

Université de Montréal

Implication de la connectivité anatomique dans les caractéristiques des fuseaux de sommeil

Par

Pierre-Olivier Gaudreault, B.Sc.

Département de Psychologie

Faculté des Arts et Sciences

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

Février 2019

© Pierre-Olivier Gaudreault, 2019

Résumé

Le sommeil est un état de conscience distinct de l'éveil et nécessaire à diverses fonctions du cerveau allant de la métabolisation des déchets dans le système nerveux central jusqu'à la plasticité cérébrale, la mémoire et la performance cognitive. Les fuseaux de sommeil (FS), ces oscillations fusiformes ayant une fréquence qui varie entre 12 et 16 Hz, constituent un marqueur de synchronie neuronale principalement observé dans le sommeil lent. Ils font partie de ces oscillations qui ont été associées à la préservation du sommeil, la consolidation en mémoire et à l'intelligence. Les FS montrent une très grande variabilité intra- et interindividuelle quant à leurs caractéristiques, celles-ci étant d'ailleurs influencées par des facteurs tels que l'âge et le sexe. Les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans ces variations demeurent toutefois méconnus à ce jour. Il a été démontré que la génération et la propagation des FS dépendent de la communication entre le thalamus et le cortex et reposeraient sur les fibres de matière blanche (MB) du cerveau. Le but de cette thèse est donc d'investiguer l'implication de la connectivité anatomique par l'analyse de la MB du cerveau, dans la variabilité interindividuelle des caractéristiques des FS. Nous évaluerons également si les différences d'âge et de sexe dans les caractéristiques des FS peuvent être expliquées par la MB. La première étude a évalué si l'intégrité de la MB du cerveau pouvait expliquer les changements d'amplitude et de densité des FS au cours du vieillissement. Une meilleure intégrité de la MB dans les principaux faisceaux connectant le thalamus au cortex frontal a été associée à une plus grande amplitude des FS et de l'activité électroencéphalographique dans la bande de fréquences sigma. Ces résultats ont été observés exclusivement chez les sujets jeunes, suggérant que d'autres facteurs pourraient expliquer les changements de FS au cours du vieillissement. La deuxième étude avait, quant à elle, pour but d'évaluer si la longueur des faisceaux de fibres thalamo-corticales (TC) prédisait la variation interindividuelle de la fréquence

et de l'amplitude des FS. Il a été démontré que de plus courts faisceaux de fibres entre le thalamus et les régions frontales prédisaient une fréquence des FS plus rapide. De plus, une analyse de médiation a permis de démontrer que la différence sexuelle observée pour la fréquence des FS était complètement expliquée par l'effet indirect du sexe sur la longueur des faisceaux de fibres de MB. Nos résultats suggèrent donc que l'amplitude et la fréquence des FS reflèteraient des aspects spécifiques des projections de MB sous-jacentes à la boucle TC. De fait, l'amplitude des FS a été associée à l'intégrité des connexions neuronales et à la synchronie des décharges électriques alors que la fréquence des FS a été associée au temps requis à l'influx nerveux pour parcourir la boucle TC et à des mesures quantitatives des projections entre le thalamus et le cortex cérébral. Cette thèse propose donc une première hypothèse neuroanatomique tentant d'expliquer les variations interindividuelles et sexuelles des caractéristiques des FS.

Mots clés : Fuseaux de sommeil, Polysomnographie, Électroencéphalographie, IRM de diffusion, Matière blanche du cerveau, Imagerie par tenseur de diffusion, Tractographie, Analyse de médiation/modération, Vieillesse normale, Différences sexuelles.

Abstract

Sleep is a state of consciousness distinct from waking and necessary in multiple brain functions ranging from the metabolism of waste products in the central nervous system to brain plasticity, memory, and cognition. Sleep spindles (SS), these fusiform oscillations with a frequency which varies between 12 and 16 Hz, constitute a marker of neuronal synchrony prominently observed during non-rapid eye movement sleep. SS are one of these brain oscillations associated with sleep maintenance, memory consolidation, and intelligence. SS characteristics show an important intra- and inter-individual variability, and are known to be affected by factors such as age and sex. However, the neurophysiological mechanisms implicated in this variability are yet to be discovered. The generation and the propagation of SS depend on the communication between the thalamus and the cerebral cortex which rely on white matter (WM) fibre bundles. The goal of this thesis is to investigate the implication of the anatomical connectivity as assessed through WM, in the inter-individual variability of SS characteristics. We will also evaluate whether the age and sex differences in SS characteristics could be explained by the WM. The first study evaluated whether WM integrity could explain age-related changes in SS amplitude and density. Increased WM integrity in the main WM tracts connecting the thalamus to the frontal cortex was associated with an increased SS amplitude and electroencephalographic signal power in the sigma frequency band. These results were observed exclusively in young subjects suggesting that other factors could explain age-related changes in SS. The second study aimed at evaluating whether the length of the thalamo-cortical (TC) fiber bundles would predict the inter-individual variability of SS frequency and amplitude. We found that shorter fiber bundles between the thalamus and the frontal regions of the brain predicted a faster SS frequency. Moreover, a mediation analysis showed that the sex-related differences in SS frequency was completely explained by the indirect effect of sex on the

length of the WM fiber bundles. Our results suggest that SS amplitude and frequency reflect specific aspect of the WM projections underlying the TC loop. Indeed, SS amplitude was associated with the integrity of neuronal connections and the synchrony of nerve impulses, whereas SS frequency was associated with the timing of the nerve impulses in the TC loop and to quantitative measures of WM projections between the thalamus and the cerebral cortex. This thesis therefore brings a first neuroanatomical hypothesis in explaining the inter-individual and sex-related variability of SS characteristics.

Keywords: Sleep spindles, Polysomnography, Electroencephalography, Diffusion MRI, Brain white matter, Diffusion tensor imaging, Tractography, Mediation/moderation analysis, Normal aging, Sex effects.

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	x
List of abbreviations.....	xi
Remerciements.....	xiv
Chapitre I – Contexte théorique.....	1
1. Introduction générale.....	2
2. Électrophysiologie des états de conscience en sommeil.....	3
3. Les fuseaux de sommeil : marqueurs de la synchronisation corticale.....	6
3.1 Caractéristiques des fuseaux de sommeil.....	6
3.1.1 Topographie des fuseaux de sommeil.....	7
3.1.2 Modulation homéostatique et circadienne des fuseaux de sommeil.....	8
3.1.3 Les fuseaux de sommeil : un trait génétique?.....	11
3.2 La génération des fuseaux de sommeil	13
3.3 Les fonctions des fuseaux de sommeil.....	15
4. La connectivité anatomique du cerveau : la matière blanche	19
4.1 Le principe derrière l'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	20
4.2 IRM de diffusion	21
5. Association entre la microarchitecture du sommeil et la neuroanatomie.....	25
6. Le vieillissement et ses impacts sur le sommeil et le cerveau	28
6.1 Le sommeil en vieillissant.....	28
6.2 La matière blanche dans le vieillissement.....	29
7. Le dimorphisme sexuel associé aux fuseaux de sommeil et à la matière blanche.....	30
7.1 Le sommeil des hommes et des femmes.....	30
7.2 Différences sexuelles dans la neuroanatomie.....	32

8. Problématique et objectifs.....	33
9. Études et hypothèses.....	34
9.1 Étude #1	34
9.2 Étude #2	34
Chapitre II – Article 1.....	35
Abstract.....	37
State of Significance.....	38
Introduction.....	39
Methods	41
Participants.....	41
Polysomnographic recordings, spectral analysis and spindle detection	42
Diffusion Tensor Imaging.....	44
DTI data processing.....	44
DTI statistical analyses	45
Moderation analyses	46
Supplementary analyses.....	47
Results	47
Age and sex effects on sleep spindles variables.....	47
Age differences on white matter diffusion metrics	49
Association between white matter characteristics and spindle variables	51
The association between WM and spindle variables significantly differs in young and older individuals.....	55
Results from supplementary voxelwise model of ANCOVA.....	57
Discussion.....	58
Age-related changes in WM microstructure	58
WM microstructure predicts SS amplitude only in young subjects	60
Limitations and future studies.....	62
Conclusion	63
References.....	64
Supplementary Material.....	73

Chapitre III – Article 2	80
Introduction.....	83
Results	86
Discussion.....	96
Materials & Methods.....	101
Participants.....	101
Polysomnographic recordings and spindle detection	102
MRI acquisitions	103
Diffusion MRI processing.....	103
Statistical analyses.....	104
References.....	107
Chapitre IV – Discussion Générale.....	117
1. Résumé des résultats de l'étude #1.....	118
2. Amplitude des fuseaux de sommeil et intégrité de la matière blanche	119
2.1 Matière blanche et vieillissement : neurobiologie des axones et de la myéline.....	119
2.2 Amplitude des fuseaux de sommeil chez les jeunes : synchronie des oscillations	121
2.3 Autres facteurs associés au vieillissement	122
3. Résumé des résultats de l'étude #2.....	123
4. Fréquence des fuseaux de sommeil et longueur des faisceaux de matière blanche	125
4.1 Neurobiologie de la boucle thalamo-corticale.....	125
4.2 Phénotypes : fuseaux de sommeil et matière blanche	128
4.3 Premier marqueur anatomique de différences sexuelles.....	130
5. L'implication différentielle de la boucle thalamo-corticale.....	131
6. Limites de la thèse et avenues de recherche futures.....	133
7. Conclusion	135
Bibliographie	137

Liste des tableaux

Chapitre II

The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals

Table 2.1 – *Characteristics of sleep spindles in young and older participants.*

Table 2.2 – *Clustered white matter differences between young and older participants.*

Table 2.3 – *Clustered white matter correlations with frontal sleep spindle amplitude in young participants.*

Table 2.4 – *Clustered white matter correlations with frontal sigma power in young participants.*

Table 2.5 – *Hierarchical regression analyses with age and white matter diffusion variables as predictor of sleep spindle amplitude and sigma power in frontal region of the brain.*

Suppl. Table 2.1 – *Polysomnographic variables for young and older participants.*

Suppl. Table 2.2 – *Clustered white matter correlations with frontal sleep spindle density in women.*

Suppl. Table 2.3 – *Clustered white matter correlations with posterior sleep spindle density in men.*

Chapitre III

Thalamo-cortical white matter fiber lengths explain sex differences in sleep spindle frequency

Table 3.1 – *Sex and derivation effects for sleep spindle frequency and amplitude in women and men.*

Table 3.2 – *Median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex in women and men.*

Table 3.3 – *Hierarchical regression analyses with the median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex as predictor of sleep spindle frequency on the F4 electrode.*

Table 3.4 – *Hierarchical regression analyses with the median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex as predictor of sleep spindle frequency on the C3 electrode.*

Table 3.5 – *Hierarchical regression analyses with the median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex as predictor of sleep spindle frequency on the C4 electrode.*

Table 3.6 – *Mediation analyses for the relationships of sex on sleep spindle frequency via the median length of the white matter fibers connecting the thalamus to the frontal cortex and the intracranial volume.*

Liste des figures

Chapitre I

Contexte théorique

Figure 1.1 – *La boucle thalamo-corticale.*

Figure 1.2 – *Représentation visuelle des métriques de diffusion dérivées du DTI.*

Chapitre II

The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals

Figure 2.1 – *White matter differences between young and older participants.*

Figure 2.2 – *Correlations between white matter diffusion metrics, frontal sleep spindle amplitude, and frontal sigma spectral power in young participants.*

Figure 2.3 – *Scatterplots of the association between white matter diffusion metrics and frontal sleep spindle amplitude in young and older subjects.*

Suppl. Table 2.1 – *Uncorrected maps of voxels showing significant interaction between age group and white matter diffusion metrics in the prediction of frontal sleep spindle amplitude.*

Chapitre III

Thalamo-cortical white matter fiber lengths explain sex differences in sleep spindle frequency

Figure 3.1 – *Representation of the white matter fiber bundles connecting the thalamus to different regions of interest in the frontal cortex.*

Figure 3.2 – *Mediation model used to investigate the indirect effect of sex on sleep spindle frequency through brain measures*

Liste des abréviations

En Français

AD : Diffusivité axiale

CT : Cortico-thalamique

DZ : Dizygote

EEG : Électroencéphalogramme

EMG : Électromyogramme

EOG : Électrooculogramme

FA : Anisotropie fractionnelle

FS : Fuseaux de sommeil

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMd : Imagerie par résonance magnétique de diffusion

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MB : Matière blanche

MD : Diffusivité moyenne

MZ : Monozygote

NRT : Noyaux réticulaires du thalamus

PPS : Potentiel post-synaptique

PSG : Polysomnographie

QI : Quotient intellectuel

RD : Diffusivité radiale

RF : Radiofréquences

RM : Résonance magnétique

RMF : Frontal moyen rostral

SFa - SFm : Partie antérieure et partie médiane du gyrus supérieur frontal

SL : Sommeil lent

SLP : Sommeil lent profond

SP : Sommeil paradoxal

T : Délais de relaxation

TC : Thalamo-cortical

List of abbreviations

In English

AD: Axial diffusivity

ANCOVA: Analysis of covariance

ANOVA: Analysis of variance

ANTs: Advanced normalization tools

ATR: Anterior thalamic radiation

BMI: Body mass index

CAC: Caudal anterior cingulate

CI: Confidence interval

CT: Cortico-thalamic

dMRI: diffusion Magnetic resonance imaging

DTI: Diffusion tensor imaging

DZ: Dizygotic twin

EEG: Electroencephalogram

EMG: Electromyogram

EPI: Echo planar imaging

FA: Fractional anisotropy

FOV: Field of view

FSL: FMRIB software library

fODF: fiber Orientation diffusion function

HARDI: High angular resolution diffusion imaging

ICV: Intracranial volume

IFOF: Inferior fronto-occipital fasciculus

ILF: Inferior longitudinal fasciculus

IQ: Intellectual quotient

M: Men

MD: Mean diffusivity

MR: Magnetic resonance

MRI: Magnetic resonance imaging

MZ: Monozygotic twin
N/A: Non-applicable
n.s.: Non-significant
NREM: Non-rapid-eye-movement
OL: Older subjects
PSG: Polysomnography
RD: Radial diffusivity
REM: Rapid-eye-movement
RMF: Rostral middle frontal
ROI: Region of interest
SD: Standard deviation
SF: Superior frontal
SFa: Anterior superior frontal
SFm: Middle superior frontal
SFp: Posterior superior frontal
SLF: Superior longitudinal fasciculus
SS: Sleep spindles
TBSS: Tract-based spatial statistics
TC: Thalamo-cortical
TE: Echo time
TFCE: Threshold-free cluster enhancement
TR: Relaxation time
TRN: Thalamic reticular nucleus
UF: Uncinate fasciculus
W: Women
WM: White matter
YO: Young subjects

À toi, Maude

Remerciements

Dans les derniers mois, je me suis rendu compte qu'écrire une thèse c'est un peu comme bâtir une maison. C'est un long processus avant que la maison prenne forme. Certaines étapes prennent plus de temps que d'autres, mais à un certain moment, toutes les équipes travaillent ensemble pour que le tout s'emboîte et pour que ça ressemble finalement à une maison. Cette métaphore m'a particulièrement aidé dans les moments où j'avais l'impression que toutes les sections que j'avais écrites ne ressemblaient à rien. Comme bâtir une maison, une thèse ne se fait pas sans le support et le travail de beaucoup de gens à qui j'aimerais dire merci mille fois.

J'aimerais tout d'abord remercier mes directrices de thèse, Julie et Nadia. Merci Julie de m'avoir enseigné ta manière de voir la recherche ainsi que ta rigueur dans les analyses. Même si je n'avais pas toujours le sentiment d'avancer, d'apprendre ou de maîtriser mon sujet, on aurait cru que tu avais un plan en tête pour m'y amener sans que je m'en rende compte! Malgré ton horaire toujours de plus en plus chargé, tu as également su me donner du temps et me prioriser dans les moments importants, et ce, même s'il fallait parfois te tendre une embuscade pour t'accrocher. Nadia, c'est grâce aux opportunités que tu m'as données lorsque j'étais au baccalauréat que j'en suis à écrire une thèse aujourd'hui. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir montré autant de connaissances sur la recherche, les présentations et la collaboration, et ce, toujours en visant l'excellence. Merci Samuel de m'avoir pris sous ton aile et de m'avoir accordé autant de temps pour m'enseigner les bases de l'IRM. Ce n'est pas n'importe qui qui enseignerait des aspects techniques d'analyses et de programmation les vendredis matin à un neuropsychologue sans connaissance de physique ou qui continuerait à collaborer avec lui depuis la Côte d'Azur.

Finalement, Merci Jean-Marc pour ton temps, tes explications simplifiées de physique et surtout pour tes cerises à Boston!

Mille merci à ma femme, Maude, d'avoir autant été un pilier et une inspiration. Ta force de caractère et ta soif d'excellence sont contagieuses. Je sais que tu avais beaucoup accès aux coulisses, alors sache que toute ton aide et tes encouragements m'ont permis de cheminer tant personnellement qu'intellectuellement. À mes parents, merci mille fois de vos encouragements et de votre aide continue. Michel, merci d'avoir toujours été présent et de m'avoir appelé tant de fois l'après-midi pour jaser et me sortir de mon quotidien. Linda, merci de ta fierté infinie et d'avoir toujours été autant intéressée par mes études (et merci pour tes neuvaines). Merci aussi à Jean-Guy pour notre équipe au 500, Francine (parce que même si j'écris une thèse, tu restes la plus productive de nous deux) et au reste de ma famille Amélia, mes filleules Lexy et Émy, Raphaël, Danielle, Sonia, Michel, Mario, Carole, Gab, Fred. Merci également à Roxanne et Michel pour votre support et pour m'avoir permis d'autant décrocher au Lac quelques jours à la fois. Jeanne et Antoine pour l'opération séduction Saguenay, Mathilde pour le chocolat et la vaisselle (désolé). Merci Yves, Régine, Karo (lou), Dominique, Charlotte, Emma-Rose, Berthe, Lucie, Carol et tous les autres Bouchard/Morin (impossible de tous les nommer).

Un gros merci à Carlos qui m'a fait décrocher un petit peu à chaque jour avec les messages drôles et tous nos plans B comme notre parti politique, acheter le rond-point ou notre gala de reconnaissance. Aussi comme tu me l'as dit souvent, merci d'avoir payé mon salaire avec tes impôts. Voilà c'est dit! Merci Yannick pour ton support parce qu'à chaque étape de mon parcours, j'avais un ami (conjoint de fait de 2013 à 2015 selon ma compagnie de carte de crédit) qui comprenait exactement ce que je vivais en parallèle. Merci Julie pour ton franc-parler (et tes maudits thumbs up) et nos conversations qu'on commence ensemble mais que je n'ai jamais

terminé. Merci aux amis pour nos innombrables soupers au 7310, Camille (ma meilleure), Geneviève, Gabriel, Marianne. Merci aux gens du Polo, Ralph, Sam, Félix, Marie-Pier, Mel, Jessica, Gab. Un merci tout spécial à Mme Catherine d'avoir corrigé ma thèse en accéléré selon les critères du Ministère de l'éducation.

Un énorme merci à toute l'équipe du CÉAMS pour l'aide technique durant toutes ces années, Dominique, Sonia, Tyna, Jean, Gaétan, Mireille, Sébastien. Merci aussi à Marjolaine d'avoir travaillé si fort sur une étude que tant de gens utilisent encore aujourd'hui, Jonathan pour notre parfaite équipe de congrès, Véronique, Thaina, Nicolas, Zoran, Alexandre, Benjamin. Merci à ma cohorte, Marc-Philippe, Isabelle, Vincent, Maxime, Justine, Marie-Ève, Gabrielle, Olivier.

Une mention pour Arielle Turquoise et ses oreilles ainsi que John Williams, Ramin Djawadi, Dr. Dre et Notorious BIG pour le support musical.

Chapitre I – Contexte théorique

1. Introduction générale

Le sommeil est nécessaire à la survie de toutes les espèces animales connues, de la drosophile jusqu'à l'humain. Il constitue toutefois un des phénomènes physiologiques les plus énigmatiques à ce jour. Malgré l'abondance de théories dans la littérature scientifique, les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à cet état de conscience particulier peinent à être pleinement compris et expliqués. Ceux-ci continuent, par contre, à être abondamment étudiés et les avancées des dernières décennies ont permis de préciser l'implication du sommeil dans diverses fonctions du cerveau allant de la métabolisation des déchets potentiellement neurotoxiques du système nerveux central qui s'accumulent durant l'éveil (Xie et al., 2013) jusqu'à la plasticité cérébrale, la mémoire et la performance cognitive. Les fuseaux de sommeil (FS) font partie des oscillations cérébrales pouvant être mesurées par l'électroencéphalographie (EEG) et qui sont d'une importance cruciale notamment pour les fonctions associées à l'apprentissage. On observe une grande variabilité intra- et interindividuelle des caractéristiques des FS. Des facteurs démographiques comme l'âge et le sexe expliquent en partie cette variabilité. Or, peu d'hypothèses ont été formulées quant aux mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent les effets de l'âge et du sexe sur les caractéristiques des FS. La génération et la propagation des FS dépendent principalement de la synchronisation neuronale entre le thalamus et le cortex cérébral. Dans le cerveau, la communication entre les diverses régions repose sur un réseau complexe de fibres de matière blanche (MB). Ainsi, le degré de synchronie neuronale entre les différents éléments de cette boucle thalamo-corticale (TC) pourrait dépendre de la structure et de l'intégrité des projections de MB sous-jacentes. Le but de cette thèse est donc d'investiguer l'implication de la connectivité anatomique, par l'analyse de la MB du cerveau, dans la variabilité interindividuelle des caractéristiques des FS. Pour ce faire, nous étudierons l'âge et le sexe, deux variables connues

pour influencer la MB du cerveau et les caractéristiques des FS. Ainsi, le premier volet de la thèse vise à tester si les changements dans l'intégrité de la MB associés au vieillissement normal peuvent expliquer la variation des FS. Le deuxième volet de la thèse, quant à lui, cherche à identifier si les variations interindividuelles associées au sexe dans les projections de MB entre le thalamus et le cortex frontal peuvent expliquer la variabilité dans la fréquence des FS.

Le contexte théorique de la thèse présentera, tout d'abord, les caractéristiques des FS, leurs fonctions ainsi que les mécanismes neurophysiologiques associés à leur génération. Nous présenterons également les facteurs pouvant moduler les caractéristiques des FS comme la topographie sur le scalp, les modulations circadiennes/homéostatiques et la génétique. Ensuite, nous explorerons la connectivité anatomique du cerveau en présentant notamment l'imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd) et l'association entre la MB et le sommeil. Finalement, comme les deux articles présentés dans cette thèse portent sur le vieillissement et le sexe, nous présenterons comment le sommeil et la neuroanatomie sont influencés par ces facteurs.

2. Électrophysiologie des états de conscience en sommeil

Le sommeil peut être étudié de manière subjective à l'aide de questionnaires auto-rapportés et d'agendas de sommeil, mais également de manière objective et quantifiable grâce à l'enregistrement polysomnographique (PSG) en sommeil. Cette technique comprend plusieurs mesures, notamment l'électromyographie (EMG), l'électrooculographie (EOG) ainsi que l'EEG qui permettent de catégoriser les stades et les cycles de sommeil. L'EMG permet de détecter les potentiels électriques générés par les cellules des muscles et nous renseigne sur le tonus musculaire. L'EOG permet de mesurer les mouvements oculaires grâce à des électrodes apposées sur le pourtour des yeux. Finalement, l'EEG permet de mesurer l'activité électrique du cerveau à l'aide

d'électrodes installées sur le scalp d'un individu. Le faible signal électrique capté par ces électrodes est alors amplifié et représenté graphiquement selon la différence de voltage mesurée entre deux électrodes. L'activité EEG est notamment caractérisée par le voltage généré par la sommation des potentiels post-synaptiques (PPS) excitateurs et inhibiteurs sur les dendrites des neurones pyramidaux du cortex cérébral. D'ailleurs, l'amplitude de ce signal EEG traduit la synchronie de ces PPS. En effet, plus les neurones corticaux génèrent des PPS inhibiteurs ou excitateurs en même temps, plus l'amplitude du signal EEG sera élevée (Bear, Connors, & Paradisio, 2016). Les variations de l'EEG permettent alors d'en connaître davantage sur certaines fonctions du cerveau ainsi que sur les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents.

