles et abréviations.....</b>	<b>13</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre 1. Introduction .....</b>	<b>17</b>
1.1    Aperçu de la problématique .....	18
1.2    Sommeil .....	19
1.2.1    Physiologie du sommeil .....	19
1.2.2    Fuseaux de sommeil .....	21
1.2.3    Oscillations lentes .....	22
1.2.4    Microarchitecture et matière blanche cérébrale .....	24
1.3    Traumatismes craniocérébraux .....	27
1.3.1    Définition, diagnostic, et épidémiologie .....	27
1.3.2    Pathophysiologie .....	28
1.3.3    Conséquences neuroanatomiques persistantes .....	29
1.3.4    Conséquences fonctionnelles persistantes.....	30
1.4    Sommeil et fatigue à la suite du TCC modéré à sévère .....	32
1.4.1    Stade aigu du TCC .....	32
1.4.2    Stade chronique du TCC .....	33
1.4.3    Fatigue à la suite du TCC .....	35
<b>Chapitre 2. Objectifs et hypothèses.....</b>	<b>37</b>

2.1	Les questions qui demeurent.....	38
2.2	Objectifs spécifiques .....	39
<b>Chapitre 3. Article scientifique : Sleep from acute hospitalization to chronic stage of traumatic brain injury and cognitive outcomes .....</b>		<b>41</b>
3.1	Abstract .....	43
3.2	Introduction .....	43
3.3	Methods.....	44
3.4	Results .....	50
3.5	Discussion .....	57
<b>Chapitre 4. Article scientifique : Sleep spindles are resilient to extensive white matter deterioration .....</b>		<b>61</b>
4.1	Abstract .....	63
4.2	Introduction .....	64
4.3	Methods.....	65
4.4	Results .....	70
4.5	Discussion .....	75
<b>Chapitre 5. Article scientifique : Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep.....</b>		<b>80</b>
5.1	Abstract .....	82
5.2	Introduction .....	83
5.3	Methods.....	85
5.4	Results .....	89
5.5	Discussion .....	104
<b>Chapitre 6. Discussion générale .....</b>		<b>108</b>
6.1	Rappel des principaux objectifs et résultats .....	109
6.1.1	Stade aigu du TCC : retour sur les objectifs 1 et 2.....	109



6.1.2	Stade chronique du TCC : retour sur les objectifs 3 et 4.....	109
6.2	Le rôle du sommeil dans la récupération .....	110
6.3	Résilience des oscillations de sommeil .....	112
6.3.1	Stabilité des fuseaux de sommeil .....	112
6.3.2	Oscillations lentes et besoin de sommeil augmenté .....	113
6.4	Causes potentielles des perturbations persistantes de l'éveil et du sommeil .....	114
6.4.1	Neuroinflammation chronique .....	115
6.4.2	Systèmes de régulation de l'éveil et du sommeil .....	116
6.5	Le sommeil dans un contexte clinique .....	119
6.6	Forces des études.....	120
6.6.1	Le TCC comme modèle d'étude de la matière blanche .....	120
6.6.2	Méthodes de mesure du sommeil .....	121
6.6.3	Sévérité du TCC et recrutement .....	123
6.7	Limites des études .....	123
6.7.1	Environnement hospitalier et médication.....	123
6.7.2	Effet de première nuit.....	124
6.8	Autres perspectives futures .....	125
6.8.1	TCC, sommeil, et neurodégénérescence .....	125
6.8.2	Couplage des oscillations de sommeil .....	126
6.8.3	Technologies émergentes : intelligence artificielle et classification.....	127
6.9	Conclusion générale .....	128
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>130</b>

# Liste des tableaux

## Chapitre 3. Article scientifique : Sleep from acute hospitalization to chronic stage of traumatic brain injury and cognitive outcomes

Table 1. Demographic and clinical characteristics .....55

Table 2. Differences in sleep architecture .....57

## Chapitre 4. Article scientifique : Sleep spindles are resilient to extensive white matter deterioration

Table 1. Queries for each thalamo-cortical fiber bundle .....73

## Chapitre 5. Article scientifique : Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep

Table 1. Demographic characteristics, questionnaires, neuropsychological assessment and sleep macro-architecture .....96

Table 2. Results of the Group X Electrode cluster ANOVAs on slow wave characteristics .....98

Supplementary Table 1. Prescribed medication intake of participants with traumatic brain injury .....105

# Liste des figures

## Chapitre 3. Article scientifique : Sleep from acute hospitalization to chronic stage of traumatic brain injury and cognitive outcomes

<b>Figure 1.</b> Experimental protocol overview .....	51
<b>Figure 2.</b> Significant sleep differences in hospitalized and chronic TBI compared to hospitalized and healthy controls .....	56
<b>Figure 3.</b> Effect of sleep during TBI hospitalization on cognitive outcomes .....	59

## Chapitre 4. Article scientifique : Sleep spindles are resilient to extensive white matter deterioration

<b>Figure 1.</b> White matter deterioration in chronic moderate to severe TBI compared to controls .....	76
<b>Figure 2.</b> Sleep spindle characteristics in TBI and healthy control groups .....	77
<b>Figure 3.</b> Sleep spindle oscillation frequency and white matter damage .....	79

## Chapitre 5. Article scientifique : Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep

<b>Figure 1.</b> Group differences on diffusion metrics.....	97
<b>Figure 2.</b> Slow wave amplitude and white matter damage .....	99
<b>Figure 3.</b> Slow wave slope and white matter damage .....	100
<b>Figure 4.</b> Slow wave negative phase duration and white matter damage .....	101
<b>Figure 5.</b> Relative slow-wave activity power in the 1st sleep cycle and white matter damage .....	102
<b>Figure 6.</b> Self-reported fatigue and white matter damage .....	104

<b>Supplementary Figure 1.</b> Representative morphological characteristics of a slow wave .....	105
<b>Supplementary Figure 2.</b> Markers of traumatic brain injury severity and white matter damage .....	106
<b>Supplementary Figure 3.</b> Slow-wave activity power in the 2nd sleep cycle and white matter damage .....	107
<b>Supplementary Figure 4.</b> Slow-wave activity power in the 3rd sleep cycle and white matter damage .....	108

## Liste des sigles et abréviations

AHI	<i>Apnea-hypopnea index</i>
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic
BVMT	<i>Brief Visuospatial Memory Test</i>
CT scan	<i>Computerized tomography</i> , ou tomodensitométrie
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
dB	Décibel
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
EEG	Électroencéphalogramme
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
fMRI	<i>Functional magnetic resonance imaging</i>
FWE	<i>Family-wise error rate</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HARDI	<i>High angular resolution diffusion imaging</i>
HVLT	<i>Hopkins Verbal Learning Test</i>
Hz	Hertz
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IL-1b	Interleukine-1b
IL-6	Interleukine-6
IRM	Imagerie par résonance magnétique
kg	Kilogramme
LC	<i>Loading coefficient</i>

m	Mètre
mm	Millimètre
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
ms	Milliseconde
MSLT	<i>Multiple Sleep Latency Test</i> , ou Test itératif de latence à l'endormissement
NDMA	N-methyl-D-aspartate
NREM	<i>Non-rapid eye movement sleep</i>
OSCI	<i>Acute orthopedic and spinal cord injury</i>
PSG	Polysomnographie
PTA	<i>Post-traumatic amnesia</i>
REM	<i>Rapid-eye movement sleep</i>
s	Seconde
TBI	<i>Traumatic brain injury</i>
TBSS	<i>Tract-based Spatial Statistics</i>
TCC	Traumatisme craniocérébral
TEP	Tomographie par émission de positrons
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor</i> , ou Facteur de nécrose tumorale
$\mu$ V	Microvolt
WASO	<i>Wake after sleep onset</i>

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier ma directrice de recherche, Nadia Gosselin, qui m'a invité dans son laboratoire au tout début de mon baccalauréat et m'a permis de m'initier au monde de la recherche. Tu es une directrice hors-pair qui encourage l'autonomie tout en sachant offrir ton soutien aux bons moments. Merci de toujours penser au bien et à l'avenir de tes étudiants, ce qui se reflète dans ton laboratoire. J'ai pu beaucoup apprendre de toi, et tu m'as aidé à devenir celui que je suis aujourd'hui. Je me considère chanceux de t'avoir eu comme directrice de recherche.

Un grand merci également à Hélène Blais, sans qui le laboratoire ne fonctionnerait pas aussi bien. Merci pour ton travail extraordinaire et ton appui constant dans la coordination du projet de recherche, ainsi que dans le recrutement et le suivi des patients. Merci aussi d'avoir contribué à mon apprentissage de la polysomnographie. Tu as été indispensable à nos études.

Merci à mes collègues du projet trauma, Caroline Arbour, Catherine Duclos, Héjar El-Khatib, et Solenne Van der Maren, pour vos immenses contributions à l'avancement de nos recherches et pour l'ambiance stimulante que vous avez apporté au laboratoire.

Merci spécialement à Andrée-Ann Baril, ma collègue de travail pendant cinq ans avant de se transformer en beaucoup plus à mes yeux, pour ton support inconditionnel et ta présence à mes côtés au travers de mon parcours parsemé de moments difficiles.

Merci à Caroline D'Aragon, qui a été indispensable dans l'acquisition des données de sommeil. Merci à Christophe Bedetti pour ton support et ta contribution à mon apprentissage de la neuroimagerie au début de mes études. Merci aux autres membres de notre grand laboratoire et du CÉAMS que j'ai côtoyé, Véronique Daneault, Julien Lauzier-Bigué, Francis L'Heureux, Marc-André Gareau, Sirin Chami, Marie-Ève Martineau-Dussault, Katia Gagnon, Anne-Sophie Deshaies-Rugama, Pierre-Olivier Gaudreault, Julie Legault, Catherine Wiseman-Hakes, Florence Gingras-Lessard, Maxime Fortin, Claire André, Narges Kalantari, Cynthia Thompson, Joëlle Robert, Sarah-Hélène Julien et Maria Tuineaj, pour votre présence et vos contributions de près ou de loin à nos projets.

Merci à Karine Marcotte pour les nombreuses conversations scientifiques dans la porte de ton bureau, ainsi que tes précieux conseils en neuroimagerie. Merci également aux autres

chercheurs du CÉAMS et de l'Hôpital du Sacré-Cœur, Julie Carrier, Jean-Marc-Lina, Francis Bernard, Steve Gibbs, Louis de Beaumont, Marie Dumont, Maxime Descoteaux et Danielle Gilbert, pour votre collaboration, vos conseils et votre soutien.

Merci à Marjolaine Lafortune, Catherine Chapados, Frédérique Escudier, Jonathan Deslauriers et Jessica Cole, pour votre contribution à nos évaluations neuropsychologiques. Merci à l'équipe de techniciens du CÉAMS, Benoît Adam, Nancy Poirier, Mélina Babala et Jean-Claude Aubertin, pour votre contribution à nos enregistrements polysomnographiques, et à Gaétan Poirier et Sébastien Saucier, pour votre soutien technique. Merci au personnel médical de l'Hôpital du Sacré-Cœur, ainsi qu'à l'équipe de l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle, Carolyn Hurst, André Cyr et Arnaud Boré, pour nous avoir appuyé dans nos projets.

Merci à mes parents, Édouard Sanchez et Mariel Gonzalez, ainsi qu'à mes deux plus vieux amis, Ian Sabourin-Somers et Thomas Giguère-Charron, pour votre soutien et vos encouragements tout le long de mon parcours.

Merci aux organismes qui ont financé nos projets de recherche et m'ont supporté pendant mes études : les Instituts de Recherche en Santé du Canada, les Fonds de Recherche du Québec en Santé, et l'Université de Montréal.

Finalement, je tiens à remercier tous les patients qui ont participé à nos études, ainsi que leurs familles. Merci d'avoir donné de votre temps à nos recherches alors que vous viviez des moments difficiles, et d'avoir fait preuve de force et de générosité. Sans vous, cette thèse n'aurait pas été imaginable.



# **Chapitre 1. Introduction**

## 1.1 Aperçu de la problématique

Le traumatisme craniocérébral (TCC) est la première cause d'invalidité chez les jeunes adultes, causant plus de 18 000 hospitalisations chaque année au Canada, où l'on estime qu'environ 2% de la population vit avec les séquelles d'un TCC (1). Bien que le TCC modéré à grave ne soit qu'une minorité des cas, il représente la grande majorité des cas d'hospitalisation, de décès, d'invalidité, et des coûts pour le système de santé (2). Celui-ci s'accompagne de dommages considérables à la structure cérébrale causés par les forces biomécaniques au moment de la blessure et les cascades de processus pathologiques qui s'ensuivent, menant à une large détérioration à travers le cerveau et des conséquences fonctionnelles qui persistent à long terme (3-5).

Au stade aigu du TCC, plusieurs études suggèrent une dysfonction importante du sommeil, spécialement dans les premières semaines et l'hospitalisation aiguë (6-8). Or, connaissant le rôle essentiel du sommeil dans la neuroplasticité, la neurogenèse et la clairance glymphatique (9-15), trois processus qui pourraient jouer un rôle clé dans la réparation et la réorganisation cérébrale qui a lieu à la suite du TCC, il est probable qu'un sommeil de qualité soit essentiel à la récupération.

Au stade chronique du TCC, les troubles du sommeil et la fatigue sont parmi les séquelles fonctionnelles les plus persistantes du TCC, étant rapportés par au moins 50% des patients (16, 17). Bien que ces symptômes soient parmi les plus invalidants, puissent aggraver les autres séquelles, et soient un facteur majeur contribuant à empêcher le retour au travail ou aux études (18-20), on en connaît peu sur leur origine. En effet, ces symptômes ne sont souvent pas explicables par l'architecture du sommeil des patients qui ne semble pas toujours être altérée à ce stade (21). Cependant, d'autres éléments de la microarchitecture du sommeil, comme les fuseaux et les oscillations lentes qui dépendent fortement des réseaux cérébraux endommagés à la suite du TCC, n'ont que très peu été étudiés et pourraient être impliqués.

Élucider ces questions permettrait d'informer le pronostic clinique et d'intervenir pour améliorer le sommeil afin d'optimiser la récupération à la suite du TCC et la qualité de vie des patients à long terme. Cette thèse vise à investiguer la macro et la microarchitecture du sommeil pour mesurer l'impact du TCC lors de l'hospitalisation aiguë et au stade chronique, et à explorer comment le sommeil est associé à la récupération cognitive et aux dommages neuroanatomiques persistants à la suite du TCC. Dans ce premier chapitre, un aperçu du sommeil et du TCC sera présenté pour mettre en contexte les concepts abordés au fil de cette thèse.

## 1.2 Sommeil

### 1.2.1 Physiologie du sommeil

Bien que le sommeil ait plusieurs fonctions essentielles au cerveau, il a pendant très longtemps été considéré comme un état absent d'activité cérébrale. Avec l'avancement de la science et la découverte des différents stades de sommeil (22), il est maintenant évident que celui-ci est un état proactif où les neurones communiquent efficacement entre eux. Le sommeil est généralement défini comme un état naturel et réversible d'inactivité motrice, qui s'accompagne d'une diminution de la réactivité aux stimuli externes et de la conscience. Sa conservation à travers toutes les espèces animales nous indique sa grande importance pour la survie de l'organisme (23). Celui-ci est absolument essentiel pour notre santé générale et nos fonctions cérébrales : cela devient d'ailleurs évident lorsque nous en sommes privés, ce qui s'accompagne de dysfonctions cognitives, de troubles émotifs et de l'humeur, ainsi que d'effets néfastes sur les fonctions endocrines, métaboliques, et cardiovasculaires (24-26). Le sommeil a également un rôle central dans la neurogenèse (9, 10) et dans la plasticité synaptique qui sous-tend l'apprentissage et la mémoire (11, 27-33). Plus récemment, il a été impliqué dans l'homéostasie métabolique cérébrale, de par la clairance glymphatique des déchets potentiellement neurotoxiques (e.g. beta-amyloïde) qui s'accumulent dans le système nerveux central éveillé (12-14, 34, 35).

Le sommeil est organisé selon une certaine architecture qui peut être mesurée grâce à la polysomnographie, le *gold standard* des méthodes objectives de mesure du sommeil. La polysomnographie inclut principalement des mesures de l'activité cérébrale (électroencéphalogramme), des mouvements oculaires (électro-oculogramme), et des mouvements musculaires de la mâchoire, des bras, et/ou des jambes (électromyogramme). Les électrodes d'électroencéphalographie peuvent varier de quelques-unes à plusieurs centaines, selon la précision spatiale voulue. La polysomnographie peut aussi inclure des mesures de l'oxygénation sanguine (oxymétrie), du rythme cardiaque (électrocardiogramme), et du flot respiratoire (capteur naso-buccal, sangles thoraciques, et/ou sangles abdominales). Grâce à ces mesures physiologiques, il est possible de séparer le sommeil en quatre stades distincts (36). Les stades N1, N2, et N3 font partie du sommeil lent (*non-rapid eye movement sleep*, ou sommeil NREM), auquel s'ajoute le sommeil paradoxal (*rapid eye movement sleep*, ou sommeil REM). Lors de l'endormissement, l'activité alpha (8-12 Hz) de l'éveil calme commence à s'estomper à l'électroencéphalogramme au profit de

l'activité thêta (4-8 Hz), qui prédomine en stade N1. En tombant plus profondément dans le sommeil, l'activité cérébrale devient de plus en plus synchronisée, jusqu'au stade N3 où une activité delta (0.5-4 Hz) de haute amplitude prédomine. Les stades N2 et N3 sont d'ailleurs caractérisés par des évènements oscillatoires typiques qui seront détaillés dans les sections suivantes, soit les fuseaux de sommeil et les oscillations lentes. Ceux-ci forment une partie de ce qu'on appelle la microarchitecture du sommeil. En sommeil paradoxal, l'activité cérébrale redevient désynchronisée et de basse amplitude, d'une manière qui rappelle le stade d'éveil, d'où le terme paradoxal. Ces quatre stades de sommeil, en incluant souvent des éveils de courte durée, alternent pour former des cycles d'une durée d'environ 90 minutes qui se répètent au cours de la nuit. Les cycles de sommeil contiennent une plus grande proportion de sommeil lent profond en début de nuit, et celle-ci diminue au fur et à mesure que la nuit avance. À l'inverse, le sommeil paradoxal est plus présent en fin de nuit.

La propension au sommeil est régulée par l'interaction entre deux processus physiologiques (37-39). Le premier est le processus circadien, qui est contrôlé au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, où se trouve l'horloge interne principale de l'organisme (40, 41). Cette horloge, dont la machinerie moléculaire complexe génère des rythmes d'environ 24 h (42, 43), est synchronisée par la lumière via la voie rétino-hypothalamique afin d'être en phase avec le cycle quotidien du soleil (44, 45). Le deuxième est le processus homéostatique, représentant quant à lui la pression homéostatique de sommeil qui s'accumule progressivement durant l'éveil et se dissipe durant le sommeil (38, 39). L'activité électroencéphalographique de fréquence thêta représente le marqueur principal du processus homéostatique durant l'éveil, alors que l'activité delta en est le marqueur principal durant le sommeil (46). Une privation de sommeil augmente cette pression de sommeil, et sera accompagnée d'une forte intensité d'activité delta en début de nuit qui se dissipera au cours de la nuit. Bien que les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant ce processus restent flous, plusieurs hypothèses existent, notamment l'accumulation extracellulaire d'adénosine (47, 48) et l'homéostasie synaptique (15, 30), même si cette dernière est contestée. Ce processus est d'ailleurs distinct du processus circadien, puisqu'il reste fonctionnel suivant une lésion des noyaux suprachiasmatiques (49).

## 1.2.2 Fuseaux de sommeil

Les fuseaux de sommeil sont des événements oscillatoires qui se produisent durant le sommeil lent. Ceux-ci prédominent lors du stade N2, duquel ils sont la caractéristique typique principale, mais persistent également en stade N3. Ils consistent en des rafales rapides d'activité détectable à l'électroencéphalogramme de manière proéminente dans les régions centro-pariétales, de fréquence d'environ 11-16 Hz et d'une durée d'environ 0.5-3 secondes (50, 51). Ceux-ci sont essentiels à la plasticité synaptique qui sous-tend l'apprentissage et la consolidation de la mémoire, autant procédurale que déclarative (11, 28, 31, 32), et ont aussi été associés au niveau de fonctionnement cognitif global (31, 32, 52). Ils jouent également un rôle dans le maintien de l'intégrité du sommeil en prévenant certains éveils; en effet, ils permettent de moduler la perméabilité du cortex cérébral aux stimuli externes (53-55).

Les fuseaux de sommeil sont des événements oscillatoires complexes dont la génération et la terminaison dépendent de l'activité d'une boucle thalamo-corticale (50, 56). Plus spécifiquement, ils sont générés par l'interaction entre les neurones réticulo-thalamiques et les neurones thalamo-corticaux, en plus d'une rétroaction excitatrice des neurones cortico-thalamiques qui entraîne la synchronisation des fuseaux et parfois leur initiation. Au départ du fuseau, les neurones réticulo-thalamiques commencent à décharger en rafales très synchronisées, ce qui induit les neurones thalamo-corticaux dans les noyaux thalamiques voisins à envoyer des signaux excitateurs à leurs cibles corticales ainsi qu'en rétroaction aux neurones réticulo-thalamiques, lançant ainsi le cycle suivant (57-60). Pendant la première moitié du fuseau, les oscillations croissent en amplitude avec chaque cycle. Les hypothèses actuelles attribuent cela à l'activité graduellement croissante des neurones cortico-thalamiques, qui augmentent de plus en plus la synchronie via la boucle de rétroaction excitatrice sur le thalamus (61). Pendant la deuxième moitié du fuseau suite au pic d'excitation neuronale, les trois groupes de neurones (cortico-thalamiques, thalamo-corticaux, et réticulo-thalamiques) commencent de manière presque simultanée à décharger de manière moins rythmique, menant à la désynchronisation des oscillations et à une chute de l'amplitude du fuseau, jusqu'à ce que celui-ci disparaisse finalement (62-65).

À partir d'un tracé polysomnographique, il est possible d'analyser plusieurs caractéristiques des fuseaux de sommeil, dont la densité (nombre par minute), l'amplitude pic-à-pic (en  $\mu\text{V}$ ), la fréquence d'oscillation (en Hz), et la durée (en s). Il est également possible de mesurer l'activité

de la bande de fréquence sigma (11-16 Hz) grâce à des transformations de Fourier (*Fast Fourier Transform*). Bien que les fuseaux de sommeil soient proéminents dans les régions centro-pariétales, ceux-ci sont présents à travers le cortex, avec quelques variations de leurs caractéristiques en fonction de leur topographie (50, 51). Malgré ces variations, les fuseaux de sommeil constituent ce qu'on pourrait appeler un trait génétique. En effet, les caractéristiques des fuseaux et même leur topographie montrent une importante stabilité intra-individuelle d'une nuit à l'autre par rapport aux larges différences interindividuelles observées, ce qui a d'ailleurs été renforcé par la plus forte concordance présente chez les jumeaux monozygotes que les jumeaux dizygotes (51, 66-70).

Bien que les fuseaux de sommeil forment une signature individuelle, ils restent influencés par les deux processus régulant le sommeil, soit la pression homéostatique de sommeil et le cycle circadien. Du côté de la régulation circadienne, il a été démontré que la densité et la morphologie des fuseaux de sommeil, en plus de l'activité sigma, étaient d'une plus forte intensité lorsque le sommeil était en phase avec la nuit (71-73), et donc plus consolidé (74). Quant à la pression homéostatique, il a été démontré que l'activité sigma et les caractéristiques des fuseaux de sommeil avaient tendance à augmenter en intensité au cours de la nuit, à l'inverse de la pression homéostatique (71, 75, 76). Il est intéressant de noter qu'il s'agit là d'une cinétique inverse à l'intensité de l'activité delta et des oscillations lentes (46, 71, 75).

### **1.2.3 Oscillations lentes**

Tout comme les fuseaux de sommeil, les oscillations lentes, aussi appelées ondes lentes, sont des événements oscillatoires qui se produisent en sommeil lent. Celles-ci dominent le stade N3, et peuvent également apparaître en stade N2. Elles consistent en des ondes de forte amplitude ( $>75 \mu\text{V}$ ) et de basse fréquence ( $<1 \text{ Hz}$ ) (77, 78). Les oscillations lentes sont cruciales pour l'effet de récupération du sommeil. Comme les fuseaux de sommeil, elles sont essentielles à la plasticité synaptique qui sous-tend l'apprentissage et la mémoire (11, 27, 29, 30, 33, 77). Elles sont également impliquées dans la clairance glymphatique des déchets potentiellement neurotoxiques qui s'accumulent dans le système nerveux central éveillé (12, 14).

Les oscillations lentes sont un épiphénomène détectable à l'électroencéphalogramme qui reflète une oscillation qui survient à travers le cortex au niveau cellulaire, où une période d'intense décharge neuronale synchronisée (phase positive, ou *up-state*) alterne avec une période de silence neuronal (phase négative, ou *down-state*) (79-82). Les oscillations appelées « complexes K » qui apparaissent durant le stade N2 semblent d'ailleurs en être une forme préliminaire (83). Les oscillations lentes sont générées par le cortex, et certains auteurs argumentent même qu'elles en sont l'état par défaut (84). En effet, elles émergent spontanément dans les états où le cortex est physiquement ou fonctionnellement déconnecté de stimuli externes, comme en sommeil profond (81), en anesthésie (85), ou même dans des tranches de cortex *in vitro* (86). Cependant, il est probable que les oscillations lentes qui surviennent dans le cerveau intact reflètent l'interaction dynamique entre les noyaux thalamiques et le cortex (87, 88). Celles-ci prennent généralement leur source dans les régions frontales, près de l'insula et du gyrus cingulaire médian, et se propagent le long de l'axe antérieur-postérieur du cerveau, principalement via les voies cingulaires, inter-hémisphériques, et certaines parties du réseau du mode par défaut (82, 87, 89, 90).

Les oscillations lentes corticales ne sont généralement pas un phénomène isolé. En effet, celles-ci sont temporellement associées aux autres ondes plus rapides du cerveau également impliquées dans la mémoire, soit les fuseaux de sommeil et les ondulations hippocampiques (*hippocampal sharp waves/ripples*), et ont comme fonction de synchroniser tous ces réseaux durant le sommeil lent (11, 77, 91-93). Les oscillations lentes semblent exercer un contrôle descendant afin de fournir un cadre temporel aux processus synaptiques de consolidation de la mémoire qui doivent transférer les informations contenues dans l'hippocampe jusqu'au cortex. La phase de dépolarisation des oscillations lentes est d'ailleurs un état où l'excitabilité corticale est significativement élevée, facilitant ces fonctions (94-96).

Grâce à la polysomnographie, il est possible d'analyser plusieurs caractéristiques des oscillations lentes. Tout d'abord, la pente N-à-P (en  $\mu\text{V/s}$ ), qui représente la vitesse de transition de la phase négative d'hyperpolarisation à la phase positive de dépolarisation. Une pente plus abrupte est le reflet d'une dépolarisation plus synchronisée des neurones corticaux. Ensuite, l'amplitude pic-à-pic (en  $\mu\text{V}$ ), qui représente l'ampleur des dépolarisations et hyperpolarisations synchronisées. Finalement, il est également possible de mesurer la densité (nombre par minute), la fréquence d'oscillation (en Hz), la durée de chaque phase (en s), de même que l'activité spectrale

de la bande de fréquence delta. Les oscillations lentes et l'activité delta sont les marqueurs physiologiques principaux de la pression homéostatique de sommeil (39, 46). En effet, l'activité delta montrera une élévation en début de nuit selon la pression homéostatique, par exemple suite à une privation de sommeil, et se dissipera progressivement au cours de la nuit. De plus, les caractéristiques reflétant la synchronie des oscillations lentes varient d'une manière similaire : des pentes N-à-P plus abruptes et des amplitudes pic-à-pic plus grandes ont été associées à des hausses de la pression homéostatique de sommeil (97-101).

#### **1.2.4 Microarchitecture et matière blanche cérébrale**

Peu d'études ont jusqu'ici investigué les corrélats anatomiques structuraux des caractéristiques des oscillations de sommeil. En ce qui a trait à la matière grise, la morphologie des fuseaux de sommeil a jusqu'ici été associée à l'hippocampe, au cervelet, à l'insula, et au cortex auditif, soit des régions impliquées dans la mémoire, l'apprentissage moteur, et la protection du sommeil envers les perceptions conscientes (102, 103). Plus précisément, une fréquence plus lente des fuseaux de sommeil a été associée avec un plus grand volume de la matière grise au niveau de l'insula et du cortex auditif, tandis qu'une fréquence plus élevée des fuseaux de sommeil a été associée avec un volume hippocampique plus élevé. Quant aux oscillations lentes, leur densité et leur morphologie ont été associées à l'amincissement cortical qui survient à l'adolescence et à l'âge adulte dans les régions frontales, pariétales, temporales, et dans l'insula (104, 105), ainsi qu'à la concentration de la matière grise dans des régions similaires et dans l'hypothalamus (103, 106).

Cependant, il est particulièrement nécessaire de s'intéresser à la matière blanche et à son association avec les événements oscillatoires du sommeil lent. En effet, les fuseaux de sommeil et les oscillations lentes dépendent de réseaux complexes qui sont supportés par la majeure partie des faisceaux cérébraux de matière blanche, tels que décrits dans les sections précédentes (50, 56, 82, 87, 89, 90). Dans le cas des fuseaux de sommeil, les faisceaux thalamo-corticaux sont particulièrement importants. C'est aussi le cas pour les oscillations lentes, avec de surcroît la majorité des faisceaux inter-hémisphériques et associatifs, celles-ci se propageant à travers tout le cortex. La synchronisation nécessaire à ces événements oscillatoires emploie une multitude de connexions anatomiques à travers le cerveau, et on peut s'attendre à ce qu'une dégradation de ces connexions ait un impact considérable sur ces oscillations essentielles aux différents rôles du



sommeil. Cependant, afin d'étudier la matière blanche cérébrale, les méthodes de neuroimagerie traditionnelles telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec contrastes T1 ou T2 et la tomodensitométrie ('*CT scan*') ne suffisent pas. En effet, celles-ci sont très peu sensibles aux changements de la microstructure de la matière blanche et ont tendance à les sous-estimer significativement (107, 108). D'un autre côté, l'imagerie par résonance magnétique de diffusion est très sensible à ces changements et permet d'examiner la matière blanche avec précision. L'IRM de diffusion permet d'inférer l'intégrité de la matière blanche grâce à la diffusion des molécules d'eau, qui est restreinte de manière différente selon les tissus cérébraux. Dans la matière blanche en santé, cette diffusion est davantage limitée dans certaines directions par rapport à la matière grise, due à la directionnalité des axones et à la myéline qui les recouvre. Quatre métriques calculées à partir des propriétés de cette diffusion sont généralement utilisées : l'anisotropie fractionnelle, qui représente la directionnalité de la restriction de la diffusion entre 0 et 1, avec une valeur de 0 signifiant une diffusion complètement isotrope; la diffusivité moyenne, qui représente la diffusion globale; la diffusivité radiale, qui représente la diffusion dans l'axe perpendiculaire aux axones; et la diffusivité axiale, qui représente la diffusion dans l'axe longitudinal des axones. En général, une baisse d'anisotropie fractionnelle et des hausses de diffusivité moyenne, radiale, et axiale reflètent une détérioration de la matière blanche, incluant des pertes de densité axonale et d'intégrité des fibres, des lésions axonales, et des anomalies de la myéline (109-113). Il est toujours recommandé d'étudier les quatre métriques ensemble, car seule leur combinaison peut donner une meilleure estimation de l'intégrité de la matière blanche. En effet, l'anisotropie fractionnelle et la diffusivité moyenne peuvent être entraînées par l'une ou l'autre des diffusivités radiales et axiales, ou par une combinaison des deux. Celles-ci reflètent des mécanismes différents, avec la diffusivité radiale étant un marqueur du degré de démyélinisation, alors que la diffusivité axiale reflèterait plutôt les altérations de l'axone lui-même, même si cette dernière varie beaucoup selon la condition (109-113).

Grâce à cette technique, quelques études ont investigué l'association de la matière blanche avec les événements oscillatoires du sommeil lent. Dans le cas des fuseaux de sommeil, il n'y a eu jusqu'ici que quatre études (114-117). Une première étude chez 15 jeunes hommes en santé a observé qu'une plus grande diffusivité axiale dans le lobe temporal médian gauche était associée à une plus grande densité des fuseaux et une plus forte activité sigma (114). Deux autres études chez des adultes en santé ont investigué le rôle de la matière blanche dans la relation entre les fuseaux

et la consolidation de la mémoire motrice, et ont trouvé que son intégrité modulait positivement les bénéfices de cette relation (116, 117). Dans l'une d'elles, une plus grande diffusivité moyenne dans des fibres commissurales et de projection était associée avec une baisse de densité des fuseaux, mais uniquement dans le 4<sup>e</sup> quartile de la nuit et dans une électrode centrale de la ligne médiane (116). Dans l'autre, une augmentation de l'anisotropie fractionnelle dans certains faisceaux liant le thalamus aux régions motrices était associée aux changements positifs de densité des fuseaux (117). Une dernière étude, encore chez des adultes en santé, a observé que des marqueurs d'une meilleure intégrité de la matière blanche thalamo-frontale prédisait une plus grande amplitude des fuseaux et une plus forte activité sigma, mais uniquement chez les sujets plus jeunes (115). Dans l'ensemble, ces études supportent l'idée que la matière blanche cérébrale ait un impact sur les caractéristiques des fuseaux de sommeil chez les gens en santé, et particulièrement pour les faisceaux thalamo-corticaux.

Dans le cas des oscillations lentes, seules deux études ont investigué ce lien entre la matière blanche et les caractéristiques de ces ondes (114, 118). Dans une première chez 20 jeunes adultes en santé, les différences interindividuelles dans le corps calleux expliquaient 38% de la variabilité de l'activité delta (118). Plus précisément, un volume plus important du corps calleux était associé avec une plus forte activité delta, ce qui supporte l'implication des faisceaux inter-hémisphériques dans les caractéristiques des oscillations lentes. Dans une deuxième étude chez 15 jeunes hommes en santé, une pente N-à-P plus abrupte des oscillations lentes, ce qui suggère une meilleure synchronie cérébrale, était associée à une plus grande diffusivité axiale dans des faisceaux majeurs des lobes frontaux et temporaux (114). En bref, ces études supportent l'hypothèse que les propriétés structurales de la matière blanche, et plus spécifiquement une plus grande intégrité de la matière blanche, sont associées aux caractéristiques des oscillations lentes durant le sommeil lent suggérant une bonne synchronisation corticale.

Cependant, comme toutes ces études n'ont inclus que des adultes en bonne santé, et jeunes pour la plupart, l'éventail de la matière blanche examinée ne consiste qu'en de légères différences interindividuelles non pathologiques qui sont attendues dans le développement normal, et ne reflètent pas ce qui peut être observé dans plusieurs conditions neurologiques et psychiatriques. L'inclusion de participants ayant une grande variabilité dans l'intégrité de leur matière blanche

permettrait d'identifier clairement l'impact de la morphologie cérébrale sur les événements oscillatoires du sommeil lent, autant en termes pathologiques que physiologiques.

## **1.3 Traumatismes craniocérébraux**

### **1.3.1 Définition, diagnostic, et épidémiologie**

Le TCC est une altération du fonctionnement cérébral, ou autre évidence de pathologie cérébrale, causée par une force externe (119). Une altération du fonctionnement cérébral est définie par un ou plusieurs des signes cliniques suivant : une diminution ou une perte de conscience de n'importe quelle durée, une perte de mémoire des événements précédant (amnésie rétrograde) ou suivant (amnésie post-traumatique) la blessure, des déficits neurologiques (p.ex. faiblesse, perte d'équilibre, changements de vision, dyspraxie, paralysie, aphasie, perte de sensation, etc.), et toute altération de l'état mental au moment de la blessure (p.ex. confusion, désorientation, etc.). Les autres évidences de pathologie cérébrale incluent une confirmation visuelle, neuroradiologique, ou par laboratoire de dommages au cerveau.

Les TCC sont classifiés selon leur sévérité grâce à l'Échelle de Coma de Glasgow (120). Cette échelle évalue les réponses oculaires, verbales, et motrices immédiatement après la blessure ou à l'arrivée au premier centre hospitalier. Une personne en santé obtiendrait normalement un score parfait de 15 sur 15. Les TCC légers sont caractérisés par un score entre 13 et 15, ainsi qu'une perte de conscience de moins de 30 minutes et une amnésie post-traumatique de moins de 24 h. Les TCC modérés sont caractérisés par un score entre 9 et 12, une perte de conscience de 30 minutes à 24 h, et une amnésie post-traumatique de 1 à 7 jours. Quant aux TCC graves, ils sont caractérisés par un score entre 3 et 8, une perte de conscience de plus de 24 h, et une amnésie post-traumatique de plus de 7 jours.

Les TCC sont la première cause de décès et d'invalidité chez les jeunes adultes (3). On estime que l'incidence annuelle internationale, tous âges confondus, est de 295 par 100 000 personnes; en Amérique du Nord, celle-ci est estimée à 632 par 100 000 personnes (121). Au Canada, 18 000 personnes sont hospitalisées chaque année pour un TCC et environ 2% de la population vit avec un TCC (1). Bien que les TCC modérés à graves ne constituent qu'une minorité

des TCC, ils représentent la majorité des décès, de l'invalidité, et des coûts associés (2). Ceux-ci nécessitent une hospitalisation qui inclut souvent un séjour en soins intensifs, et sont une entité clinique qui comporte de larges différences par rapport aux TCC légers, notamment en ce qui concerne l'intensité des symptômes, des séquelles neurologiques, et des dommages neuroanatomiques (1, 3, 122). Les mécanismes de blessure les plus communs chez les TCC modérés à graves sont les chutes, les accidents de véhicules motorisés, et les coups à la tête (2, 3). Certains facteurs de risque accroissent grandement le risque de subir un TCC, tel que la catégorie d'âge (15-24 ans), le sexe masculin, et la consommation d'alcool (3, 121).

### **1.3.2 Pathophysiologie**

Les TCC modérés à graves s'accompagnent toujours de dommages cérébraux. La blessure initiale, ou blessure primaire, résulte de l'effet des forces biomécaniques qui créent des lésions focales (contusions, lacérations, hémorragies intracrâniennes) et diffuses (lésions axonales, œdème cérébral) (5, 123). Il est important de noter qu'un TCC peut survenir qu'il y ait un impact ou non avec la tête : une accélération rapide est suffisante pour que le cerveau se déplace avec force en percutant l'intérieur du crâne. Certains axones du cerveau, tels que les faisceaux thalamo-corticaux, sont particulièrement vulnérables au TCC dû à l'accélération rotationnelle de la tête au moment de l'évènement; cette accélération déforme le cerveau, créant des forces de cisaillement et de traction qui conduisent à des lésions axonales diffuses et éventuellement à la dégénérescence Wallérienne (5, 124, 125). D'ailleurs, la majeure partie des effets sur le cerveau n'arrive pas au moment du TCC, mais est plutôt en différé. Ces dommages secondaires, qui sont considérables, se produisent dans les minutes et les jours suivant la blessure initiale. Ce sont des cascades de processus pathologiques non-mécaniques initiés au moment de la blessure et dont la présentation clinique est délayée. Ils sont causés par des interactions complexes qui incluent entre autres l'ischémie cérébrale, la dysfonction métabolique du glucose et de l'ATP, l'excitotoxicité, l'hypertension intracrânienne, et la neuroinflammation (126-130). Ces dommages secondaires créent des atteintes de la matière blanche et une mort neuronale additionnelles.

La neuroinflammation qui survient à la suite d'un TCC est un équilibre fragile. D'un côté, on y trouve l'effet bénéfique attendu sur la réparation et l'évacuation des débris cellulaires, mais de l'autre, une dérégulation qui mène à la neurodégénération et accélère les processus

pathologiques. Chez les TCC, l'inflammation débute immédiatement après l'évènement : des molécules libérées par le bris des membranes cellulaires causé par la blessure primaire sont détectées par les astrocytes, la microglie, et autres cellules immunitaires s'infiltrant dans le système nerveux central, menant à la production accélérée de cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale), IL-1 (interleukine-1) et IL-6 (interleukine-6) (127, 131). Parallèlement à ceci, les autres processus pathologiques secondaires causent également de leur côté de nombreux dommages cérébraux, propageant et amplifiant ainsi la neuroinflammation.