En sommeil, on distingue deux états de conscience ayant chacun une signature PSG distincte. Ces deux états sont le sommeil lent (SL) ainsi que le sommeil paradoxal (SP). Le SL est divisé en trois stades, soit les stades N1, N2 et N3, qui correspondent à l'évolution d'un sommeil très léger jusqu'à un sommeil profond (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). L'apparition du stade N1 lors de l'endormissement se caractérise par un ralentissement de l'EEG qui passe d'un rythme alpha/bêta (8 à 12 Hz et 12 à 32 Hz respectivement) à l'éveil vers un rythme thêta plus prédominant (4 à 8 Hz) et une augmentation de l'amplitude, suggérant un début de synchronisation des neurones pyramidaux du cortex (Carskadon & Dement, 2017). L'EOG enregistre des mouvements de roulement des yeux caractéristiques, alors que l'EMG démontre une diminution du tonus musculaire. Généralement de courte durée, le stade N1 correspond à un stade transitoire principalement entre l'éveil et le sommeil. Le stade N2 quant à lui constitue le stade le plus abondant au cours d'une nuit de sommeil. Il se caractérise par des manifestations EEG spécifiques telles que les FS et les complexes K. Les FS se manifestent par des bouffées d'ondes fusiformes périodiques ayant une fréquence pouvant varier entre 11 et 16 Hz (bande de fréquence sigma) et

une durée >0.5 seconde (De Gennaro & Ferrara, 2003). Certaines études définissent cependant la bande de fréquences caractéristique des FS de façon plus étroite (par exemple entre 12 et 14 Hz) (De Gennaro & Ferrara, 2003; Iber et al., 2007). Les complexes K sont, quant à eux, des oscillations caractéristiques pouvant survenir spontanément en SL ou pouvant être élicitées par des stimulations sensorielles. Ils sont principalement observés dans les régions frontales du cerveau (Bastien & Campbell, 1992; Cote, De Lugt, Langley, & Campbell, 1999; Halász, 2016; Sallinen, Kaartinen, & Lyytinen, 1994; Ujjaszai & Halasz, 1988). Le stade N3, communément appelé le sommeil lent profond (SLP), se caractérise par une synchronie neuronale maximale (Musall, Von Pförtl, Rauch, Logothetis, & Whittingstall, 2014; Nunez & Katznelson, 1981; Steriade, 2006). Il a d'ailleurs été démontré que l'amplitude des oscillations lentes en SLP dépend directement du nombre de synapses corticales et de la synchronie des décharges de ces neurones (Esser, Hill, & Tononi, 2007; Vyazovskiy, Riedner, Cirelli, & Tononi, 2007). C'est également dans le tracé EEG de ce stade qu'on retrouve des ondes de basse fréquence (<4 Hz) et de grande amplitude ($>75\mu\text{V}$), les ondes lentes.

Le deuxième état de conscience spécifique au sommeil, le SP, est associé à une désynchronisation marquée de l'activité EEG oscillant à un rythme de type thêta et alpha semblable aux fréquences d'activité électrique observées en éveil et en N1. L'EMG devient atonique, amenant une sorte de paralysie du corps et l'EOG montre des mouvements des yeux rapides caractéristiques du SP. De plus, ce stade est le plus associé au phénomène de rêve articulé (Siegel, 2017). Durant la nuit, ces deux états de conscience alternent. Un cycle de sommeil, constitué d'une période de SL et de SP, dure environ 90 minutes. La composition des cycles de sommeil fluctue au cours de l'épisode de sommeil : il y aura plus de stade N3 dans les premiers cycles de sommeil et plus de SP lors des cycles subséquents (Carskadon & Dement, 2017). L'étude des différents états de

conscience et stades de sommeil a permis d'y associer leurs mécanismes neurophysiologiques de régulation et leurs rôles respectifs dans les fonctions cérébrales.

3. Les fuseaux de sommeil : marqueurs de la synchronisation corticale

L'architecture des différents stades de sommeil nous renseigne sur la qualité du sommeil ainsi que sur les états de conscience qui leur sont associés. Il est, par ailleurs, possible d'analyser avec un niveau de précision supplémentaire des événements transitoires dans le signal EEG, tels que les FS. Ces oscillations sont considérées comme étant un marqueur de la synchronisation de l'activité corticale en SL et jouent un rôle primordial notamment dans la plasticité cérébrale (Diekelmann & Born, 2010).

3.1 Caractéristiques des fuseaux de sommeil

Traditionnellement, les FS sont identifiés visuellement dans le signal EEG par des experts en PSG selon des méthodes standardisées (Iber et al., 2007; Rechtschaffen & Kales, 1968). Bien que cette méthode visuelle ait longtemps été considérée comme la méthode privilégiée pour identifier les FS, elle montre certaines limites, incluant les ressources nécessaires en termes de temps et d'argent, mais également la faible fidélité entre les experts (Danker-Hopfe et al., 2004; Silber et al., 2007; Wendt et al., 2015). Afin de parfaire le processus d'identification des FS, des détecteurs automatiques basés sur différents algorithmes ont été développés (Lacourse, Delfrate, Beaudry, Peppard, & Warby, 2018; O'Reilly, Warby, & Nielsen, 2017; Warby et al., 2014). Suite à l'identification des FS, il est possible de calculer la densité des FS, c'est-à-dire le nombre de FS par minute de SL. On peut également analyser certaines caractéristiques des FS telles que l'amplitude pic à pic (en μV), la fréquence (en Hz) ainsi que la durée (en seconde).

3.1.1 Topographie des fuseaux de sommeil

Il a été démontré que chez l'être humain, l'activité maximale associée aux FS est enregistrée sur les électrodes centro-pariétales sur le scalp (Andrillon et al., 2011; De Gennaro & Ferrara, 2003; Fogel & Smith, 2011; L. McCormick, Nielsen, Nicolas, Ptito, & Montplaisir, 1997; Purcell et al., 2017; Zeitlhofer et al., 1997). Toutefois, les FS sont aussi détectés sur d'autres dérivations EEG et leurs caractéristiques varient en fonction de leur topographie. Les enregistrements d'EEG de surface ont démontré que la densité des FS était inférieure dans les régions occipitales comparativement aux régions plus antérieures du cortex. L'amplitude des FS était, quant à elle, plus élevée dans les régions frontales et pariétales alors qu'elle était plus basse dans les régions préfrontales et occipitales. La durée des FS montrait une stabilité sur le scalp, malgré que des FS plus longs aient été détectés dans la région pariétale dans une étude (Martin et al., 2013). Finalement, les articles scientifiques évaluant les changements topographiques de la fréquence des FS ont révélé la présence d'un gradient antéro-postérieur, c'est-à-dire que les FS détectés dans les régions frontales du cerveau avaient une fréquence plus lente alors que les FS centro-pariétaux étaient plus rapides (Andrillon et al., 2011; Cox, Schapiro, Manoach, & Stickgold, 2017; Dehghani, Cash, & Halgren, 2011; Doran, 2003; Martin et al., 2013; Werth, Achermann, Dijk, & Borbély, 1997; Zeitlhofer et al., 1997). Une étude récente utilisant des enregistrements EEG intra-corticaux a, quant à elle, démontré une plus grande densité des FS dans les régions préfrontale et pariétale supérieure ainsi qu'une amplitude plus élevée dans les régions orbitofrontale médiane et pariétale inférieure, alors qu'elle était plus basse dans les parties inférieures du gyrus post-central et des régions temporales. Cette étude a également montré une durée des FS relativement stable entre les électrodes ainsi qu'une légère augmentation de la durée dans la région précentrale. Finalement, la fréquence des FS était plus rapide dans la région pariétale et diminuait progressivement vers les régions frontales (Piantoni, Halgren, & Cash, 2017). Ces études ont donc permis de montrer que

les FS ne sont pas des évènements uniformes dans le cerveau et certaines hypothèses ont d'ailleurs proposé que les FS puissent temporellement recruter des régions plus éloignées de leurs sources durant de brèves périodes, expliquant ainsi l'implication des FS dans diverses fonctions cognitives (Boutin et al., 2018; Nir et al., 2011; Piantoni et al., 2017; Zeitlhofer et al., 1997).

3.1.2 Modulation homéostatique et circadienne des fuseaux de sommeil

L'activité électrique du cerveau en sommeil est régulée par l'interaction entre le processus homéostatique et le système circadien. Le processus homéostatique reflète l'influence de l'historique des périodes de sommeil et d'éveil. Par conséquent, plus on est éveillé longtemps, plus la pression homéostatique sera élevée alors que plus on dort longtemps, plus la pression homéostatique sera faible. D'ailleurs, le SLP varie principalement selon ce processus alors qu'on observe une prépondérance de ce stade en début de nuit (lorsque la pression homéostatique est élevée), et qu'il est moins présent en fin de nuit (lorsque la pression homéostatique est faible). Ce processus de régulation homéostatique du sommeil permet donc une récupération proportionnelle à l'intervalle d'éveil ou de sommeil. Par conséquent, suite à une privation de sommeil, la pression homéostatique augmentera drastiquement entraînant un phénomène de rebond de la quantité de SLP lors de la nuit de récupération suivante (Dijk & Beersma, 1989; Dijk, Beersma, Daan, Bloem, & Van den Hoofdakker, 1987; Gillberg & Akerstedt, 1994; Gillberg, Anderzen, & Akerstedt, 1991). Dans la littérature, ce rebond de SLP a été extensivement documenté tant chez l'animal que chez l'humain (Achermann & Borbély, 2017; Aeschbach, Cajochen, Landolt, & Borbely, 1996; Borbély & Achermann, 1992; Dijk, Hayes, & Czeisler, 1993).

Les caractéristiques des FS varient à travers la nuit en réponse à ce processus homéostatique (Aeschbach & Borbély, 1993; Dijk et al., 1993; Himanen, Virkkala, Huhtala, & Hasan, 2002; Jankel & Niedermeyer, 1985; Martin et al., 2013). Ainsi, il a été démontré qu'au cours d'une nuit de sommeil, la densité des FS et l'activité spectrale associée aux FS variaient selon une courbe en « U » (haute en début de nuit, basse en milieu de nuit et haute en fin de nuit) dans les régions frontales alors que la relation était plutôt croissante et linéaire pour les régions centrales et postérieures (Aeschbach & Borbély, 1993; Knoblauch, Martens, Wirz-Justice, & Cajochen, 2003; Martin et al., 2013). Pour ce qui est de la fréquence au cours de la nuit, celle-ci variait également selon une courbe en « U » dans les régions pariétales, mais demeurait stable au niveau des régions frontales. Finalement, l'amplitude et la durée des FS dans les régions pariétales ont aussi démontré une augmentation graduelle au cours de la nuit (Knoblauch, Martens, Wirz-Justice, & Cajochen, 2003).

Une augmentation significative de la pression homéostatique suite à une privation de sommeil a non seulement été associée à un rebond de la quantité d'ondes lentes, mais elle a aussi été associée à des modifications des caractéristiques des FS ainsi que de la puissance spectrale dans la bande de fréquences sigma (12-14 Hz) (De Gennaro, Ferrara, & Bertini, 2000; Dijk, Brunner, & Borbély, 1990; Dijk et al., 1993; Knoblauch, Kräuchi, Renz, Wirz-Justice, & Cajochen, 2002; Knoblauch, Martens, Wirz-Justice, & Cajochen, 2003; Rosinvil et al., 2015). Ainsi, lors d'un épisode de sommeil de récupération suite à une période d'éveil consécutif de 40 heures, la densité et la fréquence des FS étaient significativement plus basse sur les électrodes de la ligne médiane (Fz, Cz, Pz et Oz) alors que l'amplitude des FS était plus élevée en Fz, Cz et Pz (Knoblauch, Martens, Wirz-Justice, & Cajochen, 2003). En plus de la privation complète de sommeil, il est possible de priver des individus de stades spécifiques durant le sommeil. D'ailleurs, après une privation

spécifique du SLP chez l'humain, il a été démontré que la densité des FS était plus basse lors du premier cycle de SL et que celle-ci augmentait progressivement au même rythme que la dissipation de la pression homéostatique à travers les cycles de sommeil subséquents (Curcio, Ferrara, Pellicciari, Cristiani, & De Gennaro, 2003; De Gennaro et al., 2000; Knoblauch, Martens, Wirz-Justice, & Cajochen, 2003). Ce patron de variation à travers la nuit suggère donc que les variations homéostatiques des FS pourraient être en partie expliquées par la relation inverse entre les FS et les ondes lentes, c'est-à-dire que lorsque la pression homéostatique est grande, il y a une suppression des FS alors que l'activité associée aux ondes lentes augmente. Cette relation réciproque pourrait notamment provenir de l'implication des projections thalamiques dans la génération de ces deux types d'oscillations (Dijk et al., 1993; Steriade, McCormick, & Sejnowski, 1993).

Le sommeil est également modulé par un processus indépendant de la pression homéostatique et qui correspond à la modulation circadienne de la propension au sommeil sur une période d'environ 24 heures (Borbely & Achermann, 1999; Czeisler, Weitzman, Moore-Ede, Zimmerman, & Knauer, 1980; Zulley, Wever, & Aschoff, 1981). Ce processus est orchestré selon une horloge biologique interne présente dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus qui se synchronise avec les indices extérieurs comme le niveau de luminosité (Weaver, 1998). Des études utilisant des protocoles de désynchronisation forcée leur permettant d'isoler la composante circadienne du sommeil en forçant les participants à dormir le même nombre d'heures chaque nuit, mais à différentes phases circadiennes de la journée, ont d'ailleurs montré que la consolidation d'un épisode de sommeil de 8 heures n'était possible qu'à une phase spécifique du rythme circadien endogène (Dijk & Czeisler, 1994). Ce même type de protocole a également pu déterminer la présence de variations circadiennes dans les caractéristiques des FS. Notamment, la densité et

l'amplitude des FS étaient plus faibles alors que la fréquence des FS était plus élevée lorsque la phase circadienne correspondait au jour comparativement à la nuit (Knoblauch, Martens, Wirz-Justice, Kräuchi, & Cajochen, 2003; Knoblauch et al., 2005; Wei, Riel, Czeisler, & Dijk, 1999). Ces résultats suggèrent donc que les caractéristiques des FS sont régulées par l'interaction entre les processus homéostatiques et circadiens. D'ailleurs, lors d'un épisode de récupération diurne à la suite d'une privation de 25 heures de sommeil, des sujets jeunes ont montré une augmentation de la fréquence de leurs FS suggérant que lorsque les deux processus de régulation du sommeil sont présents simultanément, la modulation circadienne des FS annule la réduction de fréquence des FS généralement associée à une forte pression homéostatique (Rosinvil et al., 2015).

3.1.3 Les fuseaux de sommeil : un trait génétique?

Bien qu'une pléiade d'études démontrent comment le sommeil varie en fonction des pressions circadienne et homéostatique, la littérature scientifique a aussi démontré que l'activité EEG en sommeil constitue un des traits génétiques les plus prédominants chez l'humain. De fait, l'analyse quantitative de l'activité EEG en sommeil, et plus spécifiquement l'analyse spectrale des différentes bandes de fréquences, a montré une très grande stabilité de ces mesures d'une nuit à l'autre pour un même individu comparativement à la variabilité interindividuelle (Buckelmüller, Landolt, Stassen, & Achermann, 2006; Feinberg, Fein, & Floyd, 1980; Tan, Campbell, Palagini, & Feinberg, 2000; Tucker, Dinges, & Van Dongen, 2007; Werth et al., 1997). Par exemple, Buckelmüller et ses collègues (2006) ont analysé le sommeil de sujets sains durant quatre nuits consécutives et ont conclu que l'activité spectrale en SL variait beaucoup entre les participants, mais demeurait stable entre les différentes nuits d'un même individu. Il a également été démontré que même la variabilité de puissance spectrale de l'EEG d'un individu, en réponse à une privation

complète de sommeil, une privation spécifique de SLP ou des éveils nocturnes répétés, demeurait très stable d'une nuit à l'autre comparativement à la variabilité interindividuelle (De Gennaro, Ferrara, Vecchio, Curcio, & Bertini, 2005; Finelli, Ackermann, & Borbély, 2001). De plus, la puissance spectrale de l'EEG demeurait stable lors de l'enregistrement de nuits non-consécutives tant chez des sujets jeunes que des sujets vieux (Tan, Campbell, & Feinberg, 2001). Ces études démontrent donc que l'activité spectrale de l'EEG en sommeil constitue une sorte d'empreinte digitale, une signature individuelle qui varie très peu et dont la stabilité pourrait provenir de l'anatomie des structures du cerveau (De Gennaro et al., 2005; Finelli et al., 2001). Cette conclusion a d'ailleurs été corroborée par des études de jumeaux démontrant plus de concordance de la puissance spectrale de l'EEG, entre 2 et 13 Hz, chez les jumeaux monozygotes (MZ) que chez les jumeaux dizygotes (DZ) (Ambrosius et al., 2008; Hori, Kazukawa, Endo, & Kurachi, 1989). Les fréquences entre 8 et 16 Hz (représentant les bandes alpha et sigma) semblaient par ailleurs montrer la plus forte influence génétique (De Gennaro et al., 2008).

Les caractéristiques spécifiques des FS ont également montré cette stabilité à travers les nuits ainsi que cette influence génétique. De fait, il a été démontré que chez un même individu, le nombre de FS ainsi que la densité des FS montraient une constance d'une nuit à l'autre alors qu'une grande différence interindividuelle était observée (Azumi & Shirakawa, 1982; Gaillard & Blois, 1981; Silverstein & Michael Levy, 1976). De plus, des études récentes ont démontré que toutes les variables des FS étudiées comme la densité, la fréquence, l'amplitude et la durée ainsi que leurs topographies sur le scalp, montraient une grande variabilité interindividuelle, mais demeuraient stables d'une nuit à l'autre pour chaque individu (Cox et al., 2017; Eggert et al., 2015). Finalement, ces observations ont été corroborées par des études de jumeaux rapportant une grande influence

génétique pour la majorité des caractéristiques des FS (Adameczyk, Genzel, Dresler, Steiger, & Friess, 2015; Purcell et al., 2017).

3.2 La génération des fuseaux de sommeil

Les études visant à étudier les processus neurophysiologiques qui sous-tendent la génération et la propagation des FS convergent vers une activation complexe de la boucle TC connectant le thalamus au cortex cérébral (Clawson, Durkin, & Aton, 2016; Neske, 2016 pour des revues de littérature sur le sujet). La Figure 1.1 illustre une représentation récente de la boucle TC.

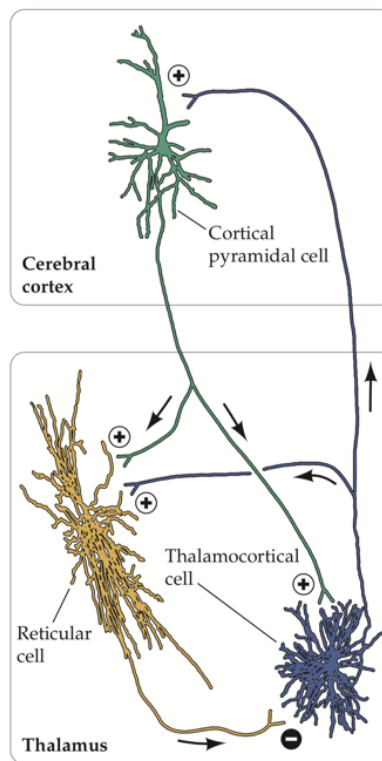


Figure 1.1 – La boucle thalamo-corticale. Représentation des connexions excitatrices (+) et inhibitrices (-) entre les neurones thalamo-corticaux (TC), les projections cortico-thalamiques (CT), ainsi que les neurones GABAergiques des noyaux réticulaires du thalamus (NRT) impliqués dans la génération des fuseaux de sommeil (FS). Reproduction de la Figure 28.11A (Thalamocortical feedback loop and the generation of sleep spindle). Permission obtenue de la part de l'éditeur (Purves D. et al., 2018 – © Oxford University Press)

Cette boucle a été caractérisée pour la première fois, en raison de son implication dans la génération des oscillations lentes en sommeil, dans une série d'études utilisant l'EEG et des électrodes intra-corticales chez le chat (Steriade, Contreras, Curró Dossi, & Nuñez, 1993; Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993b, 1993a). Plus spécifiquement, des études anatomiques et physiologiques ont démontré que les FS étaient générés par l'activation des neurones GABAergiques des noyaux réticulaires du thalamus (NRT). Cette activation causerait subséquemment des volées hautement rythmiques et synchronisées de PPS inhibiteurs au niveau des neurones TC qui connectent principalement les noyaux dorsaux du thalamus vers le cortex cérébral (Jones, 2007). S'en suit alors un rebond d'activité post-inhibitrice dans les neurones TC qui génère des PPS excitateurs glutamatergiques à la fois dans les neurones corticaux, mais également dans les neurones du NRT, préparant ainsi la prochaine volée d'activation (Amzica & Steriade, 2000; De Gennaro & Ferrara, 2003; M. Steriade, 2000). Bien que les noyaux thalamiques semblent centraux dans la génération des FS, tant les connexions TC que les connexions réciproques des projections cortico-thalamiques (CT) sont nécessaires pour la synchronisation et pour la fin des FS (Steriade & McCarley, 2005). De fait, la succession des volées excitatrices provenant des projections TC augmente l'activité corticale (Kandel & Buzsaki, 1997), mais du même coup, augmente l'activité de rétroaction des fibres CT vers les neurones TC et les neurones du NRT (Lüthi, 2013). D'une part, cette rétroaction excitatrice permettrait de garder la synchronisation des cycles d'activité entre le NRT et les neurones TC (Bonjean et al., 2011). D'autre part, cette même rétroaction augmenterait également le taux de décharge des neurones TC des noyaux dorsaux du thalamus, menant à une désynchronisation de la communication intrathalamique et causant ainsi la fin d'un FS (Bonjean et al., 2011; Destexhe, Contreras, & Steriade, 1999; Timofeev, Bazhenov, Sejnowski, & Steriade, 2001).

Des études de lésions ont démontré la nécessité de toutes les structures de la boucle TC dans la génération de FS. Plus précisément, des lésions spécifiques isolant certains éléments de la boucle TC affectaient directement les caractéristiques de l'activité neuronale enregistrée. Par exemple, à l'aide d'électrodes implantées dans le cerveau de chats, il a été possible de déterminer qu'après avoir isolé le NRT du reste du thalamus, l'activité EEG enregistrée dans le NRT oscillait de manière persistante à la fréquence associée aux FS (Steriade, Domich, Oakson, & Deschenes, 1987). Cependant, l'activité EEG mesurée dans le thalamus après avoir été déconnecté chirurgicalement du NRT n'oscillait plus à la fréquence liée aux FS (Steriade, Deschênes, Domich, & Mulle, 1985). Des études subséquentes ont montré qu'en plus de la nécessité de l'entièreté de la boucle TC, la présence de la rétroaction CT était particulièrement importante à la synchronisation des oscillations à l'intérieur du thalamus (Bonjean et al., 2012; Diego Contreras, Destexhe, & Sejnowski, 1996; Kim, Bal, & McCormick, 1995). En effet, une désorganisation de l'activité EEG associée aux FS enregistrée dans le thalamus a été observée chez le chat ayant subi une séparation chirurgicale des afférences du cortex vers le thalamus (Contreras et al., 1996). Ces études ont donc révélé l'importance de la synchronisation des différents groupes de neurones impliqués dans la boucle TC (De Gennaro & Ferrara, 2003; Dijk et al., 1993; Mircea Steriade, 1999).