### **1.3.3 Conséquences neuroanatomiques persistantes**

Les TCC modérés à graves s'accompagnent toujours de dommages considérables à la structure cérébrale qui persistent à long terme, qu'ils soient causés par les forces biomécaniques lors de la blessure primaire ou par les cascades pathologiques qui s'ensuivent et mènent à la dégénérescence des neurones, des axones, et des cellules gliales. Ces dommages sont en grande majorité diffus et touchent à toutes les régions du cerveau, même si certaines peuvent être plus affectées. L'atrophie cérébrale est observée de manière constante suite à un TCC modéré à grave. Des études mesurant cette atrophie à un an suivant le TCC ont observé des diminutions de la concentration et du volume de la matière grise dans le cortex frontal, le thalamus, l'hippocampe, le gyrus para-hippocampique, le gyrus cingulaire, le cortex pariétal, le cortex temporal, l'insula, le noyau caudé, et le cervelet (132-134). Plusieurs études ont d'ailleurs montré une progression de l'atrophie de quelques semaines ou mois à plusieurs années suivant le TCC (133, 135-137). Une atrophie globale était visible dans 71% des cas par un consensus de trois neuroradiologues, ainsi qu'une augmentation du volume du liquide cébrospinal et une diminution du volume hippocampique (135). Dans une autre étude, un déclin du volume cérébral global et hippocampique était présent dans plus de 70% des cas (96% des cas pour un déclin du volume de l'un ou l'autre), au moins deux déviations standards sous la moyenne de sujets sains (137). Cette perte de volume cérébral global était présente deux mois suivant le TCC, avec en moyenne plus de 8% de réduction en comparaison aux sujets sains, et qui allait en s'aggravant jusqu'à un an suivant le TCC (136). Cette atrophie atteignait le cortex frontal, le thalamus, le putamen, et le cervelet, parallèlement à une augmentation du volume des ventricules (136).

Bien que la matière grise soit très affectée, ce sont les dommages étendus majeurs de la matière blanche qui font la signature des TCC modérés à graves (3, 5). De nombreuses études se sont penchées sur le sujet, avec des groupes allant de 8 à 49 individus ayant subi un TCC modéré à grave et jusqu'à neuf ans suivant la blessure, et les conclusions sont toujours similaires (138-143). Ces individus présentent une importante détérioration de la matière blanche, qui est reflétée en imagerie de diffusion par une diminution de l'anisotropie fractionnelle, une augmentation de la diffusivité moyenne, axiale, et radiale, ainsi qu'une réduction du volume des faisceaux de matière blanche. Ces changements, qui suggèrent de la démyélinisation, des lésions axonales, et une perte de densité d'axones, peuvent être observés dans tous les faisceaux majeurs, incluant dans les structures sous-corticales et le tronc cérébral. Plus précisément, cette détérioration de la matière blanche a été observée de manière globale (139, 141), ainsi que dans les fibres inter-hémisphériques (genou, corps, et splenium du corps calleux), les fibres associatives intra-hémisphériques (capsule externe, cingulum, faisceau unciné, faisceau longitudinal supérieur et inférieur, faisceau fronto-occipital inférieur), et les fibres de projection (faisceau cortico-spinal, faisceau cortico-pontin, radiations thalamiques antérieures et postérieures, capsule interne, corona radiata) (138, 140, 142, 143). Comme pour l'atrophie de la matière grise, plusieurs études ont également montré une progression de la pathologie axonale dans les mois et les années suivant le TCC (133, 136, 137, 144-149), bien que cela se produise principalement dans les deux premières années (147).

Tous ces changements cérébraux sont fortement associés à la sévérité du TCC et au pronostic fonctionnel (132, 136, 140, 141, 143, 150). Comme l'on pourrait s'y attendre, les TCC les plus sévères présentent en général des dommages plus importants, avec entre autres une différence très notable entre les TCC légers et les TCC modérés à graves. De plus, ces dommages ont été associés de manière très constante avec la cognition (132, 134, 138, 139, 142, 143, 146, 147, 149, 151-153), et certaines études ont également montré des liens avec la fatigue (154, 155), les troubles de l'humeur (156-158), et l'accumulation d'amyloïde-beta (159). Malgré tout, le lien entre les dommages anatomiques cérébraux suite au TCC et le sommeil reste inconnu.

### **1.3.4 Conséquences fonctionnelles persistantes**

La majorité de la récupération fonctionnelle à la suite d'un TCC survient dans les six premiers mois. Cependant, plusieurs séquelles neurologiques, cognitives, et sociales peuvent

persister à long terme, affectant bien souvent la qualité de vie des années plus tard (160, 161). La conséquence la plus marquante est sans conteste l'altération de l'état de conscience : une mince proportion de personnes ayant subi un TCC demeure dans un état d'éveil non-répondant ou minimalement conscient pendant des années, alors que ces états sont généralement transitoires dans la plupart des cas (162, 163). On dénote également une forte incidence d'épilepsie posttraumatique suite aux TCC modérés à graves, qui peut de façon surprenante n'apparaître que plusieurs années plus tard (164-166). On estime que ces épilepsies tardives surviennent dans 9 à 42% des cas (167).

Les déficiences sensorimotrices (p.ex. dysfonction olfactive et visuelle, agnosie, apraxie, parésie, ataxie, etc.) sont très communes, d'autant plus que les TCC modérés à graves sont rarement sans comorbidités, étant fréquemment accompagnés de fractures et de lésions diverses (168-171). Par contre, cette composante des séquelles posttraumatiques est significativement moins étudiée et les pronostics sont généralement plus positifs en comparaison des conséquences neurocognitives, ces dernières étant beaucoup plus persistantes (172). Une importante amélioration des fonctions sensorimotrices survient dans les premières semaines, lors de la réadaptation aigüe (173, 174). Toutefois, ce processus est très hétérogène, et plus d'un tiers des gens ayant subi un TCC peuvent encore démontrer des anomalies lors d'une évaluation neurologique deux ans plus tard (168, 173).

Les dysfonctions cognitives sont parmi les symptômes persistants et les plus observés suite à un TCC. Dans 25% à 70% des cas, on peut observer des déficits sévères d'attention, de mémoire et apprentissage, de vitesse de traitement de l'information, et de fonctions exécutives qui perdurent jusqu'à 10 ans plus tard (161, 175, 176), et donc probablement pour le reste de leur vie. Les TCC semblent d'ailleurs être un important facteur de risque pour le développement d'une démence, incluant les démences causées par la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (177, 178), même si ce domaine d'étude s'en trouve encore à ses débuts, avec des méthodologies parfois critiquées (179). En outre, la même chose est vraie pour d'autres troubles psychiatriques et neurologiques, avec près de la moitié des cas montrant des signes de dépression majeure, d'anxiété, ou de douleur chronique (161, 180, 181). Au total, la combinaison de toutes ces conséquences à un impact considérable sur la qualité de vie des gens ayant subi un TCC ainsi que sur leur retour à une vie productive, avec seulement 49% à 58% des cas pouvant reprendre le travail (175, 176, 182).

## **1.4 Sommeil et fatigue à la suite du TCC modéré à sévère**

### **1.4.1 Stade aigu du TCC**

C'est au stade aigu du TCC, pendant l'hospitalisation et la réadaptation, que le sommeil est le plus perturbé : plusieurs études utilisant l'actigraphie pour mesurer les cycles veille-sommeil ont observé en général un sommeil très fragmenté et de basse efficacité, en plus d'une perte du cycle régulier d'activité-repos (6-8, 183-185). Dans une première étude de notre groupe mesurant environ 10 jours d'actigraphie chez des patients hospitalisés ayant subi un TCC modéré à grave, seuls 25% des patients présentaient une bonne consolidation du cycle activité-repos dans les premières 48 h de l'enregistrement, évoluant avec le temps jusqu'à 62,5% des patients dans les dernières 48 h de l'enregistrement (7). Comme on pourrait s'y attendre, les patients les plus sévèrement atteints et avec les plus longs séjours hospitaliers étaient ceux qui démontraient la pire consolidation du cycle activité-repos et la moins bonne évolution. Dans une seconde étude de notre groupe chez cette même cohorte, mais incluant également des patients hospitalisés pour blessure orthopédique et/ou spinale, les patients ayant subi un TCC modéré à grave présentaient une consolidation du cycle activité-repos plus faible, une durée de sommeil nocturne plus courte, et un sommeil plus fragmenté (8). Dans deux autres études mesurant un minimum de sept jours d'actigraphie chez des patients en réadaptation cette fois, un sommeil de basse qualité était encore observé, caractérisé par de la fragmentation du sommeil et une efficacité du sommeil plus basse (183, 184). Ces études suggèrent que le TCC lui-même dérégule le cycle d'éveil-sommeil, et que cette altération pourrait être un marqueur de récupération. Plusieurs de ces études ont d'ailleurs observé une association entre la récupération d'un cycle veille-sommeil consolidé et certains facteurs neurologiques à court terme, notamment la récupération de la conscience, la résolution de l'amnésie post-traumatique, et les habiletés motrices durant la réadaptation (6, 7, 183, 184). L'importance de la récupération du sommeil dans la promotion de cette récupération neurologique est toutefois inconnue, et il est probable que celle-ci arrive en parallèle (6).

Malgré l'intérêt de ces études dans la compréhension du sommeil en phase aigüe, le sommeil pendant l'hospitalisation n'a pas encore été mesuré objectivement de manière exhaustive grâce à la polysomnographie, sauf par une étude préliminaire de notre groupe qui avait pour but d'en démontrer la faisabilité (186). Dans cette étude, sept patients ayant subi un TCC grave ont été comparés à six autres patients hospitalisés pour blessure orthopédique et/ou spinale utilisant une



nuit complète de polysomnographie ambulatoire. Les deux groupes démontraient une basse efficacité de sommeil, mais les patients hospitalisés avec un TCC avaient une durée de sommeil nocturne plus longue et débutaient leur période de sommeil plus tôt en soirée. Bien que le petit nombre de patients limite l'interprétabilité des résultats, tous les stades du sommeil et les événements oscillatoires ont pu être observés et identifiés. Cette étude permet donc de démontrer non seulement qu'il est possible d'évaluer des patients ayant subi un TCC avec de la polysomnographie directement dans les unités de soin hospitalier, malgré les difficultés techniques que cela entraîne, mais aussi que la polysomnographie montre le potentiel de clarifier de manière objective les altérations du sommeil dans cette population.

#### **1.4.2 Stade chronique du TCC**

Les troubles du sommeil sont parmi les symptômes les plus persistants et les plus prévalents à la suite du TCC, étant souvent sous-diagnostiqués, peu traités, et ayant des conséquences sur la récupération et le fonctionnement cognitif (16, 19, 187-193). Au stade chronique, une méta-analyse de 21 études rapporte qu'environ 50% des individus présentaient un ou plusieurs troubles du sommeil suite à un TCC, avec plus de 25% ayant un trouble diagnostiqué, une prévalence largement plus haute que dans la population générale (16). Les plaintes subjectives de sommeil non réparateur et de mauvaise qualité du sommeil sont extrêmement fréquentes suite à un TCC (187). L'insomnie, qui est caractérisée par des problèmes d'initiation du sommeil et de maintien du sommeil, est très commune. Dans une étude de 452 individus ayant subi un TCC, en grande majorité modéré à grave et en moyenne 8 ans suivant la blessure, 50% présentaient des symptômes d'insomnie, dont 29% remplissaient les critères de diagnostic pour l'insomnie clinique (194). Cette insomnie chronique n'était pas traitée dans 60% des cas. Dans une autre étude de 334 participants ayant subi un TCC modéré à grave, jusqu'à 24% remplissaient les critères diagnostics de l'insomnie 1 à 2 ans plus tard (195).

La somnolence diurne excessive, qui est caractérisée par une baisse d'énergie et de vigilance chronique, est également rapportée dans jusqu'à 57% des cas (190, 191, 196-198). Celle-ci s'accompagne souvent de besoins en sommeil augmentés, qui peuvent néanmoins être présents de manière indépendante (191, 197, 198). Une étude de 42 individus 6 mois suivant la blessure a observé grâce à de l'actigraphie que ceux-ci nécessitaient en moyenne 1-2 heures de sommeil de

plus par 24h que des contrôles sains (197). De manière constante avec un besoin en sommeil plus élevé, ils ont observé avec la polysomnographie que les sujets avec un TCC avaient un sommeil lent plus consolidé ainsi qu'une augmentation de la puissance delta par rapport aux contrôles sains. La plupart des participants avec TCC montraient aussi de la somnolence diurne excessive, lorsque mesurée objectivement grâce à la polysomnographie (test itératif de latence à l'endormissement, ou *MSLT*). Une observation intéressante est que les participants avec un TCC, par rapport aux contrôles, sous-estimaient nettement leurs symptômes lorsque mesurés avec les questionnaires validés. Cette diminution de la conscience des difficultés a été rapportée dans plusieurs études réalisées auprès d'individus ayant subi un TCC modéré à grave, ceux-ci ayant tendance à sous-estimer leurs symptômes (199, 200). Une autre étude récente chez 34 individus 1 à 4 ans suivant la blessure a également mesuré le sommeil des participants grâce à de l'actigraphie ainsi qu'avec des agendas de sommeil (198). Ces individus, qui rapportaient de la somnolence et une mauvaise qualité du sommeil, faisaient plus de siestes et accumulaient plus de temps en sommeil sur 24h que les sujets contrôles sains.

Au niveau de la macroarchitecture du sommeil en stade chronique, une méta-analyse récente incluant 14 études a rapporté que le TCC (toute sévérité confondue) est associé avec une augmentation relative du sommeil lent profond par rapport à la population générale (21). Dans cette même méta-analyse, lorsqu'on regarde spécifiquement le TCC modéré à grave, une augmentation du sommeil lent profond a été observée de façon concomitante avec une réduction du sommeil N2 et de l'efficacité du sommeil. Cependant, plusieurs caractéristiques de l'architecture du sommeil démontrent une grande hétérogénéité entre les études chez les patients ayant subi un TCC modéré à grave. Les auteurs ont émis plusieurs hypothèses par rapport à la cause de cette hétérogénéité, incluant l'âge, le genre, le niveau d'éducation, les comorbidités psychiatriques, la médication, la présence de trouble du sommeil spécifique, les facteurs cliniques liés au TCC, et la méthode de recrutement (réadaptation, dossiers médicaux, cliniques du sommeil ou communauté). Soulignant cette hétérogénéité, dans une étude incluant des patients ayant subi un TCC modéré à grave recrutés non sur la base de troubles de sommeil, aucune différence au niveau de la macroarchitecture du sommeil n'a été observée, malgré la présence de plaintes de sommeil et de fatigue (201).

Bien que de nombreuses études se soient intéressées aux plaintes et à la macroarchitecture du sommeil, presque aucune étude n'a cependant investigué les événements oscillatoires du

sommeil lent suite à un TCC modéré à grave. Les oscillations lentes n'ont encore jamais été étudiées dans cette population, et les fuseaux de sommeil n'ont fait l'objet que d'une étude très préliminaire (202). Cette étude a examiné 8 participants ayant subi un TCC pendant une sieste de 30 minutes, et a montré une diminution de l'amplitude et de la fréquence des fuseaux de sommeil à 80 jours suivant la blessure, avec une récupération à des niveaux similaires aux sujets contrôles sains à 151 jours suivant la blessure. Il est important de noter que tous ces participants avaient un pronostic et une récupération très favorable à un an suivant la blessure.

D'un autre côté, les TCC s'accompagnent aussi des troubles plus divers et des parasomnies (p.ex. mouvements de jambes périodiques, trouble comportemental en sommeil paradoxal, narcolepsie, cauchemars, bruxisme, etc.), ainsi que des troubles respiratoires en sommeil (19, 187, 193). L'apnée du sommeil, qui est de plus en plus associée au déclin cognitif et au risque de démence (203), est très prévalente suite à un TCC (16). En outre, toutes les perturbations du sommeil présentées dans cette section ont fréquemment été associées aux déficits cognitifs et aux troubles psychiatriques suivant les TCC (19, 204-207). Ceux-ci aggravent les autres séquelles communes du TCC et ont un impact négatif important sur la récupération (19).

### **1.4.3 Fatigue à la suite du TCC**

Parmi les nombreuses séquelles du TCC, la fatigue centrale est l'un des symptômes les plus prévalents et les plus persistants. Plus de 60% des individus ayant subi un TCC modéré à grave rapportent de la fatigue, et ce même plusieurs années suivant la blessure (17, 194). La fatigue centrale, par opposition à la fatigue neuromusculaire, est une perception subjective qui peut être définie comme une difficulté à initier ou à maintenir un effort volontaire, et caractérisée par un manque d'énergie et une sensation d'épuisement constante (208). D'autres la définissent également comme un débalancement dans la perception et l'intégration des coûts énergétiques et du rendement attendu pour un effort (209). Une étude de 27 individus ayant subi un TCC grave a d'ailleurs montré que ceux-ci rapportaient plus de fatigue et performaient moins bien lors d'une tâche attentionnelle que des sujets sains, ce qui était associé à l'auto-évaluation de leur effort mental fourni (210). Une autre étude chez 11 individus ayant subi un TCC modéré à grave, celle-ci utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, a observé que lors d'une tâche cognitive simple (*Symbol Digit Modalities Test* qui fait appel à l'attention, la mémoire de travail, et la vitesse

psychomotrice), ces individus avaient une activité cérébrale significativement plus élevée et constante dans plusieurs régions du cerveau (incluant certaines régions frontales et les noyaux basaux impliqués dans les modèles de fatigue) à l'inverse des sujets sains qui montraient une diminution au fil du temps, ce qui représenterait un effort mental plus élevé et une fatigue cognitive (211). Dans tous les cas, cette fatigue est très invalidante et est un facteur majeur empêchant le retour au travail ou aux études chez plus de 50% des TCC (18). Elle détériore le fonctionnement quotidien et diminue grandement la qualité de vie des patients (212). Celle-ci a été associée à des comorbidités fréquentes à la suite d'un TCC, telles que les autres troubles de sommeil et de l'éveil, la dépression, l'anxiété, et la douleur chronique (195, 213, 214).

# Chapitre 2. Objectifs et hypothèses

## 2.1 Les questions qui demeurent

Le sommeil est de plus en plus reconnu comme un facteur essentiel au bon fonctionnement et à la santé du cerveau. À l'inverse, des évidences montrent qu'un cerveau sain est essentiel pour produire un sommeil récupérateur de qualité. Le TCC modéré à grave, qui s'accompagne toujours de dommages cérébraux et de perturbations fonctionnelles importantes, pourrait venir affecter les deux côtés de cette relation. Il s'agit là du cadre global de cette thèse, soit d'un côté d'investiguer comment le TCC affecte le sommeil subséquent, et d'un autre côté d'investiguer comment le sommeil subséquent affecte la récupération cérébrale à la suite du TCC. Ce cadre global peut être concrétisé en quatre questions spécifiques à cette thèse.

La première question est de clarifier comment se caractérise le sommeil durant l'hospitalisation à la suite du TCC modéré à grave. En effet, le TCC représente une perturbation importante pour le cerveau, spécialement en phase aigüe dans les jours et les semaines qui suivent la blessure, ce qui se reflète par des changements importants au niveau du sommeil. Cela est suggéré par quelques études utilisant l'actigraphie, ainsi que par une étude préliminaire de notre laboratoire qui a démontré la faisabilité d'utiliser la polysomnographie afin de mesurer objectivement le sommeil chez des patients hospitalisés. Il reste donc un manque crucial durant l'hospitalisation de données polysomnographiques objectives et exhaustives.

La seconde question est de déterminer quelle est l'association entre le sommeil durant l'hospitalisation et la récupération cognitive à long terme à la suite du TCC modéré à grave. En effet, la majorité des patients ayant subi un TCC développeront des déficits cognitifs persistants, affectant significativement leur qualité de vie et restreignant leur retour au travail ou aux études. De nombreux efforts sont donc déployés dans la phase aigüe du TCC afin d'améliorer leur récupération cognitive à long terme. Étant donné son rôle dans la neuroplasticité et la clairance glymphatique, le sommeil durant l'hospitalisation à la suite du TCC pourrait être un facteur important pour la récupération neurologique du cerveau et ainsi influencer la récupération cognitive à long terme.

La troisième question est de déterminer comment se caractérise la microarchitecture du sommeil en phase chronique à la suite du TCC modéré à grave. En effet, les plaintes chroniques de mauvaise qualité de sommeil et d'éveil sont extrêmement fréquentes suivant un TCC, mais ces patients présentent souvent une macroarchitecture du sommeil qui ne diffère pas ou peu des

contrôles sains. Il est donc difficile d'expliquer la présence de ces plaintes par un mauvais sommeil objectif. Cependant, il est possible que la microarchitecture du sommeil soit affectée suivant un TCC, ce qui pourrait aider à expliquer ces plaintes persistantes.

La quatrième question est d'investiguer quelle est l'association entre les dommages anatomiques et la microarchitecture du sommeil en phase chronique à la suite du TCC modéré à grave. En effet, les oscillations lentes et les fuseaux de sommeil sont deux événements oscillatoires essentiels aux différents rôles du sommeil et qui dépendent tous deux de la synchronisation de réseaux complexes supportés par la majeure partie des faisceaux de matière blanche cérébraux. On peut donc s'attendre à ce que les variations de la matière blanche aient un impact considérable sur ces oscillations, et encore plus lorsque ces variations deviennent pathologiques comme à la suite du TCC modéré à grave, dont la large gamme de dommages à la matière blanche est la signature. Quelques études ont étudié la question, mais celles-ci n'ont inclus que des adultes en bonne en santé qui manquent de variabilité dans l'intégrité de leur matière blanche. La question reste donc à savoir si un cerveau peut produire des oscillations abondantes et en santé ainsi qu'un sommeil réparateur lorsqu'il a subi une détérioration de la matière blanche.

## **2.2 Objectifs spécifiques**

### **2.2.1 Objectif 1**

Notre objectif était de caractériser le sommeil des patients ayant subi un TCC modéré à grave pendant leur hospitalisation, et ce grâce à une nuit entière de polysomnographie. Cet objectif sera abordé au chapitre trois, où nous avons évalué l'hypothèse que des altérations importantes du sommeil lent seraient observées dans cette population. Pour ce faire, nous avons mesuré l'architecture du sommeil, les ondes lentes, et les fuseaux de sommeil chez un groupe de patients hospitalisés pour un TCC modéré à grave, ainsi que chez un groupe de patients contrôles hospitalisés dans des conditions similaires pour une blessure orthopédique et/ou spinale sévère.

### **2.2.2 Objectif 2**

Notre objectif était d'évaluer comment le sommeil en phase aiguë à la suite du TCC est associé aux performances cognitives en phase chronique. Cet objectif sera abordé au chapitre trois, où nous avons évalué l'hypothèse qu'un meilleur sommeil pendant l'hospitalisation serait associé à de meilleures performances cognitives à long terme, particulièrement au niveau de la mémoire et des fonctions exécutives. Pour ce faire, nous avons mesuré l'architecture du sommeil, les ondes lentes, et les fuseaux de sommeil chez un groupe de patients hospitalisés pour un TCC modéré à grave, qui ont ensuite été revus 1-4 ans plus tard pour une évaluation neuropsychologique complète.

### **2.2.3 Objectif 3**

Notre objectif était de caractériser la microarchitecture du sommeil en phase chronique des patients ayant subi un TCC modéré à grave. Cet objectif sera abordé aux chapitres quatre et cinq, où nous avons évalué l'hypothèse que la morphologie et la densité des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil seraient altérées de manière importante par rapport à des contrôles sains. Pour ce faire, nous avons mesuré la microarchitecture du sommeil grâce à une nuit complète de polysomnographie chez des patients ayant subi un TCC 1-4 ans suivant la blessure, ainsi que chez des participants contrôles sains. Nous avons également mesuré les plaintes d'éveil et de sommeil grâce à des questionnaires auto-rapportés.

### **2.2.4 Objectif 4**

Notre objectif était d'investiguer comment les événements oscillatoires du sommeil lent sont associés à la matière blanche dans un modèle de TCC modéré à grave chronique. Cet objectif sera abordé aux chapitres quatre et cinq, où nous avons évalué l'hypothèse qu'une détérioration plus importante de la matière blanche serait associée à une altération plus sévère de la densité et de la morphologie des oscillations lentes et des fuseaux de sommeil. Pour ce faire, nous avons mesuré les dommages à la matière blanche grâce à l'imagerie par résonance magnétique de diffusion et les oscillations de sommeil grâce à une nuit complète de polysomnographie chez des patients ayant subi un TCC 1-4 ans suivant la blessure, ainsi que chez des participants contrôles sains.



**Chapitre 3. Article scientifique : Sleep from acute hospitalization to chronic stage of traumatic brain injury and cognitive outcomes**

# Sleep from acute to chronic traumatic brain injury and cognitive outcomes

**Auteurs :** Erlan Sanchez<sup>1,2</sup>, Hélène Blais<sup>1</sup>, Catherine Duclos<sup>3,4</sup>, Caroline Arbour<sup>5,6</sup>, Solenne Van Der Maren<sup>1,7</sup>, Héjar El-Khatib<sup>1,7</sup>, Andrée-Ann Baril<sup>8</sup>, Francis Bernard<sup>5,9</sup>, Julie Carrier<sup>1,7</sup>, Nadia Gosselin<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Centre Int egr e Universitaire de Santé et Services Sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal, Canada

<sup>2</sup>Department of Neuroscience, Université de Montréal, Canada

<sup>3</sup>Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Canada

<sup>4</sup>School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Canada

<sup>5</sup>Centre Int egr e de Traumatologie, Centre Int egr e Universitaire de Santé et Services Sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal, Canada

<sup>6</sup>Faculty of Nursing, Université de Montréal, Canada

<sup>7</sup>Department of Psychology, Université de Montréal, Canada

<sup>8</sup>The Framingham Heart Study, Boston University School of Medicine, USA

<sup>9</sup>Department of Medicine, Université de Montréal, Canada

**Publication:** Sleep [en processus d' dition]

### 3.1 Abstract

**Study Objectives.** Traumatic brain injuries (TBI) cause persistent cerebral damage and cognitive deficits. Because sleep may be a critical factor to brain recovery, we characterized the sleep of patients with traumatic brain injury from early hospitalization to years post-injury, and explored the hypothesis that better sleep during hospitalization predicts more favorable long-term cognitive outcomes.

**Methods.** We tested patients with moderate to severe TBI in the hospitalized (n=11) and chronic (n=43) stages using full-night polysomnography, with 82% of the hospitalized group being retested years post-injury. Hospitalized patients with severe orthopedic and/or spinal cord injury (n=14) and healthy participants (n=36) were tested as controls for the hospitalized and chronic TBI groups respectively. Groups had similar age and sex and were compared for sleep characteristics, including slow waves and spindles. For patients with TBI, associations between sleep during hospitalization and long-term memory and executive function were assessed.

**Results.** Hospitalized patients with TBI or orthopedic injuries had lower sleep efficiency, higher wake after sleep onset, and lower spindle density than the chronic TBI and healthy control groups, but only hospitalized patients with brain injury had increased proportion of slow-wave sleep. During hospitalization for TBI, less fragmented sleep, more slow-wave sleep, and higher spindle density were associated to more favorable cognitive outcomes years post-injury, while injury severity markers were not associated with these outcomes.

**Conclusion.** These findings highlight the importance of sleep following TBI, as it could be a strong predictor of neurological recovery, either as a promoter or an early marker of cognitive outcomes.

## 3.2 Introduction

Moderate to severe traumatic brain injury (TBI) is the main cause of disability in young adults worldwide (3, 121), and most patients develop persistent cognitive deficits that will restrict their quality of life and return to work or school (16, 160, 161, 215). Considering that, substantial efforts are being made in the acute stage of injury to improve long-term cognitive and functional outcomes. Using actigraphy, previous studies have found that sleep is disrupted following TBI in regular care or inpatient rehabilitation units, characterized by high fragmentation, low sleep efficiency, and partial loss of regular activity-rest cycles (6-8, 183-185). Some recent studies in moderate to severe TBI patients have also shown that more consolidated sleep-wake cycles were associated with better short-term functional outcomes such as recovery of consciousness, post-traumatic amnesia resolution, and motor abilities (6, 183, 184). These findings brought a new interest for studying sleep during this period when the majority of TBI recovery occurs, and when sleep may be a critical factor in how the brain mends and therefore, have a significant impact on the long-term cognitive outcomes. Indeed, sleep is essential to brain health, being notably involved in neuroplasticity (11, 15), neurogenesis (9, 10), global cognitive functioning (31, 32), and the glymphatic clearance of neurotoxic waste (12-14). In a preliminary study, we demonstrated the feasibility of using polysomnography, the gold standard of objective measurements, to measure sleep at bedside in hospitalized TBI patients (186). This opens the possibility of directly measuring sleep architecture in the earliest phases of TBI recovery.

Here, using polysomnography in a prospective longitudinal design, we aim to detail the sleep of moderate to severe TBI patients from early hospitalization to years after the injury, and to explore the hypothesis that better sleep during hospitalization is associated to more favorable long-term cognitive outcomes.

## 3.3 Methods

### 3.3.1 Participants

*Acute TBI patients.* Eleven patients with acute moderate to severe TBI ( $28.9 \pm 13.4$  years old; 55% Male) were recruited during hospitalization at Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, a tertiary trauma center of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord*

*de l'Île-de-Montréal*, between 2010 and 2015. The extensive recruitment protocol for this patient group, including details of recruitment rate, was previously described (6, 186). All patients were between 18 and 60 years of age and required hospitalization in the ICU for their injury. Diagnosis of moderate to severe TBI, defined as an alteration in brain function, or other evidence of brain pathology, caused by an external force (119), was confirmed by a practicing TBI neurosurgeon according to standard criteria (120, 216): Glasgow Coma Scale score between 3 and 12 at hospital admission, post-traumatic amnesia longer than 24 h, and loss of consciousness longer than 30 min. In addition, all patients had abnormal cerebral scans. Exclusion criteria included prior TBI of any severity, diagnosed sleep disorders, history of neurological, psychiatric, or substance abuse disorders, pregnancy, quadriplegia, body mass index over 30 kg/m<sup>2</sup>, severe eye injuries affecting perception of light, and temporary skull bone flap removal at the time of study. After review of hospital charts according to inclusion and exclusion criteria, patient's families were contacted (n=65). Of those, after early discharges, medical complications, inability to tolerate research materials, inability to speak English or French, refusals to participate and other reasons, 11 polysomnography recordings could be performed.

***Acute orthopedic and spinal cord injury (OSCI) controls.*** Fourteen patients with acute severe OSCI (39.9 ± 17.1 years old; 79% Male) were recruited to serve as controls for the acute TBI group. They were comparable in terms of sociodemographic characteristics and were hospitalized in a similar environment. All of them sustained severe orthopedic or spinal cord traumatic injuries requiring admission to the hospital and interventions by a specialized team. The exclusion criteria used for the acute TBI group were also applied for this group. Two patients had mild TBI and one had suspected but unconfirmed mild TBI in addition to their OSCI. Other patients had no TBI.

***Chronic TBI participants.*** Forty-three participants with chronic moderate to severe TBI (31.9 ± 13.5 years old; 67% Male) were recruited from patients previously admitted to Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal between 2010 and 2016. Of those, nine were part of the acute TBI group. The other two remaining acute TBI patients could not be recruited for this phase. The extensive recruitment protocol for this cohort was previously described (198, 217, 218). All participants were between 18 and 60 years of age and had sustained a moderate to severe TBI in the past 1 to 4 years (2.00 ± 0.85 years, 1.36 ± 0.42 years for the subset of patients previously tested in the acute stage)

at the time of testing. Exclusion criteria included history of another TBI of any severity, history of diagnosed sleep disorders or use of sleep medication, history of neurological, psychiatric, or substance abuse disorders, pregnancy, quadriplegia, body mass index over 30 kg/m<sup>2</sup>, jetlag due to recent trans-meridian travel, and night-shift work leading to atypical sleep schedules.

**Healthy controls.** Thirty-six healthy participants (30.5 ± 12.7 years old; 69% Male) were recruited through local and newspaper advertisements as a control group for the chronic TBI group, with similar age and sex distribution. The exclusion criteria used for the chronic TBI group were also applied for this group.

**Inclusion in previous studies.** Seven acute TBI patients and six acute OSCI controls were included in a previous preliminary study by our group (186). Forty-two chronic TBI participants and 36 healthy controls were included in a least one previous publication by our group (198, 217-219).

**Ethical approval.** The study was approved by the Research Ethics Board of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal* (#2011-690). Written and informed consent was obtained for each participant, compliant with the Declaration of Helsinki. For participants who were transitorily inapt to consent in the acute stage, the written and informed consent was obtained from the immediate family or legal guardians.

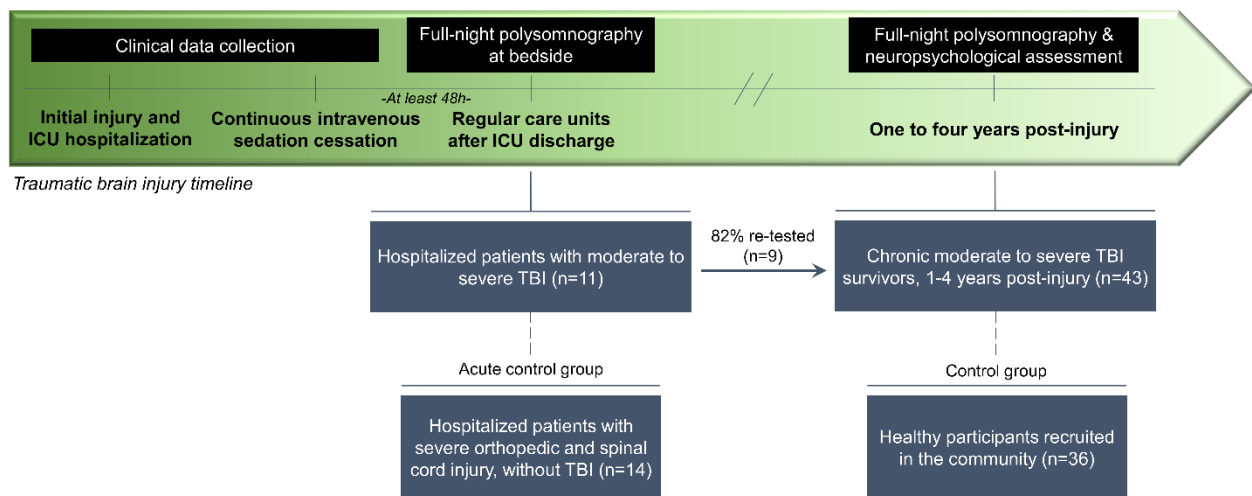
### **3.3.2 Experimental protocol overview**

A prospective longitudinal design and a double cross-sectional case-control design were used concurrently (Figure 1). We investigated TBI in both the acute and chronic stages, with most of the acute group (82%) being tested again at follow-up in the chronic stage. Acute OSCI and healthy control groups were used as controls for the acute TBI and chronic TBI groups, respectively.

Acute TBI and OSCI patients' sleep was recorded at bedside with polysomnography in regular care units after ICU discharge. All patients were extubated and free from continuous intravenous sedation and analgesia for at least 48 h, with normal intracranial pressure and no active infections. Clinical data related to the injury (e.g., mechanism of injury, Glasgow Coma Scale at hospital admission, ICU and hospital lengths of stay, duration of post-traumatic amnesia) were

collected from their hospital charts. All medication taken during testing and the day prior was documented.

Chronic TBI and healthy control participants underwent a full night of in-laboratory polysomnography and performed a neuropsychological assessment the following morning. Cognitive domains frequently affected by TBI and associated with sleep were assessed with the following tests: (1) the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) and the Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) immediate and delayed recalls to assess learning and memory; (2) the Trail-Making Test (TMT) part B-minus-A, the Tower of London total moves, total correct and total time, and the Stroop part 3-minus-1 and 4-minus-2 to assess executive functioning (inhibition, flexibility, planning). Clinical data related to the injury were retrospectively collected from their hospital charts, and participants were asked to stop medication affecting sleep one week prior to testing, when possible.



**Figure 1. Experimental protocol overview.** A prospective longitudinal design and a double cross-sectional case-control design were used concurrently. We investigated TBI in both the acute and chronic stages, with most of the acute group being tested again at follow-up. Hospitalized OSCI and healthy control groups were used as controls for the acute TBI and chronic TBI groups, respectively. Sleep in hospitalized TBI and OSCI patients was recorded at bedside in regular care units after ICU discharge with a full-night of polysomnography. Clinical data related to the injury were collected from their hospital charts. Sleep in chronic TBI and healthy control participants was recorded with a full night of in-laboratory polysomnography and a neuropsychological assessment was performed the following morning. Clinical data related to the injury were retrospectively collected from their hospital charts. TBI = traumatic brain injury, OSCI = orthopedic and spinal cord injury.

### 3.3.3 Polysomnography

***Acute recording at bedside.*** The polysomnography protocol we used with the ambulatory Siesta system (Compumedics Ltd, Charlotte, NC) for the acute TBI and OSCI patients was previously described (186). Briefly, the recordings took place in the regular neurologic or orthopedic units after ICU discharge. A montage comprising EEG (F4, C3, C4, P4) with a mastoid (M1) reference, chin electromyogram, and bilateral electrooculogram was installed at bedside by two sleep technologists in the late afternoon. EEG acquisition parameters included a 128 Hz sampling rate, a 60 Hz notch filter, and a 35 Hz low-pass filter. No schedule restrictions were placed on the patients for bedtime and waketime; the sleep period started with the first period of continuous nocturnal sleep (>10 min) after 20:00 and ended with the first awakening longer than 15 min after 06:30 in the morning. A trained research assistant stayed next to the patient's room and monitored the polysomnography signal throughout the night to notify the on-call sleep technologist in the hospital of any problems, such as the occasional need to reinstall one electrode.

***In-laboratory recording.*** The sleep schedule of chronic TBI participants and healthy controls was determined according to their usual schedule, with bedtime restricted to between 22:00 and 23:30. Their sleep schedule was assessed by continuous actigraphy and daily sleep diaries the week prior the polysomnography. The in-laboratory polysomnography montage was comprised of a full EEG array (FP1, FP2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6) with mastoid calculated reference  $(((\text{electrode-M1})-(\text{M2-M1}))/2)$ , electrocardiogram, chin and tibia electromyogram, and bilateral electrooculogram. EEG acquisition parameters included a 256 Hz sampling rate, a 0.3 Hz high-pass filter, and a 100 Hz low-pass filter. Seven chronic TBI participants were recorded with a supplementary 60 Hz notch filter. Additional measurements included blood oxygen saturation (finger pulse oximeter), airflow (pressure transducer) and thoracic and abdominal belts.

***Sleep scoring and analysis.*** Sleep stages and events were scored using the standard criteria from the American Academy of Sleep Medicine (220). Both automatic and visual detection were used to mark artefactual epochs to be excluded from all further analyses. The following macroarchitecture sleep variables were derived for the nighttime sleep recording: total sleep time, wake after sleep onset, number of awakenings, apnea-hypopnea index, sleep efficiency, and time spent in each sleep stage (in percentage of the whole nighttime sleep period). Sleep onset latency



was only measured for the in-laboratory polysomnography, as patients recorded at bedside in hospital units had no “light-off” protocol and were bedridden, which limited the estimation of sleep onset latency.

***Slow wave and spindle detection.*** Slow waves and spindles were detected automatically during the N2 and N3 stages of NREM sleep for all sleep cycles, using methods previously described (217, 218). A single central derivation (C3) was stable enough for detection in all eleven acute TBI patients and was therefore used for all further analyses on sleep oscillations for each group. For slow waves, EEG signal was band-pass filtered (0.3 – 4.0 Hz) with a linear phase finite impulse response filter (-3 dB), and previously published detection criteria were used (negative peak lower than -40  $\mu\text{V}$ , peak-to-peak amplitude higher than 75  $\mu\text{V}$ , negative phase duration between 125 and 1500 ms, and positive phase duration lower than 1000 ms) (221). We measured their density (events per minute) and the following morphological characteristics: peak-to-peak amplitude ( $\mu\text{V}$ ), slope ( $\mu\text{V}/\text{s}$ ), frequency (Hz), and positive and negative phase durations (s). For spindles, EEG signal was band pass filtered (11.0 - 14.9 Hz) using a linear phase finite impulse response filter (-3 dB), and the root-mean-square amplitude of the filtered signal was then calculated over 0.25-s epochs. The threshold for spindle detection was set at the 95<sup>th</sup> percentile and at a minimum duration of 0.5 s. We measured their density (events per minute) and the following morphological characteristics: peak-to-peak amplitude ( $\mu\text{V}$ ), frequency (Hz), and duration (s).

### **3.3.4 Statistical analyses**

Group difference in demographic and clinical characteristics were assessed with one-way ANOVAs or chi-squared tests when applicable, followed by Tukey post-hoc analyses. Group differences in sleep architecture, slow wave, and spindle characteristics were assessed with one-way ANOVAs, followed by Tukey post-hoc analyses. The chronic TBI group included a fraction (9/43) of participants who were previously tested as acute TBI patients. To account for this intra-individual variance, additional sensitivity analyses were performed while excluding those participants from the chronic TBI group.

Associations with cognitive outcomes were explored in the subset of TBI patients who were tested with polysomnography at both the acute and chronic stages. Two separate principal component analyses with varimax rotation were first computed to create outcome composite scores

representing the two cognitive domains of interest (learning and memory; executive functioning), with a-priori selected cognitive test variables for each score. The cut-off for variable inclusion in the components was set at a loading coefficient (LC) >0.3. The learning and memory composite score included the following tests: HVL T immediate recall (LC = 0.58), HVL T delayed recalls (LC = 0.84), BVMT immediate recall (LC = 0.95), and BVMT delayed recalls (LC = 0.89). The executive functioning score included the following tests: TMT part B-minus-A (LC = 0.86), Tower of London total moves (LC = 0.97), total correct (LC = 0.93), total time (LC = 0.51), and Stroop part 3-minus-1 (LC < 0.3) and 4-minus-2 (LC < 0.3). The Stroop part 3-minus-1 and 4-minus-2 were therefore not included in this component as their loading coefficient was under the predetermined cut-off. All components were expressed as higher scores representing better cognition.

Pearson correlations were then performed for significant sleep architecture and sleep oscillation characteristics in the acute stage with cognitive composite scores in the chronic stage. Sensitivity analyses to account for variables that could affect these associations included Pearson correlations of cognitive outcome variables with age, injury-related variables, and hospital-related variables, as well as Pearson correlations of acute sleep variables with hospital-related variables. As a post-hoc analysis because sleep spindles are known to be trait-like, we investigated whether any significant association with cognition involving them would also be present in the chronic stage in addition to the acute stage. All statistical analyses were performed with SPSS Statistics 25 (IBM Corp., 2019), with statistical significance set at  $p < 0.05$ . Effect sizes were interpreted according to established criteria (222, 223).

## **3.4 Results**

### **3.4.1 Participant characteristics**

Demographic and clinical data for the four groups are described in Table 1. All groups were comparable for age and sex. Acute and chronic TBI groups had similar injury severity markers, namely the Glasgow Coma Scale score at first hospital admission and duration of post-traumatic amnesia. Acute and chronic TBI groups had longer ICU stays than the acute OSCI group, but similar total hospital length of stay. Time since injury at moment of testing was also similar

between the acute TBI and OSCI groups. Medication intake was prevalent among the acute hospitalized groups; briefly, a bigger proportion of acute OSCI patients took pain medication such as opioids, while a bigger proportion of acute TBI patients took psychoactive medication such as psychostimulants, anticonvulsants, or antipsychotics.

**Table 1. Demographic and clinical characteristics**

	Acute TBI [1] (n = 11)	Acute OSCI [2] (n = 14)	Chronic TBI [3] (n = 43)	Healthy Controls [4] (n = 36)	One-way ANOVA / Chi-square	Tukey post-hoc
Age, years	28.9 (13.4)	39.9 (17.1)	31.9 (13.5)	30.5 (12.7)	p=0.138	-
Sex, m:f	6:5	11:3	29:14	25:11	p=0.642	-
GCS at hospital admission	6.3 (3.0)	-	8.4 (3.3)	-	p=0.062	-
Duration of post-traumatic amnesia, days	14.1 (18.0)	-	14.8 (15.4)	-	p=0.896	-
ICU length of stay, days	13.9 (11.1)	3.5 (4.7)	11.3 (9.9)	-	<b>p=0.002</b>	<b>2 &lt; 1,3</b>
Hospital length of stay, days	31.7 (20.1)	28.4 (11.6)	30.7 (17.6)	-	p=0.866	-
Time since injury at moment of testing, days	22.0 (14.8)	17.4 (7.3)	730.6 (308.5)	-	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>1,2 &lt; 3</b>
<i>Medication intake</i>						
Opioids, n (%)	4 (36.4)	12 (85.7)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Acetaminophen, n (%)	6 (54.5)	13 (92.9)	1 (2.3)	NA		
Other analgesics and muscle relaxants, n (%)	0 (0.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	NA		
Anti-inflammatories, n (%)	0 (0.0)	2 (14.3)	3 (7.0)	NA		
Psychostimulants, n (%)	4 (36.4)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)		
Antidepressants, n (%)	1 (9.1)	0 (0.0)	6 (14.0)	0 (0.0)		
Anxiolytics, n (%)	1 (9.1)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Anticonvulsants, n (%)	3 (27.3)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)		
Antipsychotics, n (%)	3 (27.3)	1 (7.1)	1 (2.3)	0 (0.0)		

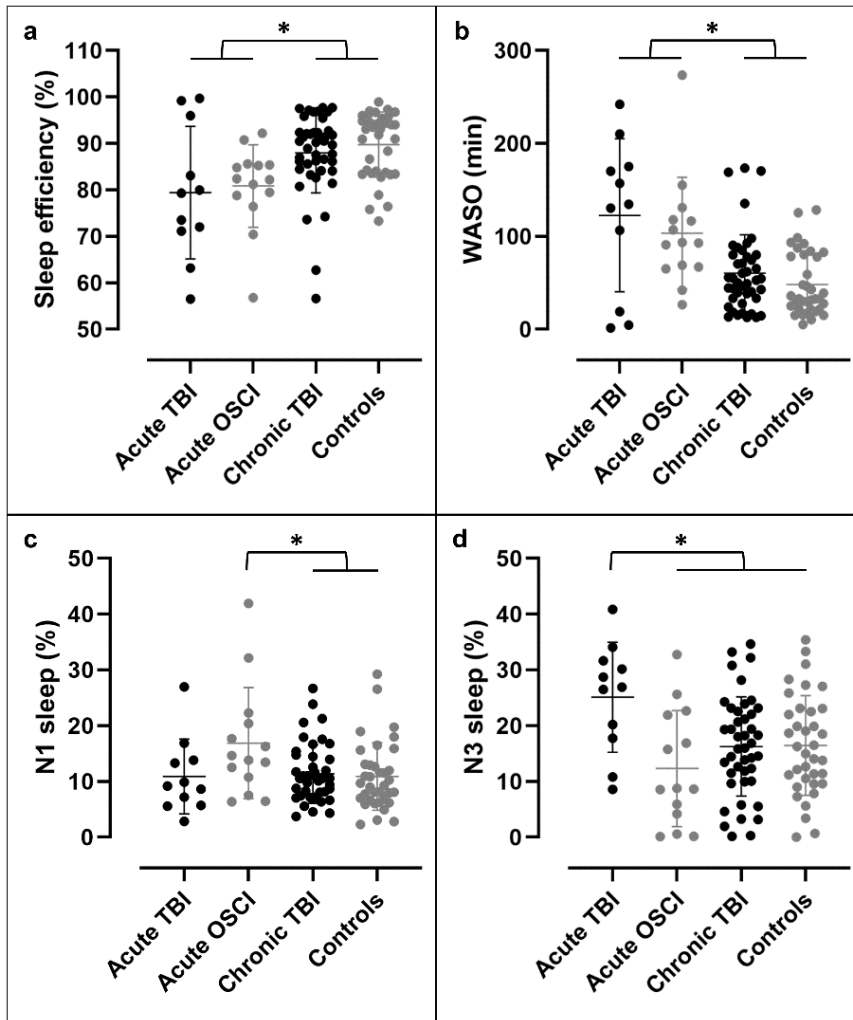
Medication intake for all groups is defined as any intake at any point during testing or the day prior. Data are presented as mean (standard deviation) unless specified otherwise. GCS = Glasgow Coma Scale, ICU = intensive care unit, TBI = traumatic brain injury, OSCI = orthopedic and spinal cord injury, NA = not available.

### 3.4.2 Sleep architecture

All four groups were compared with one-way ANOVAs for sleep architecture characteristics measured from a full night of polysomnography (Table 2). While we found no difference in total sleep time, number of awakenings, and apnea-hypopnea index, there were group effects in sleep efficiency ( $F(3, 100) = 6.2, p = 0.001$ ) and duration of wake after sleep onset ( $F(3, 100) = 9.8, p = 0.00001$ ). Post-hoc analyses revealed that the acute TBI group had lower sleep efficiency and higher wake after sleep onset than the chronic TBI ( $p = 0.035, d = 0.85; p = 0.002, d = 1.15$ , respectively) and healthy control ( $p = 0.008, d = 1.11; p = 0.0002, d = 1.46$ , respectively) groups, with large to very large effect sizes (Figure 2 A-B). The acute OSCI group also had lower

sleep efficiency and higher wake after sleep onset than the chronic TBI ( $p = 0.040$ ,  $d = 0.84$ ;  $p = 0.011$ ,  $d = 0.98$ , respectively) and healthy control ( $p = 0.007$ ,  $d = 1.21$ ;  $p = 0.0009$ ,  $d = 1.37$ , respectively) groups, with similar effect sizes. Concerning the percentage of time spent in each sleep stage, we found no group difference in stage N2 or REM sleep. On the other hand, stage N1 ( $F(3, 100) = 2.8$ ,  $p = 0.042$ ) and N3 ( $F(3, 100) = 4.0$ ,  $p = 0.010$ ) sleep were different between groups. Post-hoc analyses revealed that only the acute OSCI group had more N1 sleep than the chronic TBI ( $p = 0.053$ ,  $d = 0.75$ ) and healthy control ( $p = 0.035$ ,  $d = 0.75$ ) groups, with medium effect sizes, while only the acute TBI group had more N3 sleep than all other groups (vs acute OSCI,  $p = 0.005$ ,  $d = 1.25$ ; vs chronic TBI,  $p = 0.025$ ,  $d = 1.01$ ; vs healthy controls,  $p = 0.033$ ,  $d = 0.99$ ), with large to very large effect sizes (Figure 2 C-D). Taken together, although both the acute OSCI and TBI groups had more fragmented sleep, the OSCI group had lighter sleep while the TBI group had deeper sleep. Of note, the chronic TBI group was no different from the healthy control group.

As sensitivity analyses to account for nine patients from the acute TBI group who were also tested at follow-up in the chronic TBI group, we performed these analyses again while excluding those participants from the chronic TBI group. The same differences were found in sleep efficiency ( $F(3, 91) = 5.6$ ,  $p = 0.001$ ), wake after sleep onset ( $F(3, 91) = 9.1$ ,  $p = 0.00003$ ), percentage of time in stage N1 sleep ( $F(3, 91) = 3.0$ ,  $p = 0.036$ ) and percentage of time in stage N3 sleep ( $F(3, 91) = 4.0$ ,  $p = 0.010$ ). Minor differences in post-hoc analyses only included the chronic TBI group no longer being significantly different in sleep efficiency from the acute TBI group ( $p = 0.07$ ), in sleep efficiency from the acute OSCI group ( $p = 0.13$ ), and in stage N1 sleep from the acute OSCI group ( $p = 0.06$ ).



**Figure 2. Significant sleep differences in hospitalized and chronic TBI compared to hospitalized and healthy controls.** Sleep data were acquired from a full-night of bedside (hospitalized acute TBI and OSCI) or in-laboratory (chronic TBI and healthy controls) polysomnography. Hospitalized TBI and OSCI had more fragmented sleep than chronic TBI and healthy controls, with (a) lower sleep efficiency and (b) higher wake after sleep onset. (c) Hospitalized OSCI had more stage N1 light sleep than chronic TBI and healthy controls. (d) Hospitalized TBI had more stage N3 deep sleep than all other groups. Significant differences at  $p < 0.05$  are shown with a star (\*). WASO = wake after sleep onset, TBI = traumatic brain injury, OSCI = orthopedic and spinal cord injury.

**Table 2. Differences in sleep architecture**

	Acute TBI [1]	Acute OSCI [2]	Chronic TBI [3]	Healthy Controls [4]	One-way ANOVA	Tukey Post-Hoc
Total sleep time, min	458.5 (75.9)	434.3 (69.3)	452.5 (68.3)	429.5 (59.0)	p=0.367	-
WASO, min	121.6 (86.7)	105.5 (58.4)	60.4 (41.3)	48.1 (33.7)	<b>p=0.00001</b>	<b>1,2 &gt; 3,4</b>
Number of awakenings	35.2 (29.9)	39.4 (20.7)	33.0 (12.3)	28.3 (13.0)	p=0.150	-
AHI, events/hour	NA	NA	3.5 (5.5)	2.0 (2.4)	p=0.141	-
Sleep efficiency, %	79.4 (15.0)	80.8 (8.5)	88.0 (8.6)	89.8 (7.0)	<b>p=0.001</b>	<b>1,2 &lt; 3,4</b>
Stage N1 sleep, %	11.0 (7.1)	16.4 (9.8)	11.4 (5.3)	10.9 (6.1)	<b>p=0.042</b>	<b>2 &gt; 3,4</b>
Stage N2 sleep, %	47.4 (8.2)	54.3 (10.2)	54.0 (7.9)	54.1 (7.0)	p=0.105	-
Stage N3 sleep, %	25.6 (10.3)	12.8 (10.2)	16.3 (8.9)	16.5 (8.9)	<b>p=0.010</b>	<b>1 &gt; 2,3,4</b>
REM sleep, %	15.9 (4.7)	16.4 (5.6)	18.3 (5.4)	18.5 (5.5)	p=0.371	-

Data are presented as mean (standard deviation). WASO = wake after sleep onset, AHI = apnea-hypopnea index, REM = rapid eye-movement, TBI = traumatic brain injury, OSCI = orthopedic and spinal cord injury, NA = not available.

### 3.4.3 Slow waves and spindles

All four groups were compared with one-way ANOVAs for slow wave and spindle characteristics. For slow waves, differences were only found for the negative phase duration ( $F(3, 98) = 3.8, p = 0.012$ ), with post-hoc analyses showing longer duration in the acute TBI group compared to the healthy control group ( $p = 0.017, d = 1.10$ ), with large effect sizes. For spindles, differences were found in density ( $F(3, 98) = 8.5, p = 0.00005$ ), with post-hoc analyses showing that the acute TBI group had lower spindle density than the chronic TBI ( $p = 0.0002, d = 1.46$ ) and healthy control ( $p = 0.0008, d = 1.49$ ) groups, with very large effect sizes. The acute OSCI group also had lower spindles density than the chronic TBI ( $p = 0.020, d = 0.85$ ) and healthy control ( $p = 0.048, d = 0.89$ ) groups, with large effect sizes. Differences were also found in spindle amplitude ( $F(3, 98) = 3.8, p = 0.012$ ), with post-hoc analyses showing lower amplitude in the acute OSCI group compared to the chronic TBI ( $p = 0.020, d = 0.91$ ) and healthy control groups ( $p = 0.049, d = 0.91$ ), with large effect sizes. No other differences were found.

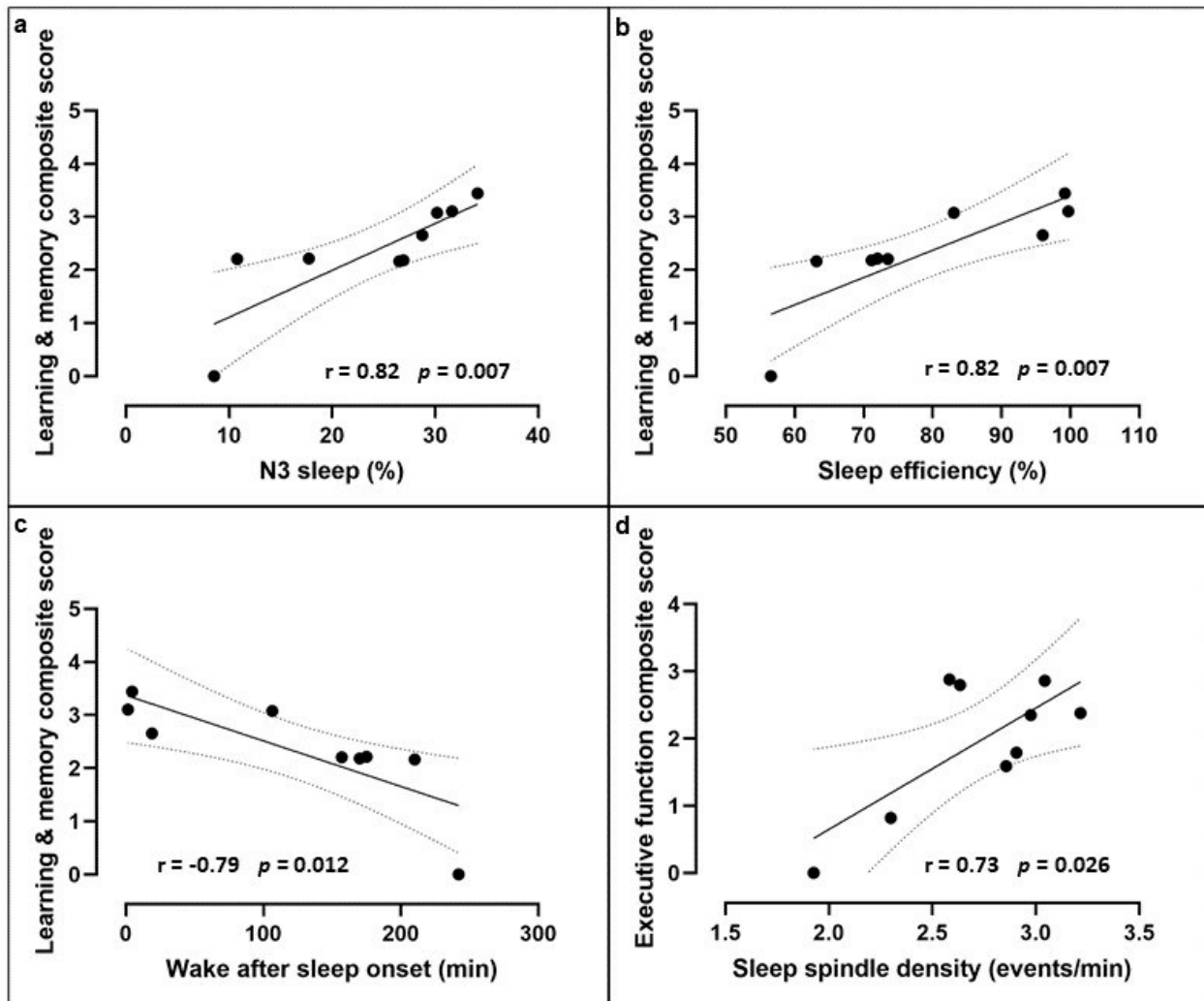
As sensitivity analyses to account for nine patients from the acute TBI group who were also tested at follow-up in the chronic TBI group, we performed these analyses again while excluding those participants from the chronic TBI group. The same differences were found in slow wave negative phase duration ( $F(3, 89) = 4.1, p = 0.009$ ), spindle density ( $F(3, 89) = 8.1, p = 0.00008$ )

and spindle amplitude ( $F(3, 89) = 3.4, p = 0.020$ ). Minor differences in post-hoc analyses only included the healthy control group no longer being significantly different from the acute OSCI group in spindle density ( $p = 0.06$ ) and spindle amplitude ( $p = 0.06$ ).

### **3.4.4 Association between sleep during hospitalization and cognitive outcomes in patients with TBI**

In the subset of TBI patients who were tested at both the hospitalized and follow-up stages, we explored the association between their acute sleep architecture and oscillations and their long-term cognitive outcomes, represented by the two cognitive composite scores created by principal component analyses. The learning and memory composite score was associated with percentage of time spent in N3 sleep ( $r = 0.82, p = 0.007$ ), sleep efficiency ( $r = 0.82, p = 0.007$ ), and wake after sleep onset ( $r = -0.79, p = 0.012$ ). Indeed, higher percentage of time spent in N3 sleep, higher sleep efficiency, and shorter wake after sleep onset during hospitalization correlated with better learning and memory at follow-up (Figure 3 A-C). Conversely, the executive functioning composite score was only associated with acute spindle density ( $r = 0.73, p = 0.026$ ). More precisely, higher spindle density during hospitalization correlated with better executive functions at follow-up (Figure 3 D). This association was not observed with spindle density measured in the chronic stage.

As sensitivity analyses to control for other variables that could affect the long-term cognitive functioning of TBI patients, we investigated if the cognitive composite scores were associated with age, injury severity (as measured by the Glasgow Coma Scale score at hospital admission and the duration of post-traumatic amnesia), ICU and total hospital length of stays, time since injury at moment of testing, and time since stopping continuous intravenous sedation at moment of testing. No significant associations were found. In addition, to control for the hospital-related variables that could affect our sleep measurements, we also investigated if the sleep of hospitalized TBI patients was associated with ICU and total hospital length of stays, time since injury at moment of testing, and time since stopping continuous intravenous sedation at moment of testing. No significant associations were found.



**Figure 3. Effect of sleep during TBI hospitalization on cognitive outcomes.** Better cognitive outcomes one to four years following the initial injury were associated with better sleep during hospitalization in the subset of patients that were tested at both stages. Better learning and memory outcomes (composite score including the HVLT and BVMT immediate and delayed recalls) were associated with **(a)** more stage N3 deep sleep, **(b)** higher sleep efficiency, and **(c)** lower wake after sleep onset during hospitalization. **(d)** Better executive functioning outcomes (composite score including the TMT part B-minus-A and the Tower of London total moves, total correct, and total time) were associated with higher sleep spindle density during hospitalization. Composite scores were originally centered on zero and were translated upwards along the y axis to represent them without crossing the x axis. Dotted lines represent the 95% confidence interval. TBI = traumatic brain injury, HVLT = Hopkins Verbal Learning Test, BVMT = Brief Visuospatial Memory Test, TMT = Trail-Making Test.



### 3.5 Discussion

We used a prospective longitudinal design and polysomnography to characterize the sleep of patients with moderate to severe TBI during early hospitalization and years after the injury. We found that patients hospitalized for severe traumatic injuries (TBI or OSCI) had a highly fragmented sleep, which was surprisingly accompanied by a high proportion of slow-wave sleep in TBI patients only. Furthermore, we confirmed our hypothesis that better sleep during hospitalization in the acute stage of the injury is associated with better long-term cognitive outcomes in TBI patients. Indeed, better learning, memory and executive functions one to four years after injury were strongly associated with less fragmented and deeper sleep, but not with age or injury severity markers. These results highlight the importance of sleep in the acute stage of TBI, as it could be a strong predictor of neurological recovery, either as a promoter or as an early marker of cognitive outcomes. These results build on previous actigraphy studies which showed that the recovery of a consolidated sleep-wake cycle during the acute stage was associated with short-term outcomes, namely consciousness levels (6), post-traumatic amnesia resolution (184), and motor abilities (183). Taken together, these results may suggest that better sleep during hospitalization predicts short and long-term cognitive outcomes after TBI. They also call for further research on the early management of sleep disturbances as sleep could possibly promote optimal recovery after severe brain damage.

With no surprise, sleep in regular hospital units after ICU discharge was different from what is seen in laboratory conditions for healthy individuals. Both acute TBI and OSCI groups had less efficient and more fragmented sleep, probably due, in part, to the hospital environment (e.g., noise, light, nursing interventions) and pain, two factors known to disrupt sleep (224-226). However, while this was accompanied by lighter sleep in OSCI patients without moderate to severe TBI, TBI patients had a deeper sleep characterized by more slow-wave sleep. Slow-wave sleep is heavily involved in neuroplasticity, neurogenesis, and glymphatic clearance of metabolites (9-15, 95). In recent years, the study of glymphatic clearance during sleep has especially been a rapidly expanding field, as it is now becoming clear that slow-wave sleep drives this important process (12-14). Given that these three processes underlying nervous system mending and upkeep should be massively solicited when the brain sustained important damage, they may explain the sleep patterns we observed in acute TBI patients. Results from the present study could point to the brain injury itself as an important factor in the brain's heightened need for deeper sleep during critical

care, which probably reflects the ongoing cerebral recuperation and reorganisation following the especially severe TBI we studied. Previous studies in animal models support this hypothesis as they have observed increased sleep need shortly following a single fluid percussion or closed head TBI (227, 228). We could hypothesize that the elevated sleep need in our patients could also be due to previous sleep deprivation incurred during ICU stay or by prolonged periods of continuous sedation which may not fully replace sleep. However, neither ICU length of stay nor time since stopping continuous sedation was associated with sleep characteristics. In addition, studies in rats have advanced that prolonged sedation and anesthesia does not result in sleep deprivation (229, 230). In terms of sleep oscillations, acute TBI patients had a decreased spindle density. Spindles are less prevalent towards the beginning of the night when sleep pressure is high and deeper sleep prevails (71, 75). Although still involved in neuroplasticity, their reduction could be a result of the non-significant but present decrease in N2 sleep, which may be a trade-off incurred by the concomitant shift towards deeper sleep.

It is important to consider that sleep may be a marker of neurological recovery rather than a promoter, or may potentially be both a marker and a promoter. Our experimental design does not allow us to conclude whether cognitive outcomes are influenced directly by sleep or if both result from a common factor such as global neurological recovery. On one hand, a recent study advanced that the return of a consolidated sleep-wake cycle occurred in parallel with the return of consciousness, and not as a cause (6). On the other hand, the previously discussed mechanisms could explain sleep's role in promoting recovery. Long-term cognitive outcomes in our relatively small sample were associated with sleep but not with injury-related markers, and other studies have shown that sleep disorders exacerbate TBI cognitive impairment and other symptoms (19, 231). We surmise that both sides may be intertwined in a feedback loop, as the brain needs healthy sleep the same way sleep needs a healthy brain.

### **3.5.1 Limitations**

Almost all acute hospitalized patients were being administered one or more types of medication, with some of them known to influence sleep. The OSCI group was administered more analgesics and muscle relaxants than the TBI group, including opioids that are known to increase N2 sleep at the expense of N3 sleep (232, 233). This is likely due to the severity of their orthopedic

injury and/or to their greater awareness and ability to communicate their pain, even though most moderate to severe TBI patients also had significant orthopedic injuries. As such, resulting pain levels must have fluctuated and differed between groups and may have differently affected sleep. Conversely, a bigger proportion of the TBI group than the OSCI group was administered various psychoactive medication with very diverse effects on sleep (233). Altogether, the mesh of fluctuating pain and medication makes it difficult to specifically characterize their effect on sleep in our limited samples, and even harder to compare with others as most TBI studies are comprised of very diverse samples and medication intake may not have been reported in detail. Other factors that may have affected our results include repeated nursing interventions and other hospital disruptions, which are partly accounted for in the experimental design by using a control group hospitalized in a similar environment. Overall, this highlights the importance of carefully detailing clinical factors when investigating this patient population.

It also has to be noted that the relatively small sample size of the hospitalized TBI group could be a limiting factor in the interpretation of the results, although we found very large effects due to the severe nature of the injury and its heavy neurological impact. In addition, it is expected that sleeping in the hospital environment could result in high inter-night variability, and therefore, a single night of polysomnography recording could limit the representativity of the whole hospital admission.

### **3.5.2 Clinical impact**

Seeing as the hospital environment is typically not well suited for good sleep (224, 225), and that most sleep disorders following TBI stay undiagnosed and untreated for years (19), these findings and the recent literature suggest that the enactment of strategies to target sleep early on could possibly improve short- and long-term functional recovery, quality of life and return to work. In acute care units, the implementation of hospital protocols and pharmacological treatments that account for sleep may be necessary to allow for optimal recovery of TBI patients (225, 234). In rehabilitation units and in the long term, non-pharmacological interventions such as cognitive behavioral therapy and sleep hygiene practices have proven effective in improving sleep for individuals with TBI (231, 235). Melatonin, melatonin agonists, and luminotherapy have also succeeded in improving sleep, fatigue, and cognitive functioning following TBI (236-239). Novel

strategies such as sleep enhancement may also prove useful. In animal models, sleep modulation to enhance slow-wave activity acutely after TBI markedly reduced axonal damage and cognitive decline two weeks later (35). In healthy humans, acoustic and transcranial stimulation to enhance slow oscillations during sleep were successful in potentiating memory in the short term (29, 240), although longer-term studies are necessary to evaluate their therapeutic effectiveness. Altogether, sleep appears to be an important modifiable factor to target early on and throughout recovery. In addition, sleep could prove to be a strong marker of neurological recovery, and thus its monitoring during hospitalization following a TBI could allow targeting individuals that could benefit from other interventions to promote recovery.

**Chapitre 4. Article scientifique : Sleep spindles are resilient to extensive white matter deterioration**

# Sleep Spindles Are Resilient To Extensive White Matter Deterioration

**Auteurs :** Erlan Sanchez<sup>1,2</sup>, Caroline Arbour<sup>1,3</sup>, Héjar El-Khatib<sup>1,4</sup>, Karine Marcotte<sup>1,5</sup>, Hélène Blais<sup>1</sup>, Andrée-Ann Baril<sup>6</sup>, Christophe Bedetti<sup>4</sup>, Maxime Descoteaux<sup>7</sup>, Jean-Marc Lina<sup>1,8</sup>, Danielle Gilbert<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,4</sup>, Nadia Gosselin<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Research center of the Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada.

<sup>2</sup>Department of Neuroscience, Université de Montréal, Montreal, Canada.

<sup>3</sup>Faculty of Nursing, Université de Montréal, Montreal, Canada

<sup>4</sup>Department de Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada.

<sup>5</sup>School of Speech Language Pathology and Audiology, Université de Montréal, Montreal, Canada

<sup>6</sup>The Framingham Heart Study, Boston University School of Medicine, Boston, USA

<sup>7</sup>Computer Science Department, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

<sup>8</sup>Department of electrical engineering, École de Technologie Supérieure, Montreal, Canada

**Publication:** Brain Commun. 2020 Jun 13;2(2):fcaa071. doi: 10.1093/braincomms/fcaa071.

## 4.1 Abstract

Sleep spindles are an essential part of non-rapid eye movement sleep, notably involved in sleep consolidation, cognition, learning, and memory. These oscillatory waves depend on an interaction loop between the thalamus and the cortex, which relies on a structural backbone of thalamo-cortical white matter tracts. It is still largely unknown if the brain can properly produce sleep spindles when it underwent extensive white matter deterioration in these tracts, and we hypothesized that it would affect sleep spindle generation and morphology. We tested this hypothesis with chronic moderate to severe traumatic brain injury ( $n = 23$ ;  $30.5 \pm 11.1$  years old; 17m/ 6f), a unique human model of extensive white matter deterioration, and a healthy control group ( $n = 27$ ;  $30.3 \pm 13.4$  years old; 21m/ 6f). Sleep spindles were analyzed on a full-night of polysomnography over the frontal, central, and parietal brain regions, and we measured their density, morphology, and sigma-band power. White matter deterioration was quantified using diffusion-weighted MRI, with which we performed both whole-brain voxel-wise analysis (Tract-Based Spatial Statistics) and probabilistic tractography (with High Angular Resolution Diffusion Imaging) to target the thalamocortical tracts. Group differences were assessed for all variables and correlations were performed separately in each group, corrected for age and multiple comparisons. Surprisingly, although extensive white matter damage across the brain including all thalamo-cortical tracts was evident in the brain-injured group, sleep spindles remained completely undisrupted when compared to a healthy control group. In addition, almost all sleep spindle characteristics were not associated with the degree of white matter deterioration in the brain-injured group, except that more white matter deterioration correlated with lower spindle frequency over the frontal regions. This study highlights the resilience of sleep spindles to the deterioration of all white matter tracts critical to their existence, as they conserve normal density during NREM sleep with mostly unaltered morphology. We show that even with such a severe traumatic event, the brain has the ability to adapt or to withstand alterations in order to conserve normal sleep spindles.

## 4.2 Introduction

Sleep spindles are oscillatory events that occur during non-rapid eye movement (NREM) sleep and consist in rapid bursts of 11-16 Hz detectable on the electroencephalogram (EEG). They are involved in learning and memory (28, 31, 32), global cognitive aptitude (31, 32, 52), and in preventing sleep-interrupting arousals (53, 241). Since their discovery, numerous efforts have been deployed to identify factors determining sleep spindle characteristics. Understanding how spindles are impacted by normal or pathological brain physiology could improve our knowledge about inter-individual differences in the ability to learn and memorize.

Recent studies have pointed to white matter inter-individual variations to explain sleep spindle characteristics, the rationale being that they depend on the complex interaction between the thalamus and the cortex, in which cortico-thalamic neurons, thalamo-cortical neurons, and reticular neurons of the thalamus tightly interact (56). Variations in the structural backbone of this thalamo-cortical loop could impact spindle generation, amplitude, as well as oscillation frequency, and therefore their role in cognitive functioning. A first study found that higher axial diffusivity in the corpus callosum, temporal fascicles, and tracts surrounding the thalamus, interpreted in this case as a marker of better white matter integrity, was associated with higher spindle density and sigma-band power in young healthy adults (114). Two other studies investigated how white matter moderates the relationship between spindles and motor memory consolidation, and found that its integrity strengthens this association (116, 117). Finally, one recent study found that markers of better thalamo-frontal white matter integrity predict higher spindle amplitude and sigma-band power in young individuals only, and not in older adults (115). However, as these studies only included healthy young or old adults, the range of white matter integrity examined mainly consisted in the small non-pathological inter-individual variations expected in normal development. Having greater variability in white matter would more clearly identify its impact on spindle characteristics.

Widespread and significant white matter damage is the signature of chronic moderate to severe traumatic brain injury (TBI) (5). Cognitive and functional outcomes are extremely variable after moderate to severe TBI, and this variability is also found in the extent of white matter damage (138-140, 149, 217). Importantly, thalamo-cortical tracts are especially vulnerable to TBI due to the head rotational acceleration during the initial injury, resulting in shear and tensile damage leading to delayed secondary disconnection (5, 124, 125). Regarding sleep spindles in adults with



moderate to severe TBI, only one preliminary study has examined eight TBI participants with good outcomes during a 30-min nap at 151 days post-injury and no difference in spindle morphology was found when compared with healthy controls, although decreases in amplitude and frequency were observed at 80 days post-injury (202). Therefore, it is still mostly unknown whether the brain can properly produce sleep spindles when it underwent extensive white matter deterioration in white matter tracts critical to their generation. Thus, the aim of this study was to characterize the association between sleep spindles and thalamocortical white matter damage using a moderate to severe TBI model.

We tested our participants with diffusion-weighted brain MRI sequences, using probabilistic tractography to reconstruct thalamocortical tracts in addition to a whole brain voxel-wise approach. We inferred white matter integrity by measuring water diffusion properties in the white matter tracts. Participants with chronic TBI are expected to present a large range of white matter deterioration (109, 138-140, 149, 217). All participants then underwent a full night of polysomnography, in which we measured spindle density, amplitude, duration, and oscillation frequency, as well as sigma-band power. Considering previous findings in healthy populations where the integrity of thalamo-cortical tracts was associated with spindle density and amplitude (114-117), we hypothesized that more white matter damage, globally and in the thalamo-cortical tracts, would affect spindles, resulting in lower density, lower sigma-band power and spindles of lower amplitude. Due to the effect of white matter damage on axonal conduction speed (242-244), we also hypothesized that white matter deterioration would result in slower spindle oscillation frequency, which represents the speed at which the impulses complete the loop between the thalamus to the cortex.

## **4.3 Methods**

### **4.3.1 Participants**

Twenty-three participants aged between 18 and 56 years old (mean:  $30.5 \pm 11.1$  years old; 17m/ 6f) and diagnosed with first-time moderate to severe TBI were recruited for this study. They were all treated at a tertiary trauma center (*Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*) in the acute phase of their injury. Injury-related data were collected from their hospital charts. At the time of testing,

participants were in the chronic phase of their injury, at least 11 months and up to 39 months following the trauma. TBI is defined as an alteration in brain function, or other evidence of brain pathology, caused by an external force (119). Diagnosis of moderate or severe TBI was given by a neurosurgeon expert in TBI according to standard criteria (120), including a Glasgow Coma Scale (GCS) score between 3 and 12 and a post-traumatic amnesia (PTA) of at least 24h (216). Twenty-seven healthy controls were also included in this study and were of similar age and sex than TBI participants. Relevant data on demographic and clinical characteristics has been more thoroughly detailed in our previous work (217). For all participants, exclusion criteria were: (a) history of multiple TBI (for patients) or previous TBI (for healthy controls), (b) quadriplegia, (c) regular intake of sleep medication, (d) history of psychiatric, neurologic, or substance use disorders, (e) obesity (body-mass index  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), (f) recent trans-meridian trip or night shift work, and (g) MRI contraindications, often in the form of metallic implants left by surgeries. The study was approved by the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal* Research Ethics Board and written consent was obtained from each participant, compliant with the Declaration of Helsinki. These participants' polysomnography and MRI data have been included in our previous work (217).

### **4.3.2 Polysomnography recording**

Bedtime and wake time for the in-laboratory recording were chosen in accordance with the participant's normal sleep schedule, determined by a week of sleep diaries and activity monitoring using an actimetric device (Actiwatch-L or Actiwatch-Spectrum, Philips Healthcare, Andover, MA) during the week preceding the visit at the laboratory. The full night of polysomnography recording included EEG, electrooculogram, chin and tibia electromyograms, and electrocardiogram. The following EEG derivations were acquired: FP1, FP2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6. The acquired signals were digitalized with a commercial acquisition software (Harmonie Stellate Systems, Montreal, Canada). The standard criteria from the American Academy of Sleep Medicine manual were used for scoring sleep stages and events (36, 220). Artefacts were marked by both automatic and visual detection, and the artefacted epochs were excluded from further analysis.

### 4.3.3 Spindle detection and sigma spectral analysis

We detected spindles occurring during the N2 and N3 stages of NREM sleep for all sleep cycles by using an automatic algorithm (245) on artefact-free epochs. Detection was performed on selected frontal, central, and parietal electrodes (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz) for the entire night. The raw EEG signal was first band pass filtered (11 to 14.9 Hz) using a linear phase finite impulse response filter (-3 dB), and the root-mean-square amplitude of the filtered signal was then calculated over 0.25 s epochs. The threshold for spindle detection was set at the 95<sup>th</sup> percentile and at a minimum duration of 0.5 s.

In addition to measuring spindle density (events per minute), we also identified the morphological characteristics of every spindle detected: largest peak-to-peak amplitude ( $\mu\text{V}$ ), frequency (Hz), and duration (s). To quantify sigma activity power, a Fast Fourier Transform (extended cosine bell tapering, 5 s artefact-free epochs) was carried out on N2 and N3 stages of NREM sleep, for the entire night. Absolute power was calculated for the sigma frequency band (11 - 16 Hz).

### 4.3.4 MRI acquisition and preprocessing

MRI data were acquired using a 3T Siemens Magnetom Trio scanner at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal*, in the afternoon preceding the polysomnographic recording. All participants underwent a diffusion-weighted MRI sequence (with additional gradient field maps and AP/PA b0 sequences) and a T1-weighted sequence. The diffusion parameters were as follows: echo-planar imaging, 64 non-collinear directions, image resolution = 2 mm<sup>3</sup>, 72 slices, repetition time = 9500 ms, echo time = 93 ms, b-value = 1000 s/mm<sup>2</sup>, duration = 648 s. The T1 parameters were as follows: image resolution = 1 mm<sup>3</sup>, repetition time = 2530 ms, echo time = 1.64 ms, duration = 363 s. All MRI were inspected by a neuroradiologist prior to inclusion in the study data to detect anomalies that may cause exclusion (i.e. specific brain lesions that could affect our analyses).

Diffusion data preprocessing was performed with the standard pipeline from the Toolkit for Analysis in Diffusion MRI (<https://unf-montreal.ca/toad/en>). More specifically, T1 data were first parcellated with the Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) recon-all pipeline v6.0.0

using CBRAIN (<https://cbrain.ca/>), then diffusion data were denoised, corrected for motion and distortions, upsampled at 1 mm<sup>3</sup> resolution, and registered with the parcelled anatomical images and atlases.

### 4.3.5 Tract-Based Spatial Statistics

For voxel-wise analysis, FSL diffusion tensors were fitted over each voxel, and tensor metrics (fractional anisotropy; mean, axial, and radial diffusivities) were computed. To allow for accurate group analyses, diffusion data were prepared using Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/>) (246, 247). We started by affine-aligning the fractional anisotropy data to the standard 1-mm MNI152 brain. This was performed using FNIRT, a nonlinear registration tool. Then, a skeleton of the average white matter tracts was created by averaging and thresholding ( $> 0.2$ ) all participants' fractional anisotropy data. Then, each participant's fractional anisotropy as well as mean, axial, and radial diffusivity data were projected onto this skeleton to produce the final images used as input for voxel-wise analyses.