3.3 Les fonctions des fuseaux de sommeil

Les fonctions des FS sont un sujet ayant fait état de plusieurs hypothèses, dont plusieurs ont été élaborées et testées à travers les années. Il a tout d'abord été proposé que les FS auraient un rôle important dans la préservation du sommeil en modulant la réponse neuronale aux stimuli extérieurs, permettant ainsi au cerveau endormi d'être plus ou moins perméable à ceux-ci (Blume, del Giudice, Wislowska, Heib, & Schabus, 2018; Cote, Epps, & Campbell, 2000; Dang-vu et al., 2011; Dang-Vu, McKinney, Buxton, Solet, & Ellenbogen, 2010; De Gennaro & Ferrara, 2003;

Elton et al., 1997; Schabus et al., 2012; Steriade et al., 1993; Vyazovskiy, Achermann, Borbély, & Tobler, 2004). De fait, des études utilisant les potentiels évoqués cognitifs avec des stimulations auditives durant le sommeil ont démontré un processus d'inhibition provenant du thalamus lorsque les stimuli sont présentés pendant des FS, et que ce processus serait proportionnel à l'intensité des stimulations ainsi qu'à la saillance du stimulus (Blume et al., 2018; Cote et al., 2000; Elton et al., 1997; Schabus et al., 2012). Il a de plus été démontré que les individus présentant plus de FS au cours de la nuit ont subséquemment une plus grande tolérance aux stimulations extérieures (Dang-Vu et al., 2010). Les FS serviraient donc à isoler le cortex cérébral de son environnement en filtrant et déformant l'information sensorielle dans le but de préserver le sommeil (Cote et al., 2000; Dang-vu et al., 2011).

Il a également été proposé que les FS seraient impliqués dans le processus de consolidation en mémoire et même, de manière plus large, dans les capacités intellectuelles (Fogel & Smith, 2011; Rasch & Born, 2013). Dans un premier temps, plusieurs caractéristiques des fuseaux (densité, amplitude ou encore durée) ont été associées aux processus d'apprentissage et de consolidation liés au sommeil en mémoire procédurale et en mémoire déclarative (Fogel & Smith, 2011; Rasch & Born, 2013). Sommairement, la mémoire procédurale représente des apprentissages moteurs d'habiletés ou d'aptitudes et constitue une des premières fonctions cognitives à avoir été associée aux FS. Des études ont d'ailleurs démontré une augmentation du stade N2, principalement associé à l'activité des FS, dans la nuit suivant une tâche d'apprentissage procédural. Dans ces études, la densité des FS était plus élevée chez les individus ayant fait un meilleur apprentissage de la tâche, la densité des FS augmentant de manière proportionnelle à l'augmentation de la performance (Fogel & Smith, 2006; Nader & Smith, 2003). En plus de la densité des FS, la littérature démontre une augmentation du nombre, de la durée et de la fréquence de ces FS à la suite de l'apprentissage

d'une séquence motrice (Barakat et al., 2011; Fogel & Smith, 2006; Fogel, Smith, & Cote, 2007; Morin et al., 2008), mais pas à la suite d'une tâche motrice contrôle où il n'y a pas d'apprentissage, suggérant ainsi l'implication précise des FS dans la fonction d'apprentissage procédural. En ce qui a trait à la mémoire déclarative, elle peut être divisée en deux sous-types, la mémoire épisodique et sémantique, qui représentent respectivement les souvenirs généraux de notre vie et nos connaissances apprises. Des études ont démontré un phénomène similaire à la mémoire procédurale où une augmentation de la densité de FS durant le stade N2 a été observée à la suite d'un apprentissage déclaratif. Cette augmentation de densité a également été associée à la performance en rappel (Clemens, Fabó, & Halász, 2005; Gais, Mölle, Helms, & Born, 2002). Il a également été démontré que l'augmentation de l'activité des FS était directement associée à une meilleure performance à la tâche (Schabus et al., 2004). Finalement, le lien entre les variables des FS et la capacité de rétention dépendrait du type de matériel appris (verbal ou visuospatial), ce qui influencerait également la topographie des FS sur le scalp (Clemens et al., 2005; Clemens, Fabó, & Halász, 2006). Notamment, il a été montré que lors de tâches d'apprentissage de visages et de scènes, l'activité EEG associée aux FS augmentait en fonction des régions cérébrales spécifiquement recrutées pour chaque type de matériel (Bergmann, Mölle, Diedrichs, Born, & Siebner, 2012).

Plusieurs études ont contribué à mieux comprendre les processus neurophysiologiques qui sous-tendent l'implication des FS dans le phénomène de consolidation en mémoire. Cette littérature s'appuie notamment sur la découverte que notre cerveau réactive l'information encodée en sommeil afin d'en améliorer le stockage en mémoire (Wilson & McNaughton, 1994). Récemment, il a été démontré que le laps de temps pendant lequel un FS se produit est crucial pour la réactivation de la trace mnésique associée à la consolidation de l'information apprise (Schonauer, 2018). Ces

résultats suggèrent ainsi l'implication des FS dans un mécanisme visant à optimiser le moment de traitement des traces mnésiques pour en favoriser la consolidation (Antony et al., 2018; Cairney, Guttesen, El Marj, & Staresina, 2018; Laventure et al., 2016; Wei, Krishnan, Komarov, & Bazhenov, 2018). La spécificité de ce moment semblerait également d'une grande importance puisque des études animales suggèrent qu'une synchronisation optimale entre les oscillations lentes, les FS et les ondulations hippocampiques est nécessaire dans le processus de consolidation en mémoire (Demaneuele et al., 2016; Latchoumane, Ngo, Born, & Shin, 2017; Maingret, Girardeau, Todorova, Goutierre, & Zugaro, 2016; Niknazar, Krishnan, Bazhenov, & Mednick, 2015). Non seulement les FS sont temporellement associés à la réactivation des traces mnésiques menant à la consolidation en mémoire, mais ceux-ci semblent aussi jouer un rôle fonctionnel dans la manière selon laquelle le cerveau intègre l'information (Boutin et al., 2018; Fogel, Albouy, et al., 2017; Lustenberger et al., 2016). Par exemple, dans la bande de fréquences associée aux FS, la connectivité fonctionnelle entre les régions corticales (cortex moteur et somatosensoriel primaire) et sous-corticales (hippocampe, putamen, thalamus), impliquées dans une tâche d'apprentissage procédural, était significativement corrélée avec la consolidation de cet apprentissage (Boutin et al., 2018). De plus, une étude a récemment démontré une relation causale entre l'activité sigma et la consolidation en mémoire procédurale où une augmentation de l'activité EEG associée aux FS, à l'aide de la stimulation transcrânienne était corrélée avec une augmentation de la consolidation en mémoire procédurale (Lustenberger et al., 2016).

Plusieurs évidences suggèrent que les FS seraient associés au fonctionnement intellectuel global. En effet, des études ont montré que les mesures de capacité intellectuelle générale, notamment le quotient intellectuel (QI) étaient corrélées positivement au nombre de FS ainsi qu'à la puissance spectrale dans la bande de fréquences sigma (Fogel & Smith, 2011). Malgré la

présence d'une corrélation avec l'indice global d'intelligence, des analyses plus précises ont démontré que le QI reflétant les fonctions visuo perceptuelles montrait une corrélation significative alors que celle-ci était absente pour le QI verbal (Fogel, Nader, Cote, & Smith, 2007; Nader & Smith, 2003). Cette distinction entre les types d'intelligence en association avec l'activité sigma corrobore également les études démontrant que la fréquence et l'amplitude des FS ainsi que la puissance spectrale dans la bande de fréquences sigma étaient associées aux habiletés de raisonnement qui supportent ce qu'on appelle l'intelligence fluide, c'est-à-dire la capacité à identifier des concepts et des relations dans le but d'analyser et de résoudre des problèmes (Bódizs et al., 2005; Bódizs, Lázár, & Rigó, 2008; Fang et al., 2016; Fogel, Nader, et al., 2007; Schabus et al., 2006; Ujma et al., 2014). Finalement, il a également été proposé que les FS pourraient être une mesure de la préservation du fonctionnement cognitif avec l'âge. Ainsi, des études ont démontré qu'une plus grande densité des FS prédisait de meilleures capacités cognitives lors du vieillissement normal alors qu'une densité et une amplitude des FS plus faibles prédisaient le développement de la démence chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (Lafortune et al., 2013; Latreille et al., 2015). Chez des patients atteints de schizophrénie, la diminution de la densité des FS a également été associée avec une moins bonne consolidation en mémoire ainsi que plus de symptômes positifs (Ferrarelli & Tononi, 2017; Göder et al., 2015; Wamsley et al., 2012).

4. La connectivité anatomique du cerveau : la matière blanche

La boucle TC constitue un réseau neuronal connecté fonctionnellement, mais aussi physiquement grâce aux projections axonales entre les différents noyaux de neurones. Plus spécifiquement, ces projections axonales sont organisées en fibres et en faisceaux et constituent ce qu'on appelle la MB du cerveau. Ces fibres de MB, analogues à un système de communication, transmettent l'information qui sous-tend le fonctionnement neuronal à travers le cerveau. On peut

donc supposer que c'est sur cette connectivité neuroanatomique que repose, en partie, la forte synchronisation de l'activité neuronale entre les régions sous-corticales et corticales nécessaire à la génération et la propagation des FS. De ce fait, la présence de ce dialogue complexe entre le thalamus et le cortex suggère que la structure et l'intégrité de la MB pourrait jouer un rôle crucial dans la génération et la propagation des FS. À cet égard, la littérature scientifique a démontré que l'IRMd constitue une mesure sensible et précise de la microstructure de la MB (Beaulieu, 2010). Ainsi, cette méthode peut fournir une résolution suffisante afin d'évaluer la morphologie et l'intégrité des connexions TC.

4.1 Le principe derrière l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'avènement de l'IRM dans les années 1980 a significativement amélioré notre compréhension de la neuroanatomie du cerveau. Cette technique a fourni une représentation plus détaillée de la matière grise, mais également de la MB, bien plus précise qu'avec les technologies d'imagerie cérébrale existantes à cette époque (Filley, 2011). L'IRM découle d'un principe physique simple : les noyaux des atomes constituant tous les éléments sont faits de particules, les plus importantes étant les protons chargés positivement. Lors de l'acquisition IRM, ce sont les protons à l'intérieur des molécules d'eau qui sont détectés en raison de leur quantité importante dans la composition du corps humain. Le scanner IRM est constitué d'un aimant très puissant qui crée un champ électromagnétique statique qui permet d'aligner les protons à l'intérieur des noyaux des molécules d'eau. Une fois alignés, des impulsions de radiofréquences (RF ; « *RF pulse* » en anglais) viennent causer des changements magnétiques aux protons libérant ainsi de l'énergie sous forme d'écho pouvant être enregistrée. L'enregistrement de cet écho constituera le signal de résonance magnétique (RM) (« *MR signal* » en anglais). Une image de RM représente donc une carte de la densité de protons ou, plus précisément, de la concentration de molécules d'eau.

Plusieurs facteurs peuvent venir modifier l'énergie libérée par les protons et subséquemment modifier le signal enregistré. C'est le cas de la force du champ magnétique, des propriétés des impulsions RF ou encore des délais de relaxation (T). En manipulant l'intensité du signal, cette technique de neuroimagerie permet d'optimiser le contraste visuel entre les différents tissus cérébraux améliorant ainsi la différenciation entre les structures et tissus. Des méthodes avancées d'IRM ont aussi été développées à partir de ce principe de contraste, comme l'IRMd, une technique particulièrement importante et spécifique à l'analyse de la MB (Buxton, 2009).

4.2 IRM de diffusion

Une séquence d'IRMd ajoute un gradient magnétique spécifique à l'acquisition. Le gradient est appliqué selon une certaine orientation, ce qui aura pour effet d'aligner les ions des molécules d'eau à cette orientation. Théoriquement, la séquence d'IRMd se base sur le fait que, lorsque soumises à une succession de gradients et d'impulsions RF, les molécules d'eau statiques dans le cerveau tournent autour de leur axe et reviennent à leur orientation d'origine. Par contre, le mouvement des molécules d'eau vient affecter la quantité de rotation, ne réalignant donc pas tous les ions le long de l'axe d'origine. Le fait que bon nombre d'ions ne se réalignent pas à l'orientation d'origine cause ainsi une réduction de l'intensité du signal recueilli, qui reflètera alors le taux de diffusion dans chacune des orientations lors de l'acquisition. Cette méthode de neuroimagerie avancée est basée sur le concept physique de « Mouvement Brownien » des molécules d'eau, c'est-à-dire leur capacité de se diffuser aléatoirement dans l'espace. Dans le cerveau, la diffusion est différente si les molécules d'eau se retrouvent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), la matière grise ou encore la MB. De fait, dans le LCR ou la matière grise, la diffusion des molécules d'eau se fait avec très peu de contraintes, ce qu'on qualifie d'isotropique. Par ailleurs, lorsque la diffusion est restreinte dans certains tissus comme dans la MB, où les molécules d'eau privilégient une

certaines orientations, on qualifie la diffusion d'anisotrope. Le taux de diffusion est donc susceptible de varier dépendamment du type de tissus biologiques et de ses caractéristiques intrinsèques.

L'acquisition de ce type de séquence IRM ouvre ainsi la porte à différentes techniques d'analyse afin d'étudier la microarchitecture des fibres de MB. Une première technique d'analyse, l'imagerie par tenseur de diffusion (« *Diffusion Tensor Imaging*, » DTI en anglais) permet de modéliser la diffusivité des molécules d'eau dans chacun des voxels sous la forme d'un tenseur (Pierpaoli, 1996). Cette technique intègre donc l'information sur la diffusivité mesurée dans plusieurs orientations dans le but de créer une ellipsoïde, que l'on appellera tenseur (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994). Ce tenseur peut être décomposé en trois vecteurs orthogonaux, chacun étant associé à une valeur (qu'on nomme « *Eigenvalue* ») qui en détermine la longueur et l'orientation. De ces valeurs peuvent être calculées différentes métriques qualifiant la diffusivité. La Figure 1.2 illustre une représentation visuelle des métriques de diffusion et de leurs équations.

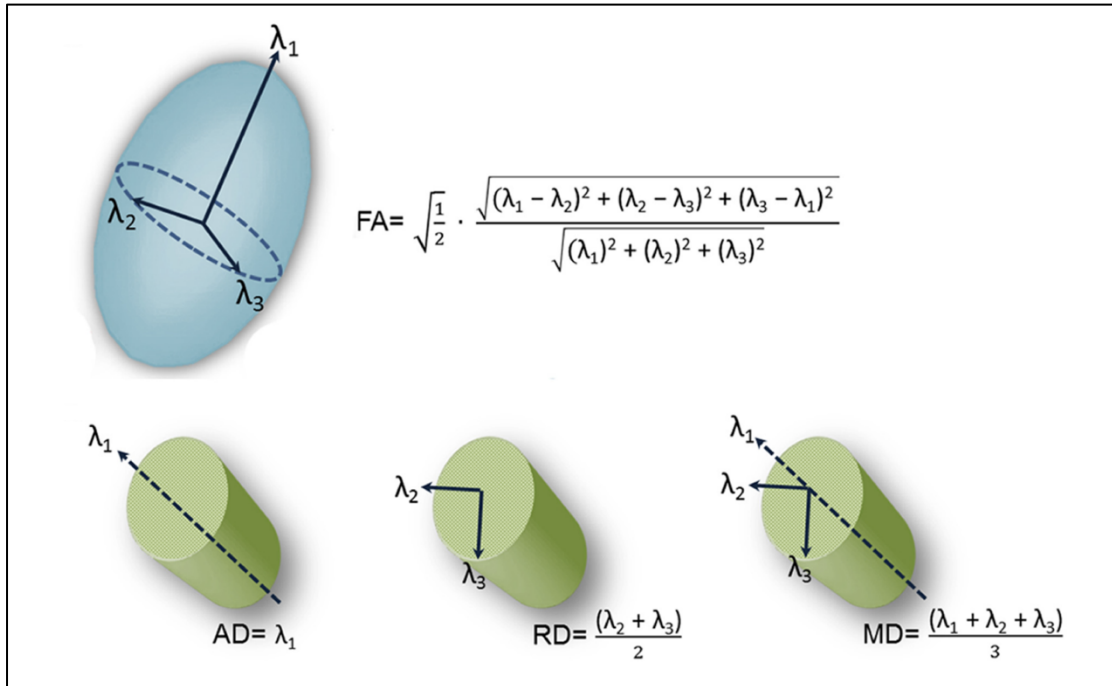


Figure 1.2 – Représentation visuelle des métriques de diffusion dérivées du DTI. Représentation du tenseur de diffusion et des équations associées à chacune des quatre métriques de diffusion dérivées du DTI. FA : Fractional anisotropy, AD : Axial diffusivity, RD : Radial diffusivity, MD : Mean diffusivity. Reproduction autorisée par l’éditeur Frontiers - DeSouza, Hodaie & Davis, 2016.

L’anisotropie fractionnelle (« *Fractional Anisotropy*, » FA en anglais) est définie comme étant la variance normalisée des trois vecteurs et représente le niveau de cohérence de la diffusion des molécules d’eau le long d’une orientation spécifique. Il est également possible de calculer la diffusivité moyenne (« *Mean Diffusivity*, » MD en anglais) définie par la moyenne des trois « *Eigenvalues* » et représentant l’intensité de la diffusion. Finalement, la diffusivité axiale (« *Axial Diffusivity*, » AD en anglais) ainsi que la diffusivité radiale (« *Radial Diffusivity*, » RD en anglais) qui sont représentées respectivement par la « *Eigenvalue* » principale du tenseur ainsi que la moyenne des deux autres « *Eigenvalues*. » En termes de diffusion, la AD désigne la diffusion parallèle à l’axe principal du tenseur alors que la RD représente la diffusion perpendiculaire à cet axe. Ces métriques nous permettent donc de qualifier la microarchitecture de la MB et représentent

ce à quoi la littérature réfère lorsqu'il est question de l'intégrité de la MB. Cependant, il est recommandé d'interpréter ces métriques en les analysant en groupe étant donné les millions de voxels qui constituent le cerveau. C'est donc pour cette raison que des techniques statistiques comme la « *Tract-Based Spatial Statistic* » (TBSS, en anglais) permettent de mesurer les variations de ces métriques dans tout le cerveau en créant un squelette de MB à partir des maximums de FA des principaux faisceaux de MB (Smith et al., 2006). Ce type d'analyses permet également des comparaisons de groupe.

Bien que l'analyse globale du squelette de MB nous renseigne sur les changements globaux du cerveau, elle n'est pas assez précise pour caractériser les changements spécifiques sur un faisceau complet de MB. Ainsi, une méthode avancée d'analyse IRM appelée tractographie permet de modéliser les faisceaux de fibres de MB dans le cerveau. La modélisation de la diffusion à l'aide du DTI ne permet pas ce genre d'analyse (Descoteaux & Poupon, 2014). En effet, lorsqu'on utilise le DTI en tractographie, on ne peut mesurer qu'une seule population de fibres dans chacun des voxels, ce qui ne représente pas la réalité anatomique puisqu'il a été démontré que jusqu'à deux tiers des voxels de MB contiennent des fibres courbes ou qui se croisent (Behrens & Johansen-Berg, 2005; Descoteaux, 2008; Pierpaoli & Basser, 1996). C'est donc pourquoi d'autres modèles d'analyse ont été développés, notamment le « *High Angular Resolution Diffusion Imaging* » (HARDI en anglais) (Descoteaux, 2008). Ce type d'analyse, contrairement au DTI, permet de modéliser la diffusion dans chaque voxel en prenant en considération la possibilité de croisement des fibres. Ainsi, en calculant la « *fiber Orientation Distribution Function* » (fODF en anglais) de chaque voxel, on peut suivre très précisément les fibres de MB entre des régions d'intérêt, et ce, même s'il y a abondance de fibres qui se croisent ou qui divergent (Girard, Whittingstall, Deriche, & Descoteaux, 2014; Jeurissen, Leemans, Tournier, Jones, & Sijbers, 2013; Tournier, Calamante,

& Connelly, 2007; Tournier et al., 2008). Cette technique peut alors nous renseigner beaucoup plus précisément sur les cibles de projection de la MB dans le cerveau, mais également sur les caractéristiques intrinsèques de ces faisceaux comme leur longueur, mesure qui ne pouvait être investiguée qu'à l'aide d'études animales ou d'autopsie dans le passé (Conturo et al., 1999; Descoteaux & Poupon, 2014).

5. Association entre la microarchitecture du sommeil et la neuroanatomie

L'analyse des projections de MB sous-jacentes à la boucle TC à l'aide de l'imagerie de diffusion pourrait être associée à certaines caractéristiques spécifiques des FS de par les mécanismes biologiques que l'IRMd permet de modéliser. L'analyse de type DTI permet la mesure quantitative des changements de diffusion des molécules d'eau dans le cerveau. En termes techniques, une plus grande diffusion des molécules d'eau parallèlement à l'orientation des fibres axonales représenterait une meilleure intégrité des projections de MB. À l'inverse, une augmentation de la diffusion perpendiculairement à l'orientation des fibres reflèterait une moins bonne intégrité puisqu'il y aurait davantage de diffusion à travers les membranes des axones, ce qui pourrait avoir comme effet d'affecter les influx nerveux se propageant le long de ces projections. Il a été suggéré que les quatre métriques de diffusion mesurée en DTI reflèteraient des phénomènes neurobiologiques spécifiques. Notamment, les diffusivités axiale et radiale (AD et RD) seraient respectivement des mesures spécifiques de l'intégrité axonale (Budde et al., 2007; Budde & Song, 2010; Song et al., 2003) et de la gaine de myéline (Davis et al., 2009; Song et al., 2005). L'intégrité des axones et de la gaine de myéline est particulièrement importante dans la propagation de l'influx nerveux et donc, des changements d'intégrité des projections de la boucle TC, comme ceux observés au cours du vieillissement, pourraient affecter la synchronie des

décharges neuronales. Ces variations dans la synchronie pourraient ultimement se traduire par une diminution de l'amplitude et de la densité des FS.

Très peu d'études ont investigué l'association entre le sommeil et la MB à l'aide de techniques de neuroimagerie. De manière plus globale, des mesures quantitatives, telles la qualité et la durée du sommeil, ont récemment été associées à la densité de tissu neural dans le cerveau de jeunes adultes, telle que mesurée par la MD (Takeuchi et al., 2018). La diminution de cette densité de tissu neural (donc l'augmentation de MD) principalement dans les régions frontales a été associée à une plus faible qualité ainsi qu'à une plus grande durée du sommeil. Par ailleurs, une seule étude a investigué l'association spécifique entre les FS et des métriques de MB. Cette étude de Piantoni et collaborateurs (2013) a utilisé une analyse DTI de type TBSS afin d'évaluer l'association entre la MB (plus spécifiquement la FA et l'AD) et certaines variables des FS (puissance et densité) chez 15 jeunes hommes sains. Les résultats ont démontré que la puissance des FS en stade N2 était positivement corrélée avec l'AD dans la majorité des faisceaux frontaux de MB et, de manière plus diffuse, dans les connexions sous-corticales du thalamus. Une corrélation positive entre la densité des FS et l'AD a aussi été observée dans la région temporale du cerveau. Ces résultats suggèrent qu'une densité et une puissance plus élevées des FS reflètent une meilleure intégrité de la MB (Piantoni et al., 2013).