### 4.3.6 Probabilistic tractography

For probabilistic tractography, DTI and high angular resolution diffusion imaging (HARDI) metrics were computed with the DIPY software (<https://nipy.org/dipy/>) (248). Fiber orientation distribution functions were estimated using non-negativity constrained spherical deconvolution (249). For each subject, the whole-brain structural connectome was computed using the MRtrix (<http://www.mrtrix.org/>) probabilistic tractography algorithms (tckgen, tcksift, and tck2connectome) integrated into the Toolkit for Analysis in Diffusion MRI pipeline. The default parameters were used: one million streamlines generated with a step size of 2 mm and a maximum length of 300 mm. The thalamo-cortical tracts were then extracted with the tract\_querier software ([https://github.com/demianw/tract\\_querier/](https://github.com/demianw/tract_querier/)) using the White Matter Query Language (250, 251). We targeted seven thalamo-cortical bundles for each hemisphere (i.e. thalamo-prefrontal, thalamo-premotor, thalamo-precentral, thalamo-postcentral, thalamo-parietal, thalamo-cortical) using logic functions and Freesurfer's anatomical atlases. These queries are described in Table 1, based on previously defined projection tracts (251). A filtering algorithm was then used to remove outliers

from the extracted tracts. Finally, tensor metrics (fractional anisotropy, mean, axial, and radial diffusivity) and tract volume were computed for each bundle, and the mean bundle values for each subject were used in further analyses.

**Table 1. Queries for each thalamo-cortical fiber bundle**

<b>Projection fiber bundle</b>	<b>Command</b>
Thalamo-prefrontal	Thal-pref.side = (endpoints_in(thalamus.side) and endpoints_in(prefrontal.side))
Thalamo-premotor	Thal-prem.side = (endpoints_in(thalamus.side) and endpoints_in(premotor.side))
Thalamo-precentral	Thal-prec.side = (endpoints_in(thalamus.side) and endpoints_in(precentral.side))
Thalamo-postcentral	Thal-postc.side = (endpoints_in(thalamus.side) and endpoints_in(postcentral.side))
Thalamo-parietal	Thal-par.side = (endpoints_in(thalamus.side) and endpoints_in(parietal.side))
Thalamo-cortical	Thal-cor.side = (endpoints_in(thalamus.side) and (endpoints_in(prefrontal.side) or endpoints_in(premotor.side) or endpoints_in(precentral.side) or endpoints_in(postcentral.side) or endpoints_in(parietal.side)))

### 4.3.7 Statistical analyses

The TBI and control groups were compared for demographic, sleep macro-architecture, and sleep spindle characteristics using two-tailed Student t-tests or Chi-square. We formed three clusters with frontal (F3, F4, Fz), central (C3, C4, Cz), and parietal (P3, P4, Pz) electrodes where detection occurred, in which spindle characteristics were averaged for each subject prior to statistical analyses. Pooling electrodes allowed us to retain four participants for which one to two electrodes were rejected after artefact detection. To assess global group differences in thalamo-cortical white matter bundles, we performed two-tailed t-tests for each cortical bundle extracted. All these statistical analyses were performed on SPSS Statistics 25 (IBM Corp., 2017), with statistical significance set at  $p < 0.01$ .

Voxel-wise correlational statistics on processed white matter images were carried using Randomise (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise>) (252). This technique uses Conditional Monte Carlo permutations to test standard General Linear Model statistics. We used 10 000 permutations per contrast, resulting in a confidence limit of  $\pm 0.0044$  for  $p=0.05$ . Threshold-Free Cluster Enhancement was also used to enhance cluster-like structures while retaining the voxel-wise nature of the images; this is done by taking into account the cluster-like local spatial support of each voxel. We assessed the voxel-wise association between white matter diffusion parameters (fractional anisotropy, mean, axial, and radial diffusivity) and spindle variables (density, amplitude, frequency, duration, sigma activity power). These analyses were performed separately on the TBI and control groups for each cluster of electrodes, with age as a confound regressor and family-wise error (FWE) correction. The ICBM-DTI-81 white matter atlas was used to identify significant results (253).

To investigate the association between thalamo-cortical white matter and spindles variables in TBI compared to the control group, we performed hierarchical linear regressions. We tested whether groups moderate the association between independent variables (average fractional anisotropy, mean, axial, and radial diffusivity for each extracted white matter bundle) and dependant variables (spindle density, amplitude, frequency, duration, and sigma activity power, for each electrode cluster). Age was included as a control variable in step 1 of the model because of its strong association with sleep and white matter structure. Step 2 included the independent variable and groups, and step 3 included the independent X groups interaction variable. Post-hoc Pearson correlations were conducted when significant interactions were found. Statistical significance was set at  $p<0.01$  to correct for type I errors.

## **4.4 Results**

### **4.4.1 Participant characteristics**

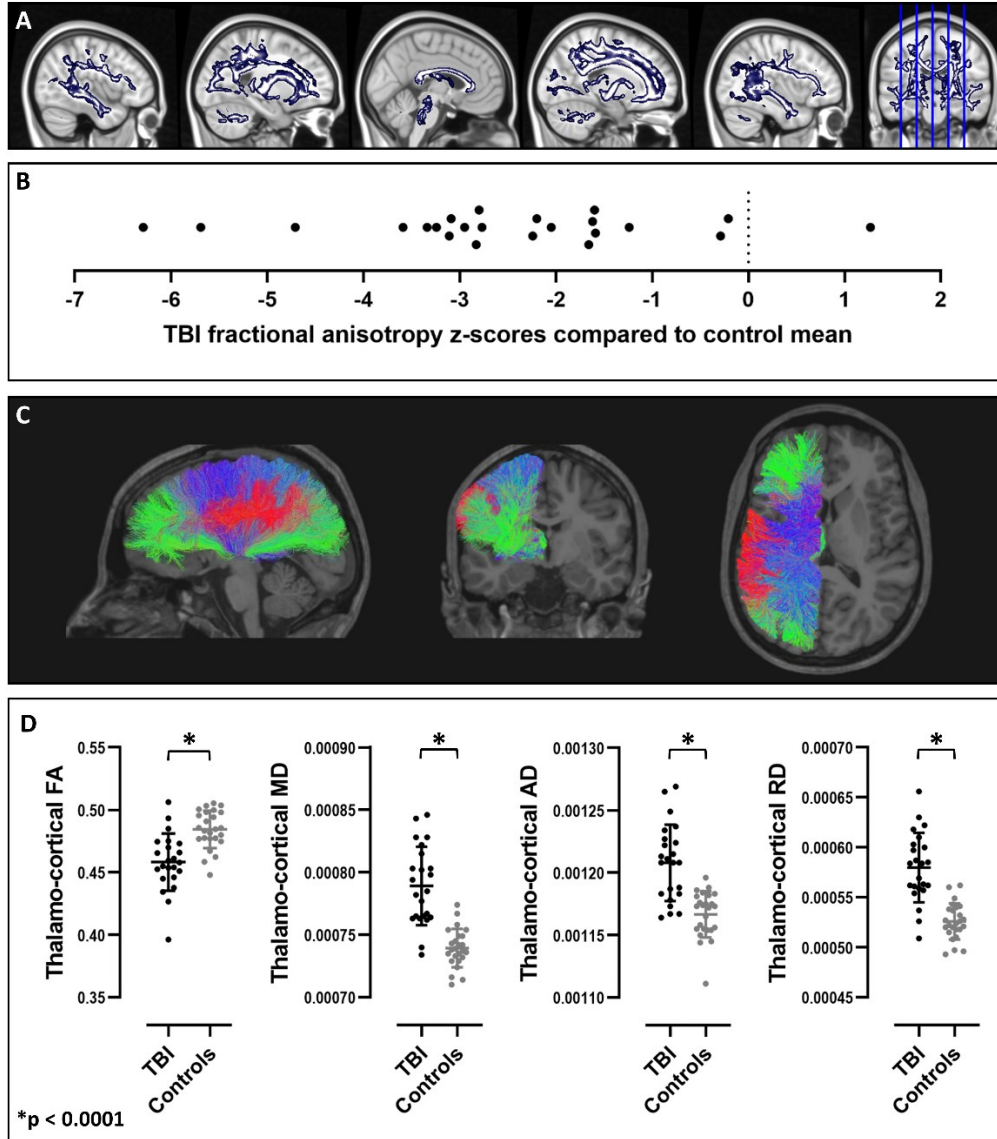
Demographic and clinical characteristics, as well as sleep macro-architecture for both groups have been thoroughly detailed in our previously published work (217). Briefly, the TBI group ( $n = 23$ ;  $30.5 \pm 11.1$  years old; 17m/ 6f) was of similar age and sex than the healthy control group ( $n = 27$ ;  $30.3 \pm 13.4$  years old; 21m/ 6f), and comprised only individuals diagnosed with a

moderate to severe TBI (Glasgow Coma Scale =  $8.5 \pm 3.3$ ; Post-traumatic amnesia duration =  $17.0 \pm 17.6$ ). All TBI participants were in the chronic phase, at least 11 months and up to 39 months following the injury (average of  $23.4 \pm 9.4$  months). The TBI group reported worse sleep quality and more fatigue compared to healthy controls but had normal sleep macro-architecture when measured with polysomnography. Indeed, there was no significant group difference in sleep latency, total sleep time, wake after sleep onset duration, sleep efficiency, sleep stage duration, or apnea-hypopnea index. There was also no group difference in total sleep time for the week preceding testing when measured with sleep diaries and actimetry.

In terms of white matter, TBI subjects showed a very large range of damage over most brain areas when compared to the control group using Tract-Based Spatial Statistics (Figure 1a). In regions where group-differences were found for fractional anisotropy, all except three TBI subjects presented a fractional anisotropy reduction ranging from one to almost seven standard deviations below the control group mean (Figure 1b). A clear group difference was also observed when restricting white matter to thalamo-cortical tracts using HARDI probabilistic tractography (Figure 1c-d). By using two-tailed t-tests to compare groups on each thalamo-cortical tracts as well as for the whole thalamo-cortical bundle (see Table 1), we found that TBI subjects had significantly lower fractional anisotropy and higher diffusivities when compared with control subjects in all tracts (Figure 1d), suggesting clinically significant axonal and myelin deterioration. In our sample, time from TBI did not correlate with either global white matter metrics or spindle characteristics.

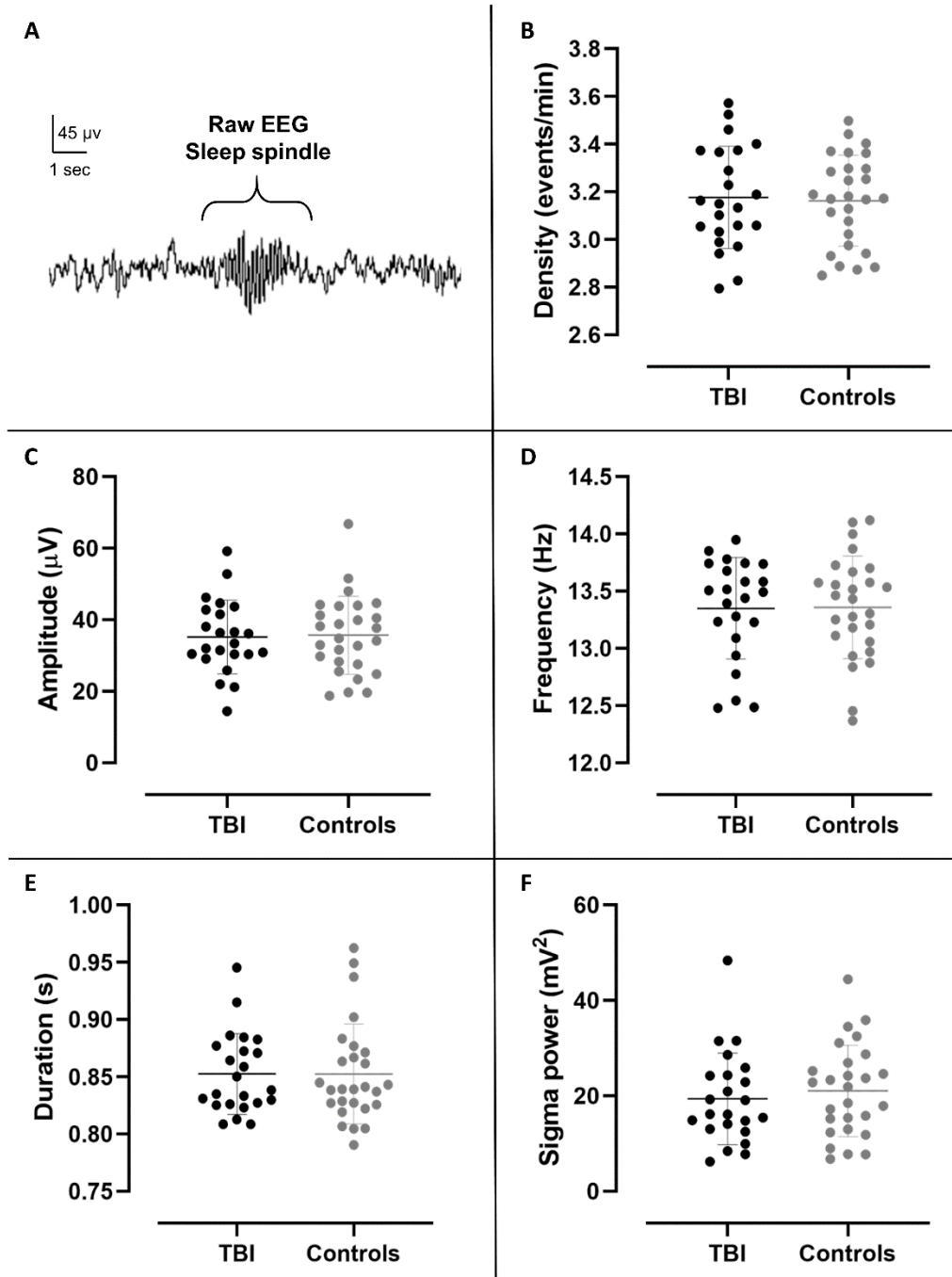
#### **4.4.2 Sleep spindles remain unchanged in TBI versus controls**

Sleep spindle characteristics detected on frontal, central, and parietal electrodes in a full night of polysomnography were compared between TBI and control groups using two-tailed t-tests, in each electrode cluster. No significant group difference was found for spindle density, amplitude, frequency, duration, and sigma-band power for any of the electrode clusters, as well as for the mean of all clusters (Figure 2). Moreover, in the TBI group, sleep spindles were not associated with markers of TBI severity, most notably the Glasgow Coma Scale score upon hospital admission and the post-traumatic amnesia duration.



**Figure 1. White matter deterioration in chronic moderate to severe TBI compared to controls.** (a) Brain regions where fractional anisotropy was significantly lower in the TBI group when compared to the control group with TBSS voxel-wise t-tests (thresholded at  $p < 0.05$ , corrected for age and multiple comparisons). Results are overlaid over the MNI152 T1 1 mm brain. (b) TBI z-scores, calculated from the mean fractional anisotropy values for each TBI subject compared to the average control group fractional anisotropy. Values for these calculations were taken from regions that showed a significant group difference. (c) Example of thalamo-cortical tracts, extracted from the structural connectome of a healthy subject with the White Matter Query Language. (d) Significant differences in thalamo-cortical white matter integrity between the TBI and the control group. Each point represents the mean thalamo-cortical values for each subject for fractional anisotropy, mean diffusivity, radial diffusivity, and axial diffusivity (from left to right). Although only the values for the global thalamo-cortical fibers are displayed, they are similar for each of the individual thalamic-cortical tracts (thalamo-prefrontal, thalamo-premotor, thalamo-precentral, thalamo-postcentral, thalamo-parietal).



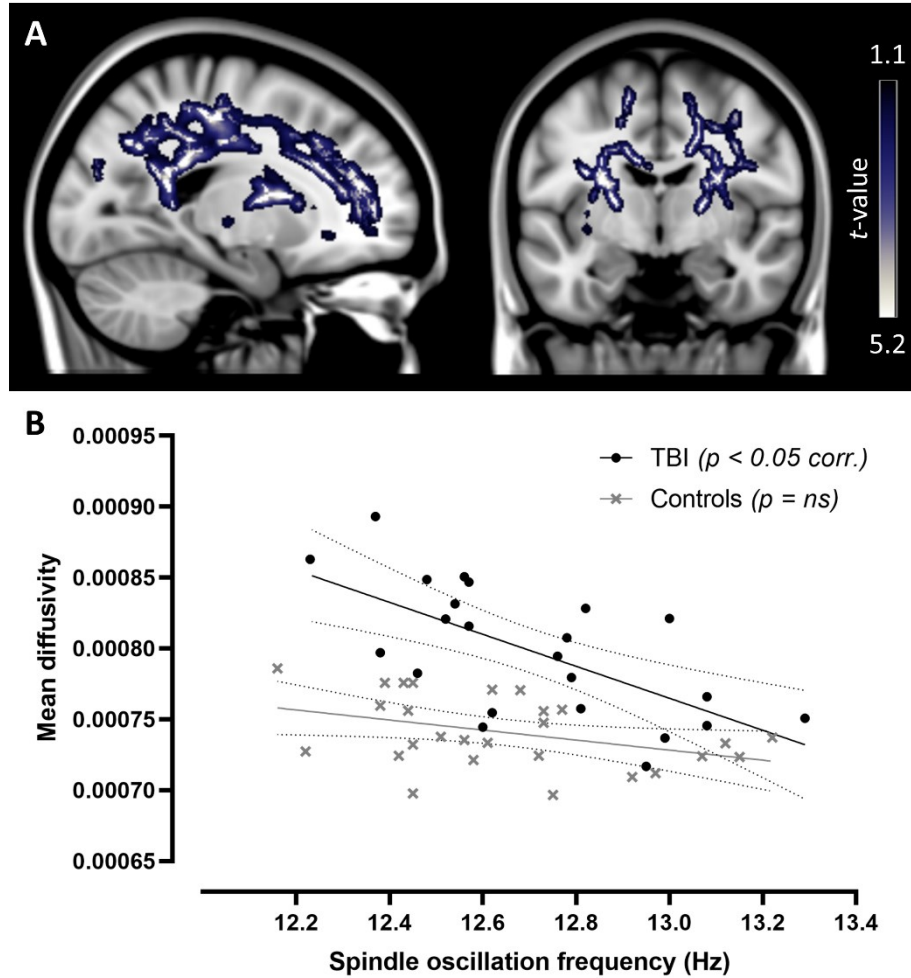


**Figure 2. Sleep spindle characteristics in TBI and healthy control groups.** Sleep spindles were detected during the N2 and N3 stages of sleep on frontal (F3, F4, Fz), central (C3, C4, Cz), and parietal (P3, P4, Pz) electrodes for the entire night. (a) Example of a typical sleep spindle, taken from the raw EEG signal of a healthy control subject. (b-f) Sleep spindle characteristics were compared between groups using Student t-tests. The mean of all frontal, central, and parietal electrodes is presented on the graphs. No significant difference was found for all characteristics between the TBI group and the healthy control group, for each electrode cluster individually as well as for the mean of all electrodes. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### **4.4.3 Sleep spindles are mostly not associated with white matter damage**

To investigate the association between sleep spindles and white matter damage, we first performed whole-brain voxel-wise correlations with Tract-Based Spatial Statistics between spindle characteristics (density, amplitude, frequency, duration, and sigma power) in each cluster of electrodes and markers of white matter (fractional anisotropy, mean, axial, and radial diffusivity) in TBI and control groups separately. No associations were found between markers of white matter and most spindles' characteristics, except for the TBI group where spindle oscillation frequency was associated with both mean diffusivity and radial diffusivity. More specifically, in TBI subjects, lower spindle frequency was associated with higher diffusivities in voxel clusters spread over the genu, body, and splenium of corpus callosum, the anterior, posterior, and retrolenticular limbs of internal capsule, the anterior, superior, and posterior corona radiata, the posterior thalamic radiation, the sagittal stratum, the external capsule, and the superior longitudinal fasciculus (Figure 3). These associations were more widespread for the frontal cluster of electrodes (22338-25887 voxels;  $r = 0.60-0.66$ ), compared with more localized results for the central (541-2168 voxels;  $r = 0.67-0.75$ ) and parietal (1320-3994 voxels;  $r = 0.68-0.70$ ) clusters. Again in the TBI group, spindle duration was associated with both mean and radial diffusivity, but only for the parietal cluster of electrodes (3064-10241 voxels;  $r = 0.56-0.59$ ): TBI subjects with shorter spindle duration had higher diffusivities in most of the same regions mentioned above. No other associations were found in either TBI or control groups.

To examine more precisely the association between sleep spindles and all individual thalamo-cortical white matter tracts, and how it differed in TBI compared to control groups, we also performed hierarchical linear regressions with spindle characteristics and markers of white matter in thalamo-cortical tracts. Those tracts of interest were extracted with HARDI probabilistic tractography from the whole-brain structural connectomes using all queries presented in Table 1. We observed that groups had no moderating effect on the association between white matter diffusion properties in the thalamo-cortical tracts and sleep spindle characteristics in any of the three electrode clusters.



**Figure 3. Sleep spindle oscillation frequency and white matter damage. (a)** Brain regions (blue-gray) in the TBI group where lower spindle oscillation frequency is correlated with higher mean diffusivity ( $r = -0.66$ ; thresholded at  $p < 0.05$ ; corrected for age and multiple comparisons). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1 mm brain. No significant association was found in the control group. **(b)** The correlation between the mean value of significant voxels for each subject and the oscillation frequency for the frontal electrode cluster is shown on the graph. Dotted lines represent the 95% confidence interval.

## 4.5 Discussion

In the present study, we tested the hypothesis that damage to cerebral white matter, including the white matter underlying the thalamo-cortical loop, affects sleep spindle generation and morphology. However, we found that sleep spindles were surprisingly resilient to white matter deterioration. In fact, although extensive thalamo-cortical white matter deterioration was evident

in the TBI group when quantified from both HARDI probabilistic tractography and a whole-brain voxel-wise approach, sleep spindles did not differ when compared to the healthy control group. Furthermore, sleep spindles were mostly not associated with the degree of white matter deterioration, except that greater white matter damage in the TBI group correlated with lower spindle frequency and duration. Our results highlight the potential resilience of sleep spindle characteristics, and most particularly their density, amplitude and sigma-band power, to white matter deterioration, as they remain unchanged even in a population with chronic extensive white matter damage.

Sleep spindles are a complex network event that relies on a thalamo-cortical loop (see (56) for a review). More specifically, they are generated by the interaction between reticular thalamic neurons and thalamo-cortical neurons, and are often initiated, driven, and synchronized by the excitatory feedback of cortico-thalamic neurons. At the outset, reticular thalamic neurons fire in highly synchronous bursts, which causes thalamo-cortical neurons in the neighboring thalamic nuclei to send excitatory inputs to their cortico-thalamic targets and to reticular thalamic neurons, setting off the cycle. During the first half of the spindle, the oscillations grow in amplitude with each cycle, thought to be due to the gradually increased activity of cortico-thalamic neurons, further increasing synchrony through the excitatory feedback loop on the thalamus. During the second half of the spindle, all three groups of neurons (cortico-thalamic, thalamo-cortical, and reticular thalamic) nearly simultaneously become less rhythmic as the oscillations desynchronize and the spindle amplitude tumbles down, until the spindle is terminated.

Due to the reliance on a cortico-thalamic loop to generate and synchronize the oscillations, we hypothesized that spindle amplitude, density, and sigma-band power would be reduced by the extensive damage to white matter tracts. As our results show, they remain unaffected by significant white matter deterioration in participants with moderate to severe TBI. This is, however, mostly consistent with our previous work in which we found that extensive white matter damage did not prevent the expected high cerebral synchrony during sleep (217). In fact, in our previous study, subjects with more severe white matter damage showed a consistent pattern of exceedingly large and synchronous slow oscillations, which we partly attributed to cerebral disconnection. Indeed, *in vivo* cat experiments of cortical deafferentation also show that cortical synchrony is chronically enhanced in the undercut hemisphere (254-256). This is likely due to adaptive mechanisms engaged

when network activity is acutely decreased after the injury, that work to upregulate network excitability through intrinsic neuronal excitability and the balance of inhibitory and excitatory synapses (257, 258). Considering this timeframe of network excitability, we can infer that spindle amplitude could be acutely decreased following the injury and recover to normal amplitude as the network excitability rises to normal levels. This hypothesis is partly supported by the previous study on 8 TBI participants with good outcomes in which spindle amplitude during a 30-min nap increased between 80- and 151-days post-injury, reaching levels comparable to healthy controls (202). Furthermore, our results also reinforce a recent study on healthy young and old adults which concluded that thalamo-cortical white matter does not explain the age-related decrease in sleep spindles (115). On the other hand, two other studies found an association between reduced white matter integrity and decreased spindle density (114, 116). The first, performed on 15 healthy all-male young adults, found that lower axial diffusivity in the left middle temporal lobe with decreased spindle density (114). The second, which included 20 healthy young adults and 31 healthy older adults, found that higher mean diffusivity in commissural and projecting fiber tracts correlated with decreased fast spindle density in the fourth quartile of the night in one central midline electrode, but not in either frontal or posterior electrodes (116). In our healthy control group, sleep spindles were not associated with the inter-individual variability in white matter integrity, and do not corroborate these previous reports. These discrepancies may be explained by the age disparity between the different control groups, as well as the age-correction applied to all our analyses to control for these effects. These differences also highlight the need for studies to include topographical data when examining sleep oscillations, as they may vary according to the cortical area recorded.

We also found that although spindle duration and oscillation frequency were globally preserved in the TBI group when compared to the healthy control group, both were associated with markers of white matter deterioration in the TBI group only. First, lower spindle duration in posterior electrodes of TBI subjects was associated with more white matter deterioration. This decrease in duration with posterior prominence is very similar to what can be found in aging (245, 259). Second, we found an association in which TBI subjects with more white matter deterioration to projection and commissural fibers had lower oscillation frequency. Spindles measured on the EEG are network events generated by the back and forth activity along the thalamo-cortical loop (56), and a recent study proposed that the length of the projection fibers determines the oscillation

frequency of spindles, when conduction speed is kept constant (260). They showed, in healthy adults, that longer fibers were associated with reduced oscillation frequency. Indeed, with longer fibers, the back and forth activity between the thalamus and the cortex becomes slower, and less cycles are achieved before the spindle becomes desynchronised and terminates. However, conduction speed is probably heterogenous in our TBI sample. Both radial diffusivity and mean diffusivity, which were significantly increased along all the thalamo-cortical tracts in the TBI group, are indirect markers of myelin deterioration and showed great variability in this group. Myelin acts as an electrical insulator to achieve saltatory conduction and greatly increases the speed of action potentials (243). Consequently, a loss of myelin has been shown to reduce conduction speed and can lead to severe neurological problems (242, 244, 261, 262). We show here that the reduced conduction speed potentially present in our TBI sample is associated with decreased oscillation frequency. This supports the model advanced previously (260) and suggests that the conduction speed along the thalamo-cortical tracts, in addition to the length of those fibers, can modulate the speed at which the spindles' cycles occur.

This study represents the first to investigate the association of sleep spindles and thalamo-cortical white matter in a human model of severe white matter deterioration. Extensive damage to the white matter was evident across the brain, including in the thalamo-cortical tracts, but we show here that even with such a severe traumatic brain damage, the brain has the capacity to adapt or to withstand alterations in order to conserve normal sleep spindles. Our study included a small proportion of female participants, and while it fully reflects the reality of TBI incidence, it did not allow for stratified sex analyses. It would be interesting for further studies in larger cohorts to investigate the effects of sex while considering factors known to modulate spindles in women, such as menstrual cycles and hormonal contraceptive intake. As this study is also limited by its cross-sectional design, our ability to interpret the underlying mechanisms of this resilience is restricted. However, we know that spindles are essential for cerebral plasticity during sleep (28, 31, 32), and for maintaining the integrity of sleep by preventing sleep-interrupting arousals (53, 55). As such, the brain has considerable benefit to maintain normal spindles in the face of severe disruption; their potential restoration over time should be considered crucial in underlying the brain's recovery after a disrupting event (7, 215), and should be further investigated. Furthermore, this study supports the trait-like properties of spindles, known for their considerable intra-individual stability across nights (51, 69). We sustain that they are strongly influenced by intrinsic factors other than the brain's

white matter, such as the functional connectivity of cortical-thalamic networks and the genetic fingerprint influencing those systems. Ultimately, these results highlight the resilience of sleep spindles, as they remain almost completely undisturbed by extensive white matter deterioration.

**Chapitre 5. Article scientifique : Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep**



# Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep

**Auteurs :** Erlan Sanchez<sup>1,2</sup>, Héjar El-Khatib<sup>1,3</sup>, Caroline Arbour<sup>1,4</sup>, Christophe Bedetti<sup>1,5</sup>, Hélène Blais<sup>1</sup>, Karine Marcotte<sup>1,6</sup>, Andrée-Ann Baril<sup>1,7</sup>, Maxime Descoteaux<sup>8</sup>, Danielle Gilbert<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,3</sup>, Nadia Gosselin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Research center of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Canada.

<sup>2</sup>Département de Neurosciences, Université de Montréal, Canada.

<sup>3</sup>Département de psychologie, Université de Montréal, Canada.

<sup>4</sup>Faculté de sciences infirmières, Université de Montréal, Canada

<sup>5</sup>Research center of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada

<sup>6</sup>École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal, Canada

<sup>7</sup>Département de psychiatrie, Université de Montréal, Canada

<sup>8</sup>Département d'informatique, Université de Sherbrooke, Canada

**Publication :** Brain. 2019 Mar 1;142(3):674-687. doi: 10.1093/brain/awy348.

## 5.1 Abstract

The restorative function of sleep partly relies on its ability to deeply synchronize cerebral networks to create large slow oscillations observable with electroencephalography. However, whether a brain can properly synchronize and produce a restorative sleep when it underwent massive and widespread white matter damage is unknown. Here, we answered this question by testing twenty-three patients with various levels of white matter damage secondary to moderate to severe traumatic brain injuries (ages 18-56; 17 males, 6 females, 11-39 month post-injury) and compared them to twenty-seven healthy subjects of similar age and sex. We used magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging metrics (e.g. fractional anisotropy as well as mean, axial and radial diffusivities) to characterize voxel-wise white matter damage. We measured the following slow wave characteristics for all slow waves detected in N2 and N3 sleep stages: negative and positive phase durations, peak-to-peak amplitude, negative-to-positive slope, and slow wave density. Correlation analyses were performed in traumatic brain injury and control participants separately, with age as a covariate. Contrary to our hypotheses, we found that greater white matter damage mainly over the frontal and temporal brain regions was strongly correlated with a pattern of higher neuronal synchrony characterized by slow waves of larger amplitudes and steeper negative-to-positive slopes during non-rapid eye movement sleep. The same pattern of associations with white matter damage was also observed with markers of high homeostatic sleep pressure. More specifically, higher white matter damage was associated with higher slow-wave activity power, as well as with more severe complaints of cognitive fatigue. These associations between white matter damage and sleep were found only in our traumatic brain injured participants, with no such correlation in controls. Our results suggest that, contrary to previous observations in healthy controls, white matter damage doesn't prevent the expected high cerebral synchrony during sleep. Moreover, our observations challenge the current line of hypotheses that white matter microstructure deterioration reduces cerebral synchrony during sleep. Our results showed that the relationship between white matter and the brain's ability to synchronize during sleep is neither linear nor simple.

## 5.2 Introduction

When the brain departs from wakefulness to enter into deep sleep, it shifts from a state of desynchronized electroencephalographic (EEG) activity to an avalanche of spontaneous slow ( $< 1$  Hz) and large amplitude ( $> 75 \mu\text{V}$ ) waves. These epiphenomena reflect slow oscillations that occur at a cellular level where intense and synchronized neuronal firing alternates with a period of silent state. Although cortically generated, slow waves are thought to emerge from the dynamic interplay between thalamic nuclei and the cerebral cortex (87, 88). They play crucial roles in the restorative properties of sleep, being notably essential to synaptic plasticity underlying learning and memory consolidation (27, 29, 30, 77). Recent studies also implicate them with the clearance of neurotoxic waste products accumulated during wakefulness, a process thought to be compromised in some neurodegenerative diseases (12, 34, 35).

Current hypotheses suggest that the structural properties of white matter tracts affect how brain networks will synchronize themselves to produce slow oscillations during non-rapid eye movement (NREM) sleep. In one study, inter-individual differences of the corpus callosum volume explained 38% of NREM EEG slow-wave activity variability (118). More specifically, larger volumes were associated with higher slow-wave activity power, supporting the hypothesis that large interhemispheric white matter tracts increase EEG synchronicity. In a second study, a steeper rising slope of the sleep slow waves, suggestive of a better cortical synchrony, was associated with a higher axial diffusivity in major frontal bundles, which the authors have associated with better white matter integrity (114). Taken together, these results support the idea that healthier white matter tracts correlate with higher cerebral synchronicity during sleep.

However, these previous studies on cerebral white matter and sleep slow waves have been performed in young, healthy adults who probably have very little inter-individual variability in their white matter tracts. The question remains as to whether a brain can properly synchronize its networks to produce large sleep slow waves and a restorative sleep when it underwent massive white matter damage, as seen in some neurological conditions. This question can be answered by testing patients with extensive white matter damage months after a moderate to severe traumatic brain injury (TBI). In fact, this population is particularly interesting to study, as most of these patients have visible white matter damage on magnetic resonance imaging (MRI) and up to 70% of them develop severe fatigue and chronic sleep disturbances, including increased sleep needs and

reports of non-restorative sleep (19, 187). The inability of the brain to synchronize its local neuronal networks during sleep could be a key element to explain these complaints.

Here we investigated morphological characteristics of NREM sleep slow waves in individuals with various degrees of white matter damage secondary to moderate to severe TBI compared with healthy controls. We also performed correlational analyses between white matter structural properties in TBI subjects and sleep slow wave characteristics that are typically associated with neuronal synchrony. We tested the hypothesis that more severe white matter damage is associated with reduced neuronal synchrony during sleep (e.g. reduced slow wave amplitudes and slopes), which could impede the restorative function of sleep, and in doing so, generate the often observed fatigue and sleep disturbances.

Chronic TBI patients and controls completed daily sleep diary and wore an actimetric device the week preceding testing in order to monitor total sleep time the week before the MRI scanning and the PSG recording. All participants underwent a 3 Tesla MRI followed by a full night of in-laboratory polysomnography (PSG) the same day. The next morning, a comprehensive neuropsychological assessment was performed, and participants filled out questionnaires on mood, fatigue and sleep. To characterise white matter structure, we used diffusion tensor imaging (DTI), a technique that measures the diffusion of water molecules in the brain. Due to the clear directionality of white matter tracts, water diffusion is greater along the axis of the fibers and lower perpendicular to them, which allows inferring on axonal and myelin damage. We used four diffusion metrics namely fractional anisotropy, mean, axial and radial diffusivities to infer whole-brain voxel-wise white matter structure. In the case of severe damage to the white matter, as seen in chronic TBI patients, it is expected to observe an increased diffusivity along axial and radial axes and a reduced fractional anisotropy(109, 138-140, 149). To characterize NREM sleep slow waves, we used an automatic detection on a full night of PSG recording. We measured slow wave density and morphological characteristics, including amplitude, frequency, slope, and phase duration. We hypothesized that the extent of white matter damage (reflected by increased diffusivities and reduced fractional anisotropy) predicts lower neuronal synchrony during sleep (reflected by waves of lower amplitude and slopes).

## **5.3 Methods**

### **5.3.1 Participants**

Twenty-three participants aged between 18 and 56 years old and diagnosed with a moderate to severe TBI were recruited for this prospective study and were compared to twenty-seven age- and sex-matched healthy controls. All TBI patients were previously admitted to the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*, a tertiary trauma center, in the acute stage of their injury and they were all recruited based on their hospital chart. During testing, TBI patients were in the chronic phase of the injury, at least 11 months following the trauma (average: 23.4 months, range 11-39 months, see Table 1 for demographic and clinical characteristics). Diagnosis of TBI, defined as an alteration in brain function, or other evidence of brain pathology, caused by an external force (119), was performed by a licensed neurosurgeon according to standard established criteria for moderate to severe TBI (120): a Glasgow Coma Scale (GCS) score between 3 and 12, a post-traumatic amnesia longer than 1 h, a loss of consciousness longer than 30 min, and positive brain scans. All participants presenting any of the following conditions were excluded from the study: (1) a history of psychiatric, neurologic, sleep (before the injury), or substance use disorders; (2) sleep medication and inability to cease medication use prior to testing; (4) history of single (for control subjects) or multiple TBI (for TBI patients); (5) quadriplegia; (6) obesity, defined by a body mass index over 30; (7) pregnancy; (8) jetlag due to a recent trans-meridian trip; (9) night shift work leading to an atypical sleeping schedule; (10) MRI contraindications (often in the form of metallic implants left by surgeries). Eight TBI participants were taking psychoactive medication prior to recruitment (see Supplementary Table I for detailed data). Of those, three ceased the intake several days before the testing. The medicated patients, when compared to the rest of the group, showed no significant differences in either slow waves, sleep quality, or fatigue scores and were therefore included in analyses. The study was approved by the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* Research Ethics Board and written consent was obtained from each participant or the immediate family (for inapt participants), compliant with the Declaration of Helsinki.

### **5.3.2 Overview of the Protocol**

One week before the lab visit, participants wore an activity monitor device (Actiwatch-L or Actiwatch-Spectrum, Philips Healthcare, Andover, MA) and filled out a daily sleep diary to

document their sleep-wake cycle. Participants then underwent a brain MRI followed by a full night of in-laboratory PSG the same day. A comprehensive neuropsychological assessment was performed the morning after PSG to measure executive functions, processing speed, attention, language, working memory, and global functioning. We collected clinical data related to the injury from their hospital charts. Participants also filled out several questionnaires: the Pittsburgh Sleep Quality Index (263), the Fatigue Severity Scale (264), the Epworth Sleepiness Scale (265), the Beck Anxiety Inventory (266), and the Beck Depression Inventory-II (267).

### **5.3.3 Polysomnography**

Bedtime and wake time were determined according to the participant's usual schedule. The recording montage comprised nineteen EEG derivations (FP1, FP2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6), bilateral electrooculogram, chin and tibia electromyogram, and electrocardiogram. Nasal and oral airflows were measured using a pressure transducer, a thoracic belt, and an abdominal belt. Blood oxygen saturation was measured with a pulse oximeter on the finger. Sleep stages and events were scored according to criteria from the American Academy of Sleep Medicine scoring manual and sleep cycles according to the criteria of Aeschbach and Borbely (75).

### **5.3.4 Slow waves detection and analysis**

Slow waves were detected automatically on selected frontal and central derivations (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz) during NREM N2 and N3 sleep stages for all sleep cycles. Epochs containing artefacts were excluded by automatic and visual detection. These data were analyzed using an in-house software package combined with an acquisition software (Harmonie Stellate Systems, Montreal, Canada). EEG data were initially band pass filtered between 0.3 and 4.0 Hz with a linear phase finite impulse response filter (-3 dB). The criteria used for slow wave detection were: (1) negative peak lower than  $-40 \mu\text{V}$ ; (2) peak-to-peak amplitude higher than  $75 \mu\text{V}$ ; (3) negative phase duration between 125 and 1500 ms; and (4) positive phase duration lower than 1000 ms (221). The following morphological characteristics were then identified for each slow wave detected: amplitude (voltage difference between the negative and positive peaks in  $\mu\text{V}$ ), frequency

(oscillation speed in Hz), slope (velocity of the change between the negative and positive peaks in  $\mu\text{V/s}$ ), negative phase duration (in s), positive phase duration (in s), and density (number of slow waves per minute). A visual representation of these characteristics can be seen in Supplementary Fig. 1.

### 5.3.4 Slow-wave activity power

Quantitative EEG analysis was performed on the frontal derivations during NREM N2 and N3 sleep stages of the entire night and for sleep cycles 1 to 3 separately. Epochs containing artefacts were excluded by automatic and visual detection. These data were analyzed using an in-house software package combined with an acquisition software (Harmonie Stellate Systems, Montreal, Canada). Fast Fourier Transform was carried out on epochs of 5 seconds, and the absolute and relative ( $\text{delta} / (\text{theta} + \text{alpha} + \text{beta})$ ) power for the delta frequency band (0.5 – 4 Hz) was then calculated.

### 5.3.5 MRI acquisition

Magnetic resonance imaging of the brain was performed on a 3.0 T scanner (Siemens Magnetom Trio) at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal*. The MRI protocol consisted of a pulsed spin echo diffusion-weighted imaging sequence (echo-planar imaging) (64 non-collinear directions, image resolution =  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ , 72 slices, RT = 9500 ms, ET = 93 ms, b-value =  $1000 \text{ s/mm}^2$ , duration = 648 s) with additional gradient field maps and AP/PA b0 sequences, a T1-weighted sequence (image resolution =  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ , RT = 2530 ms, ET = 1.64 ms, duration = 363 s), a T2-weighted sequence and a FLAIR sequence. A licensed neuroradiologist inspected all MRI.