Récemment, les nouvelles méthodes modélisant la diffusion dans chaque voxel, tout en considérant la possibilité de croisement des fibres, permettent d'identifier beaucoup plus précisément les cibles de projection de la MB dans le cerveau et d'évaluer les caractéristiques intrinsèques de ces faisceaux comme leur longueur. Les caractéristiques des FS enregistrés sur le scalp résultent de la propagation de l'influx nerveux entre le thalamus et le cortex, représentant une

communication réciproque le long des projections de MB. Ce modèle de propagation considère les FS comme étant des ondes qui se propagent à une vitesse spécifique (v), avec une fréquence d'oscillation (f) et avec une longueur d'onde (λ) qui correspond à la périodicité spatiale des influx nerveux le long des projections TC. La longueur d'onde fondamentale correspond à la longueur totale des faisceaux de MB impliqués dans la boucle TC. Donc, à une vitesse de propagation de l'influx nerveux v , la fréquence des FS f mesurée localement sur le cortex doit être associée à la longueur d'onde λ d'après la relation $f \cdot \lambda = v$ et donc, devrait être associée à l'inverse de la distance séparant le thalamus du cortex cérébral. Au niveau physiologique, les potentiels d'action générés par le rebond d'activité glutamatergique post-inhibitrice des neurones TC viendront stimuler les neurones CT plus rapidement avec des projections de MB plus courtes. En atteignant plus rapidement les neurones CT, ces potentiels d'action excitateurs auront plus de chance de dépolariser les neurones CT et ainsi d'envoyer leurs projections vers le thalamus afin de garder la synchronie intra-thalamique et préparer le système pour la prochaine volée rythmique de PPS inhibiteurs (Clawson et al., 2016; Lüthi, 2013). Le temps de décharge requis entre les neurones TC et CT le long de projections de MB plus courtes permettrait donc plus de cycles complets dans la boucle TC, ce qui se traduirait par une augmentation de la fréquence d'oscillation des FS. À notre connaissance, aucune étude n'a utilisé des analyses de tractographie avancée afin d'évaluer si la longueur des projections spécifiques peut influencer la fréquence des FS.

Étant donné que l'âge et le sexe modulent l'activité des FS et de la MB, l'étude de ces variables semble donc parfaitement appropriée afin d'approfondir notre compréhension du rôle de la MB dans les différences interindividuelles de ces FS.

6. Le vieillissement et ses impacts sur le sommeil et le cerveau

En vieillissant, différents processus biologiques complexes s'enclenchent, causant des changements tant fonctionnels qu'anatomiques (Partridge, 2010; Yankner, Lu, & Loerch, 2008). Le sommeil et l'anatomie du cerveau font notamment partie de ces changements qui apparaissent même lors du vieillissement normal, qu'on appelle aussi la sénescence.

6.1 Le sommeil en vieillissant

Les personnes âgées ont tendance à rapporter davantage de problèmes subjectifs de sommeil comparativement aux sujets plus jeunes (Foley et al., 1995). Des changements objectifs dans l'architecture du sommeil sont aussi généralement observés au cours de la sénescence, et ce, même avant l'âge de 60 ans (Bliwise & Scullin, 2017). Parmi ceux-ci se retrouvent un avancement des heures de lever et de coucher et une diminution de la durée de sommeil (Buysse et al., 1992; J Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Landolt & Borbély, 2001; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996). Les personnes plus âgées montreraient aussi davantage d'éveils au cours de la nuit, et ce, principalement dans la seconde moitié de la nuit (Dijk, Duffy, & Czeisler, 2001; Klerman, Davis, Duffy, Dijk, & Kronauer, 2004). En s'attardant spécifiquement aux changements EEG dans le vieillissement normal, le sommeil des personnes âgées démontre principalement une diminution du SLP ainsi qu'une augmentation des stades légers de SL comparativement aux sujets jeunes (Mander, Winer, & Walker, 2017 pour une revue de la littérature). Il a été démontré que les personnes plus âgées montrent une diminution des ondes lentes ainsi que de leurs caractéristiques, notamment la densité, l'amplitude ainsi que la pente (Carrier et al., 2011; Dijk, Beersma, & van den Hoofdakker, 1989; Dube et al., 2015; Landolt & Borbély, 2001; Landolt et al., 1996). Plusieurs études ont également démontré une réduction progressive avec l'âge de la densité, de l'amplitude

et de la durée des FS ainsi que de la puissance spectrale dans la bande de fréquences sigma (Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Clawson et al., 2016; Crowley, Trinder, Kim, Carrington, & Colrain, 2002; Fogel et al., 2012; Guazzelli et al., 1986; Martin et al., 2013; Nicolas, Petit, Rompré, & Montplaisir, 2001; Principe & Smith, 1982; Purcell et al., 2017). Les effets du vieillissement sur les FS montreraient aussi une disparité selon les régions du scalp, les diminutions de densité et d'amplitude de FS étant prédominantes dans les régions frontales et préfrontales alors que les changements de durée de FS ont été perçus davantage dans les régions pariétales et occipitales (Martin et al., 2013). La topographie des variations des caractéristiques des FS suggère donc des changements neurobiologiques spécifiques pouvant viser des régions plus vulnérables du cortex ou même des projections impliquées dans la boucle TC (Clawson et al., 2016; Nelson et al., 2009). Finalement, il a été démontré dans la littérature que la variation des FS lors du vieillissement normal est associée à des impacts fonctionnels significatifs. Notamment les personnes plus âgées ayant plus de FS montrent un fonctionnement cognitif supérieur et une meilleure consolidation de la mémoire lors du sommeil (Fogel et al., 2012; Lafortune et al., 2013; Mander et al., 2014).

6.2 La matière blanche dans le vieillissement

En plus de changements électrophysiologiques en sommeil, le vieillissement est aussi associé à des modifications neuroanatomiques, notamment au niveau de la MB. Les études ont d'ailleurs démontré que ces changements apparaissaient graduellement durant l'âge adulte (30 à 50 ans), mais s'accéléraient entre 60 et 65 ans (Liu et al., 2016; Sexton et al., 2014; Westlye et al., 2010). Plus spécifiquement, il a été démontré que le vieillissement normal était associé à des changements dans les métriques de MB associées à une diminution de son intégrité (Davis et al., 2009; Inano, Takao, Hayashi, Abe, & Ohtomo, 2011; Liu et al., 2016; Sullivan & Pfefferbaum, 2006). Il a été démontré que, comparativement à des sujets jeunes, les participants plus âgés montraient une diminution de

la FA ainsi qu'une augmentation de la MD dans la plupart des faisceaux principaux de la MB. De plus, les régions frontales semblaient démontrer une plus grande vulnérabilité aux effets du vieillissement que les régions postérieures du cerveau (Abe et al., 2008; Bender, Völkle, & Raz, 2015; Bennett, Madden, Vaidya, Howard, & Howard, 2010; de Groot et al., 2016; Giorgio et al., 2010; Inano et al., 2011; Salat et al., 2005; Sexton et al., 2014; Yoon, Shim, Lee, Shon, & Yang, 2008). Des études ont également montré une augmentation de la AD et de la RD lors du vieillissement dans des régions plus spécifiques et circonscrites du cerveau alors que d'autres études ont rapporté des relations différentes avec ces métriques, suggérant que plusieurs facteurs peuvent influencer la MB lors du vieillissement (Bennett et al., 2010; Inano et al., 2011; Kumar, Chavez, Macey, Woo, & Harper, 2013; Zhong et al., 2012). Considérant l'étendue des changements d'intégrité de la MB lors du vieillissement, il semble donc particulièrement pertinent d'investiguer si les changements de connectivité anatomique chez les personnes plus âgées peuvent expliquer les changements dans les caractéristiques des FS.

7. Le dimorphisme sexuel associé aux fuseaux de sommeil et à la matière blanche

7.1 Le sommeil des hommes et des femmes

Les femmes rapportent significativement plus de plaintes sur la qualité de leur sommeil que les hommes. Cependant, lorsque leur sommeil est analysé de manière objective à l'aide de la PSG et de l'actigraphie, ce sont les hommes qui manifestent une moins bonne qualité de sommeil que les femmes (Carrier et al., 2017). De fait, il a été démontré que les femmes présentent en général une plus grande durée et une meilleure efficacité de sommeil, moins d'éveils nocturnes, moins de stade N1 ainsi que plus de SLP (Bixler et al., 2009; Carrier et al., 2017; Dijk, Beersma, & Bloem, 1989; Goel, Kim, & Lao, 2005; Hume, Van, & Watson, 1998; Roehrs, Kapke, Roth, & Breslau, 2006; Van Den Berg et al., 2009). Les FS constituent une des mesures les plus robustes de

dimorphisme sexuel au niveau du sommeil. Les études ont notamment démontré des différences significatives entre les hommes et les femmes en ce qui a trait à la densité, l'amplitude, la fréquence maximale des FS ainsi qu'à la puissance spectrale dans la bande de fréquences associée aux FS (Carrier et al., 2001; Gaillard & Blois, 1981; Huupponen et al., 2002; Purcell et al., 2017; Santamaria et al., 2000; Ujma et al., 2014). Plus spécifiquement, les femmes présentaient une plus grande densité des FS que les hommes (Gaillard & Blois, 1981; Huupponen et al., 2002; Purcell et al., 2017). Une étude a cependant montré que les hommes montraient une plus grande densité des FS dans les régions postéro-occipitales (Ujma et al., 2014). Une plus grande amplitude des FS ainsi qu'un pic maximal de fréquence plus élevé a également été observé chez les femmes par rapport aux hommes (Ujma et al., 2014). Il a aussi été suggéré que les femmes génèrent des FS plus diffus sur le scalp comparativement aux hommes (Santamaria et al., 2000). Au niveau de l'analyse spectrale, les femmes démontrent également une plus grande puissance spectrale dans les bandes de fréquences delta, thêta, alpha bas ainsi que dans la bande de fréquences des FS (Carrier et al., 2001).

Les principes neurophysiologiques qui sous-tendent les différences sexuelles sur les FS demeurent inconnus à ce jour. On suggère toutefois que les hormones sexuelles pourraient expliquer ces différences sexuelles puisqu'il a été démontré que les FS et l'activité EEG varient durant le cycle menstruel et lors de la grossesse chez les femmes (Carrier et al., 2017; Driver, Dijk, Werth, Biedermann, & Borbély, 1996). Des études ont également émis des hypothèses suggérant que des différences neuroanatomiques pourraient être à l'origine de ce dimorphisme sexuel associé aux variables de sommeil. De fait, il a été démontré que les femmes montrent une plus grande puissance spectrale absolue de l'EEG que les hommes dans la majorité des bandes de fréquences alors qu'elles ont une puissance spectrale relative (c'est-à-dire la puissance spectrale exprimée relativement à la puissance totale de l'épisode complet de sommeil) globalement plus basse que les

hommes dans ces mêmes bandes de fréquences (Dijk, Beersma, & Bloem, 1989; Luca et al., 2015). Il a donc été suggéré que ces variations d'amplitude du signal EEG pourraient provenir de différences anatomiques comme la plus petite taille de la tête ou encore de l'épaisseur plus mince du crâne des femmes (Dijk, Beersma, & Bloem, 1989; Pfefferbaum & Rosenbloom, 1987).

7.2 Différences sexuelles dans la neuroanatomie

De nombreuses études ont investigué les différences neuroanatomiques entre les hommes et les femmes (Cahill, 2006; Kaczkurkin, Raznahan, & Satterthwaite, 2018). Les résultats de ces études ont, entre autres, démontré que comparativement aux femmes, les hommes avaient un cerveau plus gros (Gennatas et al., 2017; Luders et al., 2005; Ritchie et al., 2018; Ruigrok et al., 2014; Sowell et al., 2007), un ratio matière grise/matière blanche plus faible (Allen, Damasio, Grabowski, Bruss, & Zhang, 2003; Goldstein et al., 2001; Gur et al., 1999; Luders et al., 2005) ainsi qu'un cortex plus mince (Ritchie et al., 2018). Les hommes et les femmes se différencient également sur la microstructure de la MB, bien que le patron exact de ces résultats ne fasse pas consensus. De fait, certaines études ont montré que les hommes avaient une FA plus élevée et une RD plus faible que les femmes dans la majorité des régions cérébrales (Kanaan et al., 2012, 2014; Menzler et al., 2011; Oh et al., 2007; Ritchie et al., 2018; Takao, Hayashi, & Ohtomo, 2014; Westerhausen et al., 2003; Wu, Field, Whalen, & Alexander, 2011). Cependant, certaines études montrent que les hommes auraient une FA plus faible dans le corps calleux que les femmes (Kanaan et al., 2012, 2014; Oh et al., 2007; Ritchie et al., 2018) quoique l'opposé a également été montré (Shin et al., 2005). Une partie de cette variation pourrait être expliquée par le fait que peu d'études ont considéré la taille du cerveau comme covariable d'intérêt. De fait, il a été démontré que les différences sexuelles de diffusion dans la MB étaient beaucoup plus circonscrites lorsqu'on corrige pour le volume intracrânien, ce qui suggère que les résultats antérieurs peuvent refléter des

différences de taille du cerveau plutôt que des changements microstructurels (Takao et al., 2014). Malgré ces variations, la littérature suggère tout de même qu'il existe des différences sexuelles robustes quant au volume de MB du cerveau ainsi qu'à sa microstructure. Il devient alors pertinent d'investiguer si les différences sexuelles de MB peuvent expliquer les différences entre les hommes et les femmes dans les caractéristiques des FS.

8. Problématique et objectifs

La recherche des dernières décennies a permis de mieux comprendre le rôle fonctionnel des FS incluant la protection du sommeil, la plasticité cérébrale, la consolidation en mémoire ainsi que l'intelligence. La variabilité interindividuelle des FS a été étudiée de manière extensive dans plusieurs populations et à travers différentes conditions expérimentales, mais les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents demeurent encore largement inconnus. Vu l'importance de la synchronisation entre plusieurs régions cérébrales, dont le thalamus et le cortex, dans la génération et la propagation des FS, nous proposons que la variabilité interindividuelle de la MB puisse expliquer les caractéristiques des FS. L'objectif général de la thèse est d'investiguer l'implication de la connectivité anatomique telle qu'analysée par la MB, dans les caractéristiques des FS. Nous évaluerons si les différences d'âge et de sexe dans les caractéristiques des FS peuvent être expliquées par la MB. Ainsi, l'identification de facteurs neuroanatomiques prédisant les FS permettrait de préciser notre modélisation de la boucle TC, tout en identifiant les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents aux différences interindividuelles des FS.

9. Études et hypothèses

9.1 Étude #1

La première étude avait spécifiquement pour but d'investiguer si l'intégrité des principaux faisceaux de MB pouvait expliquer les différences d'âge dans les caractéristiques des FS. Notre hypothèse était que la diminution d'intégrité de la MB, telle qu'exprimée par une diminution de FA et de AD ainsi qu'une augmentation de MD et RD, expliquerait la densité plus faible et l'amplitude moins élevée des FS chez les sujets plus âgés. Nous avons également émis l'hypothèse que cette association serait plus spécifiquement remarquée dans les régions sous-corticales du thalamus et dans le cortex frontal étant donné leur implication dans la boucle TC et leur sensibilité aux effets de l'âge.

9.2 Étude #2

En mesurant la longueur spécifique des projections axonales entre le thalamus et le cortex frontal, la seconde étude avait pour objectif d'investiguer le modèle de propagation des FS en évaluant la relation entre l'anatomie des faisceaux de fibres de MB sous-jacentes à la boucle TC et une caractéristique de ce réseau fonctionnel, la fréquence des FS. Nous avons donc émis l'hypothèse que des faisceaux de fibres plus longues de MB entre le thalamus et le cortex frontal seraient associées à une fréquence plus lente des FS. Nous avons également effectué les mêmes analyses sur l'amplitude des FS afin de vérifier que l'association avec la longueur des faisceaux de fibres de la boucle TC était spécifique à la fréquence des FS. Qui plus est, nous avons investigué si les différences neuroanatomiques associées au sexe pouvaient prédire les variations connues des FS entre les hommes et les femmes. Nous prévoyions que la différence de longueur des faisceaux de fibres entre les hommes et les femmes expliquerait les différences sexuelles sur les caractéristiques des FS.

Chapitre II – Article 1

Article 1: The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals

Pierre-Olivier Gaudreault, B.Sc.^{1,2} Nadia Gosselin, Ph.D.^{1,2} Marjolaine Lafortune, Ph.D.¹ Samuel Deslauriers-Gauthier, Ph.D.^{1,3} Nicolas Martin, Ph.D.^{1,2} Maude Bouchard, B.Sc.^{1,2} Jonathan Dubé, M.Sc.^{1,2} Jean-Marc Lina, Ph.D.¹ Julien Doyon, Ph.D.⁴ Julie Carrier, Ph.D.^{1,2,4}

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Qc, Canada
2. Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada
3. Sherbrooke connectivity imaging lab, Computer science Department, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc, Canada
4. Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Qc, Canada

Publié dans : SLEEP (2018)
doi: 10.1093/sleep/zsy113

Abstract

Study Objectives: Sleep is a reliable indicator of cognitive health in older individuals. Sleep spindles (SS) are non-rapid-eye-movement (NREM) sleep oscillations implicated in sleep-dependent learning. Their generation imply a complex activation of the thalamo-cortico-thalamic loop. Since SS require neuronal synchrony, the integrity of the white matter (WM) underlying these connections is of major importance. During aging, both SS and WM undergo important changes. The goal of this study was to investigate whether WM integrity could predict the age-related reductions in SS characteristics.

Methods: Thirty young and thirty-one older participants underwent a night of polysomnographic recording and a 3T magnetic resonance imaging acquisition including a diffusion sequence. SS were detected in NREM sleep and EEG spectral analysis was performed for the sigma frequency band. WM diffusion metrics were computed in a voxelwise design of analysis.

Results: Compared to young participants, older individuals showed lower SS density, amplitude, and sigma power. Diffusion metrics were correlated with SS amplitude and sigma power in tracts connecting the thalamus to the frontal cortex for the young but not for the older group, suggesting a moderation effect. Moderation analyses showed that diffusion metrics explained between 14% and 39% of SS amplitude and sigma power variance in the young subjects only.

Conclusion: Our results indicate that WM underlying the thalamo-cortico-thalamic loop predicts SS characteristics in young individuals, but does not explain age-related changes in SS. Other neurophysiological factors could better explain the effect of age on SS characteristics.

Keywords: Aging, Diffusion tensor imaging, EEG, Magnetic resonance imaging, Moderation analysis, Sleep spindles, White matter integrity

State of Significance

Neuronal activity during sleep spindles impacts brain long-term functionality, including memory and learning. The strong spindle reduction observed in older individuals is linked to significant functional consequences, and the underlying mechanisms remain unknown. Since spindle generation relies on thalamo-cortical connections, we investigated whether lower white matter integrity may explain age-related spindle modifications. We showed that higher integrity between the thalamus and the frontal cortex predicted higher spindle amplitude in young individuals but not in older participants. These results indicate that in young subjects, better white matter connections contribute to the higher neuronal synchrony associated with spindles. Since white matter does not explain lower spindles in older individuals, further studies should investigate cerebral and metabolic factors possibly underlying these age-related modifications.

Introduction

The sleep-wake cycle is an indicator of cognitive health in older individuals and is a potential biomarker of cognitive decline.¹⁻⁴ Demystifying the links between sleep microarchitecture and cerebral changes in aging is necessary for the development of new diagnostic tools and preventive strategies, and for the identification of therapeutic targets. Sleep spindles (SS) are among the most studied electroencephalographic (EEG) patterns that occur during sleep. They represent bursts of 12-16 Hz EEG oscillatory brain activity in non-rapid eye movement (NREM) sleep, predominantly in centro-parietal regions.^{5,6} Growing interest in SS is due to its well-documented role in cognitive functioning. Neuronal activity during SS modulates neural responses to stimuli, allowing the sleeping brain to be more or less permeable to them, and impacts the long-term functionality of the brain, including memory and learning.⁶⁻¹⁰

Several studies showed a strong reduction of SS density, amplitude, and duration with age.^{11,12} Research indicates that, compared to younger individuals, middle-aged and older participants have lower SS density, amplitude and duration.^{11,12} Moreover, age-related differences in SS density and amplitude are more prominent in anterior derivations, whereas age-related effects on SS duration are stronger in more posterior derivations.¹² Recent studies indicated that age-related decrease in SS characteristics are associated with poorer memory and cognitive functions.^{13,14} For instance, one study reported that the reduction in SS in older individuals is related to lower sleep-dependent motor memory consolidation and decreased cortico-striatal network activity.¹⁴ Furthermore, higher SS density predicts better cognitive performance in healthy older individuals, whereas lower SS density and amplitude are associated with dementia development in Parkinson's disease patients.^{15,16}

SS generation relies on a complex activation of the thalamo-cortico-thalamic loop (see¹⁷ for a review). Specifically, anatomical and physiological studies showed that activation of the GABAergic neurons of the thalamic reticular nucleus (TRN) causes highly synchronised and rhythmic burst of inhibitory firing in the thalamo-cortical (TC) neurons mainly in dorsal thalamic nuclei.¹⁸ Post-inhibitory rebound activity in TC neurons generates glutamatergic excitatory potentials in both the cortex and the TRN, preparing them for the next firing burst.^{6,19,20} Although thalamic nuclei are central to SS generation, the entire thalamo-cortico-thalamic loop is necessary for synchronization and termination of SS.²¹ Indeed, as successive volley of excitatory TC input increases cortical activity, it also increases cortico-thalamic feedback to the TRN and dorsal thalamic nuclei. This excitatory feedback synchronizes successive cycles of activity between TRN and TC neurons,²² but also increases firing rate in dorsal thalamic nuclei desynchronizing firing of cortico-thalamic projections. Ultimately, this disruption of intrathalamic oscillations causes SS waning.²³⁻²⁵

The connections between the thalamus and the neocortex rely on white matter (WM) projections. Diffusion tensor imaging (DTI), a magnetic resonance imaging (MRI) technique assessing the diffusion of water molecules in each voxel, is a sensitive measure of underlying WM microstructure.²⁶ Piantoni and colleagues²⁷ evaluated the relationship between WM properties and SS variables (SS power and density). In a group of 15 healthy young participants, they found that higher SS power was associated with higher axial diffusivity, (AD: higher diffusion of water molecules along the fiber orientation) in major frontal WM tracts and in diffuse regions throughout the brain, including subcortical connections with the thalamus. Their results also indicated that higher SS density (number of SS per min of NREM sleep) was associated with lower AD only in the temporal cortex. These results suggest that SS density and power not only reflect the dynamic

of functional connectivity between brain neocortical regions but are also positively correlated with markers of white matter integrity.^{27,28}

It is well established that normal aging is associated with changes in WM microstructure suggesting lower WM integrity.^{29–32} Age-related changes in WM appear gradually during adulthood (30 to 50 years old) and accelerate between 60 and 65 years old.^{32–34} Compared to young individuals, older subjects showed lower fractional anisotropy (FA: a measure of the coherence of water molecules along a specific axis) and higher mean diffusivity (MD: a global measurement of the diffusivity of water molecules) in all major WM tracts of the brain, with the frontal areas showing a particular vulnerability to age-related changes, and the caudal brain being the least affected.^{31,34–40} Studies also showed an increase in AD and radial diffusivity (RD: water diffusion transverse to the fiber orientation) with aging in less diffuse regions, although an opposite relationship with age has also been reported in relatively isolated cerebral regions.^{31,38,41,42}

The goal of this study was to investigate whether WM integrity, as measured with DTI, could explain age-related changes in SS variables. We hypothesised that widespread age-related WM changes will be associated with a decline in SS characteristics (density and amplitude). This association will be stronger for regions involved in the generation and the propagation of spindles such as the thalamo-cortical tract and frontal cortex, due to the fact that these regions exhibit the most prominent age effects.

Methods

Participants

Sixty-one participants completed the research protocol: 30 young (20 to 30 yo; 22.93 ± 2.76 yo; 14 women) and 31 older (50 to 70 yo; 59.80 ± 5.40 yo; 18 women). The two groups did not differ on years of education (young = 15.43 ± 2.21 y; older = 15.45 ± 3.30 y) or on the number of men and

women in each group ($X^2(1) = 0.794$, $p > 0.05$). Information related to exclusion criteria was collected with help of an in-house questionnaire and a semi-structured interview. Exclusion criteria included smoking, BMI > 27, using drugs or medication known to affect the sleep-wake cycle or the nervous system, complaints about the sleep-wake cycle or cognition, habitual sleep duration <7h or >9h, night shifts or transmeridian travels within three months prior to the study, and history of neurological or psychiatric illness. Participants with a sub-clinical score (>13) on Beck Depression Inventory,⁴³ or on a Beck Anxiety Inventory (>7),⁴⁴ were also excluded. Potential cognitive impairment or dementia diagnosis, as measured by neuropsychological assessment, was ruled out for each participant. The complete neuropsychological evaluation thoroughly assessed the cognitive functions known to decline during normal aging including working memory, attention, executive functions, episodic memory, visuospatial functions as well as processing speed.⁴⁵ Premenopausal women reporting regular menstrual cycles (25–32 d) during the year preceding the study and menopausal women without hormonal therapy were included. No woman reported vasomotor complaints (e.g., hot flashes, night sweats). Each participant underwent one adaptation and screening polysomnographic (PSG) night at the laboratory. This PSG evaluation included EEG, leg electromyogram (EMG), thoracoabdominal plethysmograph, and oral/nasal cannula. Participants were excluded if they showed an index >10 per hour of sleep for sleep apneas/hypopneas or for periodic leg movements index associated with microarousals. The Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal Institutional Review Board and the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) research ethics mixed committee approved the protocol. All subjects gave written consent prior to the study and received monetary compensation for their participation.

Polysomnographic recordings, spectral analysis and spindle detection

After the screening night, all subjects underwent a night of PSG recording. A Grass Model 15A54 amplifier system (Natus Neurology, Warwick, Rhode Island, USA) recorded EEG, chin

electromyogram, electrooculogram, and electrocardiogram signals. EEG included 20 EEG derivations (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, Oz, O1, O2, T3, T4, T5, T6) referred to linked earlobes (10-20 international system; EEG: gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz; -6 dB). Signals were digitalised at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, Quebec, Canada). A sleep technician visually scored the sleep stages (N1, N2, N3, and REM) according to standard AASM criteria⁴⁶ using 30-second epochs. Artefacts were detected by an automatic algorithm⁴⁷ and visually verified by a trained technician.

A Fast Fourier Transform (cosine tapering) was performed on each derivation, on 5-s artifact-free sections to calculate an averaged spectral power in the sigma band (11-15 Hz) during NREM sleep. SS were automatically detected on artefact-free NREM epochs in parasagittal derivations (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4 and Pz) using a previously published detection algorithm.^{12,15} Specifically, EEG data were bandpass filtered between 11.1 and 14.9 Hz using a linear phase finite impulse response filter (-3 dB at 11.1 and 14.9 Hz). Data were forward and reverse filtered to obtain zero-phase distortion and to double the filter order. The root mean square of the filtered signal was then calculated with a 0.25-second time window and thresholded at the 95th percentile.⁴⁸ A SS was detected when at least two consecutive root mean square time points exceeded the threshold duration criterion (0.5 s). SS were detected in NREM N2 sleep stage. SS density (number/minute of N2 sleep) and mean SS amplitude (expressed in μV) were calculated. Sigma and SS variables were averaged over frontal (Fp1, Fp2, F3, F4 and Fz) and posterior (C3, C4, Cz, P3, P4 and Pz) electrodes. Two-way ANOVAs with two independent factors (two age groups: young and older; two sex groups: men and women) were performed to investigate interactions between age and sex on sleep variables (polysomnographic, sigma power and SS characteristics). Simple effects were decomposed for significant interactions.

Diffusion Tensor Imaging

MRI acquisitions were performed using a 3T Siemens Trio MRI scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) of the Research centre of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. Diffusion MRI data were acquired using an echo planar imaging (EPI) sequence with the following parameters: repetition time TR = 12700 ms, echo time (TE) = 100 ms, bandwidth = 1302 Hz/Px; 128 X 128 acquisition matrix, 75 slices, antero-posterior acquisition; one reference image at $b = 0 \text{ s/mm}^2$ and 64 diffusion weighted images at $b = 700 \text{ s/mm}^2$; 256 X 256 X 150 mm FOV and 2 mm isometric voxel size.

DTI data processing

WM diffusion variables were assessed using a DTI model. First, data denoising was carried out using a non-local means algorithm.⁴⁹ Data were then upsampled at 1 mm isometric for further analysis and were corrected for motion artifacts and eddy current distortions using the FMRIB Software Library (FSL) tools [FSL 5.0⁵⁰]. Moreover, diffusion data was visually inspected by a trained research assistant in order to detect any major brain distortion or data abnormalities. The amount of absolute displacement caused by motion, and eddy current distortions were retrieved for each subject. The two age groups did not significantly differ on the amount of displacement corrected in our preprocessing ($t(1,59) = -1.368, p = 0.176$) indicating that young and older subjects were comparable. Moreover, in order to assure that the amount of registration would not contribute to the differences found between young and older individuals, the same regression analyses were carried out using our original diffusion data in their native space. To do so, we used limited linear transformations to align the brain of all subjects. Similar significant statistical patterns of results were found, suggesting that data registration during the preprocessing of our data did not influence the differential results between young and older individuals. Diffusion tensors were fitted to diffusion data in each voxel using the same toolbox. Maps were then computed for the diffusion

variables of interest to our study. Diffusion tensors can be characterised with three orthogonal eigenvectors and three eigenvalues, from which are calculated the diffusion metrics (FA, MD, AD, and RD) used for the analyses. In each voxel, Fractional anisotropy (FA) is defined as the normalised variance of all three orthogonal vectors and represent how coherent is the water molecule diffusion along a specific orientation. Mean diffusivity (MD) is defined as the mean of the three eigenvalues. Axial diffusivity (AD) is defined as the tensor's largest eigenvalue whereas radial diffusivity (RD) is defined as the mean of the two others eigenvalues. In diffusion terms, MD represents the intensity of the diffusion tensor while AD and RD designate respectively the diffusion parallel and perpendicular to the principal axis. Voxelwise statistical analyses were then carried out using tract-based spatial statistics (TBSS).⁵¹ TBSS allows whole-brain group analyses by first aligning and registering FA maps to a standard MNI152 template using nonlinear registration. Then, a WM skeleton of only major WM fibre bundles is created by averaging individual maps including only voxels with $FA > 0.3$. Finally, individual DTI variables (FA, MD, AD, and RD) are then projected back onto this WM skeleton allowing further voxelwise group analyses. TBSS analyses were processed separately in each group of interest. The WM skeleton contained 96 118 voxels, and 91 146 voxels respectively for the young and the older groups. In order to get an idea of the extent of the results, significant WM results are also presented as a percentage of the TBSS WM skeleton.

DTI statistical analyses

WM statistics were carried-out using FSL tool *Randomise* with 10 000 permutations, a general linear model for nonparametric inferences.⁵² Preliminary analyses were carried out for testing the importance for controlling for sex and intracranial volume (ICV) in the variability of WM measures. When significant correlations with WM variables were found, sex and ICV were added to the statistical model as covariates. The first set of analyses assessed age group differences for

each WM diffusion metric. The design matrix for this analysis considered age as a categorical variable and added the adequate corrections (sex and/or ICV). For the second set of analyses, correlations between SS variables and WM diffusion metrics were computed in each age group separately. The design matrices included a column of ones to capture the intercept and a column for the SS variables transformed in z-scores. For both sets of analyses, threshold-free cluster enhancement (TFCE) correction was used to correct for multiple comparisons.⁵³ In short, this approach enhances areas of signal exhibiting spatial contiguity which allow to better discriminate the voxels within cluster-like regions from the background noise. Cluster extent of 125 contiguous voxels was considered to filter significant clusters and voxelwise significance threshold of $p < 0.05$ was used in interpreting WM results. FSL toolbox and *JHU White-Matter Tractography* atlas were used for tract identification with a probability of region overlap threshold of 2%.

Moderation analyses

Absence of significant correlations between diffusion metrics and SS variables in each age group prevented us to compute mediation analyses. Based on this, we investigated a post-hoc moderating effect. More precisely, we performed moderation analysis to test the differences in the relationship between diffusion variables and SS characteristics in young and older individuals.⁵⁴ Thereby, a third set of analyses used hierarchical linear regressions to test interactions between age and WM diffusion metrics in the prediction of SS variables, i.e. does the relationship between WM and SS variables significantly differs in the young and the older groups? Moderation analyses were performed for SS posterior density, frontal amplitude and sigma spectral power since they showed a significant correlation with diffusion metrics in at least one age group. Specific regions of interest were defined as WM clusters showing significant correlations with SS frontal amplitude or sigma power. These clusters were used to select voxels from the original diffusion data for each subject. Averaged values for diffusion metrics across each region of interest were then used in hierarchical

linear regression models. All variables used in the model were mean-centered for regression analyses to predict SS variables. In step 1 of the hierarchical regression model, sex and ICV were entered as controlled variables. Age group and diffusion metric were then entered in step 2. Finally, the interaction between age and diffusion metric was entered in step 3. Significant interactions were decomposed according to previously described procedures.⁵⁵

Supplementary analyses

Using the FSL tool *Randomise*, supplementary voxelwise model of analyses was performed to test group differences with continuous covariate interaction. This statistical model is corresponding to an ANCOVA and test whether the linear relationship between the WM diffusion metrics and SS amplitude differs between young and older individuals by comparing the regression slopes between both groups. A first contrast evaluated which voxels showed a larger slope in the young as compared to the older individuals. A second contrast evaluated which voxels showed a larger slope in the older as compared to the younger subjects.

Results

Age and sex effects on sleep spindles variables

Age group and sex differences on SS variables are presented in Table 2.1. Significant interactions between age and sex were found for frontal ($F(1,57) = 8.1, p < 0.01$) and posterior ($F(1,57) = 10.5, p < 0.01$) SS density. Both older men and women showed lower frontal SS density than young men and women but the age effect was more prominent in men ($F(1,57) = 50.6, p < 0.001$) than in women ($F(1,57) = 11.0, p < 0.01$). Posterior SS density was significantly lower in older men as compared to younger men ($F(1,57) = 38.2, p < 0.001$) but no significant age effect was found for the women. Amplitude of frontal SS and posterior SS was significantly higher in young as compared to older individuals (Frontal SS amplitude: $F(1,57) = 33.1, p < 0.001$; Posterior SS

amplitude: $F(1,57) = 17.1, p < 0.001$) and in women as compared to men (Frontal SS amplitude: $F(1,57) = 20.2, p < 0.001$; Posterior SS amplitude: $F(1,57) = 13.8, p < 0.001$) with no significant interaction between age and sex. Similar effects were found for frontal and posterior sigma spectral power: young subjects showed higher power than older subjects (Frontal sigma power: $F(1,57) = 20.9, p < 0.001$; Posterior sigma power: $F(1,57) = 16.0, p < 0.001$) and women showed higher power compared to men (Frontal sigma power: $F(1,57) = 14.7, p < 0.001$; Posterior sigma power: $F(1,57) = 8.9, p < 0.01$). Age and sex effects on PSG variables are presented in Suppl. Table 2.1.

Table 2.1 – Characteristics of sleep spindles in young and older participants

	Young	Older	Main effect (p values)			Effect
	N = 30	N = 31	Age	Sex	Interaction	
<i>Spindle density (nb/min)</i>						
Frontal	3.8 ± 0.4	3.2 ± 0.3	N/A	N/A	0.006	(M) YO > OL (W) YO > OL
Posterior	3.8 ± 0.4	3.3 ± 0.3	N/A	N/A	0.002	(M) YO > OL (W) n.s.
<i>Spindle amplitude (µV)</i>						
Frontal	36.2 ± 11.4	24.4 ± 8.3	0.0001	0.0001	n.s.	YO > OL W > M
Posterior	39.7 ± 10.4	31.0 ± 10.1	0.0001	0.0001	n.s.	YO > OL W > M
<i>Sigma power</i>						
Frontal	18.0 ± 11.9	9.0 ± 5.9	0.0001	0.0001	n.s.	YO > OL W > M
Posterior	22.1 ± 11.6	13.3 ± 8.0	0.0001	0.004	n.s.	YO > OL W > M

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

Age differences on white matter diffusion metrics

Significant age differences for the four diffusion metrics are shown in Figure 2.1. As compared to older participants, young individuals showed significantly higher FA (45.6% of skeleton, $p < 0.05$) and AD (43.6% of skeleton, $p < 0.05$) in all major white matter tracts of the brain. More specifically, young individuals showed higher FA in forceps minor and bilateral inferior fronto-occipital fasciculus, and higher AD in forceps minor, forceps major, and right inferior fronto-occipital fasciculus as compared to older individuals. Young participants also showed lower AD in a circumscribed area of the right inferior fronto-occipital fasciculus (0.3% of the skeleton). Young individuals showed lower RD (22.2% of skeleton, $p < 0.05$) and MD (2.9% of skeleton, $p < 0.05$) compared to older individuals. Age-related RD differences were found in the main frontal and parietal white matter tracts overlapping bilateral anterior thalamic radiation, forceps minor, bilateral inferior fronto-occipital fasciculus, bilateral superior longitudinal fasciculus, right inferior longitudinal fasciculus, and right cingulum and parts of the cingulate gyrus. MD age differences were more limited, and included left anterior thalamic radiation, forceps minor, left inferior fronto-occipital fasciculus, left uncinate fasciculus, and parts of the left cingulum and cingulate gyrus. Clustered white matter differences between young and older subjects are presented in Table 2.2.

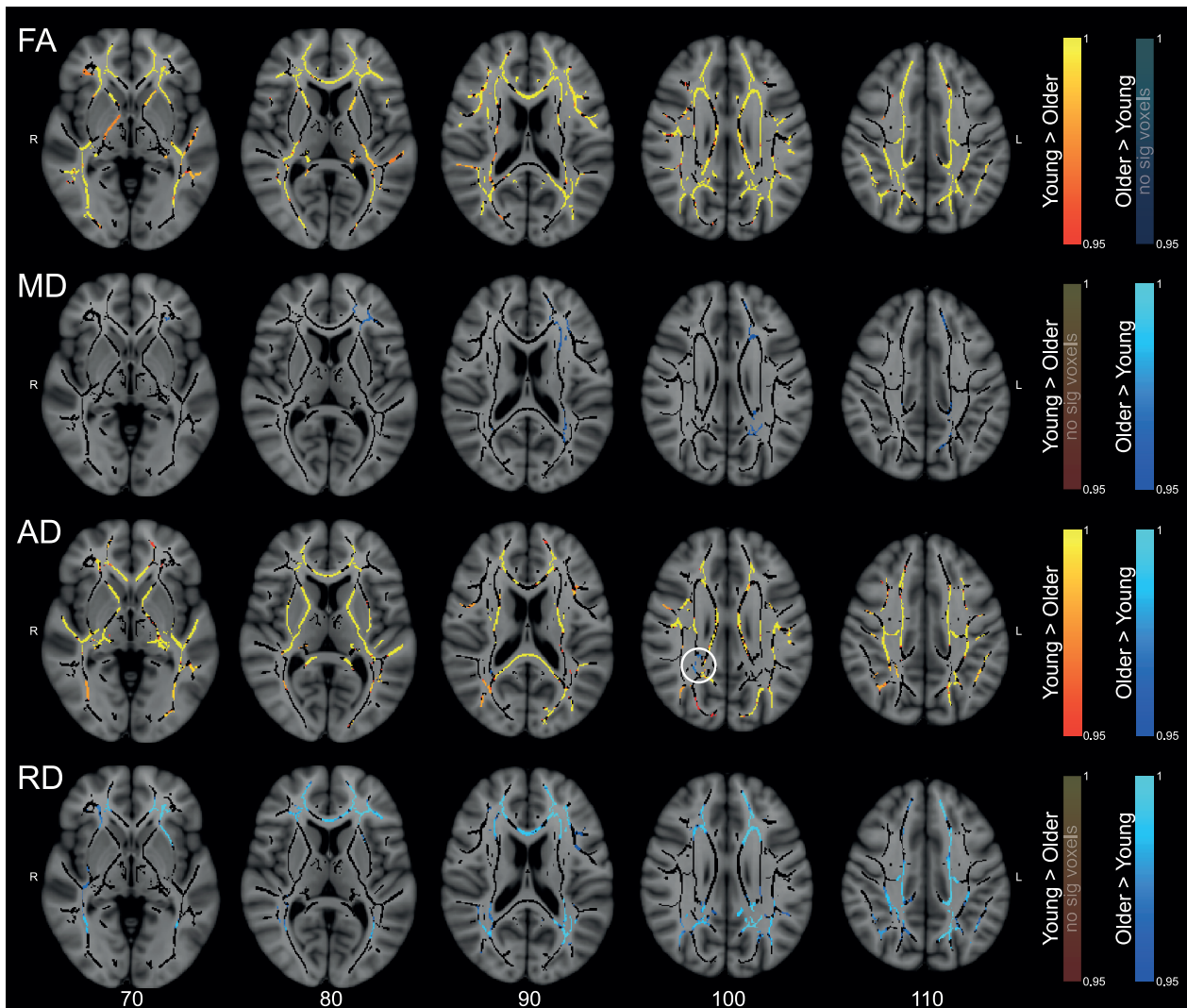


Figure 2.1 – White matter differences between young and older participants. This figure shows thresholded significant voxels ($1-p > 0.95$ corrected) overlaid on group-specific white matter skeleton in dark gray and standard MNI152 template. According to the convention, the right hemisphere is represented on the left side. Warm colors represent voxels where young subjects present higher diffusion metric than older subjects whereas cold colors represent voxels where older subjects had significantly higher diffusion measures compared to young subjects. Given the small size of the cluster, voxels where older subjects showed higher AD than young individuals were circled in white.

Table 2.2 – *Clustered white matter differences between young and older participants*

	Effect	Voxels	1-p Max	Max Coordinates (mm)			Locations (>2% probability)
				X	Y	Z	
<u>FA</u>							
Cluster 1	YO > OL	42381	0.999	-15	18	-16	Forceps minor (3.8%), Left IFOF (2.2%), Right IFOF (2.5%)
<u>MD</u>							
Cluster 1	OL > YO	1291	0.969	-31	35	7	Left ATR (9.5%), Forceps minor (9.1%), Left IFOF (11.1%), Left UF (5.0%)
Cluster 2	OL > YO	840	0.955	-25	-53	27	Left Cingulum/Cingulate gyrus (2.3%)
Cluster 3	OL > YO	367	0.952	-13	33	39	Left ATR (2.0%), Forceps minor (15.3%)
Cluster 4	OL > YO	125	0.951	-22	21	-8	Left IFOF (8.3%), Left UF (10.4%)
<u>AD</u>							
Cluster 1	YO > OL	37373	0.999	-34	1	-34	Forceps Minor (3,6%)
Cluster 2	YO > OL	2993	0.997	-27	-53	-40	Right corticospinal tract (2.2%)
Cluster 3	YO > OL	259	0.955	20	-82	23	Forceps Major (7.3%), Right IFOF (3.3%)
Cluster 1	OL > YO	231	0.981	27	-47	24	Right IFOF (3.6%)
<u>RD</u>							
Cluster 1	OL > YO	12491	0.999	-18	39	4	Left ATR (2.6%), Forceps minor (8.4%), Left IFOF (3.9%), Left SLF (2.4%)
Cluster 2	OL > YO	4816	0.993	20	-22	38	Right IFOF (8.0%), Right ILF (3.9%), Right SLF (3.8%)
Cluster 3	OL > YO	3159	0.996	21	46	10	Right ATR (6.6%), Forceps minor (12.3%), Right IFOF (6.8)
Cluster 4	OL > YO	154	0.952	9	-41	31	Right Cingulum/Cingulate gyrus (17.2%)

Notes: All coordinates are defined in MNI152 space. 1-p values were considered significant at $1-p > 0.95$. AD, axial diffusivity; ATR, anterior thalamic radiation; FA, fractional anisotropy; IFOF, inferior fronto-occipital fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; MD, mean diffusivity; OL, older subjects; RD, radial diffusivity; SLF, superior longitudinal fasciculus; UF, uncinate fasciculus; YO, young subjects.

Association between white matter characteristics and spindle variables

SS density

Correlations between white matter characteristics and spindle variables were carried out independently in each age group. No significant correlations between frontal and posterior SS

densities and white matter diffusion metrics were found in the young group. In the older group, no significant correlations were found for frontal SS density but MD was positively correlated with posterior SS density in bilateral SLF (18.1% of skeleton, $p < 0.05$). Since significant interactions between age and sex were found for frontal and posterior densities, correlations were also performed independently in men and women (see supplementary material).

SS amplitude

Significant associations between white matter characteristics and SS amplitude were found only in the young group (see Figure 2.2). Clustered results are presented in Table 2.3. More precisely, in young subjects, FA was positively correlated to frontal SS amplitude in bilateral inferior fronto-occipital fasciculus, superior longitudinal fasciculus, uncinate fasciculus, right temporal part of the superior longitudinal fasciculus, left anterior thalamic radiation and right corticospinal tract (0.3% of skeleton, $p < 0.05$) whereas RD, AD, and MD were negatively correlated with frontal SS amplitude in the same regions, and also in left temporal part of the superior longitudinal fasciculus, forceps minor, and forceps major ($p < 0.05$; RD: 17.5%, AD: 1.7%, MD: 26.4% of skeleton). No significant correlation was found between WM diffusion metrics and SS amplitude in the posterior part of the brain.

Sigma spectral power

Significant correlations were found between white matter characteristics and sigma spectral power in the frontal derivations in the young group only (see Figure 2.2). In the young group, RD and MD in bilateral superior longitudinal fasciculus, left anterior thalamic radiation, and left inferior fronto-occipital fasciculus, were negatively correlated with sigma power ($p < 0.05$; 1.1% and 19.9% of skeleton respectively) (Figure 2.2 & Table 2.4). No significant correlation was found between WM diffusion metrics and sigma power in the posterior part of the brain.