### 5.3.6 DTI preprocessing and analysis

Diffusion data were preprocessed using the Toolkit for Analysis in Diffusion MRI (<http://unf-montreal.ca/toad/>). The pipeline involves the following steps: (1) parcellation using the Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) recon-all pipeline v5.3.0; (2) denoising; (3)

motion and distortion correction; (4) upsampling and registration with the parcelled anatomical images and atlases; (5) FSL tensor reconstruction; and (6) extraction of tensor metrics including fractional anisotropy and mean, axial and radial diffusivity.

Data were then prepared for the voxel-wise statistical analysis using TBSS (246) from the FSL diffusion toolbox (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) (247). First, all subjects' fractional anisotropy data were affine-aligned to the MNI152 1mm standard space using the nonlinear registration tool FNIRT. Next, the mean fractional anisotropy image was created and thinned with a threshold of  $FA > 0.2$  to create a mean fractional anisotropy skeleton which represents the centres of all tracts common to the group. Each subject's aligned fractional anisotropy data was then projected onto this skeleton. Similar steps were subsequently performed to project the mean, axial, and radial diffusivity data onto this skeleton as well.

### **5.3.7 Statistical analyses**

The TBI and control groups were first compared on demographic characteristics, questionnaires, neuropsychological tests, and sleep macro-architecture using two-tailed Student t-tests or Chi-square. For slow wave analysis, in order to reduce the number of variables and because no hemisphere effect was observed, we pooled frontal electrodes together (frontal cluster: F3, F4, Fz) and central electrodes together (central cluster: C3, C4, Cz). For three participants, one electrode had to be removed due to artefacts, and we therefore used the two remaining electrodes only. One participant had all central electrodes removed, and was excluded from this analysis. To characterize slow waves in TBI and control subjects, we performed repeated measure ANOVAs with one inter-subject factor (group: TBI versus control) and one repeated measure (electrode: frontal and central clusters), with age as a covariate to account for its effect on slow waves. These statistical analyses were carried out with SPSS Statistics version 20 (IBM Corp., 2011), with statistical significance set at  $p < 0.05$ .

DTI statistics were performed using Randomise (252), a tool from the FSL diffusion toolbox. It uses nonparametric Monte Carlo permutation inference to perform voxel-wise statistics on the white matter images processed previously by TBSS. For each contrast of interest in our models, 10 000 permutations were done, giving us a confidence limit of  $\pm 0.0044$  for  $p=0.05$ . Threshold-free cluster enhancement was used as a thresholding method (252, 268). This method



takes the raw statistic image and produces an output image in which the voxel-wise values represent the amount of cluster-like local spatial support. The family-wise error rate was accounted for by the Monte Carlo permutation test and the threshold-free cluster enhancement. Group comparisons were performed for fractional anisotropy, as well as for mean, axial, and radial diffusivities. Group correlations were performed on all four diffusion metrics for the following regressors with age as a confound variable: injury severity (Glasgow Coma Scale score, length of posttraumatic amnesia), slow wave characteristics from the frontal pool of electrodes (amplitude, slope, negative phase duration, positive phase duration, frequency, density), slow-wave activity power for F3 electrode (both relative and absolute, for sleep cycles 1 to 3 separately) and questionnaire scores. Regression analyses were performed in the TBI and the control groups separately. The significant clusters were labelled according to the ICBM-DTI-81 white matter atlas (253). T-values of significant clusters were presented in the figures by masking the original t-value images to only show significant clusters ( $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons). While all analyses were performed on the mean fractional anisotropy skeleton, significant clusters in the presented figures were filled from the thin fractional anisotropy skeleton to the mean fractional anisotropy image to better represent actual white matter.

## **5.4 Results**

### **5.4.1 Participant characteristics**

Demographic characteristics as well as questionnaire, neuropsychological and sleep macro-architecture results for both groups are presented in Table 1. The TBI group reported significantly more fatigue and worse sleep quality than controls. Additionally, these patients presented impairments in several cognitive domains, as evidenced by poorer performances than controls on neuropsychological tests. TBI patients' sleep macro-architecture was not different from controls despite their subjective evaluation of poor sleep quality and daytime fatigue. No group difference was found in the total sleep time measured with sleep diaries and actigraphy in the week preceding the PSG.

A voxel-wise statistical analysis (using Tract-Based Spatial Statistics from the FMRIB Software Library diffusion toolbox) of the preprocessed DTI scans showed extensive white matter

damage in the TBI group (Fig. 1). Decreased fractional anisotropy and increased mean, axial and radial diffusivities were evident across almost all major white matter tracts in the brain, from the cerebral hemispheres to the brainstem. Furthermore, the TBI group was very heterogeneous in terms of white matter damage, with some individuals showing no difference from controls and others showing important sequelae. This extensive white matter damage was strongly correlated with markers of TBI severity, most notably the Glasgow Coma Scale scores upon hospital admission and post-traumatic amnesia duration (Supplementary Fig. 2).

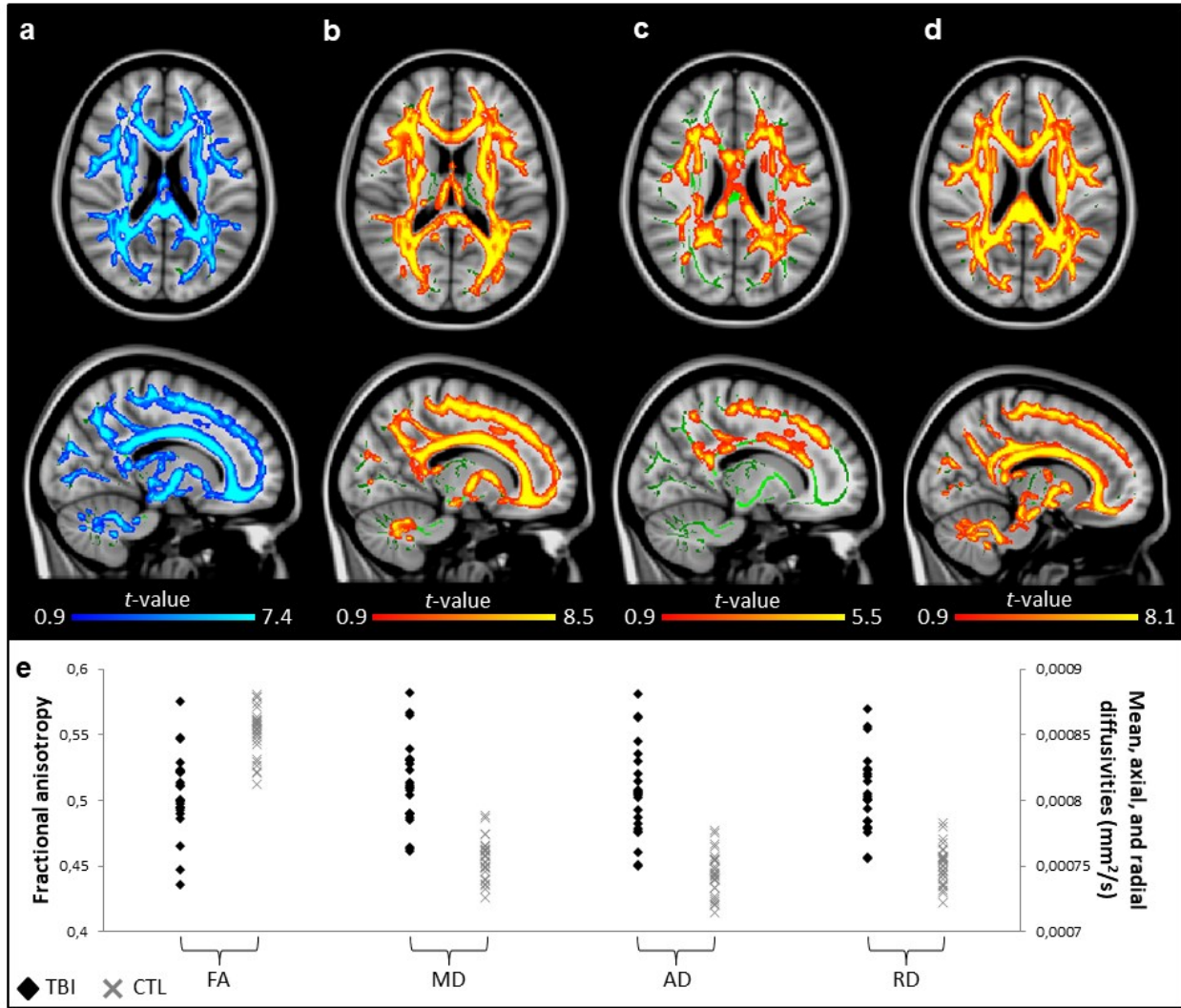
#### **5.4.2 Sleep slow waves in TBI participants compared to healthy controls**

We first performed ANOVAs with Group and one repeated measure (EEG electrodes: frontal and central clusters) with age as a covariate on slow wave characteristics. We found no Group X EEG electrode interaction for any of the slow wave characteristics, but we observed several significant group effects (Table 2). TBI participants had slightly longer negative and positive phase duration than control participants. As expected by the latter result, slow wave frequency was lower in TBI compared to control subjects. Finally, the negative-to-positive slope was lower in the TBI group compared to the control group. No significant main group effect was found for either slow wave amplitude or density.

TABLE 1. Demographic characteristics, questionnaires, neuropsychological assessment and sleep macro-architecture

	TBI (n = 23)	Controls (n= 27)	<i>t</i> -value ( <i>p</i> -value)
Age (years)	30.5 (11.1)	30.3 (13.4)	0.1 (0.95)
Sex (nb. of male/female)	17/6	21/6	0.3 (0.75)
Education (years)	13.0 (3.3)	15.2 (2.1)	<b>2.9 (0.006)</b>
GCS at hospital admission	8.5 (3.3)	-	-
Length of posttraumatic amnesia (days)	17.0 (17.6)	-	-
Time after injury (months)	23.4 (9.4)	-	-
Return to work/school (%)	60	-	-
<b>Questionnaires</b>			
Fatigue Severity Scale	40.1 (16.1)	30.7 (11.1)	<b>2.4 (0.02)</b>
Epworth Sleepiness Scale	8.4 (5.7)	6.5 (4.1)	1.3 (0.19)
Pittsburgh Sleep Quality Index	6.7 (3.2)	4.2 (2.5)	<b>2.9 (0.005)</b>
Beck Anxiety Inventory	9.3 (10.0)	4.6 (6.3)	<b>2.1 (0.04)</b>
Beck Depression Inventory II	17.4 (10.7)	4.9 (6.0)	<b>5.2 (&lt;0.001)</b>
<b>Neuropsychological assessment</b>			
Trail Making Test A time (sec)	30.8 (13.1)	25.6 (9.2)	1.6 (0.13)
Trail Making Test B time (sec)	84.0 (35.0)	63.8 (26.3)	<b>2.2 (0.03)</b>
Color-Word interference 1 time (sec)	31.6 (6.1)	27.4 (4.6)	<b>2.6 (0.01)</b>
Color-Word interference 2 time (sec)	24.0 (4.8)	19.1 (3.2)	<b>4.1 (&lt;0.001)</b>
Color-Word interference 3 time (sec)	60.0 (13.4)	50.0 (12.6)	<b>2.7 (0.01)</b>
Color-Word interference 4 time (sec)	68.5 (19.7)	50.3 (8.3)	<b>4.3 (&lt;0.001)</b>
Hopkins Verbal Learning Test (total learning)	23.6 (5.3)	26.1 (3.7)	1.9 (0.07)
<b>Sleep macro-architecture on PSG</b>			
Sleep latency (min)	16.1 (16.7)	20.3 (29.1)	0.6 (0.53)
REM sleep latency (min)	106.0 (90.7)	114.1 (62.6)	0.4 (0.72)
Total sleep time (min)	465.7 (59.4)	441.0 (59.5)	1.5 (0.15)
Number of awakenings	33.8 (13.3)	27.8 (10.8)	1.7 (0.09)
Wake after sleep onset (min)	57.8 (46.1)	48.0 (33.7)	0.8 (0.41)
Apnea-hypopnea index (events/hour)	2.6 (3.5)	2.2 (2.5)	0.5 (0.63)
Sleep efficiency (%)	88.6 (9.7)	90.2 (6.8)	0.7 (0.52)
Stage N1 sleep (%)	11.7 (6.2)	10.5 (5.2)	0.7 (0.48)
Stage N2 sleep (%)	53.7 (7.1)	52.5 (6.4)	0.6 (0.53)
Stage N3 sleep (%)	16.4 (9.7)	17.9 (8.9)	0.6 (0.56)
REM sleep (%)	18.3 (4.4)	19.1 (5.4)	0.6 (0.55)

Data are presented as mean (standard deviation), when applicable. TBI: Traumatic brain injury, GCS: Glasgow Coma Scale, PSG: Polysomnography, REM: Rapid eye movement



**FIGURE 1. Group differences on diffusion metrics.** TBSS voxel-wise contrasts between traumatic brain injury (TBI) and control (CTL) groups (blue, TBI < CTL; red to yellow, TBI > CTL) for (a) fractional anisotropy (FA), (b) mean diffusivity (MD), (c) axial diffusivity (AD), and (d) radial diffusivity (RD). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). Significant increases in the TBI group compared to the Control group are shown in the red to yellow scale and significant decreases are shown in light blue. The mean value of all significant clusters is represented on the graph for each subject. Significant results were thresholded at  $p < 0.05$  controlled for age and corrected for multiple comparisons.

TABLE 2. Results of the Group X Electrode cluster ANOVAs on slow wave characteristics

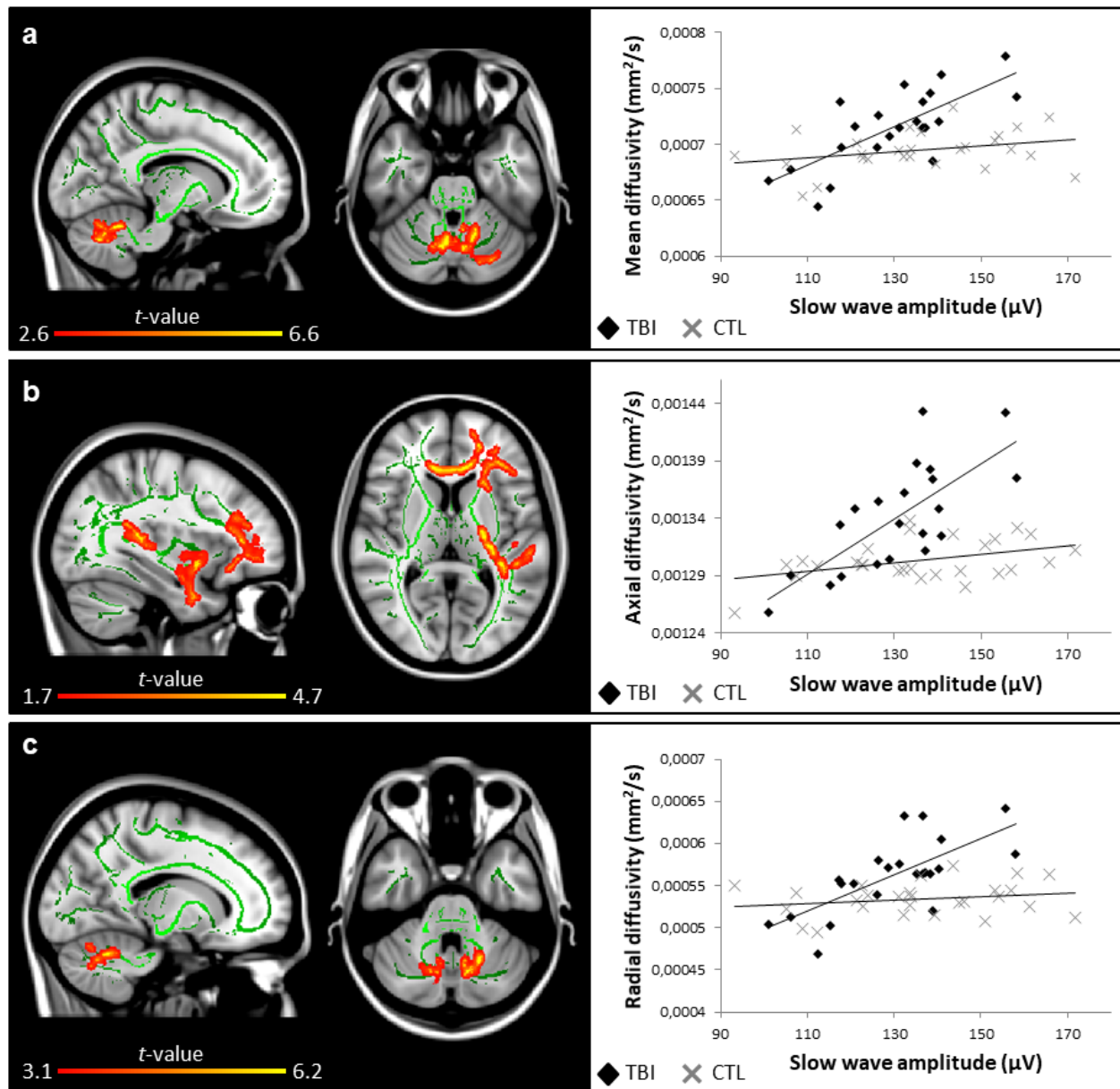
	TBI (n = 23)		Controls (n = 27)		Main group effect
	Frontal cluster	Central cluster	Frontal cluster	Central cluster	
Peak-to-peak amplitude ( $\mu\text{V}$ )	130.7 (13.4)	122.4 (13.4)	135.7 (20.1)	123.0 (16.7)	$F = 1.2; P = 0.28$
Negative duration (s)	0.487 (0.048)	0.478 (0.047)	0.456 (0.040)	0.457 (0.049)	$F = 4.0; P = 0.05$
Positive duration (s)	0.538 (0.052)	0.531 (0.056)	0.500 (0.051)	0.497 (0.054)	<b><math>F = 8.0; P &lt; 0.01</math></b>
Frequency (Hz)	1.09 (0.11)	1.12 (0.13)	1.17 (0.12)	1.20 (0.13)	<b><math>F = 6.9; P = 0.01</math></b>
N-to-P slope ( $\mu\text{V/s}$ )	340.9 (59.4)	315.0 (56.3)	380.2 (87.5)	339.7 (74.8)	<b><math>F = 4.8; P = 0.03</math></b>
Density (nb./min)	9.0 (5.0)	7.0 (4.3)	10.3 (5.0)	7.9 (4.3)	$F = 1.4; P = 0.25$

No interaction or cluster effects were observed. Data are presented as mean (standard deviation). TBI: Traumatic brain injury, N-to-P: Negative to positive

### 5.4.3 Sleep slow waves and white matter damage

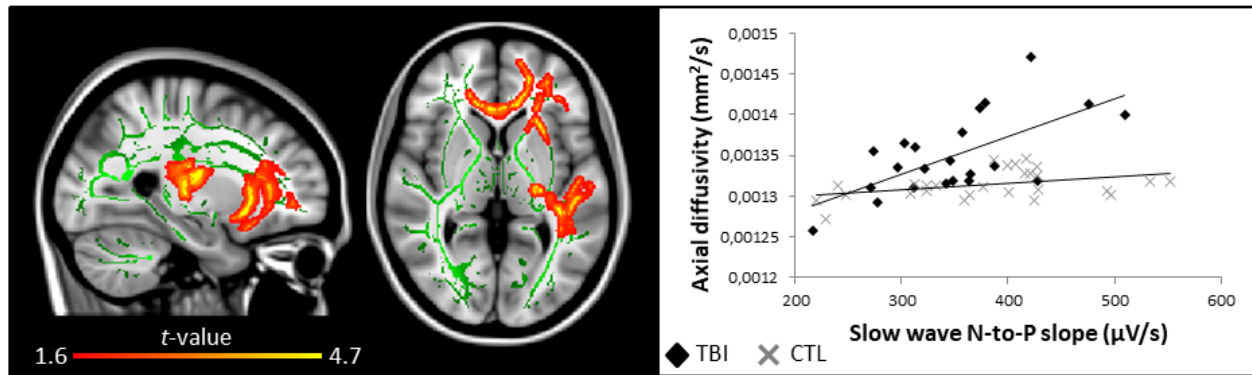
The analysis of white matter with voxel-wise statistics (using TBSS and Randomise from the FSL diffusion toolbox) revealed a pattern of strong associations with slow waves' morphology involving the amplitude, slopes, and negative phase duration. While no relationship was found in the control group, DTI metrics generally associated with a more damaged white matter predicted higher cortical synchrony during sleep in the TBI group.

Higher slow wave amplitude correlated with more severe white matter damage in TBI patients (Fig. 2), and more specifically with higher axial diffusivities in multiple voxel clusters in the frontal and temporal regions, involving the genu of the corpus callosum, the anterior and posterior limbs of the internal capsule, the retrolenticular part of the internal capsule, the anterior, posterior, and superior corona radiata, the posterior thalamic radiation, the inferior longitudinal and fronto-occipital fasciculus, the external capsule, the fornix, and the uncinate fasciculus (Fig. 2b). Higher slow wave amplitude also correlated with both higher radial diffusivities and higher mean diffusivities in the inferior, middle, and superior cerebellar peduncles (Fig. 2a,c).



**FIGURE 2. Slow wave amplitude and white matter damage.** Areas in traumatic brain injury (TBI) group where slow wave amplitude is positively correlated (red to yellow colored areas) with **(a)** mean diffusivity ( $r = 0.81$ ), **(b)** axial diffusivity ( $r = 0.74$ ), and **(c)** radial diffusivity ( $r = 0.78$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and slow wave amplitude is represented on the graphs. No area of negative correlation was found in the TBI group and no significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.

Steeper slow wave slope was also correlated with more severe white matter damage in TBI patients. Namely, the negative-to-positive slope was steeper when axial diffusivity was higher in clusters located over the frontal and temporal regions that were previously detailed (Fig. 3).

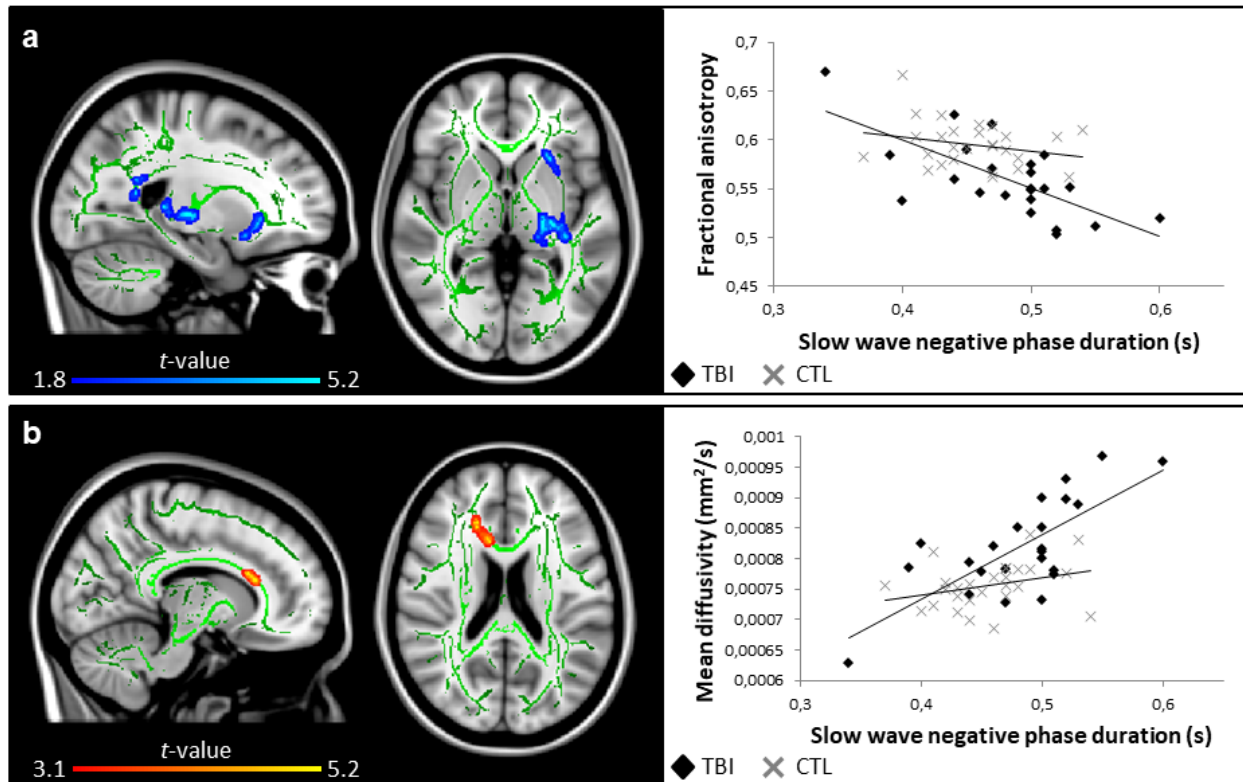


**FIGURE 3. Slow wave slope and white matter damage.** Areas in traumatic brain injury (TBI) group where slow wave negative-to-positive slope is correlated (red to yellow, positive correlation) with axial diffusivity ( $r = 0.64$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and slow wave N-to-P slope is represented on the graph. No area of negative correlation was found in the TBI group and no significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.

The negative phase duration of the slow wave was also positively correlated with white matter damage in TBI patients (Fig. 4). More specifically, longer negative phases correlated with lower fractional anisotropy in multiple voxel clusters once again scattered in a fronto-temporal manner and involving the splenium of the corpus callosum, the cerebral peduncle, the posterior limb of the internal capsule, the retrolenticular part of the internal capsule, the anterior and posterior corona radiata, the posterior thalamic radiation, the inferior longitudinal and fronto-occipital fasciculus, the external capsule, the fornix, the uncinate fasciculus, and the tapetum (Fig. 4a). Longer negative phases were also associated with higher mean diffusivities in the genu and body of the corpus callosum, and the anterior corona radiata (Fig. 4b).

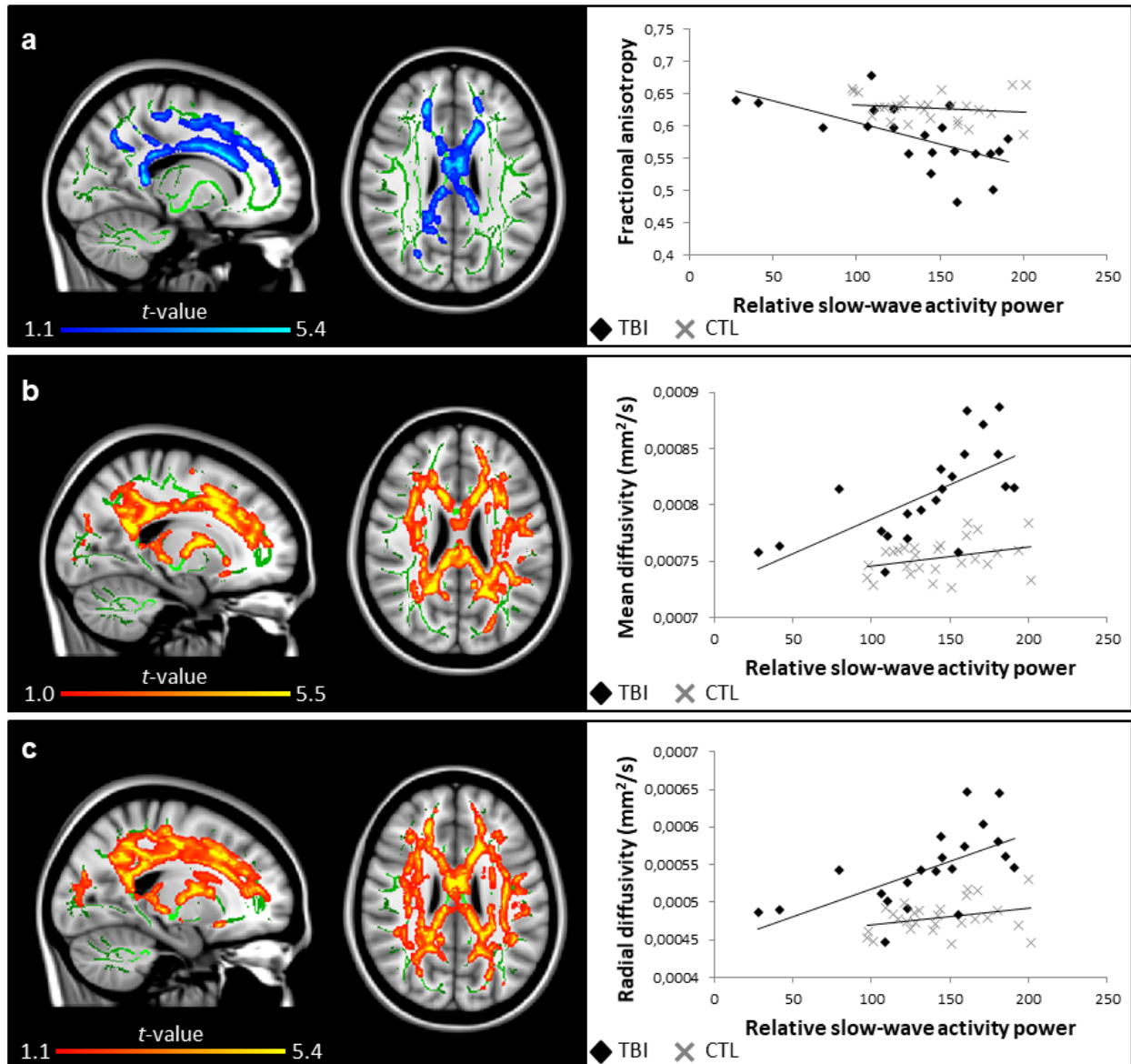
In summary, in TBI patients, widespread white matter damage in various regions containing short and long-range white matter tracts was associated with a pattern of higher neuronal synchrony

in which the sleep slow waves are of higher amplitude and steeper slopes. Longer negative phase duration was also associated with the same observed white matter damage.



**FIGURE 4. Slow wave negative phase duration and white matter damage.** Areas in traumatic brain injury (TBI) group where slow wave negative phase duration is correlated (blue, negative correlation; red to yellow, positive correlation) with (a) fractional anisotropy ( $r = -0.69$ ) and (b) mean diffusivity ( $r = 0.73$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and slow wave negative phase duration is represented on the graphs. No significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.





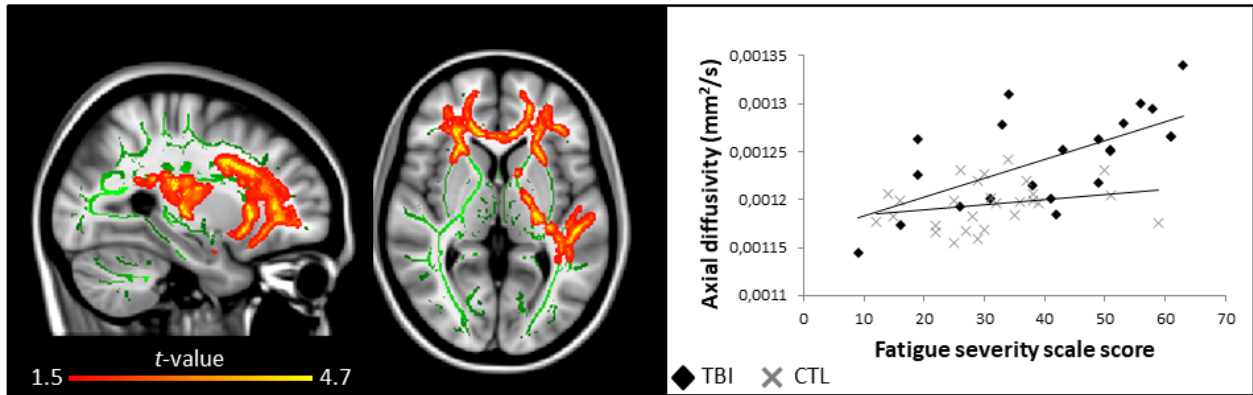
**FIGURE 5. Relative slow-wave activity power in the 1<sup>st</sup> sleep cycle and white matter damage.** Areas in traumatic brain injury (TBI) group where slow wave activity power is correlated (blue, negative correlation; red to yellow, positive correlation) with (a) fractional anisotropy ( $r = -0.63$ ), (b) mean diffusivity ( $r = 0.70$ ), and (c) radial diffusivity ( $r = 0.65$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and relative slow-wave activity power is represented on the graphs. No significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.

#### **5.4.4 Sleep slow-wave activity and white matter damage**

To further investigate the association between cortical synchrony during sleep and white matter structure, we analyzed the NREM slow-wave activity power (0.5 to 4 Hz frequency band). We measured the absolute and relative slow-wave activity power for each sleep cycle. No group difference was found for NREM slow-wave activity power between TBI patients and controls for any of the sleep cycles. However, the voxel-wise correlations with DTI metrics showed very strong associations in the TBI group only, similar to what was found with slow waves voxel-wise analyses. More specifically, white matter damage was positively correlated with relative slow-wave activity power in the first sleep cycle only (Fig. 5) and with absolute slow-wave activity power in the second (Supplementary Fig. 3) and third sleep cycles (Supplementary Fig. 4). In these cases, higher relative and absolute slow-wave activity power correlated with higher mean diffusivities, higher radial diffusivities, and lower fractional anisotropy in regions mostly overlapping with what was found with slow waves' morphology analysis.

#### **5.4.5 Subjective sleep quality, fatigue, and white matter damage**

Finally, we set out to see if the variability in white matter structure had any relationship with self-reported measures of sleep and fatigue. In the TBI group, while sleep quality and daytime sleepiness did not correlate with white matter characteristics, fatigue was positively correlated with white matter damage. Indeed, higher self-reported fatigue strongly correlated with higher axial diffusivities in the same pattern of voxel clusters mentioned previously (Fig. 6). No such associations were found for the control group. For both groups, no significant associations were found between any of the self-reported measures of sleep and fatigue and slow wave characteristics.

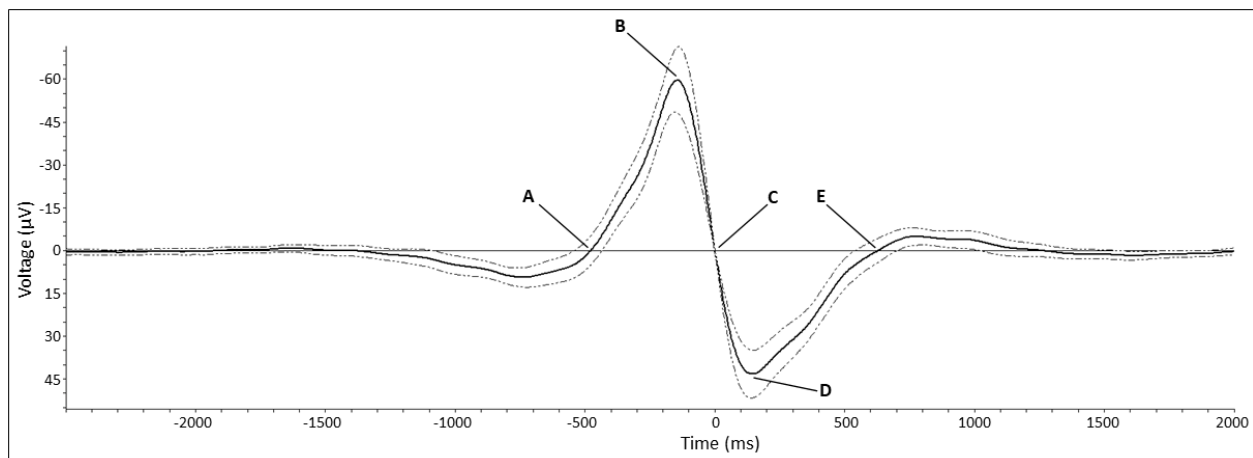


**FIGURE 6. Self-reported fatigue and white matter damage.** Areas in traumatic brain injury (TBI) group where fatigue is correlated (red to yellow, positive correlation) with axial diffusivity ( $r = 0.66$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and fatigue is represented on the graph. No area of negative correlation was found in the TBI group, and no significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.

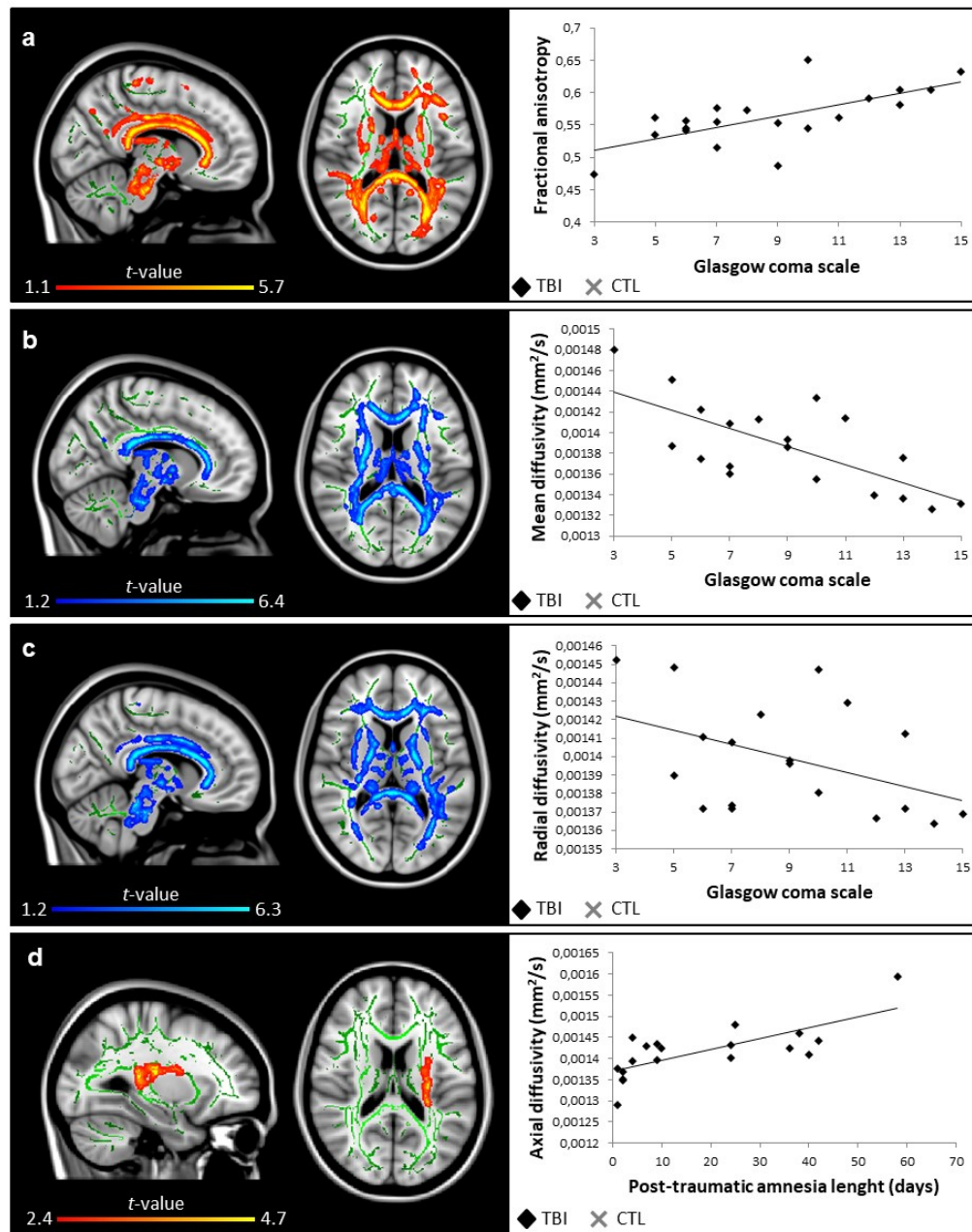
SUPPLEMENTARY TABLE I. Prescribed medication intake of participants with traumatic brain injury

Patient ID	Name of medication	Dose (mg)	Frequency of intake	Additional comments
1	Methyphenidate (Ritalin®)	20	2 / day	Ceased Ritalin 3 days before testing
	Escitalopram (Cipralex®)	20	2 / day	
	Quetiapine (Seroquel®)	25	1 / day	
	Ibuprofen (Advil®)	200	3 / day	
2	Methyphenidate (Concerta®)	27	1 / day	Ceased all 7 days before testing
	Methyphenidate (Concerta®)	18	1 / day	
3	Venlafaxine (Effexor®)	37.5	1 / day	
	Trazodone (Apo-Trazodone®)	50	2 / day	
	Methyphenidate (Concerta®)	36	2 / day	
4	Venlafaxine (Effexor®)	75	1 / day	
5	Divalproex (Epival®)	500	2 / day	
6	Methyphenidate (Concerta®)	54	1 / day	
7	Amitriptyline (Elavil®)	15	1 / day	Ceased all 3 days before testing
	Ibuprofen (Advil®)	200	1 / day	
8	Lisdexamfetamine (Vyvance®)	60	1 / day	Ceased all 4 days before testing

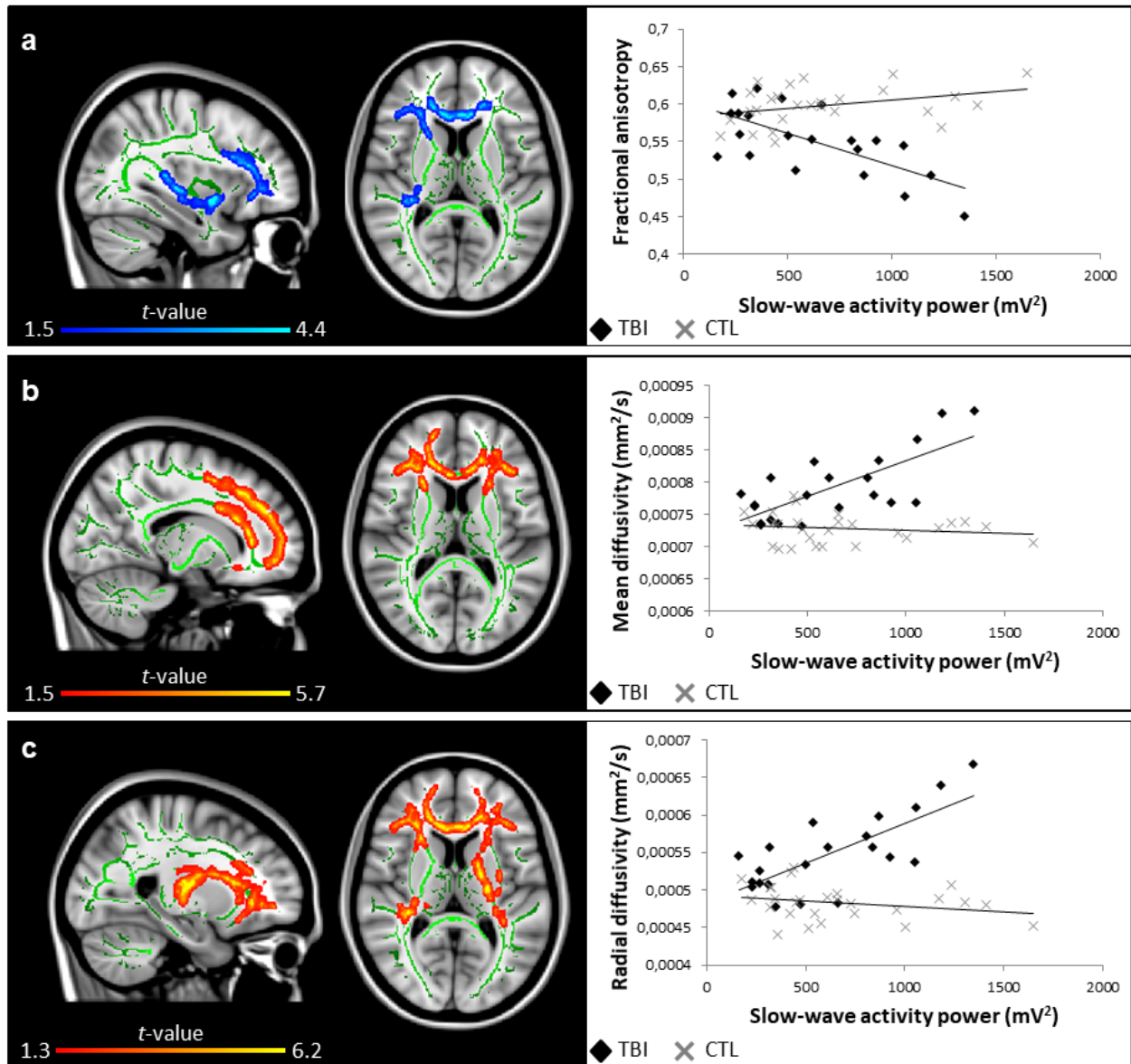
Participants with no medication intake are not represented in this table



**SUPPLEMENTARY FIGURE 1. Representative morphological characteristics of a slow wave.** This slow wave represents the average (and standard deviation, in dotted lines) of every individual slow wave detected for all 27 healthy controls on selected frontal and central derivations (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz). The detection occurred during the NREM N2 and N3 sleep stages for all sleep cycles of the night. The following characteristics can be seen on this figure: peak-to-peak amplitude (voltage difference from B to D), frequency (oscillation speed), negative-to-positive slope (slope from B to D), negative phase duration (time from A to C), and positive phase duration (time from C to E).