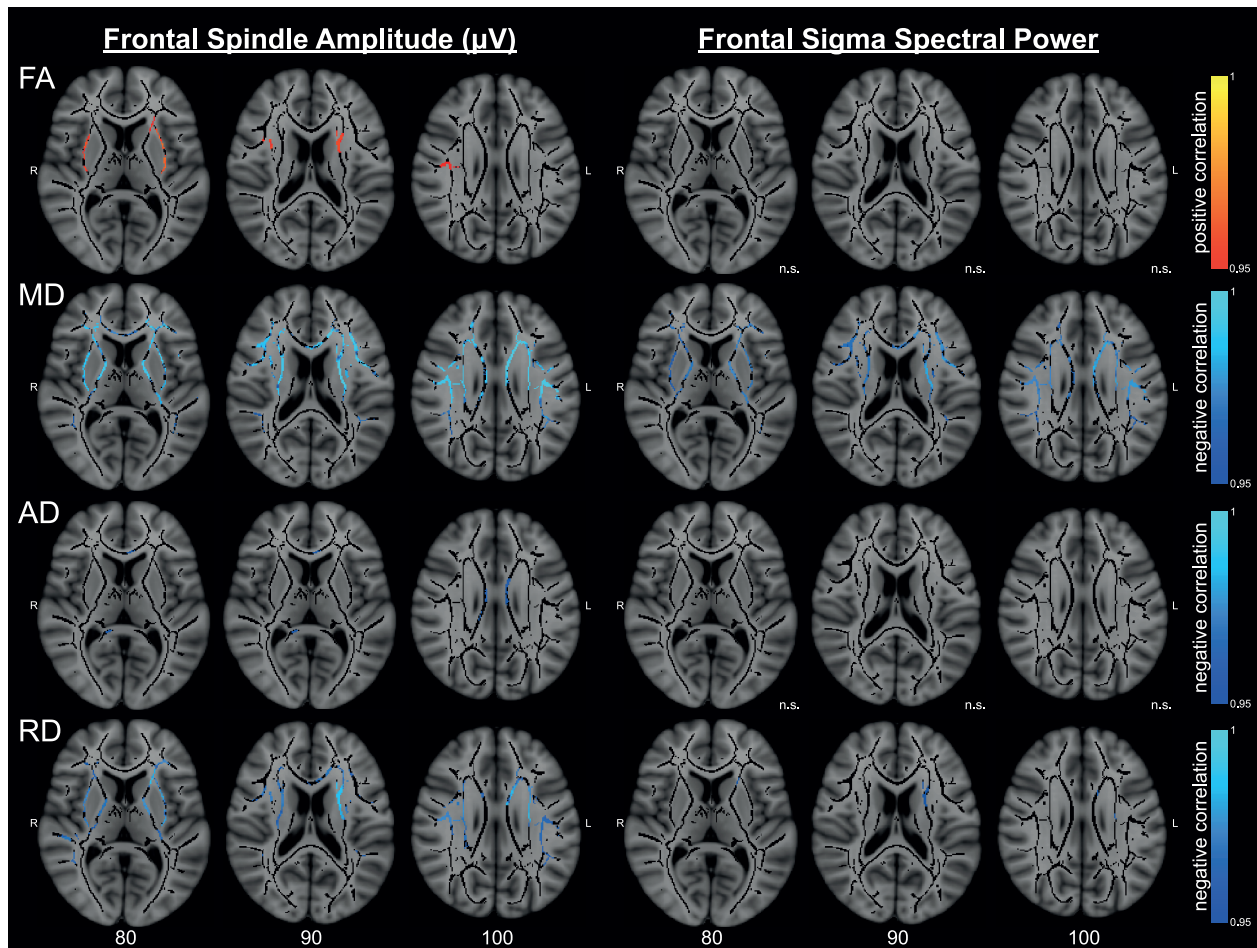


Figure 2.1 – Correlations between white matter diffusion metrics, frontal sleep spindle amplitude, and frontal sigma spectral power in young participants. This figure shows thresholded voxels with significant correlations between WM diffusion metrics, frontal SS amplitude, and frontal spectral power in young subjects ($1-p > 0.95$ corrected). Results are overlaid on group-specific white matter skeleton in dark gray and standard MNI152 template. According to the convention, the right hemisphere is represented on the left side. Warm colors represent positive correlation and cold colors negative correlation.

Table 2.3 – *Clustered white matter correlations with frontal sleep spindle amplitude in young participants*

	Correlation	Voxels	1-p Max	Max Coordinates (mm)			Locations (>2% probability)
				X	Y	Z	
<u>FA</u>							
Cluster 1	Positive	1478	0.965	34	5	2	Right IFOF (9.1%), Right SLF (9.3%), Right UF (4.0%), Right temporal part of SLF (3.1%)
Cluster 2	Positive	1191	0.972	-29	-1	15	Left IFOF (16.1%), Left SLF(2.4%), Left UF (9.4%)
Cluster 3	Positive	438	0.961	-21	5	17	Left ATR (35.7%), Left IFOF (9.3%), Left UF (3.7%)
<u>MD</u>							
Cluster 1	Negative	23334	0.997	-6	0	26	Forceps minor (3.3%), Left SLF (3.2%), Right SLF (3.1%)
<u>AD</u>							
Cluster 1	Negative	1652	0.972	9	-38	17	Forceps major (3.1%), Forceps minor (6.8%)
<u>RD</u>							
Cluster 1	Negative	9754	0.989	-21	5	16	Left ATR (4.5%), Left IFOF (5.2%), Left SLF (6.7%), Left UF (2.7%), Left temporal part of SLF (2.6%)
Cluster 2	Negative	7082	0.981	27	-7	28	Right Corticospinal tract (4.2%), Right IFOF (4.5%), Right SLF (6.9%), Right temporal part of SLF (2.5%)

Notes: All coordinates are defined in MNI152 space. 1-p values were considered significant at $1-p > 0.95$. AD, axial diffusivity; ATR, anterior thalamic radiation; FA, fractional anisotropy; IFOF, inferior fronto-occipital fasciculus; MD, mean diffusivity; RD, radial diffusivity; SLF, superior longitudinal fasciculus; UF, uncinate fasciculus.

Table 2.4 – *Clustered white matter correlations with frontal sigma power in young participants*

	Correlation	Voxels	1-p Max	Max Coordinates (mm)			Locations (>2% probability)
				X	Y	Z	
<u>MD</u>							
Cluster 1	Negative	19167	0.986	-6	1	26	Left SLF (3.7%), Right SLF (3.4%)
<u>RD</u>							
Cluster 1	Negative	1036	0.958	-23	13	15	Left ATR (13.4%), Left IFOF (2.1%)

Notes: All coordinates are defined in MNI152 space. 1-p values were considered significant at $1-p > 0.95$. ATR, anterior thalamic radiation; IFOF, inferior fronto-occipital fasciculus; MD, mean diffusivity; RD, radial diffusivity; SLF, superior longitudinal fasciculus.

The association between WM and spindle variables significantly differs in young and older individuals

Hierarchical regression models showed no significant difference between the two age groups in the relationship between spindle density and WM. However, significant interactions between age group and WM diffusion were observed in the models predicting SS amplitude and sigma power in the frontal part of the brain (see Table 2.5 and Figure 2.3). Age group was found to significantly moderate the association between all four WM diffusion metrics and frontal SS amplitude (AD: $\beta = 8.0$, $p < 0.01$; FA: $\beta = -6.2$, $p < 0.01$; MD: $\beta = 5.7$, $p < 0.01$; RD: $\beta = 3.8$, $p < 0.01$). These moderating effects explained between 5.6% and 12.6% of the variance of SS amplitude in the brain frontal region. Significant interactions were decomposed and showed that higher AD, MD and RD, and lower FA were associated with lower SS amplitude among young subjects (AD: $\beta = -0.6$, $p < 0.01$; FA: $\beta = 0.7$, $p < 0.01$; MD: $\beta = -0.5$, $p < 0.01$; RD: $\beta = -0.6$, $p < 0.01$). However, no significant link was found in the older group. These effects accounted for 23.3% to 39.0% of the variance in the young subjects. Similar results were found for sigma spectral power in the anterior part of the brain (see Table 2.5). Interactions between age group and two of the four WM diffusion metrics were significant in the model predicting sigma spectral power (MD: $\beta = 6.5$, $p < 0.01$; RD: $\beta = 3.3$, $p < 0.05$), accounting for 5.5% and 6.9% of sigma power variance. Decomposition of significant interactions demonstrated that among the young group only, increased diffusion metrics were associated with decreased sigma power explaining respectively 16.1% and 13.6% of the variance (MD: $\beta = -0.4$, $p < 0.05$; RD: $\beta = -0.4$, $p < 0.05$). However, this significant effect was not observed in the older group.

Table 2.5 – Hierarchical regression analyses with age and white matter diffusion variables as predictor of sleep spindle amplitude and sigma power in frontal region of the brain

Predictors	Frontal Spindle Amplitude			Frontal Sigma Spectral Power		
	β	R ²	R ² change	β	R ²	R ² change
<u>WM diffusion - AD</u>						
<i>Step 1</i>		14.6%*				
Sex	0.444*					
ICV	0.098					
<i>Step 2</i>		50.9%**	36.3%**			
Age group	-0.668**					
AD	-0.241*					
<i>Step 3</i>		61.6%**	10.7%**			
Age group * AD	7.962**					
<u>WM diffusion - FA</u>						
<i>Step 1</i>		14.6%*				
Sex	0.444*					
ICV	0.098					
<i>Step 2</i>		51.8%**	37.2%**			
Age group	-0.581**					
FA	0.238*					
<i>Step 3</i>		64.4%**	12.6%**			
Age group * FA	-6.153**					
<u>WM diffusion - MD</u>						
<i>Step 1</i>		14.6%*			11.2%*	
Sex	0.444*			0.017		
ICV	0.098			0.346		
<i>Step 2</i>		52.2%**	37.6%**		42.4%**	31.2%**
Age group	-0.591**			-0.541**		
MD	-0.256**			-0.235*		
<i>Step 3</i>		57.7%**	5.6%**		49.2%**	6.9%**
Age group * MD	5.739**			6.530**		
<u>WM diffusion - RD</u>						
<i>Step 1</i>		14.6%*			11.2%*	
Sex	0.444*			0.017		
ICV	0.098			0.346		
<i>Step 2</i>		52.8%**	38.2%**		42.1%**	30.9%**
Age group	-0.536**			-0.471**		
RD	-0.264**			-0.228*		
<i>Step 3</i>		58.7%**	5.9%**		47.6%**	5.5%*
Age group * RD	3.820**			3.301*		

Notes: AD, Axial diffusivity; FA, Fractional anisotropy; ICV, Intracranial volume; MD, Mean diffusivity; RD, Radial diffusivity. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

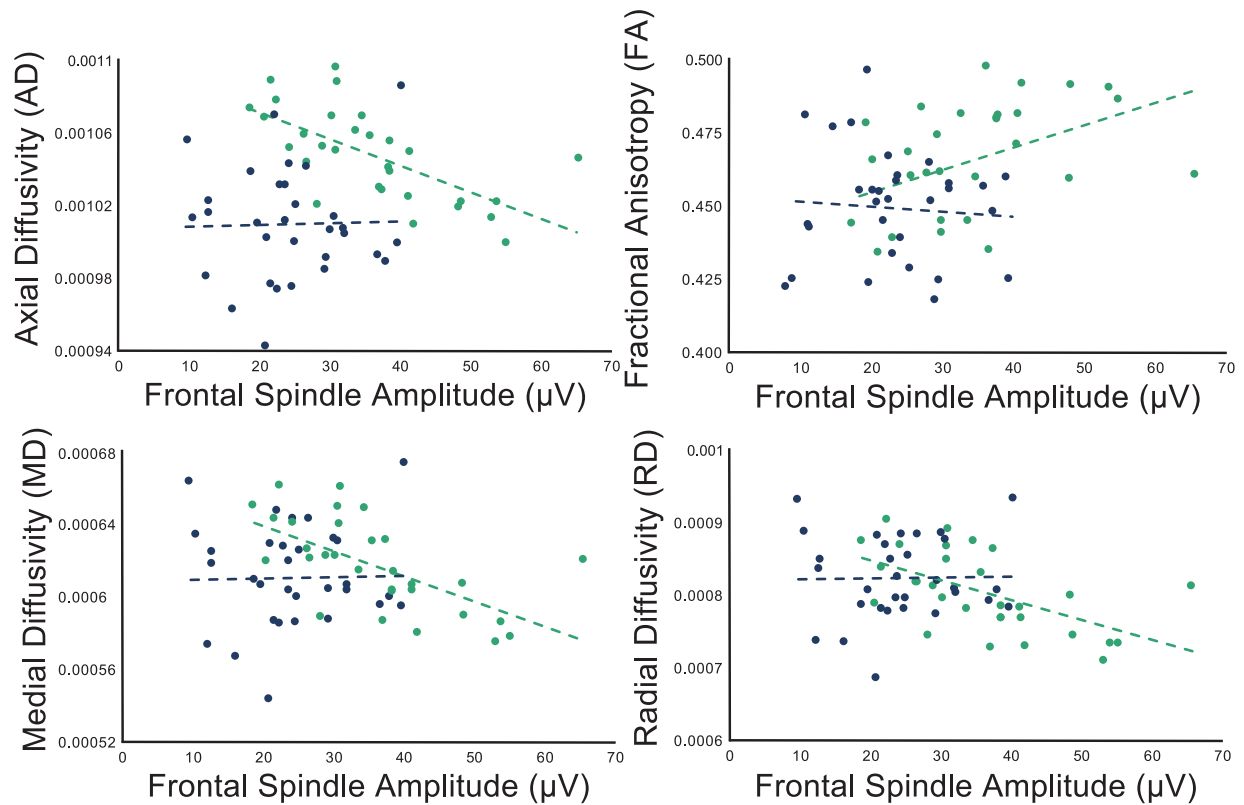


Figure 2.2 – Scatterplots of the association between white matter diffusion metrics and frontal sleep spindle amplitude in young and older subjects. This figure shows scatterplots of the association between WM diffusion metrics and frontal SS amplitude in young and older subjects. The diffusion metrics were extracted from the mask used for the moderation analysis (Cluster showing a significant association between WM diffusion and SS frontal amplitude). Young subjects are represented in light green whereas older individuals are represented in dark blue.

Results from supplementary voxelwise model of ANCOVA

When correcting for multiple comparisons, linear relationships between WM and SS did not significantly differ between young and older individuals. However, when exploring the uncorrected maps ($p < 0.05$), we observed significant differences in the regression slopes between young and older individuals in the same regions as reported with our moderation results which corroborate our current findings (see Supplementary material).

Discussion

The goal of this study was to investigate whether WM integrity explained age-related reductions in SS amplitude and density. Our main results showed that diffusion metrics correlated with SS amplitude and sigma power in tracts connecting the thalamus to the frontal part of the brain in the young but not in the older group. Moderation analyses indicated that age group significantly interacted with WM diffusion in the model predicting SS amplitude and sigma power, i.e. the relation between WM and SS amplitude differs significantly between the two age groups. WM diffusion metrics explained between 14% and 39% of SS amplitude and sigma power variance in the young subjects only. Our results support the fact that WM is a contributing factor to SS amplitude and sigma power in the young adult brain, whereas WM does not appear to explain SS and sigma power modifications in aging.

Age-related changes in WM microstructure

Compared to the older group, FA and AD were higher in young individuals across most of the WM skeleton, although AD was lower in a more circumscribed region which included a part of the right inferior fronto-occipital fasciculus. MD and RD showed the expected age-related changes, a significant increase being found in older subjects, predominantly in the frontal and parietal WM tracts. Our results are in line with the previous literature showing a general trend of decreased FA and AD, and increased MD and RD in older subjects compared to young ones in all major white matter tracts of the brain.^{31,34-40} Furthermore, the restricted age-related AD increase found in our study matches the literature which showed a variable pattern of change in normal aging.^{31,34,38} Changes in diffusion metrics are generally referred to as changes in WM integrity. A better integrity would reflect a more anisotropic diffusion alongside WM fiber orientation and less diffusivity across such tract. In diffusion terms, better integrity would be predominantly demonstrated by

increased FA and AD, representing, respectively, coherence along the specific axis and diffusion alongside the tensor's first vector. Better WM integrity would also be reflected by decreased RD representing diffusion across the axon membrane and decreased MD, a measure of averaged diffusivity expressing the extent of diffusion in all directions. Axial and radial diffusion metrics were found, respectively, to be sensitive markers of axonal⁵⁶⁻⁵⁸ and myelin integrity,^{30,59} and are thought to reflect demyelination, decreased axonal packing attenuation,^{38,60-62} axonal degeneration, and axonal loss.^{63,64} Animal research, including early studies on Wallerian nerve fiber degeneration, demonstrated that axonal degeneration leads to myelin sheaths breakdown.⁶⁵ However, myelin degeneration can also occur even when the axon is intact. Studies also supported a remyelination process in the aging brain that creates a thinner myelin sheath with shorter internodes suggesting less efficient connections which could in turn affect the timing of the neuronal circuitry.^{66,67} Therefore, conduction delays, changes in action potential refractory times, or dispersions of impulses associated with myelin breakdown, may have a significant impact on synchrony of nerve impulses, on which normal brain functions rely.^{68,69} These findings, thus, confirm age-related changes of WM integrity, which suggest the implication of processes involved in axonal and myelin breakdown, and are further corroborated by our results showing decreased FA and AD, and increased MD and RD in older subjects. The frontal localization of these last results are in line with previous research showing a more pronounced myelin breakdown in vulnerable later myelinated regions such as the frontal lobe.⁷⁰ Finally, the hypothesis that myelin degeneration can occur in neurons with intact axons could also explain the circumscribed AD increase in older individuals. Importantly, this WM degeneration is already prominent in a relatively young and particularly healthy group in this study given the extent of our exclusion criteria.

WM microstructure predicts SS amplitude only in young subjects

Before testing the moderation model, this study investigated the link between WM diffusion, and SS characteristics and sigma independently in each group. In the young group, higher WM integrity in the anterior part of the brain, as indicated by higher FA, and lower AD, MD, and RD was associated with higher frontal SS amplitude. Similar associations were observed between frontal sigma power and MD and RD. The only other study that focused on the association between WM and sleep spindles, found that higher SS power and density in frontal electrodes were associated with higher AD in anterior WM tracts and in temporal WM tracts respectively, whereas no relationship was found between FA and SS variables.²⁷ The association between WM diffusion and SS was corroborated by our study, although not in an identical manner, as can be seen in our results showing that lower AD in a small cluster overlapping the major and minor forceps is associated with lower SS amplitude; and that higher FA in the frontal WM tracts is linked to higher SS amplitude. The difference in results in these two studies may be due to the fact that several studies in healthy individuals across the lifespan have demonstrated that AD changes vary in different directions depending on a complex interaction between several biological factors including axonal packing, axonal caliber, and fibre coherence.⁷¹⁻⁷⁵ This variability between studies illustrates the importance of precisely assessing all potential diffusion possibilities in order to understand the physiological phenomena underlying WM diffusion changes, and how these could translate in changes in sleep EEG. Our study was, therefore, the first to characterise the diffusion pattern differences using the global metrics such as FA and MD in addition to using also more precise metrics assessing the axial and the radial diffusivities.

The most widespread effect seen in our results is the reduction in MD and RD, correlated with higher SS amplitude and sigma power in the anterior part of the brain. These results support the

hypothesis that better WM integrity, as shown by less diffusivity across the neuron membrane, could enhance neuronal synchrony in young individuals. Indeed, it is largely supported by existing literature, that in SS generation, the thalamic reticular nucleus sends its inputs through dorsal thalamic relays up to the cortex using several frontal WM tracts including the anterior thalamic radiation, which specifically connects the mediodorsal and anterior thalamic nuclei to the prefrontal and anterior cingulate cortices.⁷⁶ Differences in WM diffusion underlying these connections could impact various SS characteristics by disrupting the efficiency of the communication between the thalamic dorsal nuclei and the cortex. This could, in turn, affect cortical feedback of the thalamo-cortico-thalamic loop leading to disruption of spindle oscillations. Hence, our findings suggest that increased integrity of the underlying WM fibers, connecting the thalamus to the frontal cortex, could enhance neuronal synchrony in the loop, which could, in turn, have an impact on the EEG and increase SS amplitude and sigma power in the anterior part of the brain, at least in young subjects.

Our moderation model showed that age interacts with WM diffusion in the models predicting frontal SS amplitude and sigma power, meaning that the relation between WM and SS variables differs in young individuals compared to older group. Indeed, decomposition of significant moderation effects showed that WM account for a significant amount of the variance of SS variables in young subjects, whereas in older participants WM measures do not significantly add any explained variance. These results were also corroborated by a different statistical model showing significant voxels in the uncorrected maps for which the regression slopes between WM diffusion metrics and frontal SS amplitude differed between the young and the older groups in the same regions as reported with our moderation results. Altogether, these results support the notion that in older individuals, significant physiological changes including cellular, molecular, and

metabolic factors, as well as brain oedema, could affect SS without having a direct effect on WM. It is, then, possible that these factors conceal the relationship between diffusion metrics and SS characteristics in our older group. For instance, vascular and metabolic factors affect the aging brain by reducing microvascular plasticity and modulating the microvasculature response to variation in metabolic demand.⁷⁷ The aging brain is also particularly vulnerable to cellular and molecular risks such as inflammatory reactions, oxidative stress, and natural selection deleterious gene mutations.⁷⁷⁻⁸¹ Finally, it is possible that the relationship between the aging brain and SS could rely on other age-related changes, such as gray matter or brain plasticity. Indeed, a nap study showed that SS duration and amplitude correlated with gray matter atrophy in the hippocampus, parietal, cerebellum, and supplementary motor area in older subjects and, more specifically, hippocampus atrophy predicted the decrease in frontal SS density in those same subjects.⁸² Modification of SS could also arise from age-related cerebral plastic changes as a wealth of evidence have linked SS with neurophysiological processes implicated in brain plasticity including long-term potentiation, learning, and memory consolidation.^{13,83}

Limitations and future studies

Our study evaluated young and relatively healthy older subjects who could also belong to the middle-aged range. Elderly individuals (>70 yo) could show a different pattern of association between WM diffusion and SS variables and further studies evaluating elderly individuals are clearly needed. In addition, specific WM tracts should be assessed with a streamline-based or bundle-specific approach to quantify precise streamlines between subcortical nuclei such as the thalamus and the frontal cortex. This type of advanced methods usually relies on different models of diffusion MRI such as the fiber orientation distribution function (fODF) which are known to better represent the diffusion signal in areas with abundant crossing fibers.⁸⁴ Moreover, future

research using a diffusion MRI pipeline which includes more non-weighted images (B_0) to reduce the signal-to-noise ratio should be planned to replicate our results. Finally, a larger sample of participants and further methodological developments should aim at statistically testing the moderation effect within each brain voxel in order to better understand the implication of WM fiber bundles in the prediction of SS variables.

Conclusion

WM integrity, as assessed through diffusion characteristics in the frontal area, including tracts underlying the thalamo-cortical loop, explains a significant proportion of the variability in SS amplitude and sigma power in young subjects. However, age-related changes in WM diffusion metrics do not explain SS characteristics in the older brain. Key factors explaining age-related changes in human sleep spindles characteristics still need to be uncovered.

Acknowledgments

This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR – grant number 190750) and the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS). The authors would like to thank Elizaveta Solomonova, PhD for the reviews on the manuscript and Jason Steffener, PhD, for his help in exploring whole-brain mediation analyses.

Address of correspondence: J. Carrier, Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Research Center – Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 Gouin West Blvd, Montréal, Qc, H4J 1C5, Canada. Email: julie.carrier.1@umontreal.ca.

Disclosure Statement

Financial Disclosure: none

Non-financial Disclosure: none

References

1. Latreille V, Carrier J, Gaudet-Fex B, et al. Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain*. 2016; 139 (4): 1189-1199.
2. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron*. 2017; 94 (1): 19-36.
3. Mander BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci*. 2016; 39 (8): 552-566.
4. Dube J, Lafortune M, Bedetti C, et al. Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood. *J Neurosci*. 2015; 35 (20): 7795-7807.
5. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35 (5): 1154-1165.
6. De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*. 2003; 7 (5): 423-440.
7. Dang-Vu TT, McKinney SM, Buxton OM, Solet JM, Ellenbogen JM. Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Curr Biol*. 2010; 20 (15): 626-627.
8. Steriade M. Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *J psychiatry Neurosci*. 1994; 19 (5): 354-358.
9. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*. 2006; 137: 1087-1106.
10. Dang-vu TT, Bonjean M, Schabus M, et al. Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;

108 (37): 15438-15443.

11. Crowley K, Trinder J, Kim Y, Carrington M, Colrain IM. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol.* 2002; 113 (10): 1615-1622.
12. Martin N, Lafortune M, Godbout J, et al. Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging.* 2013; 34 (2): 468-476.
13. Fogel S, Martin N, Lafortune M, et al. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front Neurol.* 2012; 3 (December): 1-7.
14. Fogel SM, Albouy G, Vien C, et al. fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Hum Brain Mapp.* 2014; 35 (8): 3625-3645.
15. Lafortune M, Gagnon J-F, Martin N, et al. Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res.* 2013; 23 (2): 159-167.
16. Latreille V, Carrier J, Lafortune M, et al. Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiol Aging.* 2015; 36 (2): 1083-1090.
17. Clawson BC, Durkin J, Aton SJ. Form and Function of Sleep Spindles across the Lifespan. *Neural Plast.* 2016; 2016 (1).
18. Jones EG. Thalamic neurons, synaptic organization, and functional properties. In: Jones EG, ed. *The Thalamus.* 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2007: 171-317.
19. Amzica F, Steriade M. Integration of low-frequency sleep oscillations in corticothalamic networks. *Acta Neurobiol Exp.* 2000; 60 (2): 229-245.
20. Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience.*

2000; 101 (2): 243-276.