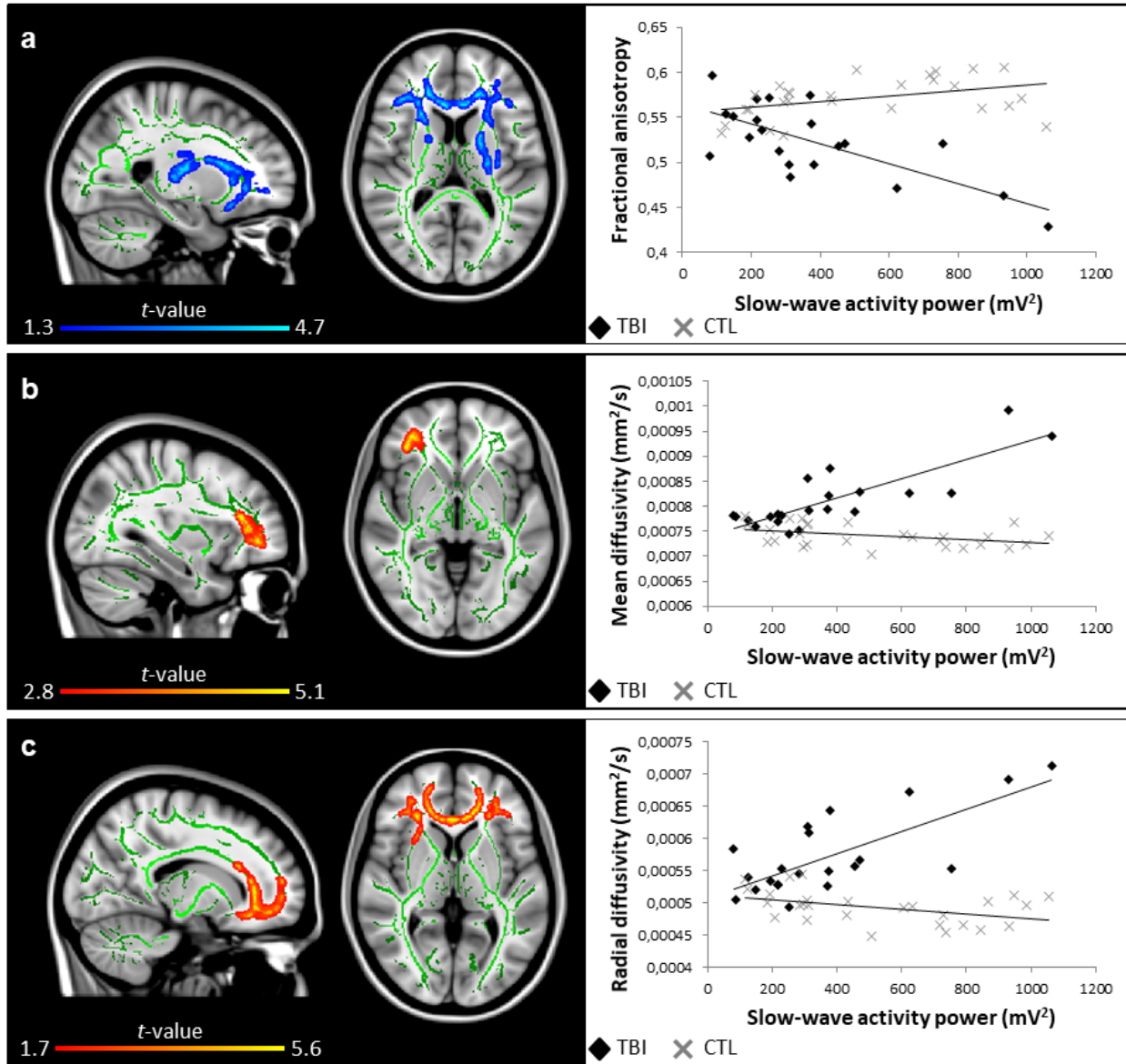


**SUPPLEMENTARY FIGURE 2. Markers of traumatic brain injury severity and white matter damage.** Areas in traumatic brain injury (TBI) group where markers of severity are correlated (blue, negative correlation; red to yellow, positive correlation) with **(a)** fractional anisotropy ( $r = 0.77$ ), **(b)** mean diffusivity ( $r = -0.93$ ), **(c)** radial diffusivity ( $r = -0.77$ ), and **(d)** axial diffusivity ( $r = 0.83$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and markers of severity is represented on the graphs. A lower score on the Glasgow coma scale and a lengthier period of post-traumatic amnesia represent a more severe TBI. No significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.



**SUPPLEMENTARY FIGURE 3. Slow-wave activity power in the 2<sup>nd</sup> sleep cycle and white matter damage.**

Areas in traumatic brain injury (TBI) group where slow wave activity power is correlated (blue, negative correlation; red to yellow, positive correlation) with (a) fractional anisotropy ( $r = -0.63$ ), (b) mean diffusivity ( $r = 0.60$ ), and (c) radial diffusivity ( $r = 0.62$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and slow-wave activity power is represented on the graphs. No significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.



**SUPPLEMENTARY FIGURE 4. Slow-wave activity power in the 3<sup>rd</sup> sleep cycle and white matter damage.**

Areas in traumatic brain injury (TBI) group where slow wave activity power is correlated (blue, negative correlation; red to yellow, positive correlation) with (a) fractional anisotropy ( $r = -0.69$ ), (b) mean diffusivity ( $r = 0.80$ ), and (c) radial diffusivity ( $r = 0.70$ ). Significant results are overlaid over the MNI152 T1 1mm brain and the mean fractional anisotropy skeleton (in green). The correlation between the mean value of all significant clusters and slow-wave activity power is represented on the graphs. No significant correlation was found for the control group. Results are thresholded at  $p < 0.05$ , adjusted for age and corrected for multiple comparisons.

## **5.5 Discussion**

In the present study, patients with moderate to severe TBI had widespread white matter damage throughout the brain, from all cortical tracts to the brainstem, which is consistent with the literature showing white matter damage in chronic TBI (138-143). Our DTI results suggest significant demyelination, axonal injury and white matter degeneration consecutive of moderate to severe TBI. Not surprisingly, the extent of white matter damage correlated with more severe TBI in our sample. Our most important result was that this white matter damage was strongly associated with signs of better neuronal synchrony during NREM sleep: EEG slow waves were of higher amplitude and had steeper slopes in participants with more damaged brains. These results are in opposition with our hypotheses, as we expected that a loss of white matter would have decreased neuronal synchrony and consequently, decreased slow wave slopes and amplitudes. Our results also showed that white matter damage correlated positively with longer slow wave negative phase, higher NREM sleep slow-wave activity power and more severe fatigue during the day. These results challenge our understanding of what represents healthy NREM sleep slow waves.

### **5.5.1 The complex relationship between cortical synchrony during sleep and white matter integrity**

During NREM sleep, the brain is highly synchronized locally and spontaneously produces slow waves on the EEG. These epiphenomena reflect slow oscillations that occur at a cellular level, where periods of silent state (negative phase) alternate with intense synchronized neuronal firing (positive phase). The slow wave N-to-P slope represents the rate of transition between the negative and the positive phases; steeper slopes are the result of a more synchronous transition between the silent phase to the depolarization phase. Slow wave amplitude, on the other hand, most likely represents the extent of the synchronal neuronal firing. The more cortical neurons are simultaneously depolarized, the larger the measured amplitude should be on the EEG. Slow oscillations occur across the cortex, originating mostly near the insula and the medial cingulate gyrus (87) from the dynamic interplay between thalamic nuclei and the cerebral cortex (88), and propagate along the anterior-posterior axis of the brain through the cingulate pathways and parts of the default-mode network (87, 89). Short- and long-range connections are therefore considered



crucial for slow wave generation and propagation, and as such, a strong association with white matter is to be expected.

In line with this hypothesis, a previous study found that a steeper rising slope of slow waves was associated with higher axial diffusivity in major frontal bundles and temporal lobe fascicles (114). This was found in fifteen young, healthy adult males with little variability in their white matter characteristics. In the present study, we failed to replicate these findings in our healthy control group. Factors explaining the discrepancy between studies could be sex difference in the control groups (77% males in the present study vs. 100% males in the study by Piantoni et al.), the age difference in the control groups ( $30.3 \pm 13.4$  years vs  $25.4 \pm 4.8$  years, respectively), and the age-correction applied to our analyses. However, further studies with larger sample of healthy control subjects are necessary to clearly identify the association between individual differences in healthy white matter and slow wave characteristics.

Slow waves' morphology has also been studied in aging. Older adults showed a decline in slow wave amplitude and slope (221). These modifications in slow wave characteristics could be linked with the white matter loss observed with advancing age (269, 270) and were found to be associated with the thinning of specific cortical regions (104). By opposition with these previous studies in healthy young and older adults, our patients with widespread white matter damage had higher slow wave amplitudes and steeper slopes. Although we may have expected to see changes mirroring those seen in aging individuals, due to the documented loss of white matter in the aging brain, we did not find such results. Our results combined with these previous observations raises the possibility that the relationship between sleep slow waves and white matter structure is neither linear nor simple.

To understand the association between white matter loss and slow waves observed in our TBI participants, we may refer to studies on partial cortical deafferentation. *In vivo* cat experiments in which a portion of the cortex is undercut have been performed to study the mechanisms of trauma-induced epilepsy (254-256). In these studies, the authors recorded enhanced slow-wave activity in the undercut hemisphere up to 16 weeks after the injury (256). They hypothesized that this increased synchrony was caused by the increased network excitability observed chronically after partial deafferentation. Indeed, homeostatic plasticity in the brain works to maintain network excitability through changes in the balance of excitatory and inhibitory synapses and regulation of

intrinsic neuronal excitability (257, 258). After partial deafferentation, network activity is acutely decreased, which engages upregulatory mechanisms to increase cortical excitability (254, 255). This concept is evidenced by another study in which they showed an acute reduction of slow-wave activity power in partially deafferentated cats, followed by a time-dependent recovery of slow-wave activity along with cortical excitability (271). Although the models used in these studies are more crippling than what is observed in human TBI, these observations may partly explain the association we observed between white matter and NREM sleep slow waves in the present study. Diffuse white matter damage may acutely engage these homeostatic mechanisms to upregulate network excitability in the long term and cause part of the increase in neuronal synchrony we described. One study in humans has investigated cortical excitability changes after mild to moderate TBI (272). They found that a subset of patients, more specifically those with excessive daytime sleepiness, presented patterns of motor cortex hypoexcitability when compared to controls. However, the large majority of patients showed no such hypoexcitability. These measures were also taken during wakefulness and on patients with minor brain damage only three months following the TBI. As such, this question remains open until more comprehensive experiments are performed.

On the other hand, it may also be that physical disconnection by diffuse white matter damage in TBI brings the cortex closer to its default state. Many argue that the default emergent activity patterns of the cortical network are highly synchronous slow waves (84). Indeed, spontaneous slow waves emerge in states where the cortex is either physically or functionally disconnected from outside stimulation, such as deep sleep (81), anesthesia (85), or *in-vitro* cortex slices (86). Thalamo-cortical connections are especially vulnerable to TBI in humans, effectively bringing the cortex slightly closer to an isolated state. This may as well play a role in the large slow waves we observed in patients with important white matter damage.

Finally, we cannot exclude that this association between white matter damage and slow wave characteristics be due to the homeostatic sleep pressure (39, 46). An increase in slow-wave activity power at the beginning of the sleep period is the standard physiological marker of homeostatic sleep pressure (39). Our TBI subjects with more severe white matter damage had higher slow-wave activity for all sleep cycles. Furthermore, steeper slow oscillation slopes and higher amplitude, the pattern observed in our TBI participants who had more white matter damage,

were previously associated with a rise in homeostatic sleep pressure (97-101). Chronic white matter damage may cause TBI patients to accumulate need for sleep faster. Indeed, white matter damage due to TBI has very consistently been associated with impaired cognition (138, 143, 149, 152, 153, 273), and TBI patients have been shown to exert more mental effort for the same task than healthy subjects (210). A study using fMRI has also observed that while performing a cognitive task, TBI patients have increased brain activity compared to healthy subjects in several brain regions believed to be involved in mental fatigue, which is thought to represent higher mental effort (211). In the present study, we found that TBI patients with more white matter damage also had more severe subjective fatigue. Similar results were observed in other studies (154, 155). Taken together, these findings suggest that chronic white matter damage causes TBI patients to accumulate mental fatigue faster during the day, which may increase homeostatic sleep pressure and enhances sleep synchrony during subsequent sleep. A valid concern would be that these patients were under sleep deprivation, causing the aforementioned phenomena. However, as mentioned previously all patients completed daily sleep agendas and wore an activity monitor device the week preceding testing, all of which confirm that these patients had similar total sleep time when compared with controls. Still, protocols specifically assessing the evolution of fatigue throughout the day in relation with sleep homeostatic pressure need to be performed to adequately verify this hypothesis.

## **5.5.2 Conclusion**

This study represents the first to explore the association between sleep slow waves and white matter structure in adults with white matter damage. Our results showed strong associations between white matter and slow waves occurring during NREM sleep. More damaged brains were associated with markers of higher brain synchrony during sleep, and these associations could be caused by cerebral disconnection or by elevated homeostatic sleep pressure in TBI patients. White matter damage does not seem to impede the restorative function of sleep as we first thought. These results bring new insight to understand the pathophysiology of sleep disturbances and fatigue observed after TBI as well as factors influencing brain synchrony during sleep. Moreover, this study challenges the current hypotheses regarding the role of white matter structure on the brain ability to synchronize its cortical regions during sleep and produce restorative sleep.

# Chapitre 6. Discussion générale

## **6.1 Rappel des principaux objectifs et résultats**

### **6.1.1 Stade aigu du TCC : retour sur les objectifs 1 et 2**

Puisque le TCC représente une perturbation importante pour le cerveau, spécialement au stade aigu du TCC, et que la majorité des patients ayant subi un TCC développeront des déficits cognitifs persistants, nos objectifs étaient de caractériser objectivement le sommeil des patients ayant subi un TCC modéré à grave pendant leur hospitalisation aiguë grâce à la polysomnographie, et d'évaluer comment ce sommeil est associé aux performances cognitives au stade chronique. Nous avons démontré au chapitre trois que les patients hospitalisés pour un TCC ou une blessure orthopédique sévère avaient un sommeil fragmenté et de basse efficacité, mais que seuls les patients hospitalisés pour un TCC présentaient une augmentation du sommeil lent profond. Chez ces derniers, nous avons également démontré qu'un sommeil plus consolidé et une plus grande quantité de sommeil lent profond étaient associés à de meilleures performances cognitives des années plus tard. Les résultats présentés dans cette thèse suggèrent que le TCC lui-même joue un rôle causal dans l'altération du sommeil subséquent, et que ce sommeil semble potentiellement être un marqueur précoce et/ou un promoteur de la récupération cognitive à long terme.

### **6.1.2 Stade chronique du TCC : retour sur les objectifs 3 et 4**

Puisque qu'il est difficile d'expliquer les plaintes chroniques de mauvaise qualité de sommeil et d'éveil par l'architecture du sommeil des patients ayant subi un TCC, et que la microarchitecture du sommeil, qui dépend fortement des réseaux de matière blanche, n'a que très peu été étudiée, nos objectifs étaient de caractériser la microarchitecture du sommeil des patients ayant subi un TCC modéré à grave au stade chronique, et d'investiguer comment cette microarchitecture est associée à la détérioration attendue de la matière blanche. Nous avons démontré aux chapitres quatre et cinq que presque toutes les caractéristiques des fuseaux de sommeil et des oscillations lentes étaient indiscernables de celles des contrôles sains, et du côté des fuseaux de sommeil, que ceux-ci n'étaient majoritairement pas associés à la détérioration extensive des réseaux de matière blanche sous-tendant leur génération. Du côté des oscillations lentes, nous avons démontré qu'une détérioration plus sévère de la matière blanche était associée à des oscillations plus synchronisées et une activité delta plus élevée pendant le sommeil lent. Les

résultats présentés dans cette thèse soulignent non seulement l'incroyable résilience des fuseaux de sommeil, mais soulèvent également plusieurs hypothèses du côté des oscillations lentes quant à leur association surprenante avec la détérioration de la matière blanche à travers le cerveau.

## 6.2 Le rôle du sommeil dans la récupération

Le TCC et les perturbations cérébrales qui l'accompagnent causent des altérations importantes du sommeil subséquent, particulièrement au stade aigu comme démontré dans cette thèse et à travers la littérature. Certaines de ces altérations, tel que la fragmentation du sommeil, pourraient avoir un effet néfaste sur la récupération, connaissant le rôle essentiel du sommeil dans la santé générale et les fonctions cérébrales, mais d'autres changements pourraient également être nécessaires au cerveau, tel que l'augmentation de sommeil lent profond observée au chapitre trois. En effet, le sommeil lent profond est fortement impliqué dans la neuroplasticité, la neurogenèse, et la clairance glymphatique des métabolites potentiellement neurotoxiques (9-15), trois processus qui pourraient jouer un rôle clé dans la réparation et la réorganisation cérébrale qui a lieu à la suite du TCC. Bien que la recherche n'ait pas encore démontré par quels mécanismes exactement le sommeil entre en jeu dans la récupération suivant le TCC, il est probable qu'un bon sommeil soit essentiel.

En effet, de nombreuses études démontrent qu'un sommeil de meilleure qualité à la suite du TCC est associé à une meilleure récupération à court et à long terme. Pendant l'hospitalisation aiguë, une première étude de notre groupe utilisant l'actigraphie a démontré qu'un retour plus rapide à un cycle d'éveil-sommeil consolidé était associé à la résolution de l'amnésie post-traumatique ainsi qu'à un niveau plus bas d'invalidité à la sortie de l'hôpital (7). Une seconde étude de notre groupe utilisant l'actigraphie a également observé que le niveau de conscience s'améliorait en parallèle avec la consolidation de cycle d'éveil sommeil ainsi que la durée et la fragmentation du sommeil nocturne (6). Cela s'aligne avec une autre étude démontrant que la durée de sommeil pendant le jour, mesurée grâce à l'actigraphie, médiait l'association entre la sévérité du TCC et la récupération cognitive dans les sept premiers jours (274). Une dernière étude, analysant rétrospectivement des patients ayant passé un EEG durant le sommeil, a démontré que la présence de caractéristiques du sommeil (*vertex waves*, fuseaux et complexes-K) était associée à un meilleur devenir, soit un transfert à la maison ou en réadaptation au lieu d'un décès ou d'un transfert en

établissement de soins (275). Parmi ces patients avec une bonne réadaptation, la présence de caractéristiques du sommeil était également associée à une durée plus courte de l'hospitalisation, une participation plus rapide à la thérapie, et de meilleurs scores d'invalidité et de dépendance dans la vie de tous les jours, et ce indépendamment de la sévérité du TCC. De manière similaire pendant la réadaptation aiguë, il a été démontré grâce à l'actigraphie qu'un sommeil de meilleure qualité était associé à la résolution de l'amnésie post-traumatique ainsi qu'à une meilleure récupération motrice et fonctionnelle (183, 184). Une étude a également observé que la présence de troubles d'éveil et de sommeil, mesurés par questionnaire, était associée à plus de délirium et de déficiences cognitives (276). En général, il semble donc que le sommeil au cours de l'hospitalisation aiguë et de la réadaptation qui s'ensuit soit fortement impliqué dans la récupération fonctionnelle à court terme, que ce soit comme marqueur neurologique ou comme promoteur de la récupération.

À plus long terme, le sommeil à la suite du TCC semble encore avoir un impact sur la récupération, comme démontré par trois études utilisant des questionnaires et des entrevues. Une étude chez une large cohorte d'individus ayant subi un TCC léger a démontré que la qualité du sommeil s'améliorait au cours des six premiers mois, et que ceux rapportant dormir mal avaient 7,7 fois plus de risque de présenter une déficience fonctionnelle à six mois suivant le TCC (20). Une seconde étude chez une autre large cohorte d'individus ayant subi un TCC léger a également observé que la qualité du sommeil dans les deux premières semaines était associée à l'anxiété, la dépression, la productivité, et l'intégration sociale un an plus tard (277). Des résultats similaires sont observés chez les individus ayant subi un TCC léger à grave, avec une étude démontrant que les troubles de sommeil dans les trois premiers mois étaient associés à l'anxiété, la dépression, et l'apathie un an plus tard (278). Dans cette thèse, nous démontrons pour la première fois que le sommeil pendant l'hospitalisation aiguë mesuré objectivement grâce à la polysomnographie, et plus particulièrement une meilleure consolidation du sommeil et une plus grande quantité de sommeil lent profond, est associé à une meilleure cognition un à quatre ans plus tard. Cette association avec la quantité de sommeil lent profond est d'ailleurs supportée par une étude récente chez l'animal, qui a démontré que le renforcement thérapeutique de l'activité delta à la suite de la blessure réduisait les dommages axonaux diffus et les déficits d'apprentissage et de mémoire deux semaines plus tard (35). Il semble donc important de réfléchir aux moyens d'améliorer le sommeil à la suite d'un TCC afin d'optimiser la récupération et la qualité de vie des patients.

## 6.3 Résilience des oscillations de sommeil

### 6.3.1 Stabilité des fuseaux de sommeil

Dans cette thèse, nous avons démontré que les fuseaux de sommeil, bien qu'altérés en phase aigüe suivant le TCC modéré à grave, étaient indiscernables en phase chronique de ceux des participants contrôles, ce qui est d'autant plus surprenant que nous avons observé des dommages extensifs aux réseaux thalamo-corticaux sur lesquels reposent ces oscillations. Cependant, les fuseaux de sommeil sont connus pour leur étonnante stabilité. En effet, ceux-ci ont même souvent été décrits comme un trait ou une empreinte digitale propre à chaque individu. Deux études chez des jumeaux monozygotes et dizygotes ont d'ailleurs démontré que l'activité des fuseaux était fortement héritable, et beaucoup plus déterminée par les facteurs génétiques que les autres caractéristiques du sommeil (279, 280). On observe de manière constante une très haute stabilité intra-individuelle de nuit en nuit (51, 52, 68, 69, 281), confirmée dans une étude chez plus de 11000 individus (51), et ce même au travers de protocoles de privation du sommeil (69). De larges différences interindividuelles sont généralement observées, et de manière intéressante, celles-ci sont également presque totalement stables de nuit en nuit (68).

Cette faculté des fuseaux de sommeil à rester stables chez un même individu est d'autant plus étonnante lorsqu'on observe à quel point ils sont inchangés par divers troubles neurologiques. Que ce soit suite à une encéphalite causant des dommages bilatéraux de l'hippocampe ou suite à une callosotomie totale, la densité et les caractéristiques morphologiques des fuseaux étaient presque indiscernables de ceux des participants contrôles (282, 283). Dans un groupe pédiatrique ayant subi des lésions néonatales thalamiques parfois accompagnées de lésions des faisceaux thalamo-corticaux, les fuseaux étaient largement préservés, leur puissance spectrale n'étant pas associée à la perte de volume thalamique qui pouvait monter jusqu'à 94% (284). Du côté des patients ayant subi un accident cérébral vasculaire thalamique, une forte diminution de la densité des fuseaux de sommeil était observée dans la phase aigüe (285). Cependant, cette densité récupérait avec le temps, doublant presque au fil des 24 mois de l'étude et se rapprochant lentement des niveaux normaux observés chez les contrôles. De manière similaire, dans des enregistrements de sommeil d'une trentaine de minutes chez des patients ayant subi un TCC, une étude a observé une très légère



diminution de la fréquence et de l'amplitude des fuseaux de sommeil à 80 jours suivant la blessure, suivie d'une récupération à 151 jours suivant la blessure (202). Il est logique de penser que, comme suite à un accident vasculaire cérébral, la densité des fuseaux serait également fortement diminuée de manière plus aigüe suite à un TCC, ce que nous démontrons au chapitre 3 de cette thèse. Nous pouvons également ajouter à cela que les fuseaux de sommeil sont largement conservés en phase chronique d'un TCC modéré à grave, ayant totalement récupéré malgré une détérioration massive de la matière blanche des réseaux critiques à leur existence, comme observé au chapitre 4 de cette thèse. Ces études ainsi que cette thèse soulignent la surprenante capacité d'adaptation des fuseaux de sommeil, qui semblent être en mesure avec le temps de se stabiliser au travers de toutes ces perturbations cérébrales.

### **6.3.2 Oscillations lentes et besoin de sommeil augmenté**

Dans cette thèse, nous avons non seulement démontré que la génération et la morphologie des oscillations lentes ne semblaient pas altérées négativement, mais que celles-ci étaient encore plus synchronisées chez les patients présentant une détérioration de la matière blanche plus sévère. Au chapitre cinq de cette thèse, nous avons attribué cette altération à une augmentation possible de la pression homéostatique du sommeil. En effet, le patron de changements que nous observons dans la morphologie des oscillations lentes a précédemment été associé à une augmentation de la pression homéostatique de sommeil chez l'humain et l'animal (97-101). Cependant, le marqueur physiologique principal pendant le sommeil d'une pression augmentée est l'élévation de l'activité delta en début de nuit (39, 46). Au chapitre cinq, nous démontrons également que les patients avec une détérioration de la matière blanche plus sévère présentaient une forte élévation de l'activité delta au travers de la nuit, mais surtout en début de nuit. Supportant cela, quelques études chez les patients ayant subi un TCC observent une élévation de l'activité delta et/ou du sommeil lent profond, incluant une méta-analyse récente (21, 192, 197, 286). D'autre part, le marqueur physiologique principal pendant l'éveil d'une pression augmentée est l'élévation de l'activité thêta, indiquant un ralentissement de l'EEG (39, 46). Ce ralentissement a été observé dans une étude à la suite d'un TCC léger (287), et il est probable que cela soit également présent à la suite d'un TCC modéré à grave.

Cette pression homéostatique élevée pourrait refléter, dans un cadre plus large, un besoin de sommeil élevé qui semble encore être présent au stade chronique du TCC chez une proportion de patients et qui est souvent rapporté dans les études. En effet, plusieurs études en actigraphie ou en polysomnographie démontrent une augmentation significative de la durée de sommeil nocturne ou des siestes, et souvent accompagnée de plaintes de somnolence diurne excessive ou de fatigue (190, 191, 197, 198, 286, 288-290). Cependant, une forte hétérogénéité est présente dans cette population clinique, particulièrement au niveau du sommeil. Non seulement ce ne sont pas toutes les études dans cette population clinique qui observent un besoin de sommeil augmenté, mais même parmi celles qui observent ce phénomène, cela se retrouve uniquement chez une proportion des patients. Cela suggère que seuls certains sous-groupes de patients présenteront ce type de symptômes, ce qui est fortement supporté par les résultats présentés au chapitre cinq. En effet, notre cohorte dans son ensemble ne montrait pas de signes de besoin de sommeil augmenté, à l'inverse des patients ayant les dommages cérébraux les plus sévères. Malgré qu'il puisse s'agir simplement d'un dérivé de la sévérité du TCC ou être influencé par de nombreux facteurs, il est désormais possible d'avancer l'hypothèse que l'un des facteurs influençant ce phénomène de besoin de sommeil augmenté chez un sous-groupe de patients soit la détérioration extensive de la matière blanche qui persiste en phase chronique.

## **6.4 Causes potentielles des perturbations persistantes de l'éveil et du sommeil**

Au stade chronique à la suite d'un TCC, la macroarchitecture et la microarchitecture du sommeil ne semblent pas être altérées négativement, comme démontré dans nos études. Pourtant, plusieurs patients ayant subi un TCC, y compris parmi ceux inclus dans cette thèse, montrent de manière persistante un besoin de sommeil augmenté et rapportent très fréquemment de la somnolence diurne excessive et de la fatigue excessive, en plus de plaintes de sommeil non réparateur et de mauvaise qualité. Quels sont des mécanismes clés qui pourraient expliquer cette persistance des troubles du sommeil et de l'éveil suivant un TCC? La douleur chronique et les troubles psychiatriques (anxiété, dépression, stress post-traumatique) sont des facteurs dont l'association avec le sommeil est abondamment documentée dans la littérature (194, 195, 291-295). Ceux-ci sont généralement associés à une fragmentation du sommeil et une prévalence plus élevée

de fatigue et de troubles de sommeil, incluant notamment l'insomnie et l'hypersomnie. La bidirectionnalité de ces associations suggère d'ailleurs un cercle vicieux dans lequel l'un entraîne l'autre (278). Cette section de la discussion générale s'attardera cependant sur deux facteurs neurophysiologiques vers lesquels pointent de nombreuses évidences, mais qui ont encore un grand besoin de recherche future, soit la neuroinflammation chronique causée par le TCC ainsi que l'effet du TCC sur les systèmes responsables de réguler l'éveil et le sommeil, particulièrement au niveau des neurones hypothalamiques synthétisant l'hypocrétine et l'histamine.

### **6.4.1 Neuroinflammation chronique**

Bien que la neuroinflammation puisse être bénéfique à la récupération neurologique de manière aiguë, et qu'elle ait généralement tendance à diminuer après les premières semaines suivant la blessure, une préoccupation importante est que celle-ci persiste à long terme chez une forte proportion d'individus. Plusieurs études ont observé des niveaux élevés d'activation microgliale plusieurs années après le TCC, autant par autopsie que par imagerie TEP (tomographie par émission de positrons) des ligands d'activation gliale (144, 296, 297), et ce, parallèlement à une dégénération continue de la matière blanche (5, 144). D'autres études ont également démontré la présence de fortes concentrations de cytokines pro-inflammatoires de manière chronique dans le liquide cébrospinal et le sang, ainsi que leur association au fonctionnement cognitif et à certaines comorbidités (298, 299).

Le TCC induit donc un profil pro-inflammatoire persistant, et l'effet général de l'inflammation sur le sommeil est déjà documenté : parmi les cytokines pro-inflammatoires, IL-1b et TNF- $\alpha$  sont considérées comme des régulateurs du sommeil (300, 301), et TNF- $\alpha$  est également connu pour diminuer la fonction du système de l'hypocrétine (302). Globalement, ces cytokines pro-inflammatoires altèrent le sommeil en augmentant sa durée et sa profondeur, affectant principalement le sommeil NREM (300, 301). Ces effets semblent cependant être dose-dépendants, avec une relation inverse pouvant être observée à de très hauts niveaux d'inflammation (301). D'autres cytokines et médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines ont également des effets régulateurs sur le sommeil, mais ceux-ci sont moindres et surtout peu étudiés comparé aux effets d'IL-1b et de TNF- $\alpha$ . Il a aussi été observé à de nombreuses reprises qu'une hausse expérimentale des cytokines pro-inflammatoires menait à une augmentation de la fatigue et de la

somnolence diurne chez des individus sains et dans des maladies chroniques (301, 303). Les effets régulateurs de l'inflammation sont cependant complexes et peuvent varier de manière importante en fonction de l'intensité, de la durée, et du type d'immunopathologie ainsi que des conditions comorbides, tel qu'observé dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques (301).

Dans un contexte de TCC, une étude dans un modèle d'impact cortical contrôlé chez la souris a observé que le développement d'altérations du sommeil à 4 semaines suivant la blessure était précédé d'une augmentation de l'activation microgliale et de l'astrocytose réactive dans le thalamus et le noyau réticulaire thalamique (304), deux régions très impliquées dans la régulation du sommeil, ce qui soutient les hypothèses actuelles selon lesquelles l'inflammation serait impliquée dans les troubles de l'éveil et du sommeil. Globalement, l'effet de l'inflammation chronique sur les troubles de l'éveil et du sommeil persistant à long terme à la suite du TCC reste à investiguer plus en profondeur.

#### **6.4.2 Systèmes de régulation de l'éveil et du sommeil**

Une autre piste potentielle soutenue par de nombreuses évidences récentes est l'effet du TCC sur les systèmes de régulation de l'éveil et du sommeil, qui sont présents à travers le tronc cérébral et l'hypothalamus. Ces noyaux, grâce à leurs interconnexions et leurs projections vers le thalamus et le cortex, travaillent de concert afin de maintenir l'éveil et réguler le sommeil (305, 306). Ces structures et leurs connexions sont particulièrement vulnérables au TCC et il est probable qu'elles soient fréquemment endommagées suivant un TCC (5, 124, 307), celui-ci causant une importante détérioration anatomique à travers le cerveau comme démontré dans cette thèse. Dans l'étude présentée au chapitre cinq de cette thèse, bien que nous montrions que la détérioration étendue de la matière blanche soit associée aux plaintes de fatigue, les limitations méthodologiques de nos séquences IRM de diffusion ne nous permettent pas de préciser la détérioration spécifiquement à ces systèmes régulateurs de l'éveil et du sommeil, particulièrement au niveau du tronc cérébral. Cependant, de manière intéressante, deux études de cas, totalisant trois patients à trois à 16 mois suivant un TCC léger, ont observé une fatigue et somnolence diurne excessive conjointement à un amincissement et des lésions des régions impliquées dans la régulation de l'éveil et du sommeil au niveau du tronc cérébral et du diencephale (308, 309). Ces études de cas supportent l'hypothèse qu'une altération de ces régions puisse être impliquée dans les troubles de

sommeil et d'éveil persistants, mais des études plus poussées incluant une neuroimagerie ciblée associée à différentes mesures du sommeil seront nécessaires afin de confirmer cela.

Cependant, la recherche à ce jour s'est particulièrement concentrée vers une déficience au niveau des neurones de l'hypothalamus latéral synthétisant l'hypocrétine et des neurones du noyau tubéromamillaire de l'hypothalamus postérieur synthétisant l'histamine, ce qui pourrait avoir un impact sur les troubles de l'éveil rapportés, ces deux neurotransmetteurs étant centraux à sa promotion et son maintien (305, 306). Dans des modèles animaux d'impact cortical contrôlé, de percussion latérale par fluide ou de chute de poids, de nombreuses études ont démontré une déficience de ces neurones hypothalamiques accompagnée de perturbations de l'éveil et du sommeil. Deux études ont observé une diminution du maintien de l'éveil consolidé et une augmentation du sommeil NREM suivant le TCC, et ce, parallèlement à une réduction du nombre de neurones synthétisant l'hypocrétine dans l'hypothalamus latéral (310, 311). Cette perte de neurones était d'ailleurs positivement associée à la sévérité de la blessure (311). De manière similaire, une autre étude a observé un besoin de sommeil augmenté suivant le TCC, associé cette fois à une réduction du nombre de neurones synthétisant l'histamine dans le noyau tubéromamillaire (228). Afin de confirmer le rôle des neurones à hypocrétine dans l'effet du TCC sur le sommeil et l'éveil, une étude récente a investigué l'effet d'un TCC modéré sur des souris *knockout* pour l'hypocrétine (312). Le sommeil de ces souris *knockout* n'était pas altéré par le TCC, comparé aux souris normales qui montraient comme attendu une diminution du maintien de l'éveil et une augmentation du sommeil NREM, en plus d'une perte de neurones produisant l'hypocrétine. Cela confirme l'implication de la perte de ces neurones hypothalamiques dans les perturbations du sommeil et de l'éveil suivant le TCC.

D'un autre côté, les résultats de trois autres études suggèrent que ces perturbations pourraient également être dues à des altérations fonctionnelles de l'activité de ces neurones (313-315). Une première étude utilisant la microdialyse afin de mesurer la concentration d'hypocrétine dans l'hypothalamus a démontré une réduction des niveaux d'hypocrétine accompagnée d'une diminution de l'éveil et des activités motrices, mais sans aucune perte des neurones produisant l'hypocrétine (315). De plus, le rythme circadien normal de l'hypocrétine, qui est normalement au plus haut dans la phase d'éveil, était aplati suivant le TCC, et l'association des niveaux d'hypocrétine avec l'éveil était diminuée. Une seconde étude a de manière constante observé une

réduction de l'activité des neurones à hypocréatine accompagnée d'une perte du maintien de l'éveil à la suite du TCC (314). Suivant l'hypothèse que l'activité de ces neurones était réduite dû à une diminution du glutamate excitateur dans la région, ils ont également démontré qu'une supplémentation de précurseurs de la synthèse du glutamate dans la diète suivant le TCC pouvait mitiger partiellement ces impacts du TCC (314). Dans une étude faisant suite à cette dernière pour approfondir le mécanisme en jeu, les auteurs ont observé une baisse de la densité du glutamate aux terminaux présynaptiques faisant contact avec les neurones produisant l'hypocrétine dans l'hypothalamus, et ont démontré que la même supplémentation dans la diète pouvait restaurer cette densité (313). Il semble donc que l'activité de ces neurones, en plus de leur perte, puisse être impliquée dans les symptômes observés.