21. Steriade M, McCarley RW. *Brain Control of Wakefulness and Sleep*. 2nd ed. New York, NY: Springer; 2005.
22. Lüthi A. Sleep Spindles: Where They Come From, What They Do. *Neurosci*. 2014; 20 (3): 243-256.
23. Bonjean M, Baker T, Lemieux M, Timofeev I, Sejnowski T, Bazhenov M. Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J Neurosci*. 2011; 31 (25): 9124-9134.
24. Timofeev I, Bazhenov M, Sejnowski TJ, Steriade M. Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thal Rel Syst*. 2001; 1: 53–69.
25. Destexhe A, Contreras D, Steriade M. Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience*. 1999; 92 (2): 427-443.
26. Beaulieu C. What makes diffusion anisotropic in the nervous system? In: Jones DK, ed. *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Application*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010: 92-109.
27. Piantoni G, Poil S-S, Linkenkaer-Hansen K, et al. Individual Differences in White Matter Diffusion Affect Sleep Oscillations. *J Neurosci*. 2013; 33 (1): 227-233.
28. Piantoni G, Halgren E, Cash SS. The Contribution of Thalamocortical Core and Matrix Pathways to Sleep Spindles. *Neural Plast*. 2016; 2016: 3024342.
29. Sullivan EV., Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30 (6): 749-761.

30. Davis SW, Dennis NA, Buchler NG, White LE, Madden DJ, Cabeza R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *Neuroimage*. 2009; 46 (2): 530-541.
31. Inano S, Takao H, Hayashi N, Abe O, Ohtomo K. Effects of Age and Gender on White Matter Integrity. *Am J Neuroradiol*. 2011; 32 (11): 2103-2109.
32. Liu H, Yang Y, Xia Y, et al. Aging of cerebral white matter. *Ageing Res Rev*. 2016; 34: 64-76.
33. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, et al. Life-span changes of the human brain white matter: Diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cereb Cortex*. 2010; 20 (September): 2055-2068.
34. Sexton CE, Walhovd K, Storsve AB, et al. Accelerated Changes in White Matter Microstructure During Ageing: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *J Neurosci*. 2014; 34 (46): 15425-15436.
35. Abe O, Yamasue H, Aoki S, et al. Aging in the CNS: Comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging*. 2008; 29: 102-116.
36. Yoon B, Shim Y-S, Lee K-S, Shon Y-M, Yang D-W. Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: A diffusion-tensor analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008; 47: 129-138.
37. Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, et al. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*. 2010; 51 (3): 943-951.
38. Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard DV, Howard JH. Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy

aging. *Hum Brain Mapp.* 2010; 31 (3): 378-390.

39. Bender AR, Völkle MC, Raz N. Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up. *Neuroimage.* 2015; 125: 74-83.
40. de Groot M, Cremers LGM, Ikram MA, et al. White Matter Degeneration with Aging: Longitudinal Diffusion MR Imaging Analysis. *Radiology.* 2016; 279 (2): 532-541.
41. Kumar R, Chavez AS, Macey PM, Woo MA, Harper RM. Brain axial and radial diffusivity changes with age and gender in healthy adults. *Brain Res.* 2013; 1512: 22-36.
42. Zhong W-J, Guo D-J, Zhao J-N, Xie W-B, Chen W-J, Wu W. Changes of axial and radial diffusivities in cerebral white matter led by normal aging. *Diagn Interv Imaging.* 2012; 93 (1): 47-52.
43. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988; 8 (1): 77-100.
44. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56 (6): 893-897.
45. Harada CN, Love MCN, Triebel K. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29 (4): 737-752.
46. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
47. Brunner D, Vasko R, Detka C, Monahan J, Reynolds III C, Kupfer D. Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res.* 1996; 5 (3): 155-164.

48. Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104 (32): 13164-13169.
49. Descoteaux M. Impact of Rician adapted Non-Local Means filtering on HARDI. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2008; 11 (2): 122-130.
50. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004; 23 (SUPPL. 1): 208-219.
51. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006; 31 (4): 1487-1505.
52. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*. 2014; 92: 381-397.
53. 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.
54. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986; 51: 1173-1182.
55. Aiken L, West S. *Multiple Regression: Testing and Interpreting Interactions*. Newbury Park, CA: Sage; 1991.
56. Budde MD, Kim JH, Liang H-F, et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn Res Med*. 2007; 57 (4): 688-695.
57. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, 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): 1714-1722.
58. Budde M, Song S. Insights into diffusion tensor imaging from animal models of white matter pathology. In: Jones DK, ed. *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Application*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010: 670-701.
 59. Song S-K, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. 2005; 26 (1): 132-140.
 60. Berman JI, Mukherjee P, Partridge SC, et al. Quantitative diffusion tensor MRI fiber tractography of sensorimotor white matter development in premature infants. *Neuroimage*. 2005; 27 (4): 862-871.
 61. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4 (June): 469-480.
 62. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996; 36 (6): 893-906.
 63. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*. 2001; 13 (6): 1174-1185.
 64. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Röther J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*. 2004; 22 (4): 1767-1774.
 65. Guillery R. Light- and electron-microscopical studies of normal and degenerating axons. In: Nauta W, ed. *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*. New York: Springer-Verlag; 1970: 77-105.

66. Peters A. The effects of normal aging on myelinated nerve fibers in monkey central nervous system. *Front Neuroanat.* 2009; 3 (July): 11.
67. Rivers LE, Young KM, Rizzi M, et al. PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice. *Nat Neurosci.* 2008; 11 (12): 1392-1401.
68. Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: A developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2004; 25 (1): 5-18.
69. Bartzokis G. Quadratic trajectories of brain myelin content: Unifying construct for neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Aging.* 2004; 25 (1): 49-62.
70. Bartzokis G, Lu PH, Tingus K, et al. Lifespan trajectory of myelin integrity and maximum motor speed. *Neurobiol Aging.* 2010; 31 (9): 1554-1562.
71. Qiu D, Tan L-H, Zhou K, Khong P-L. Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: Voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivities, and correlation with reading development. *Neuroimage.* 2008; 41 (2): 223-232.
72. Suzuki Y, Matsuzawa H, Kwee IL, Nakada T. Absolute eigenvalue diffusion tensor analysis for human brain maturation. *NMR Biomed.* 2003; 16 (5): 257-260.
73. Kumar R, Nguyen HD, Macey PM, Woo MA, Harper RM. Regional brain axial and radial diffusivity changes during development. *J Neurosci Res.* 2012; 90 (2): 346-355.
74. Zhou M, Goto N, Otsuka N, Moriyama H, Nakamura Y. Morphometric analyses of axons in the lateral corticospinal tract with ageing process. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 1997; 74 (4): 133-138.

75. Stadlbauer A, Salomonowitz E, Strunk G, Hammen T, Ganslandt O. Age-related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion-tensor imaging and quantitative fiber tracking. *Radiology*. 2008; 247 (1): 179-188.
76. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher L, Van Zijl P. *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam, NL: Elsevier B.V.; 2005.
77. Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwalner RJ. Microvascular plasticity in aging. *Ageing Res Rev*. 2003; 2 (2): 149-168.
78. Coyle J, Puttfarcken P. Oxidative Stress, Glutamate, and Neurodegenerative Disorders. *Science*. 1993; 262 (5134): 689-695.
79. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*. 2012; 22 (17): R741-R752.
80. Partridge L. The new biology of ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010; 365 (1537): 147-154.
81. Yankner B, Lu T, Loerch P. The Aging Brain. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2008; 3: 41-66.
82. 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. *Neurobiol Aging*. 2017; 49: 154-164.
83. Steriade M, Timofeev I. Neuronal Plasticity in Thalamocortical Networks during Sleep and Waking Oscillations Mircea. *Neuron*. 2003; 37: 563-576.
84. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*. 2007; 35 (4): 1459-1472.

Article 1: The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals

Pierre-Olivier Gaudreault, B.Sc.^{1,2} Nadia Gosselin, Ph.D.^{1,2} Marjolaine Lafortune, Ph.D.¹ Samuel Deslauriers-Gauthier, Ph.D.^{1,3} Nicolas Martin, Ph.D.^{1,2} Maude Bouchard, B.Sc.^{1,2} Jonathan Dubé, M.Sc.^{1,2} Jean-Marc Lina, Ph.D.¹ Julien Doyon, Ph.D.⁴ Julie Carrier, Ph.D.^{1,2,4}

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Qc, Canada
2. Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada
3. Sherbrooke connectivity imaging lab, Computer science Department, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc, Canada
4. Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Qc, Canada

Publié dans : SLEEP (2018)
doi: 10.1093/sleep/zsy113

Supplementary Material

Effects of age and sex on polysomnographic variables

Older subjects showed significantly shorter sleep duration ($F(1,57) = 23.8, p < 0.001$) and lower sleep efficiency ($F(1,57) = 21.5, p < 0.001$) compared to young subjects. Moreover, significant interactions between age and sex were found for the number of minutes in NREM stage 1 ($F(1,57) = 9.1, p < 0.01$) and NREM stage 3 ($F(1,57) = 8.4, p < 0.01$). Simple effects analysis showed that young men had significantly less NREM stage 1 time compared to older men ($F(1,57) = 17.186, p < 0.001$) whereas no difference were found in women. As for NREM stage 3, simple effects analysis showed a significant decrease in number of minutes in the older group compared to the young group, effect being observed both in men ($F(1,57) = 44.724, p < 0.001$) and women ($F(1,57) = 7.967, p < 0.01$).

Single voxelwise model comparison of regression slopes between young and older individuals

We tested whether the linear relationship between white matter (WM) diffusion metrics and frontal sleep spindle (SS) amplitude significantly differs while using a FSL “Randomise” contrast that compared both groups with a continuous covariate interaction. This model showed no significant results in any voxel for all four diffusion metrics suggesting that this type of analysis requires higher statistical power in order to capture the effects that we report in the main manuscript. However, analyses of the uncorrected maps showed voxels where the relationship between WM metrics and SS amplitude are significantly different between both groups. The localizations of these voxels are presented in Suppl. Figure 2.1. Our results showed that the regression slope between fractional anisotropy (FA) and frontal SS amplitude was larger (more positive) in the young subjects compared to the older ones ($p < 0.05$, uncorrected). This difference was observed primarily in parts of the bilateral anterior thalamic radiation, corticospinal tract, inferior fronto-occipital fasciculus, superior longitudinal fasciculus, inferior longitudinal fasciculus, temporal part of the

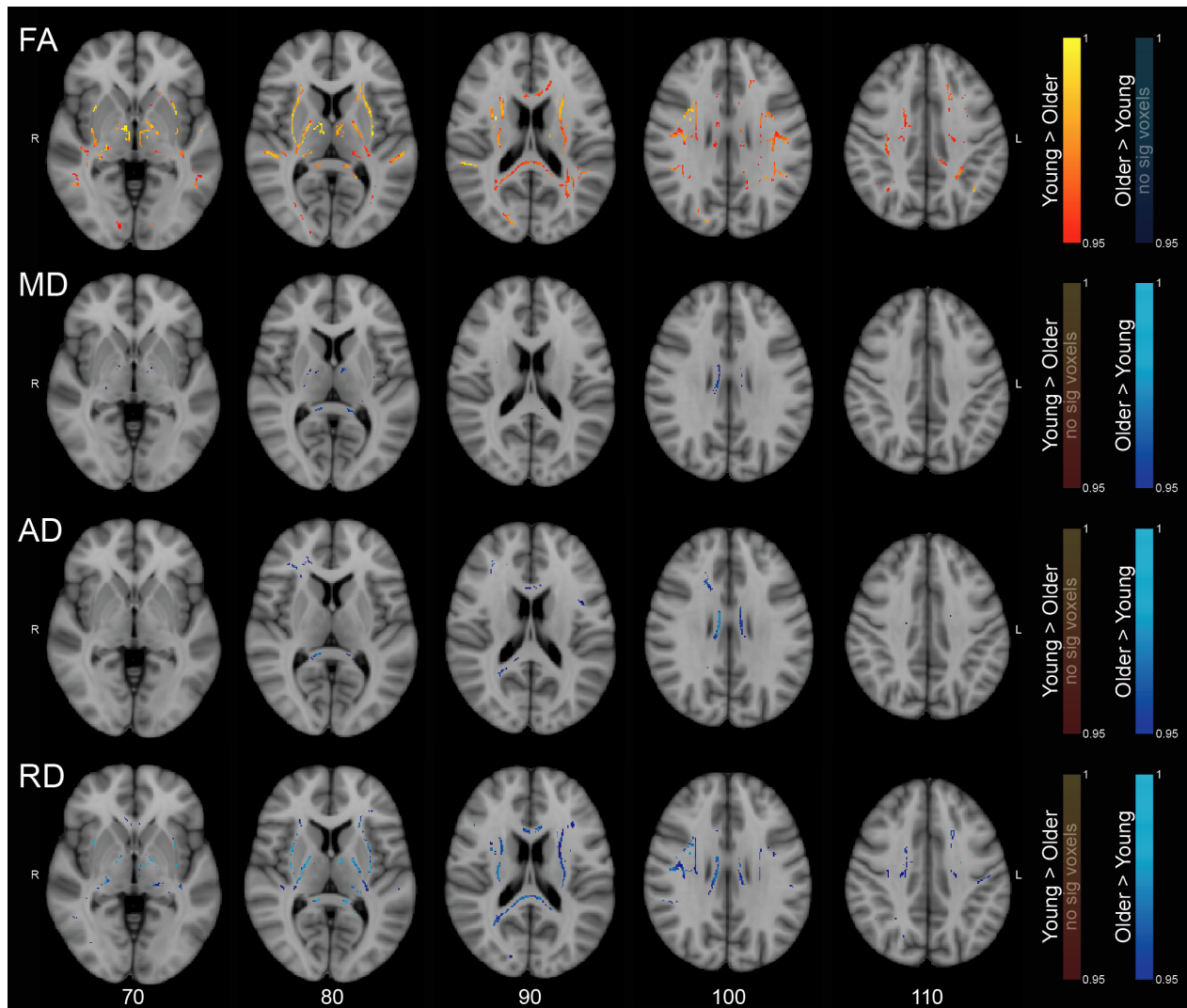
superior longitudinal fasciculus, left uncinate fasciculus, forceps major, and forceps minor. As for axial diffusivity (AD), mean diffusivity (MD), and radial diffusivity (RD), the opposite pattern emerged as older individuals showed significantly larger regression slopes (less negative relationship) between WM diffusion metrics and frontal SS amplitude as compared to younger individuals in parts of the bilateral anterior thalamic radiation, corticospinal tract, inferior fronto-occipital fasciculus, superior longitudinal fasciculus, right inferior longitudinal fasciculus, right cingulum, left uncinate fasciculus, forceps major, and forceps minor ($p < 0.05$, uncorrected).

It is important to understand that this statistical analysis specifically compares the regression slopes between the younger and the older group in order to test, in a first contrast, the presence of voxels where the slope is larger in young subjects compared to older ones, and in a second contrast, voxels where the slope is larger in the older subjects compared to younger ones. Since the analysis directly compared regression slopes between WM and SS amplitude, the trend observed in this new analysis corroborate the results presented in Figure 2.3 of our manuscript where we can clearly see that for FA, young subjects present a more positive regression slope than older ones, and that for AD, MD, and RD, the regression slopes for older individuals was less negative than for the younger individuals. Importantly, these results are found in the same regions of the brain highlighted in our manuscript bringing, further support to our moderation results.

Association between white matter characteristics and spindle density

Since a significant age X sex interaction was found for both frontal and posterior SS density, correlations were carried out independently in men and women while correcting for the effect of age. In women, FA was positively correlated with SS frontal density in bilateral corticospinal tracts and in the left superior longitudinal fasciculus ($p < 0.05$) whereas RD in bilateral corticospinal tracts was negatively correlated with SS density ($p < 0.05$). However, mediation analyses showed

not significant indirect effect of age i.e. the effect of age on FA and RD did not explain lower SS frontal density in older women; no significant correlation was found in men for SS frontal density. As for SS posterior density, significant correlations between WM diffusion metrics and SS density were found only in men. Indeed, FA was negatively correlated with SS posterior density in left anterior thalamic radiation, forceps minor, bilateral inferior fronto-occipital fasciculus, and bilateral superior longitudinal fasciculus ($p < 0.05$) whereas MD and RD were positively correlated with density in the same regions but also in the left inferior longitudinal fasciculus, right uncinate fasciculus, forceps major, and the temporal part of the superior longitudinal fasciculus ($p < 0.05$). Frontal density clustered results are presented in Suppl. Table 2.2 whereas posterior density results in Suppl. Table 2.3. However, mediation analyses showed not significant indirect effect of age i.e. the effect of age on FA, MD and RD did not explain lower SS posterior density in older men.



Suppl. Figure 2.1 – Uncorrected maps of voxels showing significant interaction between age group and white matter diffusion metrics in the prediction of frontal sleep spindle amplitude. This figure shows thresholded significant voxels ($1-p > 0.95$ uncorrected) overlaid on a standard MNI152 template. According to the convention, the right hemisphere is represented on the left side. Warm colors represent voxels where the regression slope between white matter diffusion metrics and frontal sleep spindle amplitude is higher in young subjects than in older subjects whereas cold colors represent voxels where older subjects had significantly higher regression slope compared to young subjects.

Suppl. Table 2.1 – Polysomnographic variables for young and older participants

	Young N = 30	Older N = 31	Main effect (p values)			Effect
			Age	Sex	Interaction	
Sleep latency (min)	8.2 ± 5.9	8.7 ± 7.2	n.s.	n.s.	n.s.	--
Sleep duration (min)	451.3 ± 36.0	405.6 ± 38.3	< 0.001	n.s.	n.s.	YO > OL
Sleep efficiency (%)	93.1 ± 5.6	85.8 ± 6.6	< 0.001	n.s.	n.s.	YO > OL
Stage NREM (%)	79.4 ± 5.0	80.9 ± 5.0	n.s.	n.s.	n.s.	--
Stage REM (%)	20.6 ± 5.0	19.1 ± 5.0	n.s.	n.s.	n.s.	--
NREM stage N1 (min)	33.8 ± 16.5	44.0 ± 18.5	N/A	N/A	< 0.01	(M) YO < OL (W) n.s.
NREM stage N2 (min)	239.1 ± 34.0	242.8 ± 36.0	n.s.	n.s.	n.s.	--
NREM stage N3 (min)	84.6 ± 25.7	40.9 ± 30.6	N/A	N/A	< 0.01	(M) YO > OL (W) YO > OL

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

Suppl. Table 2.2 – Clustered white matter correlations with frontal sleep spindle density in women

	Correlation	Voxels	1-p Max	Max Coordinates (mm)			Locations (>2% probability)
				X	Y	Z	
<u>FA</u>							
Cluster 1	Positive	1478	0.985	-24	-20	37	Left corticospinal tract (19.4%), Left SLF (3.1%)
Cluster 2	Positive	1386	0.973	24	-18	34	Right corticospinal tract (19.5%)
<u>RD</u>							
Cluster 1	Negative	761	0.957	-24	-20	36	Left corticospinal tract (23.9%)
Cluster 2	Negative	343	0.954	24	-18	34	Right corticospinal tract (26.9%)

Notes: 1-p values were considered significant at $1-p > 0.95$. FA, fractional anisotropy; RD, radial diffusivity; SLF, superior longitudinal fasciculus.

Suppl. Table 2.3 – *Clustered white matter correlations with posterior sleep spindle density in men*

	Correlation	Voxels	1-p Max	Max Coordinates (mm)			Locations (>2% probability)
				X	Y	Z	
<u>FA</u>							
Cluster 1	Negative	23201	0.988	-25	15	-10	Left ATR (2.1%), Forceps minor (3.8%), Left IFOF (2.8%), Right IFOF (3.0%), Left SLF (3.1%), Right SLF (2.2%)
<u>MD</u>							
Cluster 1	Positive	15785	0.974	-15	18	-25	Forceps minor (5.2%), Left IFOF (3.5%), Left ILF (2.4%), Left SLF (3.7%), Right SLF (2.7%)
Cluster 2	Positive	1081	0.954	31	9	-10	Right IFOF (21.6%), Right UF (7.0%)
Cluster 3	Positive	699	0.951	-44	-16	27	Left SLF (23.8%), Left temporal part of SLF (10.6%)
<u>RD</u>							
Cluster 1	Positive	26021	0.984	-25	16	-10	Forceps minor (3.5%), Left IFOF (2.8%), Right IFOF (2.2%), Left SLF (3.4%), Right SLF (2.5%)
Cluster 2	Positive	136	0.951	15	-42	10	Forceps major (40.3%)

Notes: 1-p values were considered significant at $1-p > 0.95$. ATR, anterior thalamic radiation; FA, fractional anisotropy; IFOF, inferior fronto-occipital fasciculus; MD, mean diffusivity; RD, radial diffusivity; SLF, superior longitudinal fasciculus; UF, uncinate fasciculus.

Chapitre III – Article 2

Article 2: Thalamo-cortical white matter fiber lengths explain sex difference in sleep spindles frequency

Pierre-Olivier Gaudreault, B.Sc.^{1,2} Jean-Marc Lina, Ph.D.¹ Maxime Descoteaux, Ph.D.³ Nadia Gosselin, Ph.D.^{1,2} Julien Doyon, Ph.D.^{4,5} Samuel Deslauriers-Gauthier, Ph.D.^{3,6} Julie Carrier, Ph.D.^{1,2,4}

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, CIUSSS du Nord-de-l'île-de-Montréal -Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Qc, Canada
2. Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Qc, Canada
3. Sherbrooke connectivity imaging lab, Computer science Department, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc, Canada
4. Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Qc, Canada
5. McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada.
6. Inria Sophia Antipolis Méditerranée Research Centre, Université Côte d'Azur, France

À soumettre Mars 2019

Abstract

Sleep spindles (SS) are crucial to brain functions like memory and learning. SS characteristics result from the propagation of nerve impulses along white matter (WM) projections underlying the thalamo-cortical loop. SS amplitude and density were associated to WM diffusion measures but physiological mechanisms explaining individual and sexual variations in SS frequency are unknown. Here, the propagation model of SS was tested through the relationship between the thalamo-cortical loop anatomy and a specific characteristic of this functional network, SS frequency. Thirty young participants underwent a polysomnographic recording and a 3T diffusion MRI acquisition. The length of WM fiber bundles between the thalamus and the frontal cortex was derived from probabilistic tractography. Longer WM fiber bundles predicted slower SS frequency. Moreover, their lengths completely mediated the sex-related differences in SS frequency. This is the first study that provides a neuroanatomical marker of individual and sex differences in SS frequency

Introduction

Sleep spindles (SS) are an oscillatory hallmark of non-rapid-eye-movement (NREM) sleep. SS are short bursts (≈ 0.7 s) of fusiform oscillatory brain activity between 12 and 16 Hz¹ observed predominantly in the centro-parietal regions of the scalp¹. SS show substantial individual variability but are relatively constant from one night to another for one individual. Hence, SS has been described as a stringent EEG signature that is unique to each individual^{2,3}. SS also constitute one of the most robust sex differences in the sleeping EEG (See⁴ for review). Compared to men, women show higher NREM sleep EEG spectral power in the SS-related sigma frequency band (12-16 Hz), higher SS density, greater SS amplitude and faster SS frequency⁵⁻¹⁰. The origin of these sex differences is currently unknown. Sex steroids have been postulated as possible mechanisms since SS vary across the menstrual cycle and during pregnancy in women⁴.

Neuronal activity during SS has been implicated in the modulation of neural responses to stimuli, decreasing the permeability of the brain to external stimulation according to the stimulus salience in order to ensure sleep maintenance and protection^{1,11-14}. Importantly, SS density (number of spindles per min of NREM sleep), amplitude, and oscillatory frequency are also linked to cerebral plasticity, cognitive integrity and long-term brain functionality including declarative and procedural sleep-dependent memory consolidation (see^{15,16} for reviews)^{9,17,26-29,18-25}. Finally, SS are also associated to individual differences in global cognitive abilities including fluid intelligence measures and the intelligence quotient (IQ)^{9,18,30-33}.