Ces populations de neurones hypothalamiques ont également été étudiées chez les humains. Une première étude évaluant les niveaux d'hypocrétine dans le liquide cébrospinal de 44 patients ayant subi un TCC modéré à grave a démontré des niveaux anormalement bas par rapport aux contrôles dans 95% de ces patients (316). Une seconde étude à 6 mois suivant le TCC a observé que les niveaux bas d'hypocrétine étaient présents uniquement dans 4 des 21 patients évalués, par rapport à 25 des 27 patients évalués en phase aigüe (191). Cependant, les niveaux d'hypocrétine à 6 mois suivant la blessure étaient tout de même significativement plus bas chez les patients présentant une somnolence diurne excessive. Ces deux études suggèrent que la dysfonction des neurones synthétisant l'hypocrétine est un mécanisme clé qui pourrait expliquer, au moins chez une proportion de patients, les troubles de l'éveil persistant à long terme. Cela est également supporté par deux études ayant mesuré le nombre de neurones à hypocréatine dans des cerveaux post-mortem de patients décédés 7 jours ou plus suivant un TCC grave. La première étude chez 4 patients a pu observer une baisse de 27% par rapport aux contrôles (317), et de manière similaire, la deuxième étude chez 12 patients a pu observer une baisse de 21% (318). Cette dernière étude a également observé une baisse encore plus significative de 41% des neurones synthétisant l'histamine. Globalement, les études dans des modèles animaux et chez les humains démontrent clairement une déficience des neurones produisant l'hypocrétine et l'histamine suivant le TCC, que ce soit une dysfonction au niveau de leur activité ou une perte neuronale, et cette déficience semble être fortement impliquée dans les perturbations de l'éveil et du sommeil observées. Cependant, la grande majorité des évidences concernent la phase aigüe du TCC, et bien qu'il soit probable que

les mêmes mécanismes entrent en jeu des années suivant le TCC, au moins partiellement, cela nécessite plus de recherche.

## **6.5 Le sommeil dans un contexte clinique**

À la lumière de la littérature récente et de cette thèse, il apparaît que le sommeil soit un fort marqueur de la récupération à la suite du TCC, et que monitorer celui-ci en plus de dépister les troubles du sommeil pourrait informer le pronostic et le traitement des patients. En effet, le sommeil à la suite du TCC a été associé au rétablissement de l'amnésie post-traumatique et des niveaux de conscience durant l'hospitalisation, à la condition des patients à la sortie de l'hospitalisation et en institut de réadaptation, à la récupération motrice, cognitive et fonctionnelle, ainsi qu'à la présence de troubles psychiatriques et sociaux persistants (6, 7, 20, 183, 184, 274-278). Les études de notre groupe ont permis de caractériser le sommeil pendant l'hospitalisation grâce à l'actigraphie, et maintenant également grâce à la polysomnographie dans cette thèse, en plus de démontrer son association avec la récupération en environnement hospitalier et la cognition à long terme. Les recherches de notre groupe portant sur le sommeil au stade aigu du TCC ont d'ailleurs été présentées à de nombreuses équipes cliniques, dont l'Institut de réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal qui a décidé d'ajouter des mesures de sommeil à son protocole clinique de TCC.

D'un autre côté, il est probable que le sommeil soit également un promoteur de la récupération à la suite du TCC ainsi qu'un facteur causal de certains symptômes persistants, et il devient donc important de considérer le sommeil comme un facteur modifiable qui peut participer à améliorer la qualité de vie des patients à court et à long terme. Il existe plusieurs manières de modifier le sommeil afin d'avoir des effets bénéfiques sur celui-ci. Pendant l'hospitalisation aiguë, l'instauration de protocoles et d'un environnement hospitalier favorable au sommeil, comme une réduction du bruit et des interventions pendant la nuit et une augmentation du niveau lumineux pendant le jour (319), pourraient promouvoir la récupération neurologique telle que proposée par notre groupe (187, 215) et par d'autres (225). À partir du transfert en réadaptation et jusqu'à des années plus tard, il devient possible d'user de méthodes traditionnelles telles que la thérapie cognitive comportementale et l'instruction de l'hygiène de sommeil. En effet, ces méthodes ont déjà prouvé être capables d'une amélioration du sommeil à la suite du TCC (231, 235). L'usage de mélatonine pourrait également contribuer à améliorer le sommeil : dans deux études randomisées

contrôlées chez des patients se plaignant de troubles de sommeil à la suite du TCC, une administration de mélatonine ou d'un agoniste des récepteurs de la mélatonine pendant quelques semaines a pu améliorer le sommeil conjointement aux symptômes de fatigue, de santé mentale, et de fonctionnement cognitif (236, 237). La luminothérapie est une autre avenue qui présente un potentiel intéressant, particulièrement la lumière bleue pendant le jour, qui synchronise l'horloge circadienne en plus d'augmenter le niveau de vigilance (320, 321), ce qui pourrait améliorer le sommeil subséquent. Dans une étude randomisée contrôlée à la suite d'un TCC léger, une exposition de six semaines à la lumière bleue le matin a pu améliorer le cycle de sommeil et réduire la somnolence diurne conjointement à une amélioration des fonctions cognitives, du volume thalamique, et de l'intégrité des axones thalamo-corticaux (238). Ce type de traitement a été prouvé efficace pour réduire la fatigue et les troubles de sommeil, et améliorer le fonctionnement quotidien même en étant performé à la maison sans intervention professionnelle constante (239). Finalement, le renforcement direct du sommeil lent profond ou de l'activité delta par la modulation du sommeil, la stimulation acoustique, ou la stimulation transcrânienne a également démontré un certain potentiel qui reste à être exploré davantage (29, 35, 240). Chez l'animal à la suite du TCC, cela a réussi à réduire les dommages axonaux et le déclin cognitif jusqu'à deux semaines plus tard (35), alors que chez l'humain en santé, cela a démontré la capacité d'améliorer la mémoire à court terme (29, 240). Globalement, ces différentes avenues soulignent l'importance de mesurer le sommeil au stade aigu et post-aigu du TCC et de diagnostiquer les troubles du sommeil au stade chronique du TCC si l'on veut intervenir pour améliorer le sommeil et la récupération des patients.

## **6.6 Forces des études**

### **6.6.1 Le TCC comme modèle d'étude de la matière blanche**

Le TCC modéré à grave est le modèle idéal pour étudier l'effet de variations de la matière blanche sur divers phénomènes du cerveau, tel que le sommeil comme il est le cas dans cette thèse. En effet, la détérioration étendue de la matière blanche est l'une des signatures les plus communes et importantes du TCC modéré à grave (3, 5). Les dommages primaires aux axones subis lors de la blessure et les processus pathologiques secondaires enclenchés suite à celle-ci, qui peuvent d'ailleurs persister en partie et induire des processus neurodégénératifs (144, 178, 296-299, 322,



323), mènent à de larges variations de détérioration de la matière blanche à travers le cerveau (138-143, 156). De plus, cette détérioration de la matière blanche résulte majoritairement d'une blessure initiale unique et retraçable, souvent chez une personne jeune et en santé sans autre problème neurologique ou neurodégénérescence due au vieillissement (1, 3, 121). Cela limite grandement les facteurs confondants possibles des effets observés. Les patients ayant subi un TCC investigués dans nos études présentent comme attendu une très large gamme de détérioration étendue de la matière blanche, ce qui nous permet d'identifier plus clairement l'effet de la matière blanche sur les diverses composantes du sommeil étudiées. Cela apparait clairement lorsque nous les comparons aux participants contrôles inclus dans nos études ou aux groupes de jeunes adultes en santé examinés dans d'autres études (114-118), dont la variabilité de matière blanche ne représente qu'une fraction de ce que nous avons pu observer chez les patients ayant subi un TCC. Finalement, il est intéressant de considérer que les effets d'une détérioration de la matière blanche observés dans nos études puissent être partiellement extrapolés à d'autres désordres neurologiques avec une quelconque pathologie de la matière blanche (p.ex. sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral), ou à l'atrophie de la matière blanche qui survient dans le vieillissement normal (269, 270) et pathologique (324, 325).

## **6.6.2 Méthodes de mesure du sommeil**

Il existe de nombreuses méthodes pour mesurer le sommeil et l'éveil, ayant chacune des avantages et désavantages ; l'utilisation appropriée de ces méthodes en connaissance de cause permet d'en obtenir des résultats valides et exacts. Dans les trois études présentées dans cette thèse aux chapitres précédents, toutes les méthodes décrites ci-dessous sont mises à profit dans différents buts. Dans les méthodes objectives, on retrouve principalement la polysomnographie et l'actigraphie. La polysomnographie, considérée comme le '*gold-standard*' des méthodes de mesures du sommeil, est la technique qui permet la plus grande précision : elle nous permet de détecter directement la macroarchitecture et la microarchitecture du sommeil. En contrepartie, celle-ci demande une expertise plus technique et s'accompagne de contraintes de localisation et de temps. On nécessite en général un laboratoire d'enregistrement ou une station d'enregistrement mobile, ce qui peut être encombrant pour certaines études, et il est très difficile d'enregistrer le sommeil de manière continue pendant plus d'une nuit. Dans nos études, nous avons choisi d'utiliser

la polysomnographie pour mesurer précisément le sommeil des patients ayant subi un TCC, afin d'être en mesure d'analyser directement les caractéristiques de leur architecture de sommeil, de leurs fuseaux de sommeil, et de leurs oscillations lentes. Ceci est une force de nos études, et encore plus particulièrement pour les patients hospitalisés, chez lesquels l'enregistrement polysomnographique est extrêmement difficile et l'actigraphie est souvent préférée.

Au contraire de la polysomnographie, l'avantage principal de l'actigraphie, qui est très accessible, est de permettre un enregistrement simple et continu pendant aussi longtemps que le sujet portera l'outil sur son poignet. Cette technique se base sur le mouvement pour mesurer indirectement le sommeil, ce qui est moins précis, tend à surestimer la durée du sommeil (326), et ne permet pas de détecter l'architecture du sommeil, comparativement à la polysomnographie. Cependant, elle nous permet d'inférer plusieurs variables circadiennes, telles que le cycle éveil-sommeil. Dans nos études, nous avons utilisé une combinaison d'actigraphie et d'agendas du sommeil durant la semaine précédant l'enregistrement polysomnographique afin de déterminer l'horaire de sommeil habituel des patients. Cela nous a permis de définir leur horaire le jour de l'enregistrement, augmentant ainsi la validité des mesures.

D'un autre côté, l'utilisation de mesures subjectives permet de mesurer diverses composantes du sommeil et de l'éveil de manière auto-rapportée. Les questionnaires auto-rapportés sont souvent l'unique outil de mesure administré dans les très larges cohortes, dû à leur facilité et rapidité d'utilisation. Ces mesures étant subjectives, elles s'accompagnent parfois de divergences avec les mesures plus objectives (327-329). Cela a notamment été observé chez les patients ayant subi un TCC, ceux-ci ayant des déficits discernables de conscience de soi (199, 200, 330). Dans nos études, nous avons choisi d'utiliser des questionnaires auto-rapportés afin de mesurer entre autres la qualité subjective du sommeil, la fatigue, et la somnolence diurne. Ces caractéristiques spécifiques du sommeil et de l'éveil comportent une forte composante subjective, et sont donc mieux mesurées par le biais de questionnaires auto-rapportés malgré les obstacles décrits ci-dessus. En bref, une force de cette thèse est l'utilisation combinée de plusieurs méthodes de mesure du sommeil au meilleur de leurs capacités, et cela couplé à l'utilisation de neuroimagerie de pointe.

### **6.6.3 Sévérité du TCC et recrutement**

Les TCC légers sont une entité clinique qui comporte de nombreuses différences par rapport aux TCC modérés à grave, notamment en ce qui concerne l'intensité des symptômes, des séquelles neurologiques, et des dommages neuroanatomiques (1, 3, 122). De plus, les TCC légers ne résultent souvent pas en une hospitalisation ou un séjour aux soins intensifs comme il est le cas pour les TCC modérés à graves. Il est donc préférable et plus rigoureux scientifiquement de stratifier la recherche par niveau de sévérité si la puissance statistique le permet, ou alors d'omettre les TCC légers lorsque la question de recherche se concentre sur la portion plus sévère du spectre de sévérité. De nombreuses études sur le sommeil incluent le spectre complet de sévérité dans un même échantillon, ce qui introduit une hétérogénéité importante, ou alors incluent uniquement les TCC graves, ce qui laisse de côté les TCC modérés, une population parfois ignorée. Dans nos études, nous nous sommes intéressés spécifiquement aux TCC modérés à grave, ce qui constitue une force de cette thèse. De plus, tous les patients inclus dans nos études ont été recrutés à la suite d'une hospitalisation aigüe dans le même hôpital, et ont reçu un diagnostic de sévérité confirmé cliniquement par un médecin spécialisé. Le recrutement des patients directement à l'hôpital, ou par le biais de l'hôpital grâce aux listes de patients fournies, nous donne accès à une richesse d'informations cliniques liées à la blessure et à l'hospitalisation qui seraient plus difficiles d'accès pour un recrutement différent hors de l'environnement hospitalier.

## **6.7 Limites des études**

### **6.7.1 Environnement hospitalier et médication**

Le sommeil des patients inclus dans nos études a pu être affecté par plusieurs facteurs confondants externes au TCC, particulièrement dans la phase aigüe où l'enregistrement s'est fait directement dans les unités de soin hospitalières. Nous n'avons pas documenté les effets de l'environnement hospitalier sur le sommeil pendant l'hospitalisation; plusieurs éléments de celui-ci, tels que le bruit, la lumière, le port d'équipement médical, et les interventions du personnel médical sont connus pour influencer la qualité, la durée, et la fragmentation du sommeil (224, 225). Cependant, ces effets peuvent être au moins partiellement mitigés par l'inclusion d'un groupe contrôle hospitalisé dans des conditions similaires, comme cela a été fait au chapitre 3.

De manière similaire, les divers médicaments administrés à une proportion de patients pendant l'hospitalisation, qui furent documentés dans nos études, peuvent également influencer le sommeil. Les opioïdes, qui étaient fréquemment administrés, sont connus pour augmenter le sommeil N2 et diminuer le sommeil N3 et REM (232, 331, 332). Cependant, il importe de noter que chez des populations cliniques éprouvant de la douleur chronique, les opioïdes peuvent au contraire améliorer le sommeil (332-334). Les autres médicaments psychoactifs, tels que les antipsychotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, et particulièrement les psychostimulants, peuvent avoir divers effets positifs et négatifs sur le sommeil qui varient en fonction de la classe et du type de médicament (233, 335-338). Tous ces facteurs externes au TCC font cependant partie de la réalité clinique des patients que nous étudions, et l'exclusion des patients plus médicamentés risquerait d'introduire un biais important en excluant les cas les plus sévères. Cela souligne l'importance pour la recherche future de documenter et de prendre en compte ces facteurs autant que possible.

## **6.7.2 Effet de première nuit**

L'effet de première nuit est un phénomène très connu en sommeil, qui est caractérisé par des différences au niveau de l'architecture du sommeil lors de la première nuit d'enregistrement polysomnographique, surtout dans un environnement différent de celui où le participant a l'habitude de dormir. Celles-ci consistent principalement en une diminution du temps de sommeil total et de l'efficacité de sommeil, une augmentation de la durée d'éveil, et une plus longue latence au sommeil REM (339, 340). Ces différences peuvent être mitigées par une nuit d'habituation, et c'est pourquoi plusieurs études vont parfois enregistrer deux nuits de suite, puis exclure la première nuit des analyses, celle-ci étant considérée comme une nuit d'adaptation non représentative du sommeil habituel des participants.

Dans nos enregistrements polysomnographiques, nous n'avons pas inclus de nuit d'adaptation, que ce soit au chevet dans les unités de soin hospitalier, ce qui aurait été très peu faisable, ou encore en laboratoire. Cependant, quelques études démontrent que cet effet peut être atténué dans certaines populations psychiatriques et neurologiques (340-342). Dans la population TCC spécifiquement, une étude de 47 patients ayant subi un TCC léger à grave n'a rapporté que

des différences minimales entre la première et la deuxième nuit d'enregistrement polysomnographique, soit uniquement une plus longue latence au sommeil REM (342).

## 6.8 Autres perspectives futures

### 6.8.1 TCC, sommeil, et neurodégénérescence

Il a été démontré au travers de cette thèse que les individus ayant subi un TCC avaient de nombreuses séquelles cognitives persistantes, et que le sommeil suivant la blessure était associé à la cognition à long terme. Cependant, à plus long terme, le TCC peut également mener à une neurodégénérescence, celui-ci étant de plus en plus reconnu en tant que processus chronique, et non plus en tant qu'évènement unique (322, 323). Bien que cela soit un domaine émergent, de nombreuses études utilisant diverses méthodes (prélèvement de liquide cébrospinal, imagerie TEP, pathologie post-mortem) ont déjà démontré une accumulation d'amyloïde-beta et de protéine tau, ainsi que la présence de plaques d'amyloïdes-beta et d'enchevêtrements neurofibrillaires de tau hyperphosphorylée dans les cerveaux de patients ayant subi un TCC modéré à grave (323). Ces patients peuvent développer une encéphalopathie chronique traumatique, bien que cette pathologie demande encore beaucoup de recherche afin de clarifier son incidence et sa distinction clinique (343, 344), et sont à haut risque de développer d'autres démences, soit la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, et la démence frontotemporale (178, 323).

De manière similaire, les perturbations du sommeil dans la population générale ont été associés à un risque élevé de déclin cognitif et d'incidence de démence, ce qui est un autre domaine en émergence (345). Ainsi, par le biais de mécanismes tels que la clairance glymphatique (12-14), la production de protéines neuropathologiques (346), et l'inflammation (347, 348), le mauvais sommeil contribue au processus neurodégénératif. Cependant, il n'est toujours pas clair comment la perturbation du sommeil à la suite d'un TCC interagit avec celui-ci dans le développement de maladies neurodégénératives. Dans une étude récente chez des patients ayant subi un TCC léger, une mauvaise qualité de sommeil auto-rapportée par questionnaire était associée à une élévation de marqueurs de neurodégénérescence (*neurofilament light*, tau) ainsi qu'à certains déficits cognitifs (349). Il est donc fort probable que le sommeil soit un facteur de risque important dans le

développement de démence à la suite d'un TCC, mais beaucoup plus de recherche dans ce domaine émergent est requise.

## 6.8.2 Couplage des oscillations de sommeil

Dans cette thèse, nous avons observé que les oscillations de sommeil n'étaient pas altérées négativement à la suite du TCC, étant presque indiscernables de celles des contrôles sains. Cependant, il est possible que leur relation temporelle soit altérée. En effet, ce qu'on appelle le couplage des oscillations est la coordination temporelle précise et hiérarchique des oscillations lentes, des fuseaux de sommeil, et des ondulations hippocampiques. Selon les modèles théoriques et les évidences récentes, les oscillations lentes fournissent un cadre temporel d'excitabilité grâce à leur phase de dépolarisation (*up-state*) où viennent s'imbriquer les fuseaux de sommeil, puis les ondulations hippocampiques, et cela afin de permettre le transfert d'information de l'hippocampe au néocortex et ainsi favoriser la consolidation de la mémoire à long terme pendant la nuit (27, 350-354).

Bien qu'aucune étude n'ait encore investigué le couplage des oscillations de sommeil dans la population TCC, certains observent des altérations dans différentes conditions et font des liens avec l'intégrité du cerveau, alimentant les hypothèses du côté du TCC. Dans le vieillissement normal, deux études ont démontré que l'atrophie de régions corticales et sous-corticales liées à la génération de ces oscillations était associée à une diminution de la précision temporelle du couplage des fuseaux de sommeil aux oscillations lentes, ce qui était à son tour associé à une moins bonne consolidation de la mémoire pendant la nuit (350, 355). D'ailleurs, plus que la mémoire, la sévérité du découplage a également été associée à l'accumulation de tau, un important marqueur de dégénérescence (356). Du côté des populations neurologiques, une étude a observé une diminution de la précision temporelle du couplage des oscillations chez des patients avec une atrophie focale de l'hippocampe suite à une encéphalite (282), et une autre étude a observé une diminution du couplage spatial des oscillations chez des patients callotomisés (283). En ce qui concerne les patients ayant subi un TCC, il est donc fort probable que ce couplage soit altéré de manière significative, surtout avec les dommages massifs subis par le cerveau à la suite d'un TCC modéré à grave, et que cela puisse jouer un rôle dans les séquelles cognitives et les troubles d'éveil et de

sommeil rapportés. Cette piste se doit d'être explorée dans la recherche future afin de mieux comprendre les dysfonctions du sommeil suite à un TCC.

### **6.8.3 Technologies émergentes : intelligence artificielle et classification**

L'avantage de l'intelligence artificielle est sa capacité à intégrer une immense quantité de données et à les analyser de manière différente et surtout, de manière plus complexe qu'un humain ne le pourrait. Le TCC est un candidat idéal pour profiter de ces nouveaux développements technologiques, celui-ci présentant une forte hétérogénéité dans son étiologie, sa pathologie sous-jacente, son phénotype clinique, et son pronostic, en plus d'une immense variabilité au niveau des dégâts anatomiques et des plaintes de troubles d'éveil et de sommeil comme démontré dans cette thèse. L'utilisation de l'intelligence artificielle suite au TCC comme outil de classification et afin de prédire le pronostic à long terme serait un avantage clair pour les cliniciens et pour le traitement de ces patients. Jusqu'à aujourd'hui dans un contexte de TCC, les algorithmes d'apprentissage machine (c.-à-d. réseau neuronal artificiel) ont été utilisés principalement afin de détecter des anomalies aux *CT scans* (357), de prédire le besoin de ventilation mécanique prolongée (358), et de prédire la mortalité des patients en soins critiques (359-363), avec des résultats très positifs. Pour cela, ces algorithmes ont utilisé une combinaison de variables prédictives, incluant les caractéristiques démographiques, les caractéristiques de la blessure, les *CT scans*, l'échelle de coma de Glasgow, la pression intracrânienne et sanguine, la réponse pupillaire, et diverses valeurs sanguines de routine (glucose, protéine C-réactive, marqueurs de coagulation).

Deux autres études ont également tenté de prédire l'issue du TCC à 6 mois suivant la blessure, avec des résultats opposés l'une à l'autre (364, 365). La première étude a utilisé un réseau neuronal artificiel afin de prédire si l'issue d'un TCC pédiatrique serait favorable ou défavorable (364). En utilisant uniquement les *CT scans* dans les 24 heures suivant le TCC comme variable prédictive, l'algorithme d'apprentissage machine a pu surpasser la performance des modèles traditionnels de régression. La seconde étude a comparé de multiples algorithmes d'apprentissage machine aux modèles traditionnels de régression afin de prédire si l'issue du TCC serait favorable ou défavorable, en utilisant sensiblement les mêmes variables prédictives listées plus haut (365). Cette étude n'a pas pu observer de différence claire entre les deux types de méthode prédictives,

même si les algorithmes démontraient une plus faible variabilité dans leurs performances de discrimination.

Cependant, ces deux études rétrospectives sont limitées dans leur portée et demandent davantage de recherche dans des échantillons hétérogènes avec une inclusion plus large de variables prédictives. Les auteurs de cette seconde étude concluent d'ailleurs que la recherche future devrait se concentrer moins sur le développement de nouveaux algorithmes d'apprentissage machine, et plus sur l'inclusion de variables prédictives ayant une bonne valeur pronostique, ce dont le sommeil fait partie. L'inclusion de variables de sommeil dans les données fournies aux algorithmes d'apprentissage machine a le potentiel d'améliorer de manière significative leurs résultats. En effet, le sommeil en phase aigüe suivant le TCC a fréquemment été associé à la récupération à court et long terme, incluant les niveaux de conscience, l'intensité des dommages cérébraux, la résolution de l'amnésie post-traumatique, la récupération motrice et fonctionnelle, la récupération cognitive à court terme, la présence de troubles psychiatriques, et la cognition à long terme tel qu'observé dans cette thèse (6, 7, 20, 183, 184, 274-278, 366). Atteindre de meilleures capacités pronostiques permettrait un meilleur traitement individualisé au patient et ultimement, une meilleure récupération à long terme et qualité de vie pour le patient. De plus, être capable de classifier automatiquement les patients ayant subi un TCC par sous-groupes plus homogènes pourrait non seulement améliorer notre compréhension de cette population clinique, mais également la recherche future en général.

## **6.9 Conclusion générale**

Dans cette thèse, nous avons d'abord démontré de manière objective grâce à la polysomnographie que le TCC causait des altérations importantes du sommeil pendant l'hospitalisation aigüe, qui étaient caractérisées par un sommeil plus fragmenté et une plus grande quantité de sommeil lent profond. Nous avons également démontré que ces altérations étaient associées avec les déficits cognitifs persistant, en accord avec le rôle attendu du sommeil dans la récupération neurologique à la suite du TCC. Ces résultats suggèrent non seulement que le TCC soit directement impliqué dans l'altération du sommeil subséquente, mais aussi que le sommeil subséquent puisse potentiellement être un marqueur précoce ou un promoteur de la récupération cognitive à long terme, soulignant l'importance de monitorer le sommeil à la suite du TCC



Cette thèse nous a de plus permis de montrer que les fuseaux de sommeil et les oscillations lentes n'étaient que très peu altérés au stade chronique du TCC, soulignant leur surprenante résilience, et que contrairement à nos hypothèses, ceux-ci ne sont probablement pas directement impliqués dans les troubles de sommeil et de l'éveil persistants rapportés à la suite du TCC. D'un autre côté, nous avons également démontré que la synchronisation des oscillations lentes était fortement associée à la détérioration massive de matière blanche présente chez ces patients, supportant l'hypothèse qu'il existe une forte pression homéostatique et un besoin de sommeil augmenté qui persistent au stade chronique.

En conclusion, cette thèse a contribué à élucider comment le TCC affecte le sommeil subséquent à court et à long terme, ainsi que le rôle du sommeil pendant l'hospitalisation dans la cognition à long-terme qui s'ensuit. Cependant, plusieurs questions difficiles demeurent sur lesquelles la recherche devra se concentrer, dont la place exacte du sommeil et de ses caractéristiques fines dans le filet complexe de facteurs causaux et de conséquences à court et long terme du TCC. De plus, les nombreux liens avec l'énorme hétérogénéité intrinsèque au TCC, qui reste un défi considérable à la recherche, devront être démêlés afin de mieux comprendre cette condition et d'assurer à ces patients une qualité de vie optimale.

## Références bibliographiques

1. Canada PHAo. Mapping Connections: An Understanding of Neurological Conditions in Canada. Ottawa 2014.
2. McGarry LJ, Thompson D, Millham FH, Cowell L, Snyder PJ, Lenderking WR, et al. Outcomes and costs of acute treatment of traumatic brain injury. *The Journal of trauma*. 2002;53(6):1152-9.
3. Kraus JF, Chu LD. Textbook of traumatic brain injury. In: Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC, editors. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2005.
4. Kumar RG, Ketchum JM, Corrigan JD, Hammond FM, Sevigny M, Dams-O'Connor K. The Longitudinal Effects of Comorbid Health Burden on Functional Outcomes for Adults With Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2020;35(4):E372-e81.
5. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 2013;246:35-43.
6. Duclos C, Dumont M, Arbour C, Paquet J, Blais H, Menon DK, et al. Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology*. 2017;88(3):268-75.
7. Duclos C, Dumont M, Blais H, Paquet J, Laflamme E, de Beaumont L, et al. Rest-Activity Cycle Disturbances in the Acute Phase of Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2014;28(5):472-82.
8. Duclos C, Dumont M, Paquet J, Blais H, Van der Maren S, Menon DK, et al. Sleep-wake disturbances in hospitalized patients with traumatic brain injury: association with brain trauma but not with an abnormal melatonin circadian rhythm. *Sleep*. 2020;43(1).
9. Kreutzmann JC, Havekes R, Abel T, Meerlo P. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*. 2015;309:173-90.
10. Meerlo P, Mistlberger RE, Jacobs BL, Heller HC, McGinty D. New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep medicine reviews*. 2009;13(3):187-94.
11. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiological reviews*. 2013;93(2):681-766.

12. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, NY)*. 2013;342(6156):373-7.
13. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science (New York, NY)*. 2019;363(6429):880-4.
14. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, Stickgold RA, Rosen BR, Polimeni JR, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science (New York, NY)*. 2019;366(6465):628-31.
15. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34.
16. Mathias J, Alvaro P. Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep medicine*. 2012;13(7):898-905.
17. Ponsford JL, Ziino C, Parcell DL, Shekleton JA, Roper M, Redman JR, et al. Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury--their nature, causes, and potential treatments. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2012;27(3):224-33.
18. van Velzen JM, van Bennekom CA, van Dormolen M, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Factors influencing return to work experienced by people with acquired brain injury: a qualitative research study. *Disability and rehabilitation*. 2011;33(23-24):2237-46.
19. Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*. 2015;14(7):746-57.
20. Kalmbach DA, Conroy DA, Falk H, Rao V, Roy D, Peters ME, et al. Poor sleep is linked to impeded recovery from traumatic brain injury. *Sleep*. 2018;41(10).
21. Mantua J, Grillakis A, Mahfouz SH, Taylor MR, Brager AJ, Yarnell AM, et al. A systematic review and meta-analysis of sleep architecture and chronic traumatic brain injury. *Sleep medicine reviews*. 2018;41:61-77.
22. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science (New York, NY)*. 1953;118(3062):273-4.
23. Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? *PLoS biology*. 2008;6(8):e216.
24. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3(5):519-28.

25. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009;51(4):294-302.
26. Vandekerckhove M, Cluydts R. The emotional brain and sleep: an intimate relationship. *Sleep medicine reviews*. 2010;14(4):219-26.
27. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nature reviews Neuroscience*. 2010;11(2):114-26.
28. Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(15):6830-4.
29. Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006;444(7119):610-3.
30. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews*. 2006;10(1):49-62.
31. Schabus M, Hodlmoser K, Gruber G, Sauter C, Anderer P, Klosch G, et al. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *The European journal of neuroscience*. 2006;23(7):1738-46.
32. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011;35(5):1154-65.
33. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature*. 2004;430(6995):78.
34. Mander BA, Marks SM, Vogel JW, Rao V, Lu B, Saletin JM, et al. beta-amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature neuroscience*. 2015;18(7):1051-7.
35. Morawska MM, Buchele F, Moreira CG, Imbach LL, Noain D, Baumann CR. Sleep Modulation Alleviates Axonal Damage and Cognitive Decline after Rodent Traumatic Brain Injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016;36(12):3422-9.

36. Iber C, Ancoli-Israel S, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated viii events: rules, terminology, and technical specifications. Westchester, IL: Amercian Academy of Sleep Medicine; 2007.
37. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of sleep research*. 2016;25(2):131-43.
38. Daan S, Beersma DG, Borbely AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *The American journal of physiology*. 1984;246(2 Pt 2):R161-83.
39. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*. 1982;1(3):195-204.
40. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science (New York, NY)*. 1990;247(4945):975-8.
41. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-63.
42. Honma S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2018;68(3):207-19.
43. Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms. *Advances in genetics*. 2011;74:175-230.
44. Silver R, Schwartz WJ. The suprachiasmatic nucleus is a functionally heterogeneous timekeeping organ. *Methods in enzymology*. 2005;393:451-65.
45. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *Journal of biological rhythms*. 2004;19(5):400-13.
46. Borbely AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*. 1999;14(6):557-68.
47. Landolt HP. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochemical pharmacology*. 2008;75(11):2070-9.
48. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science (New York, NY)*. 1997;276(5316):1265-8.
49. Tobler I, Borbely AA, Groos G. The effect of sleep deprivation on sleep in rats with suprachiasmatic lesions. *Neuroscience letters*. 1983;42(1):49-54.

50. De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep medicine reviews*. 2003;7(5):423-40.
51. Purcell SM, Manoach DS, Demanuele C, Cade BE, Mariani S, Cox R, et al. Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nature communications*. 2017;8:15930.
52. Fogel SM, Nader R, Cote KA, Smith CT. Sleep spindles and learning potential. *Behavioral neuroscience*. 2007;121(1):1-10.
53. Dang-Vu TT, Bonjean M, Schabus M, Boly M, Darsaud A, Desseilles M, et al. Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(37):15438-43.
54. Dang-Vu TT, McKinney SM, Buxton OM, Solet JM, Ellenbogen JM. Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current biology : CB*. 2010;20(15):R626-7.
55. Naitoh P, Antony-Baas V, Muzet A, Ehrhart J. Dynamic relation of sleep spindles and K-complexes to spontaneous phasic arousal in sleeping human subjects. *Sleep*. 1982;5(1):58-72.
56. Clawson BC, Durkin J, Aton SJ. Form and Function of Sleep Spindles across the Lifespan. *Neural plasticity*. 2016;2016:6936381.
57. Long MA, Landisman CE, Connors BW. Small clusters of electrically coupled neurons generate synchronous rhythms in the thalamic reticular nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004;24(2):341-9.
58. Astori S, Wimmer RD, Prosser HM, Corti C, Corsi M, Liaudet N, et al. The Ca(V)3.3 calcium channel is the major sleep spindle pacemaker in thalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(33):13823-8.
59. Luthi A. Sleep Spindles: Where They Come From, What They Do. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2014;20(3):243-56.
60. Destexhe A, Contreras D, Sejnowski TJ, Steriade M. Modeling the control of reticular thalamic oscillations by neuromodulators. *Neuroreport*. 1994;5(17):2217-20.
61. Kandel A, Buzsaki G. Cellular-synaptic generation of sleep spindles, spike-and-wave discharges, and evoked thalamocortical responses in the neocortex of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17(17):6783-97.

62. Sohal VS, Keist R, Rudolph U, Huguenard JR. Dynamic GABA(A) receptor subtype-specific modulation of the synchrony and duration of thalamic oscillations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(9):3649-57.
63. Bartho P, Slezia A, Matyas F, Faradzs-Zade L, Ulbert I, Harris KD, et al. Ongoing network state controls the length of sleep spindles via inhibitory activity. *Neuron*. 2014;82(6):1367-79.
64. Bonjean M, Baker T, Lemieux M, Timofeev I, Sejnowski T, Bazhenov M. Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(25):9124-34.
65. Bal T, McCormick DA. What stops synchronized thalamocortical oscillations? *Neuron*. 1996;17(2):297-308.
66. Adamczyk M, Genzel L, Dresler M, Steiger A, Friess E. Automatic Sleep Spindle Detection and Genetic Influence Estimation Using Continuous Wavelet Transform. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:624.
67. Cox R, Schapiro AC, Manoach DS, Stickgold R. Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;11:433.
68. Eggert T, Sauter C, Dorn H, Peter A, Hansen M-L, Marasanov A, et al. Individual stability of sleep spindle characteristics in healthy young males. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2015;19:38-45.
69. De Gennaro L, Ferrara M, Vecchio F, Curcio G, Bertini M. An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *NeuroImage*. 2005;26(1):114-22.
70. Finelli LA, Achermann P, Borbely AA. Individual 'fingerprints' in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5 Suppl):S57-62.
71. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(5 Pt 1):3526-38.
72. Wei HG, Riel E, Czeisler CA, Dijk DJ. Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience letters*. 1999;260(1):29-32.

73. Knoblauch V, Martens W, Wirz-Justice A, Krauchi K, Cajochen C. Regional differences in the circadian modulation of human sleep spindle characteristics. *The European journal of neuroscience*. 2003;18(1):155-63.
74. Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience letters*. 1994;166(1):63-8.
75. Aeschbach D, Borbely AA. All-night dynamics of the human sleep EEG. *Journal of sleep research*. 1993;2(2):70-81.
76. Knoblauch V, Martens WL, Wirz-Justice A, Cajochen C. Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003;114(12):2258-67.
77. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*. 2006;137(4):1087-106.
78. Steriade M, Nunez A, Amzica F. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1993;13(8):3252-65.
79. Volgushev M, Chauvette S, Mukovski M, Timofeev I. Precise long-range synchronization of activity and silence in neocortical neurons during slow-wave oscillations [corrected]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(21):5665-72.
80. Amzica F, Steriade M. Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1998;107(2):69-83.
81. Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *Journal of neurophysiology*. 2001;85(5):1969-85.
82. Riedner BA, Hulse BK, Murphy MJ, Ferrarelli F, Tononi G. Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Progress in brain research*. 2011;193:201-18.
83. Cash SS, Halgren E, Dehghani N, Rossetti AO, Thesen T, Wang C, et al. The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science (New York, NY)*. 2009;324(5930):1084-7.
84. Sanchez-Vives MV, Massimini M, Mattia M. Shaping the Default Activity Pattern of the Cortical Network. *Neuron*. 2017;94(5):993-1001.



85. Chauvette S, Crochet S, Volgushev M, Timofeev I. Properties of slow oscillation during slow-wave sleep and anesthesia in cats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(42):14998-5008.
86. Sanchez-Vives MV, McCormick DA. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nature neuroscience*. 2000;3(10):1027-34.
87. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G. Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(5):1608-13.
88. Crunelli V, David F, Lorincz ML, Hughes SW. The thalamocortical network as a single slow wave-generating unit. *Current opinion in neurobiology*. 2015;31:72-80.
89. Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G. The sleep slow oscillation as a traveling wave. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004;24(31):6862-70.
90. Mohajerani MH, McVea DA, Fingas M, Murphy TH. Mirrored bilateral slow-wave cortical activity within local circuits revealed by fast bihemispheric voltage-sensitive dye imaging in anesthetized and awake mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(10):3745-51.
91. Molle M, Yeshenko O, Marshall L, Sara SJ, Born J. Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *Journal of neurophysiology*. 2006;96(1):62-70.
92. Clemens Z, Molle M, Eross L, Barsi P, Halasz P, Born J. Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 11):2868-78.
93. Molle M, Born J. Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Progress in brain research*. 2011;193:93-110.
94. Timofeev I, Steriade M. Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *Journal of neurophysiology*. 1996;76(6):4152-68.
95. Bergmann TO, Groppa S, Seeger M, Molle M, Marshall L, Siebner HR. Acute changes in motor cortical excitability during slow oscillatory and constant anodal transcranial direct current stimulation. *Journal of neurophysiology*. 2009;102(4):2303-11.

96. Massimini M, Rosanova M, Mariotti M. EEG slow (approximately 1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *Journal of neurophysiology*. 2003;89(3):1205-13.
97. Riedner BA, Vyazovskiy VV, Huber R, Massimini M, Esser S, Murphy M, et al. Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*. 2007;30(12):1643-57.
98. Vyazovskiy VV, Riedner BA, Cirelli C, Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep*. 2007;30(12):1631-42.
99. Rodriguez AV, Funk CM, Vyazovskiy VV, Nir Y, Tononi G, Cirelli C. Why Does Sleep Slow-Wave Activity Increase After Extended Wake? Assessing the Effects of Increased Cortical Firing During Wake and Sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016;36(49):12436-47.
100. Vyazovskiy VV, Cirelli C, Tononi G. Electrophysiological correlates of sleep homeostasis in freely behaving rats. *Progress in brain research*. 2011;193:17-38.
101. Bersagliere A, Achermann P. Slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep electroencephalogram: effects of increased sleep pressure. *Journal of sleep research*. 2010;19(1 Pt 2):228-37.
102. Fogel S, Vien C, Karni A, Benali H, Carrier J, Doyon J. Sleep spindles: a physiological marker of age-related changes in gray matter in brain regions supporting motor skill memory consolidation. *Neurobiology of aging*. 2017;49:154-64.
103. Saletin JM, van der Helm E, Walker MP. Structural brain correlates of human sleep oscillations. *NeuroImage*. 2013;83:658-68.
104. Dube J, Lafortune M, Bedetti C, Bouchard M, Gagnon JF, Doyon J, et al. Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35(20):7795-807.
105. Buchmann A, Ringli M, Kurth S, Schaerer M, Geiger A, Jenni OG, et al. EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2011;21(3):607-15.

106. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*. 2013;16(3):357-64.
107. Rugg-Gunn FJ, Symms MR, Barker GJ, Greenwood R, Duncan JS. Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(4):530-3.
108. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2002;23(5):794-802.
109. Pitkonen M, Abo-Ramadan U, Marinkovic I, Pedrono E, Hasan KM, Strbian D, et al. Long-term evolution of diffusion tensor indices after temporary experimental ischemic stroke in rats. *Brain research*. 2012;1445:103-10.
110. Zhang J, Aggarwal M, Mori S. Structural insights into the rodent CNS via diffusion tensor imaging. *Trends in neurosciences*. 2012;35(7):412-21.
111. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*. 2002;15(7-8):435-55.
112. Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*. 2003;20(3):1714-22.
113. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*. 2002;17(3):1429-36.
114. Piantoni G, Poil SS, Linkenkaer-Hansen K, Verweij IM, Ramautar JR, Van Someren EJ, et al. Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013;33(1):227-33.
115. Gaudreault PO, Gosselin N, Lafortune M, Deslauriers-Gauthier S, Martin N, Bouchard M, et al. The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals. *Sleep*. 2018;41(9).
116. Mander BA, Zhu AH, Lindquist JR, Villeneuve S, Rao V, Lu B, et al. White Matter Structure in Older Adults Moderates the Benefit of Sleep Spindles on Motor Memory

Consolidation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2017;37(48):11675-87.

117. Vien C, Bore A, Boutin A, Pinsard B, Carrier J, Doyon J, et al. Thalamo-Cortical White Matter Underlies Motor Memory Consolidation via Modulation of Sleep Spindles in Young and Older Adults. *Neuroscience*. 2019;402:104-15.

118. Buchmann A, Kurth S, Ringli M, Geiger A, Jenni OG, Huber R. Anatomical markers of sleep slow wave activity derived from structural magnetic resonance images. *Journal of sleep research*. 2011;20(4):506-13.

119. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010;91(11):1637-40.

120. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7872):81-4.

121. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD, et al. The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2016;43(6):774-85.

122. Yamamoto S, Levin HS, Prough DS. Mild, moderate and severe: terminology implications for clinical and experimental traumatic brain injury. *Current opinion in neurology*. 2018;31(6):672-80.

123. Nortje J, Menon DK. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. *Current opinion in neurology*. 2004;17(6):711-8.

124. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Annals of neurology*. 1982;12(6):564-74.

125. Smith DH, Hicks R, Povlishock JT. Therapy development for diffuse axonal injury. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(5):307-23.

126. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological reviews*. 1999;79(4):1431-568.

127. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA neurology*. 2015;72(3):355-62.

128. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(6):1307-15.
129. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2009;76(2):97-104.
130. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British journal of anaesthesia*. 2007;99(1):4-9.
131. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(4):1164-71.
132. Gale SD, Baxter L, Roundy N, Johnson SC. Traumatic brain injury and grey matter concentration: a preliminary voxel based morphometry study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(7):984-8.
133. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *NeuroImage*. 2008;42(2):503-14.
134. Levine B, Kovacevic N, Nica EI, Schwartz ML, Gao F, Black SE. Quantified MRI and cognition in TBI with diffuse and focal damage(). *NeuroImage Clinical*. 2013;2:534-41.
135. Ng K, Mikulis DJ, Glazer J, Kabani N, Till C, Greenberg G, et al. Magnetic resonance imaging evidence of progression of subacute brain atrophy in moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008;89(12 Suppl):S35-44.
136. Sidaros A, Skimminge A, Liptrot MG, Sidaros K, Engberg AW, Herning M, et al. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: a longitudinal study with clinical correlates. *NeuroImage*. 2009;44(1):1-8.
137. Green RE, Colella B, Maller JJ, Bayley M, Glazer J, Mikulis DJ. Scale and pattern of atrophy in the chronic stages of moderate-severe TBI. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8:67.
138. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 10):2508-19.
139. Kennedy MR, Wozniak JR, Muetzel RL, Mueller BA, Chiou HH, Pantekoek K, et al. White matter and neurocognitive changes in adults with chronic traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2009;15(1):130-6.

140. Haberg AK, Olsen A, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Visser E, Finnanger TG, et al. White matter microstructure in chronic moderate-to-severe traumatic brain injury: Impact of acute-phase injury-related variables and associations with outcome measures. *Journal of neuroscience research*. 2015;93(7):1109-26.
141. Benson RR, Meda SA, Vasudevan S, Kou Z, Govindarajan KA, Hanks RA, et al. Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(3):446-59.
142. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, Leech R, Hawkins PC, Bonnelle V, et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 2):449-63.
143. Spitz G, Maller JJ, O'Sullivan R, Ponsford JL. White matter integrity following traumatic brain injury: the association with severity of injury and cognitive functioning. *Brain topography*. 2013;26(4):648-60.
144. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(Pt 1):28-42.
145. Greenberg G, Mikulis DJ, Ng K, DeSouza D, Green RE. Use of diffusion tensor imaging to examine subacute white matter injury progression in moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008;89(12 Suppl):S45-50.
146. Farbota KD, Bendlin BB, Alexander AL, Rowley HA, Dempsey RJ, Johnson SC. Longitudinal diffusion tensor imaging and neuropsychological correlates in traumatic brain injury patients. *Frontiers in human neuroscience*. 2012;6:160.
147. Dinkel J, Drier A, Khalilzadeh O, Perlberg V, Czernecki V, Gupta R, et al. Long-term white matter changes after severe traumatic brain injury: a 5-year prospective cohort. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(1):23-9.
148. Adnan A, Crawley A, Mikulis D, Moscovitch M, Colella B, Green R. Moderate-severe traumatic brain injury causes delayed loss of white matter integrity: evidence of fornix deterioration in the chronic stage of injury. *Brain injury*. 2013;27(12):1415-22.
149. Kumar R, Husain M, Gupta RK, Hasan KM, Haris M, Agarwal AK, et al. Serial changes in the white matter diffusion tensor imaging metrics in moderate traumatic brain injury and correlation with neuro-cognitive function. *Journal of neurotrauma*. 2009;26(4):481-95.

150. Perlberg V, Puybasset L, Tollard E, Lehericy S, Benali H, Galanaud D. Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Human brain mapping*. 2009;30(12):3924-33.
151. Salmond CH, Chatfield DA, Menon DK, Pickard JD, Sahakian BJ. Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 1):189-200.
152. Arenth PM, Russell KC, Scanlon JM, Kessler LJ, Ricker JH. Corpus callosum integrity and neuropsychological performance after traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2014;29(2):E1-e10.
153. Kim J, Parker D, Whyte J, Hart T, Pluta J, Ingalhalikar M, et al. Disrupted structural connectome is associated with both psychometric and real-world neuropsychological impairment in diffuse traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2014;20(9):887-96.
154. Clark AL, Delano-Wood L, Sorg SF, Werhane ML, Hanson KL, Schiehser DM. Cognitive fatigue is associated with reduced anterior internal capsule integrity in veterans with history of mild to moderate traumatic brain injury. *Brain imaging and behavior*. 2017;11(5):1548-54.
155. Schonberger M, Reutens D, Beare R, O'Sullivan R, Rajaratnam SMW, Ponsford J. Brain lesion correlates of fatigue in individuals with traumatic brain injury. *Neuropsychological rehabilitation*. 2017;27(7):1056-70.
156. Spitz G, Alway Y, Gould KR, Ponsford JL. Disrupted White Matter Microstructure and Mood Disorders after Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2017;34(4):807-15.
157. Maller JJ, Thomson RH, Pannek K, Bailey N, Lewis PM, Fitzgerald PB. Volumetrics relate to the development of depression after traumatic brain injury. *Behavioural brain research*. 2014;271:147-53.
158. Juranek J, Johnson CP, Prasad MR, Kramer LA, Saunders A, Filipek PA, et al. Mean diffusivity in the amygdala correlates with anxiety in pediatric TBI. *Brain imaging and behavior*. 2012;6(1):36-48.
159. Scott G, Ramlackhansingh AF, Edison P, Hellyer P, Cole J, Veronese M, et al. Amyloid pathology and axonal injury after brain trauma. *Neurology*. 2016;86(9):821-8.

160. Stocchetti N, Zanier ER. Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):148.
161. Vaishnavi S, Rao V, Fann JR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics*. 2009;50(3):198-205.
162. Baricich A, de Sire A, Antoniono E, Gozzerino F, Lamberti G, Cisari C, et al. Recovery from vegetative state of patients with a severe brain injury: a 4-year real-practice prospective cohort study. *Functional neurology*. 2017;32(3):131-6.
163. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology*. 2010;75(3):239-45.
164. Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure*. 2000;9(7):453-7.
165. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(1):20-4.
166. Englander J, Bushnik T, Duong TT, Cifu DX, Zafonte R, Wright J, et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2003;84(3):365-73.
167. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2006;108(5):433-9.
168. Walker WC, Pickett TC. Motor impairment after severe traumatic brain injury: A longitudinal multicenter study. *Journal of rehabilitation research and development*. 2007;44(7):975-82.
169. Greenwald BD, Kapoor N, Singh AD. Visual impairments in the first year after traumatic brain injury. *Brain injury*. 2012;26(11):1338-59.
170. McKenna K, Cooke DM, Fleming J, Jefferson A, Ogden S. The incidence of visual perceptual impairment in patients with severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 2006;20(5):507-18.
171. Schofield PW, Moore TM, Gardner A. Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review. *Frontiers in neurology*. 2014;5:5.
172. Jang SH. Review of motor recovery in patients with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2009;24(4):349-53.



173. Swaine BR, Sullivan SJ. Longitudinal profile of early motor recovery following severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 1996;10(5):347-66.
174. Bode RK, Heinemann AW. Course of functional improvement after stroke, spinal cord injury, and traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2002;83(1):100-6.
175. Andelic N, Hammergren N, Bautz-Holter E, Sveen U, Brunborg C, Roe C. Functional outcome and health-related quality of life 10 years after moderate-to-severe traumatic brain injury. *Acta neurologica Scandinavica*. 2009;120(1):16-23.
176. Dikmen SS, Machamer JE, Powell JM, Temkin NR. Outcome 3 to 5 years after moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2003;84(10):1449-57.
177. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Kaup A, Barnes DE, Yaffe K. Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA neurology*. 2014;71(12):1490-7.
178. Perry DC, Sturm VE, Peterson MJ, Pieper CF, Bullock T, Boeve BF, et al. Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(2):511-26.
179. Hicks AJ, James AC, Spitz G, Ponsford JL. Traumatic Brain Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer Disease: Critical Review of Study Methodologies. *Journal of neurotrauma*. 2019;36(23):3191-219.
180. Zgaljardic DJ, Seale GS, Schaefer LA, Temple RO, Foreman J, Elliott TR. Psychiatric Disease and Post-Acute Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(23):1911-25.
181. Nampiaparampil DE. Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: a systematic review. *Jama*. 2008;300(6):711-9.
182. Dijkers MP. Quality of life after traumatic brain injury: a review of research approaches and findings. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004;85(4 Suppl 2):S21-35.
183. Fleming MK, Smejka T, Henderson Slater D, van Gils V, Garratt E, Yilmaz Kara E, et al. Sleep Disruption After Brain Injury Is Associated With Worse Motor Outcomes and Slower Functional Recovery. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2020:1545968320929669.

184. Makley MJ, Johnson-Greene L, Tarwater PM, Kreuz AJ, Spiro J, Rao V, et al. Return of memory and sleep efficiency following moderate to severe closed head injury. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2009;23(4):320-6.
185. Williams ET, Buchanan DT, Buysse DJ, Thompson HJ. Injury, Sleep, and Functional Outcome in Hospital Patients With Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Nurs*. 2019;51(3):134-41.
186. Wiseman-Hakes C, Duclos C, Blais H, Dumont M, Bernard F, Desautels A, et al. Sleep in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: A Snapshot of Polysomnography. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2016;30(8):713-21.
187. Duclos C, Dumont M, Wiseman-Hakes C, Arbour C, Mongrain V, Gaudreault PO, et al. Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathologie-biologie*. 2014;62(5):252-61.
188. Wiseman-Hakes C, Colantonio A, Gargaro J. Sleep and wake disorders following traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*. 2009;21(3-4).
189. Verma A, Anand V, Verma NP. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3(04):357-62.
190. Kempf J, Werth E, Kaiser PR, Bassetti CL, Baumann CR. Sleep–wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(12):1402-5.
191. Baumann CR, Werth E, Stocker R, Ludwig S, Bassetti CL. Sleep–wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(7):1873-83.
192. Parcell DL, Ponsford JL, Rajaratnam SM, Redman JR. Self-reported changes to nighttime sleep after traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2006;87(2):278-85.
193. Sandsmark DK, Elliott JE, Lim MM. Sleep-Wake Disturbances After Traumatic Brain Injury: Synthesis of Human and Animal Studies. *Sleep*. 2017;40(5).
194. Ouellet M-C, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006;21(3):199-212.

195. Cantor JB, Bushnik T, Cicerone K, Dijkers MP, Gordon W, Hammond FM, et al. Insomnia, fatigue, and sleepiness in the first 2 years after traumatic brain injury: an NIDRR TBI model system module study. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2012;27(6):E1-14.
196. Masel BE, Scheibel RS, Kimbark T, Kuna ST. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(11):1526-32.
197. Imbach LL, Valko PO, Li T, Maric A, Symeonidou ER, Stover JF, et al. Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain : a journal of neurology*. 2015;138(Pt 3):726-35.
198. El-Khatib H, Arbour C, Sanchez E, Dumont M, Duclos C, Blais H, et al. Towards a better understanding of increased sleep duration in the chronic phase of moderate to severe traumatic brain injury: an actigraphy study. *Sleep medicine*. 2018.
199. Ham TE, Bonnelle V, Hellyer P, Jilka S, Robertson IH, Leech R, et al. The neural basis of impaired self-awareness after traumatic brain injury. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 2):586-97.
200. Kelley E, Sullivan C, Loughlin JK, Hutson L, Dahdah MN, Long MK, et al. Self-awareness and neurobehavioral outcomes, 5 years or more after moderate to severe brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2014;29(2):147-52.
201. Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Sleepiness and fatigue following traumatic brain injury. *Sleep medicine*. 2012;13(6):598-605.
202. Urakami Y. Relationship between, sleep spindles and clinical recovery in patients with traumatic brain injury: a simultaneous EEG and MEG study. *Clinical EEG and neuroscience*. 2012;43(1):39-47.
203. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*. 2017;74(10):1237-45.
204. Bloomfield IL, Espie CA, Evans JJ. Do sleep difficulties exacerbate deficits in sustained attention following traumatic brain injury? *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2010;16(1):17-25.
205. Lucke-Wold BP, Smith KE, Nguyen L, Turner RC, Logsdon AF, Jackson GJ, et al. Sleep disruption and the sequelae associated with traumatic brain injury. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;55:68-77.

206. Beaulieu-Bonneau S, Fortier-Brochu E, Ivers H, Morin CM. Attention following traumatic brain injury: Neuropsychological and driving simulator data, and association with sleep, sleepiness, and fatigue. *Neuropsychological rehabilitation*. 2017;27(2):216-38.
207. Morse AM, Garner DR. Traumatic Brain Injury, Sleep Disorders, and Psychiatric Disorders: An Underrecognized Relationship. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2018;6(1).
208. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9413):978-88.
209. Boksem MA, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain research reviews*. 2008;59(1):125-39.
210. Belmont A, Agar N, Azouvi P. Subjective fatigue, mental effort, and attention deficits after severe traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2009;23(9):939-44.
211. Kohl AD, Wylie GR, Genova HM, Hillary FG, Deluca J. The neural correlates of cognitive fatigue in traumatic brain injury using functional MRI. *Brain injury*. 2009;23(5):420-32.
212. Cantor JB, Ashman T, Gordon W, Ginsberg A, Engmann C, Egan M, et al. Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2008;23(1):41-51.
213. Englander J, Bushnik T, Oggins J, Katznelson L. Fatigue after traumatic brain injury: Association with neuroendocrine, sleep, depression and other factors. *Brain injury*. 2010;24(12):1379-88.
214. Beaulieu-Bonneau S, Ouellet MC. Fatigue in the first year after traumatic brain injury: course, relationship with injury severity, and correlates. *Neuropsychological rehabilitation*. 2017;27(7):983-1001.
215. Duclos C, Beaugregard MP, Bottari C, Ouellet MC, Gosselin N. The impact of poor sleep on cognition and activities of daily living after traumatic brain injury: a review. *Australian occupational therapy journal*. 2015;62(1):2-12.
216. Nakase-Richardson R, Sepehri A, Sherer M, Yablon SA, Evans C, Mani T. Classification schema of posttraumatic amnesia duration-based injury severity relative to 1-year outcome: analysis of individuals with moderate and severe traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009;90(1):17-9.

217. Sanchez E, El-Khatib H, Arbour C, Bedetti C, Blais H, Marcotte K, et al. Brain white matter damage and its association with neuronal synchrony during sleep. *Brain : a journal of neurology*. 2019;142(3):674-87.
218. Sanchez E, Arbour C, El-Khatib H, Marcotte K, Blais H, Baril A-A, et al. Sleep spindles are resilient to extensive white matter deterioration. *Brain Communications*. 2020.
219. El-Khatib H, Sanchez E, Arbour C, Van Der Maren Paquet S, Duclos C, Blais H, et al. Slow wave activity moderates the association between new learning and traumatic brain injury severity. *Sleep*. 2020.
220. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn B. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine. 2012.
221. Carrier J, Viens I, Poirier G, Robillard R, Lafortune M, Vandewalle G, et al. Sleep slow wave changes during the middle years of life. *The European journal of neuroscience*. 2011;33(4):758-66.
222. Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*. 2009;8(2):26.
223. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Academic press; 2013.
224. Kulpatcharapong S, Chewcharat P, Ruxrungtham K, Gonlachanvit S, Patcharatrakul T, Chaitusaney B, et al. Sleep Quality of Hospitalized Patients, Contributing Factors, and Prevalence of Associated Disorders. *Sleep Disord*. 2020;2020:8518396.
225. Wesselius HM, van den Ende ES, Alisma J, Ter Maaten JC, Schuit SCE, Stassen PM, et al. Quality and Quantity of Sleep and Factors Associated With Sleep Disturbance in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1201-8.
226. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-52.
227. Rowe RK, Striz M, Bachstetter AD, Van Eldik LJ, Donohue KD, O'Hara BF, et al. Diffuse brain injury induces acute post-traumatic sleep. *PloS one*. 2014;9(1):e82507.
228. Noain D, Büchele F, Schreglmann SR, Valko PO, Gavrilov YV, Morawska MM, et al. Increased Sleep Need and Reduction of Tuberomammillary Histamine Neurons after Rodent Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2018;35(1):85-93.

229. Nelson AB, Faraguna U, Tononi G, Cirelli C. Effects of anesthesia on the response to sleep deprivation. *Sleep*. 2010;33(12):1659-67.
230. Tung A, Mendelson WB. Anesthesia and sleep. *Sleep medicine reviews*. 2004;8(3):213-25.
231. Wiseman-Hakes C, Murray B, Moineddin R, Rochon E, Cullen N, Gargaro J, et al. Evaluating the impact of treatment for sleep/wake disorders on recovery of cognition and communication in adults with chronic TBI. *Brain injury*. 2013;27(12):1364-76.
232. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3(1):33-6.
233. Mollaveva T, Shapiro C. Medication Effects. In: C.A. K, editor. *The Encyclopedia of Sleep*. 2. Waltham, MA2013. p. 330-7.
234. Driver S, Stork R. Pharmacological management of sleep after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2018;43(3):347-53.
235. Ford ME, Groet E, Daams JG, Geurtsen GJ, Van Bennekom CAM, Van Someren EJW. Non-pharmacological treatment for insomnia following acquired brain injury: A systematic review. *Sleep medicine reviews*. 2020;50:101255.
236. Grima NA, Rajaratnam SMW, Mansfield D, Sletten TL, Spitz G, Ponsford JL. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2018;16(1):8.
237. Lequerica A, Jasey N, Portelli Tremont JN, Chiaravalloti ND. Pilot Study on the Effect of Ramelteon on Sleep Disturbance After Traumatic Brain Injury: Preliminary Evidence From a Clinical Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015;96(10):1802-9.
238. Killgore WDS, Vanuk JR, Shane BR, Weber M, Bajaj S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2020;134:104679.
239. Connolly LJ, Rajaratnam SMW, Murray JM, Spitz G, Lockley SW, Ponsford JL. Home-based light therapy for fatigue following acquired brain injury: a pilot randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2021;21(1):262.

240. Papalambros NA, Santostasi G, Malkani RG, Braun R, Weintraub S, Paller KA, et al. Acoustic Enhancement of Sleep Slow Oscillations and Concomitant Memory Improvement in Older Adults. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;11:109.
241. Schabus M, Dang-Vu TT, Heib DP, Boly M, Desseilles M, Vandewalle G, et al. The Fate of Incoming Stimuli during NREM Sleep is Determined by Spindles and the Phase of the Slow Oscillation. *Frontiers in neurology*. 2012;3:40.
242. Marion CM, Radomski KL, Cramer NP, Galdzicki Z, Armstrong RC. Experimental Traumatic Brain Injury Identifies Distinct Early and Late Phase Axonal Conduction Deficits of White Matter Pathophysiology, and Reveals Intervening Recovery. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2018;38(41):8723-36.
243. Hartline DK, Colman DR. Rapid conduction and the evolution of giant axons and myelinated fibers. *Current biology : CB*. 2007;17(1):R29-35.
244. Waxman SG. Conduction in myelinated, unmyelinated, and demyelinated fibers. *Archives of neurology*. 1977;34(10):585-9.
245. Martin N, Lafortune M, Godbout J, Barakat M, Robillard R, Poirier G, et al. Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of aging*. 2013;34(2):468-76.
246. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*. 2006;31(4):1487-505.
247. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
248. Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, Rokem A, van der Walt S, Descoteaux M, et al. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in neuroinformatics*. 2014;8:8.
249. Descoteaux M, Deriche R, Knosche TR, Anwander A. Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE transactions on medical imaging*. 2009;28(2):269-86.
250. Wassermann D, Makris N, Rathi Y, Shenton M, Kikinis R, Kubicki M, et al. On describing human white matter anatomy: the white matter query language. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2013;16(Pt 1):647-54.

251. Wassermann D, Makris N, Rathi Y, Shenton M, Kikinis R, Kubicki M, et al. The white matter query language: a novel approach for describing human white matter anatomy. *Brain structure & function*. 2016;221(9):4705-21.
252. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*. 2014;92:381-97.
253. Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*. 2008;40(2):570-82.
254. Avramescu S, Nita DA, Timofeev I. Neocortical post-traumatic epileptogenesis is associated with loss of GABAergic neurons. *Journal of neurotrauma*. 2009;26(5):799-812.
255. Avramescu S, Timofeev I. Synaptic strength modulation after cortical trauma: a role in epileptogenesis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(27):6760-72.
256. Timofeev I, Sejnowski TJ, Bazhenov M, Chauvette S, Grand LB. Age dependency of trauma-induced neocortical epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013;7:154.
257. Turrigiano G. Too many cooks? Intrinsic and synaptic homeostatic mechanisms in cortical circuit refinement. *Annual review of neuroscience*. 2011;34:89-103.
258. Turrigiano GG, Leslie KR, Desai NS, Rutherford LC, Nelson SB. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*. 1998;391(6670):892-6.
259. Rosinvil T, Lafortune M, Sekerovic Z, Bouchard M, Dube J, Latulipe-Loiselle A, et al. Age-related changes in sleep spindles characteristics during daytime recovery following a 25-hour sleep deprivation. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:323.
260. Gaudreault PO, Carrier J, Descoteaux M, Deslauriers-Gauthier S. Is the length of the white matter fiber bundles underlying the thalamo-cortical loop associated with sleep spindles? – A preliminary study. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2017;25.
261. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 11):2705-12.
262. Waxman SG. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(12):932-41.



263. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
264. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*. 1989;46(10):1121-3.
265. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
266. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893.
267. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio. 1996;78(2):490-8.
268. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 2009;44(1):83-98.
269. Yap QJ, Teh I, Fusar-Poli P, Sum MY, Kuswanto C, Sim K. Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2013;120(9):1369-95.
270. Peters A. Structural changes in the normally aging cerebral cortex of primates. *Progress in brain research*. 2002;136:455-65.
271. Lemieux M, Chen JY, Lonjers P, Bazhenov M, Timofeev I. The impact of cortical deafferentation on the neocortical slow oscillation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(16):5689-703.
272. Nardone R, Bergmann J, Kunz A, Caleri F, Seidl M, Tezzon F, et al. Cortical excitability changes in patients with sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2011;28(7):1165-71.
273. Palacios EM, Sala-Llloch R, Junque C, Roig T, Tormos JM, Bargallo N, et al. White matter/gray matter contrast changes in chronic and diffuse traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(23):1991-4.

274. Chiu HY, Lo WC, Chiang YH, Tsai PS. The effects of sleep on the relationship between brain injury severity and recovery of cognitive function: a prospective study. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(6):892-9.
275. Sandsmark DK, Kumar MA, Woodward CS, Schmitt SE, Park S, Lim MM. Sleep Features on Continuous Electroencephalography Predict Rehabilitation Outcomes After Severe Traumatic Brain Injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2016;31(2):101-7.
276. Holcomb EM, Towns S, Kamper JE, Barnett SD, Sherer M, Evans C, et al. The Relationship Between Sleep-Wake Cycle Disturbance and Trajectory of Cognitive Recovery During Acute Traumatic Brain Injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2016;31(2):108-16.
277. Theadom A, Cropley M, Parmar P, Barker-Collo S, Starkey N, Jones K, et al. Sleep difficulties one year following mild traumatic brain injury in a population-based study. *Sleep medicine*. 2015;16(8):926-32.
278. Rao V, McCann U, Han D, Bergey A, Smith MT. Does acute TBI-related sleep disturbance predict subsequent neuropsychiatric disturbances? *Brain injury*. 2014;28(1):20-6.
279. Markovic A, Kaess M, Tarokh L. Environmental Factors Shape Sleep EEG Connectivity During Early Adolescence. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2020;30(11):5780-91.
280. De Gennaro L, Marzano C, Fratello F, Moroni F, Pellicciari MC, Ferlazzo F, et al. The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: a twin study. *Annals of neurology*. 2008;64(4):455-60.
281. Werth E, Achermann P, Dijk DJ, Borbély AA. Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1997;103(5):535-42.
282. Spanò G, Weber FD, Pizzamiglio G, McCormick C, Miller TD, Rosenthal CR, et al. Sleeping with Hippocampal Damage. *Current biology : CB*. 2020;30(3):523-9.e3.
283. Bernardi G, Avvenuti G, Cataldi J, Lattanzi S, Ricciardi E, Polonara G, et al. Role of corpus callosum in sleep spindle synchronization and coupling with slow waves. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab108.
284. Leal A, Calado E, Vieira JP, Mendonça C, Ferreira JC, Ferreira H, et al. Anatomical and physiological basis of continuous spike-wave of sleep syndrome after early thalamic lesions. *Epilepsy Behav*. 2018;78:243-55.

285. Hermann DM, Siccoli M, Brugger P, Wachter K, Mathis J, Achermann P, et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke*. 2008;39(1):62-8.
286. Sommerauer M, Valko PO, Werth E, Baumann CR. Excessive sleep need following traumatic brain injury: a case-control study of 36 patients. *Journal of sleep research*. 2013;22(6):634-9.
287. Modarres M, Kuzma NN, Kretzmer T, Pack AI, Lim MM. EEG slow waves in traumatic brain injury: Convergent findings in mouse and man. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2016;1.
288. Imbach LL, Büchele F, Valko PO, Li T, Maric A, Stover JF, et al. Sleep-wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *Neurology*. 2016;86(21):1945-9.
289. Castriotta RJ, Wilde MC, Lai JM, Atanasov S, Masel BE, Kuna ST. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3(4):349-56.
290. Botchway EN, Godfrey C, Nicholas CL, Hearps S, Anderson V, Catroppa C. Objective sleep outcomes 20 years after traumatic brain injury in childhood. *Disability and rehabilitation*. 2020;42(17):2393-401.
291. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep medicine*. 2018;52:198-210.
292. Beetar JT, Guilmette TJ, Sparadeo FR. Sleep and pain complaints in symptomatic traumatic brain injury and neurologic populations. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1996;77(12):1298-302.
293. Ponsford JL, Parcell DL, Sinclair KL, Roper M, Rajaratnam SM. Changes in sleep patterns following traumatic brain injury: a controlled study. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(7):613-21.
294. Khoury S, Chouchou F, Amzica F, Giguère JF, Denis R, Rouleau GA, et al. Rapid EEG activity during sleep dominates in mild traumatic brain injury patients with acute pain. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(8):633-41.
295. Sateia MJ. Update on sleep and psychiatric disorders. *Chest*. 2009;135(5):1370-9.

296. Ramlackhansingh AF, Brooks DJ, Greenwood RJ, Bose SK, Turkheimer FE, Kinnunen KM, et al. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Annals of neurology*. 2011;70(3):374-83.
297. Gentleman SM, Leclercq PD, Moyes L, Graham DI, Smith C, Griffin WS, et al. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic science international*. 2004;146(2-3):97-104.
298. Juengst SB, Kumar RG, Arenth PM, Wagner AK. Exploratory associations with tumor necrosis factor-alpha, disinhibition and suicidal endorsement after traumatic brain injury. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;41:134-43.
299. Devoto C, Arcurio L, Fetta J, Ley M, Rodney T, Kanefsky R, et al. Inflammation Relates to Chronic Behavioral and Neurological Symptoms in Military Personnel with Traumatic Brain Injuries. *Cell transplantation*. 2017;26(7):1169-77.
300. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des*. 2008;14(32):3408-16.
301. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological reviews*. 2019;99(3):1325-80.
302. Zhan S, Cai GQ, Zheng A, Wang Y, Jia J, Fang H, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates the Hypocretin system via mRNA degradation and ubiquitination. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(4):565-71.
303. Lasselín J, Karshikoff B, Axelsson J, Åkerstedt T, Benson S, Engler H, et al. Fatigue and sleepiness responses to experimental inflammation and exploratory analysis of the effect of baseline inflammation in healthy humans. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;83:309-14.
304. Hazra A, Macolino C, Elliott MB, Chin J. Delayed thalamic astrocytosis and disrupted sleep-wake patterns in a preclinical model of traumatic brain injury. *Journal of neuroscience research*. 2014;92(11):1434-45.
305. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron*. 2010;68(6):1023-42.
306. Moszczynski A, Murray BJ. Neurobiological aspects of sleep physiology. *Neurol Clin*. 2012;30(4):963-85.

307. Edlow BL, Haynes RL, Takahashi E, Klein JP, Cummings P, Benner T, et al. Disconnection of the ascending arousal system in traumatic coma. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2013;72(6):505-23.
308. Jang SH, Kwon HG. Aggravation of excessive daytime sleepiness concurrent with aggravation of an injured ascending reticular activating system in a patient with mild traumatic brain injury: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5958.
309. Jang SH, Kwon HG. Injury of the Ascending Reticular Activating System in Patients With Fatigue and Hypersomnia Following Mild Traumatic Brain Injury: Two Case Reports. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2628.
310. Skopin MD, Kabadi SV, Viechweg SS, Mong JA, Faden AI. Chronic decrease in wakefulness and disruption of sleep-wake behavior after experimental traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(5):289-96.
311. Thomasy HE, Febinger HY, Ringgold KM, Gemma C, Opp MR. Hypocretinergic and cholinergic contributions to sleep-wake disturbances in a mouse model of traumatic brain injury. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2017;2:71-84.
312. Thomasy HE, Opp MR. Hypocretin Mediates Sleep and Wake Disturbances in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2019;36(5):802-14.
313. Elliott JE, De Luche SE, Churchill MJ, Moore C, Cohen AS, Meshul CK, et al. Dietary therapy restores glutamatergic input to orexin/hypocretin neurons after traumatic brain injury in mice. *Sleep*. 2018;41(3).
314. Lim MM, Elkind J, Xiong G, Galante R, Zhu J, Zhang L, et al. Dietary therapy mitigates persistent wake deficits caused by mild traumatic brain injury. *Sci Transl Med*. 2013;5(215):215ra173.
315. Willie JT, Lim MM, Bennett RE, Azarion AA, Schwetye KE, Brody DL. Controlled cortical impact traumatic brain injury acutely disrupts wakefulness and extracellular orexin dynamics as determined by intracerebral microdialysis in mice. *Journal of neurotrauma*. 2012;29(10):1908-21.
316. Baumann CR, Stocker R, Imhof HG, Trentz O, Hersberger M, Mignot E, et al. Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology*. 2005;65(1):147-9.
317. Baumann CR, Bassetti CL, Valko PO, Haybaeck J, Keller M, Clark E, et al. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Annals of neurology*. 2009;66(4):555-9.

318. Valko PO, Gavrilov YV, Yamamoto M, Finn K, Reddy H, Haybaeck J, et al. Damage to histaminergic tuberomammillary neurons and other hypothalamic neurons with traumatic brain injury. *Annals of neurology*. 2015;77(1):177-82.
319. Fan EP, Abbott SM, Reid KJ, Zee PC, Maas MB. Abnormal environmental light exposure in the intensive care environment. *J Crit Care*. 2017;40:11-4.
320. Cajochen C. Alerting effects of light. *Sleep medicine reviews*. 2007;11(6):453-64.
321. Münch M, Bromundt V. Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(4):448-53.
322. Masek BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *Journal of neurotrauma*. 2010;27(8):1529-40.
323. LoBue C, Munro C, Schaffert J, Didehbani N, Hart J, Batjer H, et al. Traumatic Brain Injury and Risk of Long-Term Brain Changes, Accumulation of Pathological Markers, and Developing Dementia: A Review. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(3):629-54.
324. Lo Buono V, Palmeri R, Corallo F, Allone C, Pria D, Bramanti P, et al. Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in early stage of Alzheimer's disease: a review. *Int J Neurosci*. 2020;130(3):243-50.
325. Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, Kalaria RN. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias. *Journal of neurochemistry*. 2018;144(5):617-33.
326. Danzig R, Wang M, Shah A, Trotti LM. The wrist is not the brain: Estimation of sleep by clinical and consumer wearable actigraphy devices is impacted by multiple patient- and device-specific factors. *Journal of sleep research*. 2020;29(1):e12926.
327. Van Den Berg JF, Van Rooij FJ, Vos H, Tulen JH, Hofman A, Miedema HM, et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *Journal of sleep research*. 2008;17(3):295-302.
328. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology*. 2008;19(6):838-45.
329. Kaplan KA, Hirshman J, Hernandez B, Stefanick ML, Hoffman AR, Redline S, et al. When a gold standard isn't so golden: Lack of prediction of subjective sleep quality from sleep polysomnography. *Biol Psychol*. 2017;123:37-46.

330. Goverover Y, Chiaravalloti N. The impact of self-awareness and depression on subjective reports of memory, quality-of-life and satisfaction with life following TBI. *Brain injury*. 2014;28(2):174-80.
331. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choinière M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep*. 2005;28(6):677-82.
332. Cutrufello NJ, Ianus VD, Rowley JA. Opioids and sleep. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(6):634-41.
333. Webster LR, Smith MD, Mackin S, Iverson M. Comparative effects of morning vs. evening dosing of extended-release hydromorphone on sleep physiology in patients with low back pain: a pilot study. *Pain Med*. 2015;16(3):460-71.
334. Rosenthal M, Moore P, Groves E, Iwan T, Schlosser LG, Dziewanowska Z, et al. Sleep improves when patients with chronic OA pain are managed with morning dosing of once a day extended-release morphine sulfate (AVINZA): findings from a pilot study. *J Opioid Manag*. 2007;3(3):145-54.
335. Whitehurst LN, Mednick SC. Psychostimulants may block long-term memory formation via degraded sleep in healthy adults. *Neurobiol Learn Mem*. 2021;178:107342.
336. Hutka P, Krivosova M, Muchova Z, Tonhajzerova I, Hamrakova A, Mlynckova Z, et al. Association of Sleep Architecture and Physiology with Depressive Disorder and Antidepressants Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3).
337. de Mendonça FMR, de Mendonça G, Souza LC, Galvão LP, Paiva HS, de Azevedo Marques Périco C, et al. Benzodiazepines and Sleep Architecture: a Systematic Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021.
338. Shah C, Sharma TR, Kablinger A. Controversies in the use of second generation antipsychotics as sleep agent. *Pharmacol Res*. 2014;79:1-8.
339. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263-6.
340. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Carelli G, Lainey E, Jacqmin A, et al. First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep*. 1995;18(6):463-9.

341. Herbst E, Metzler TJ, Lenoci M, McCaslin SE, Inslicht S, Marmar CR, et al. Adaptation effects to sleep studies in participants with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Psychophysiology*. 2010;47(6):1127-33.
342. Lu W, Cantor J, Aurora RN, Nguyen M, Ashman T, Spielman L, et al. Variability of respiration and sleep during polysomnography in individuals with TBI. *NeuroRehabilitation*. 2014;35(2):245-51.
343. Asken BM, Sullan MJ, DeKosky ST, Jaffee MS, Bauer RM. Research Gaps and Controversies in Chronic Traumatic Encephalopathy: A Review. *JAMA neurology*. 2017;74(10):1255-62.
344. Daneshvar DH, Goldstein LE, Kiernan PT, Stein TD, McKee AC. Post-traumatic neurodegeneration and chronic traumatic encephalopathy. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(Pt B):81-90.
345. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017;40(1).
346. Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):104-20.
347. Green TRF, Ortiz JB, Wonnacott S, Williams RJ, Rowe RK. The Bidirectional Relationship Between Sleep and Inflammation Links Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:894.
348. Owen JE, Veasey SC. Impact of sleep disturbances on neurodegeneration: Insight from studies in animal models. *Neurobiol Dis*. 2020;139:104820.
349. Werner JK, Shahim P, Pucci JU, Lai C, Raiciulescu S, Gill JM, et al. Poor sleep correlates with biomarkers of neurodegeneration in mild traumatic brain injury patients: a CENC study. *Sleep*. 2021;44(6).
350. Helfrich RF, Mander BA, Jagust WJ, Knight RT, Walker MP. Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*. 2018;97(1):221-30.e4.



351. Schreiner T, Petzka M, Staudigl T, Staresina BP. Endogenous memory reactivation during sleep in humans is clocked by slow oscillation-spindle complexes. *Nature communications*. 2021;12(1):3112.
352. Latchoumane CV, Ngo HV, Born J, Shin HS. Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*. 2017;95(2):424-35.e6.
353. Maingret N, Girardeau G, Todorova R, Goutierre M, Zugaro M. Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nature neuroscience*. 2016;19(7):959-64.
354. Staresina BP, Bergmann TO, Bonnefond M, van der Meij R, Jensen O, Deuker L, et al. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nature neuroscience*. 2015;18(11):1679-86.
355. Muehlroth BE, Sander MC, Fandakova Y, Grandy TH, Rasch B, Shing YL, et al. Precise Slow Oscillation-Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Sci Rep*. 2019;9(1):1940.
356. Winer JR, Mander BA, Helfrich RF, Maass A, Harrison TM, Baker SL, et al. 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*. 2019;39(32):6315-24.
357. Chilamkurthy S, Ghosh R, Tanamala S, Biviji M, Campeau NG, Venugopal VK, et al. Deep learning algorithms for detection of critical findings in head CT scans: a retrospective study. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10162):2388-96.
358. Abujaber A, Fadlalla A, Gammoh D, Abdelrahman H, Mollazehi M, El-Menyar A. Using trauma registry data to predict prolonged mechanical ventilation in patients with traumatic brain injury: Machine learning approach. *PloS one*. 2020;15(7):e0235231.
359. Serviá L, Montserrat N, Badia M, Llompарт-Pou JA, Barea-Mendoza JA, Chico-Fernández M, et al. Machine learning techniques for mortality prediction in critical traumatic patients: anatomic and physiologic variables from the RETRAUCI study. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):262.
360. Abujaber A, Fadlalla A, Gammoh D, Abdelrahman H, Mollazehi M, El-Menyar A. Prediction of in-hospital mortality in patients on mechanical ventilation post traumatic brain injury: machine learning approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):336.

361. Abujaber A, Fadlalla A, Gammoh D, Abdelrahman H, Mollazehi M, El-Menyar A. Prediction of in-hospital mortality in patients with post traumatic brain injury using National Trauma Registry and Machine Learning Approach. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020;28(1):44.
362. Raj R, Luostarinen T, Pursiainen E, Posti JP, Takala RSK, Bendel S, et al. Machine learning-based dynamic mortality prediction after traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2019;9(1):17672.
363. Matsuo K, Aihara H, Nakai T, Morishita A, Tohma Y, Kohmura E. Machine Learning to Predict In-Hospital Morbidity and Mortality after Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2020;37(1):202-10.
364. Hale AT, Stonko DP, Brown A, Lim J, Voce DJ, Gannon SR, et al. Machine-learning analysis outperforms conventional statistical models and CT classification systems in predicting 6-month outcomes in pediatric patients sustaining traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2018;45(5):E2.
365. Gravesteijn BY, Nieboer D, Ercole A, Lingsma HF, Nelson D, van Calster B, et al. Machine learning algorithms performed no better than regression models for prognostication in traumatic brain injury. *J Clin Epidemiol*. 2020;122:95-107.
366. Morawska MM, Büchele F, Moreira CG, Imbach LL, Noain D, Baumann CR. Sleep Modulation Alleviates Axonal Damage and Cognitive Decline after Rodent Traumatic Brain Injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016;36(12):3422-9.