SS are generated via a complex activation of the thalamo-cortical loop (see³⁴ for a review). Activation of the GABAergic neurons of the thalamic reticular nucleus (TRN) causes highly synchronised and rhythmic bursts of inhibitory firing in thalamo-cortical neurons mainly in dorsal thalamic nuclei³⁵. Post-inhibitory rebound activity in thalamo-cortical neurons generates

glutamatergic excitatory potentials in both the cortex and the TRN, preparing them for the next firing burst^{1,36,37}. Although thalamic nuclei are central to SS generation, the entire thalamo-cortico-thalamic loop is necessary for synchronization and termination of SS³⁸. Indeed, as successive volleys of excitatory thalamo-cortical input increase cortical activity, they also increase cortico-thalamic feedback to the TRN and dorsal thalamic nuclei. This excitatory feedback synchronizes successive cycles of activity between TRN and thalamo-cortical neurons³⁹, but also increases the firing rate in dorsal thalamic nuclei which desynchronizes the firing of cortico-thalamic projections. Ultimately, this disruption of intrathalamic oscillations causes SS waning⁴⁰⁻⁴².

This complex dialog between the thalamus and the cortex partly relies on axonal projections. Diffusion magnetic resonance imaging (dMRI), a technique assessing the diffusion of water molecules of the brain, is considered a sensitive measure of the underlying white matter (WM) microstructure through information on the coherence of the diffusivity along WM fiber orientations⁴³. Two studies used dMRI and a whole-brain voxel-based approach to assess the link between individual SS variables and WM diffusion metrics. These metrics were found to significantly predict SS density, amplitude, and power, as well as sigma spectral power^{44,45}. It was hypothesized that frontal WM integrity underlying the thalamo-cortical loop is a good predictor of SS density and amplitude in healthy young individuals by enhancing neuronal synchrony of the underlying neurons and ultimately impacting the EEG⁴⁵. However, no association were reported between SS mean frequency and WM microstructure.

SS characteristics measured on the scalp result from the closed-loop propagation of neural impulses between the thalamus and the cerebral cortex, representing the back-and-forth communication along WM projections. This model of propagation thus considers SS as a traveling wave with a specific velocity (v), an oscillating frequency (f), and a wavelength (λ) that corresponds

to the spatial periodicity of the instantaneous nerve impulse profile along the thalamo-cortical projections. The largest and fundamental wavelength corresponds to the total length of the WM fibers involved in the thalamo-cortical loop. Consequently, for a given propagation speed v of neural impulses, the frequency f of a SS measured locally on the cortex must be related to the wavelength λ through the relation $f \cdot \lambda = v$ and thus should be related to the inverse of the distance separating the thalamus from the cerebral cortex. Physiologically, the action potentials generated by the glutamatergic post-inhibitory rebound activity of the thalamo-cortical neurons should reach cortico-thalamic neurons more quickly in shorter WM projections. By rapidly reaching cortico-thalamic neurons, the excitatory post-synaptic potentials would increase the probability of depolarizing cortico-thalamic neurons that ultimately send their inputs back to the thalamus in order to keep intrathalamic synchrony and prepare the system for the next volley of burst firing^{34,39}. The time needed for the reciprocal neuronal firings between thalamo-cortical and cortico-thalamic neurons along shorter WM projections should increase the number of complete cycles in the thalamo-cortical loop, and in turn increase the SS frequency.

Here, by measuring the specific length of the axonal projections between the thalamus and regions of the frontal cortex in healthy adults, we aimed at testing this propagation model through the relationship between the anatomy of the thalamo-cortical loop and a specific characteristic of this functional network, the SS frequency. We hypothesized that slower SS in the frontal cortex will be associated to longer streamlines between the thalamic nuclei and the same cortical area. We proposed the use of a streamline-based and bundle-specific approach in order to quantify streamlines between the thalamus and the frontal cortex. Probabilistic tractography was performed by taking anatomical constraints into account, leading to more robust WM bundle identification. We further tested whether sex differences in SS frequency could be explained by the length of WM

bundles. We also hypothesized that faster SS mean frequency in women would be explained by sex differences in WM fiber lengths when correcting for the intracranial volume (ICV).

Results

Thirty young participants aged between 20 and 30-year-old (mean: 22.9 ± 2.8 yo; 14 women) underwent a full night of polysomnographic recording after a screening night used to rule out significant sleep disorders. SS were automatically detected on artefact-free NREM epochs using a previously published detection algorithm^{10,45-49}. A session of dMRI was also recorded for each participant using a 3T Siemens Trio MRI scanner (one reference image at $b = 0$ s/mm² and 64 diffusion weighted images at $b = 700$ s/mm²; 256 X 256 X 150 mm FOV and 2 mm isometric voxel size). From diffusion weighted images, the fiber orientation distribution functions were computed using constrained spherical deconvolution⁵⁰ and probabilistic tractography was initiated from the thalamus (the start region) to the target cortical regions of interest (ROIs) selected in concordance with specific literature^{44,45}. These regions included the anterior (SFa), middle (SFm), and posterior (SFp) part of the superior frontal gyrus, the caudal anterior cingulate (CAC) cortex, and the rostral middle frontal (RMF) gyrus. The length of a fiber bundles was characterized as the median length in millimeters of all measured streamlines which were considered for analysis when they began in the start region, ended in the target region, and remained inside the WM throughout their length (See Figure 3.1 for ROIs representation). ANOVAs with one independent factor and one repeated measure (two sex groups: women and men; four derivations: F3, F4, C3, and C4 or two sex groups: women and men; five ROIs: CAC, RMF, SFa, SFm, and SFp) were first carried for SS frequency and amplitude as well as for the length of WM fiber bundles. Subsequent analyses aimed at assessing the relationship between the inverse of the median length of the WM fiber bundles

between the thalamus and the frontal cortex and SS frequency using hierarchical linear regressions while controlling for sex and intracranial volume. The same analyses were carried out on SS amplitude to estimate whether results were specific to SS frequency. Finally, using a mediation model (See Figure 3.2), we investigated the indirect effect of sex on SS frequency through its effect on the intracranial volume and the length of the WM fiber bundles underlying the thalamo-cortical loop.

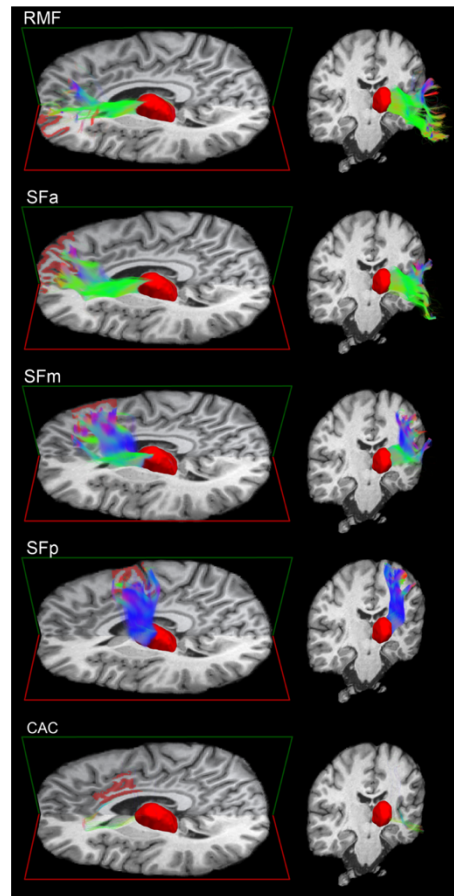


Figure 3.1 – Representation of the white matter fiber bundles connecting the thalamus to different regions of interest in the frontal cortex. This figure shows the WM fiber bundles connecting the thalamus to our ROIs derived from our tractography analysis in one hemisphere for one particular subject overlaid on a standard brain template. The thalamus and the cortical ROIs are colored in red. The tracts are color-encoded according to the fiber orientation map. Fibers predominantly oriented in the left-right axis are in red, in the anterior-posterior axis in green, and in the superior-inferior axis in blue. RMF: Rostral middle frontal gyrus, SFa: Anterior superior frontal, SFm: Middle superior frontal, SFp: Posterior superior frontal, CAC: Caudal anterior cingulate.

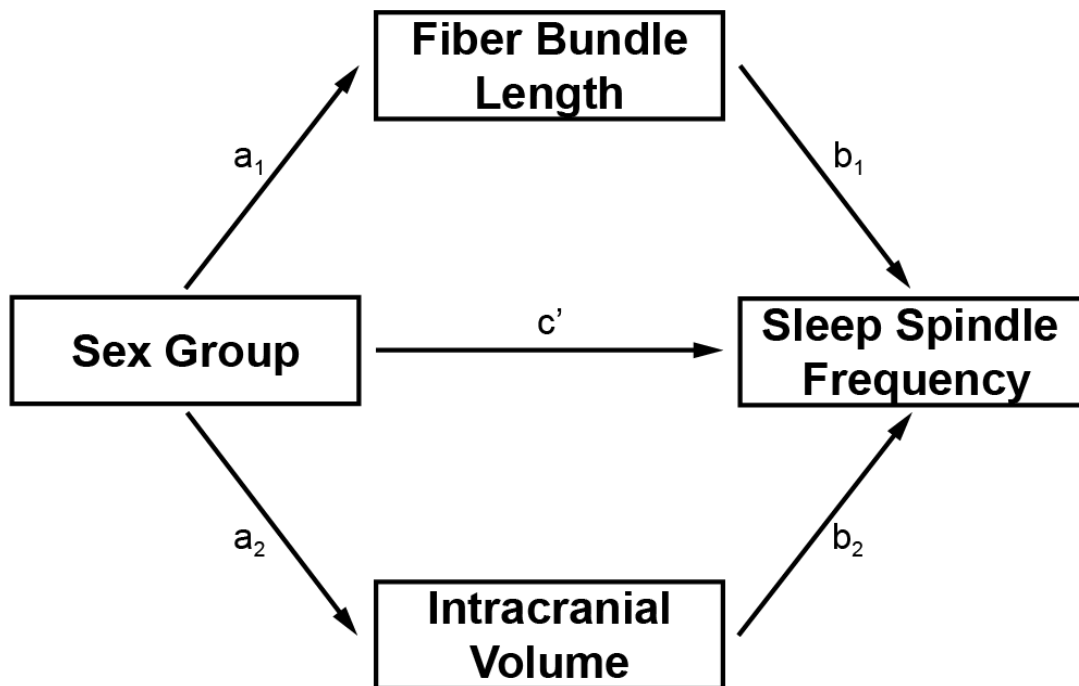


Figure 3.2 – Mediation model used to investigate the indirect effect of sex on sleep spindle frequency through brain measures. This figure shows the parallel mediation model used to investigate the indirect effect of sex on SS frequency through the fiber bundle length and the ICV. The ICV was added in the model as a control for brain size. This particular model allows the computation of two specific indirect effects, namely an indirect effect of sex on SS frequency via the length of the WM fiber bundles only ($a_1 \cdot b_1$) and via the ICV only ($a_2 \cdot b_2$).

Sex differences on sleep spindle variables and length of white matter fiber bundles

Sex and derivation effects on SS frequency and amplitude are presented in Table 3.1. Women showed faster SS frequency compared to men (Sex effect: $F(1,112) = 69.8, p < 0.001$). SS frequency was significantly higher in central derivations compared to frontal electrodes (Derivation effect: $F(3,112) = 23.8, p < 0.001$). As for SS amplitude, only a sex effect was found where women showed higher amplitude than men ($F(1,111) = 20.3, p < 0.001$). No significant interaction between sex and derivation was found for SS frequency or amplitude. Significant sex effects were found for

the median length of WM fiber bundles where men showed significantly longer WM streamlines compared to women (Left hemisphere: $F(1,128) = 8.2, p < 0.01$; Right hemisphere: $F(1,130) = 17.0, p < 0.001$; see Table 3.2). Significant ROIs effects were also found (Left hemisphere: $F(4,128) = 11.5, p < 0.001$; Right hemisphere: $F(4,130) = 15.7, p < 0.001$). Globally, CAC had the longest whereas SFp had the shortest bundles. No significant interaction between sex and target ROIs was found for WM median fiber bundle length.

Table 3.1 – Sex and derivation effects for sleep spindle frequency and amplitude in women and men

	Women N = 14	Men N = 16	Main effects (p values)			Effects
			Sex	Derivation	Interaction	
<i>Spindle frequency (Hz)</i>			< 0.001	< 0.001	n.s.	W > M**
F3	12.9 ± 0.4	12.4 ± 0.2				F3 < C3**
F4	12.8 ± 0.3	12.4 ± 0.2				F3 < C4**
C3	13.2 ± 0.3	12.9 ± 0.4				F4 < C3**
C4	13.3 ± 0.2	12.8 ± 0.3				F4 < C4**
<i>Spindle amplitude (μV)</i>			< 0.001	n.s.	n.s.	M < W**
F3	46.2 ± 13.1	35.1 ± 7.9				
F4	48.4 ± 16.6	35.1 ± 8.0				
C3	38.1 ± 8.9	34.3 ± 8.8				
C4	39.6 ± 10.8	32.7 ± 8.5				

Notes: Data expressed as mean ± SD. P values were considered significant at $p < 0.05$. n.s., non-significant. One outlying value was removed from the C3 spindle amplitude analysis. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$

Table 3.2 – Median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex in women and men.

	Women N = 14	Men N = 16	Main effects (p values)			Effects
			Sex	ROIs	Interaction	
<i>Left hemisphere ROIs</i>						
			< 0.01	< 0.001	n.s.	W < M**
CAC	95.2 ± 41.1	106.5 ± 38.0				CAC > RMF**
RMF	80.6 ± 6.0	86.5 ± 3.8				CAC > SFa*
SFa	83.3 ± 4.8	92.4 ± 4.7				CAC > SFm**
SFm	73.5 ± 3.9	81.7 ± 3.6				CAC > SFp**
SFp	69.2 ± 2.9	75.0 ± 3.7				SFa > SFp**
<i>Right hemisphere ROIs</i>						
			< 0.001	< 0.001	n.s.	W < M**
CAC	83.9 ± 21.2	95.3 ± 24.8				CAC > SFm**
RMF	82.0 ± 4.2	86.7 ± 5.1				CAC > SFp**
SFa	84.1 ± 4.5	92.1 ± 4.5				RMF > SFp**
SFm	73.4 ± 3.7	81.4 ± 4.9				SFa > SFm**
SFp	68.2 ± 3.0	73.4 ± 3.7				SFa > SFp**

Notes: Data expressed as mean ± SD. The median length is expressed in millimeters (mm). P values were considered significant at $p < 0.05$. CAC, caudal anterior cingulate, n.s., non-significant, ROIs, regions of interests, RMF, rostral middle frontal, SFa, superior frontal anterior, SFm, superior frontal middle, SFp, superior frontal posterior. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$

The inverse of the length of white matter fiber bundles predicts sleep spindle frequency

Significant associations between the inverse of the median length of the WM fiber bundles and SS frequency were found when adding sex and ICV as consecutive control variables in hierarchical regression models (See Tables 3.3, 3.4, and 3.5). Globally, longer WM bundles between the thalamus and the frontal lobe were associated with lower frontal SS frequency. More precisely, the inverse of the length of the WM fiber bundles between the thalamus and both the left RMF and left SFa were positively correlated with SS frequency in F4 derivations (RMF: $\beta = 0.482$, $p = 0.020$; SFa: $\beta = 0.465$, $p = 0.034$) and explained between 7.5 and 12.8% of the variance. The inverse of the median length of WM bundles connecting the thalamus to the left and right SFa regions was negatively correlated with C3 SS frequency (Left SFa: $\beta = 0.638$, $p = 0.014$; Right SFa: $\beta = 0.496$,

p = 0.030) whereas the projections to the left SFa, and the right SFm were positively correlated with SS frequency for the C4 electrode (Left SFa: $\beta = 0.477$, $p = 0.039$; Right SFm: $\beta = 0.542$, $p = 0.032$) explaining between 7.1 and 14.1% of the variance. No significant associations were found between the inverse of the median length of the WM fiber bundles and SS amplitude.

Table 3.3 – Hierarchical regression analyses with the inverse of the median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex as predictor of sleep spindle frequency on the F4 electrode.

Predictors	F4 sleep spindle frequency		
	β	R ²	R ² change
<i>Step 1</i>		34.5%**	
Sex	0.587**		
<i>Step 2</i>		44.2%**	9.7%
ICV	-0.444		
<i>Step 3</i>		57.0%**	12.8%*
Left RMF	0.482*		
Predictors	β	R ²	R ² change
<i>Step 1</i>		41.9%**	
Sex	0.648**		
<i>Step 2</i>		53.9%**	11.9%*
ICV	-0.526*		
<i>Step 3</i>		61.3%**	7.5%*
Left SFa	0.465*		

Notes: This hierarchical regression model was carried out using the inverse of the median length in millimeters (i.e. 1/length). ICV, Intracranial volume; RMF, rostral middle frontal; SFa, anterior part of the superior frontal gyrus. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 3.4 – Hierarchical regression analyses with the inverse of the median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex as predictor of sleep spindle frequency on the C3 electrode.

Predictors	C3 sleep spindle frequency		
	β	R ²	R ² change
<i>Step 1</i>		28.7%**	
Sex	0.536**		
<i>Step 2</i>		32.8%**	4.1%
ICV	-0.308		
<i>Step 3</i>		46.9%**	14.1%*
Left SFa	0.638*		
Predictors	β	R ²	R ² change
<i>Step 1</i>		28.7%**	
Sex	0.536**		
<i>Step 2</i>		32.8%**	4.1%
ICV	-0.308		
<i>Step 3</i>		44.2%**	11.4%*
Right SFa	0.496*		

Notes: This hierarchical regression model was carried out using the inverse of the median length in millimeters (i.e. 1/length). ICV, Intracranial volume; SFa, anterior part of the superior frontal gyrus.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 3.5 – Hierarchical regression analyses with the inverse of the median length of white matter fiber bundles from the thalamus to the frontal cortex as predictor of sleep spindle frequency on the C4 electrode.

Predictors	C4 sleep spindle frequency		
	β	R ²	R ² change
<i>Step 1</i>		45.7%**	
Sex	0.676**		
<i>Step 2</i>		48.7%**	3.0%
ICV	-0.264		
<i>Step 3</i>		56.6%**	7.9%*
Left SFa	0.477*		
Predictors	β	R ²	R ² change
<i>Step 1</i>		45.7%**	
Sex	0.676**		
<i>Step 2</i>		48.7%**	3.0%
ICV	-0.264		
<i>Step 3</i>		57.1%**	8.5%*
Right SFm	0.542*		

Notes: This hierarchical regression model was carried out using the inverse of the median length in millimeters (i.e. 1/length). ICV, Intracranial volume; SFa, anterior part of the superior frontal gyrus; SFm, middle part of the superior frontal gyrus. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Mediation effect of the inverse of the length of the thalamo-cortical white matter fiber bundles on sex-related differences in sleep spindle frequency

In order to evaluate whether the inverse of the length of WM fiber bundles could explain the sex-related differences in SS frequency, we performed mediation analyses. The results are presented in Table 3.6. The mediation analyses showed a significant indirect effect of sex on F4 SS frequency through the mediating effect of the inverse of the length of WM fiber bundles from the thalamus to the left RMF ($a_1 \cdot b_1 = 0.142$, 95% CI = 0.014 – 0.332), and to the left SFa ($a_1 \cdot b_1 = 0.195$, 95% CI = 0.038 – 0.404). Thus, shorter length of the WM projections significantly predicted faster SS

frequency on the F4 derivation in women as compared to men. We observed a similar indirect effect of sex on C3 SS frequency via the inverse of the length of the projections connecting the thalamus to the left ($a_1 \cdot b_1 = 0.330$, 95% CI = 0.066 – 0.677) and right SFa ($a_1 \cdot b_1 = 0.233$, 95% CI = 0.054 – 0.548) as well as on C4 SS frequency via the fiber bundles targeting the right SFm ($a_1 \cdot b_1 = 0.269$, 95% CI = 0.055 – 0.566). Moreover, all direct effects were non-significant in these mediation analyses, suggesting that the inverse of the length of WM fiber bundles completely mediated the effect of sex on SS frequency. Taken together, these results suggest that sex-related differences observed in SS frequency on frontal and central derivations are explained by the inverse of the length of WM fiber bundles connecting the thalamus to the left RMF, bilateral SFa, and right SFm. No significant indirect effect was found with the ICV indicating that the sex-related difference in SS frequency was not explained though its effect on ICV.

Table 3.6 – Mediation analyses for the relationships of sex on sleep spindle frequency via the inverse of the median length of the white matter fiber bundles connecting the thalamus to the frontal cortex and the intracranial volume

Tracts	Laterality	Derivation	c	a ₁	b ₁	a ₂	b ₂	c'	Indirect effects (95% CI)	
									WM (a ₁ ·b ₁)	ICV (a ₂ ·b ₂)
RMF	L	F4	0.322**	0.0009**	158.206*	-0.234***	-0.283	0.114	0.142 (0.014–0.332)*	0.066 (-0.132–0.215)
SFa	L	F4	0.385***	0.0012***	163.094*	-0.252***	-0.435	0.081	0.195 (0.038–0.404)*	0.110 (-0.085–0.297)
SFa	L	C3	0.393**	0.0012***	276.108*	-0.252***	-0.169	0.106	0.330 (0.066–0.677)*	-0.043 (-0.360–0.219)
SFa	R	C3	0.393**	0.0010***	221.696*	-0.252***	-0.082	0.140	0.233 (0.054–0.548)*	0.021 (-0.404–0.219)
SFa	L	C4	0.482***	0.0012***	200.520*	-0.252***	0.051	0.255	0.239 (-0.006–0.567)	-0.013 (-0.273–0.228)
SFm	R	C4	0.482***	0.0013***	202.659*	-0.252***	0.275	0.282	0.269 (0.055–0.566)*	-0.070 (-0.370–0.212)

Notes: c = total effect of sex on sleep spindle (SS) frequency; a₁ = effect of sex on median length of white matter tracts (WM, mediator 1); b₁ = association between WM tracts and SS frequency; a₂ = effect of sex on intracranial volume (ICV, mediator 2); b₂ = association between ICV and SS frequency; c' = direct effect of sex on SS frequency; RMF, Rostral middle frontal cortex; SFa, Anterior part of the superior frontal cortex; SFm, Middle part of the superior frontal cortex. For white matter tracts, the inverse of the median length in millimeters (i.e. 1/length) was used in the mediation analyses. CI = 95% bootstrap confidence interval for indirect effect (5,000 stratified resamples). *p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001

Discussion

The individual EEG fingerprint and sex EEG differences on SS characteristics are still poorly understood. The goal of our study was to test the propagation model of SS as a travelling wave through by assessing the relationship between SS frequency and the inverse of the length of the WM fiber bundles underlying the thalamo-cortical loop. We used a precise streamline-based and bundle-specific approach to quantitatively measure the length of the WM fiber bundles between the thalamus and specific ROIs in the frontal region of the brain. Our main results showed that longer WM fiber bundles between the thalamus and the frontal lobe, more precisely the left RMF, the bilateral SFa, and the right SFm were associated to lower SS frequencies in frontal and central parasagittal derivations. Moreover, our mediation analyses showed that the sex-related difference observed in SS frequency was completely explained by the length of the WM projections from the thalamus to the frontal cortex. To our knowledge, this is the first study that provides a neuroanatomical marker of individual and sex differences in SS frequency.

Thalamo-cortical projections length predicted sleep spindle frequency

Anatomically, the distance separating the thalamus from the cerebral cortex is thought to be analog to the path taken by the nerve impulses back and forth along the thalamo-cortical loop. Assuming that SS are network-related events, all nuclei implicated in the thalamo-cortical loop have to be finely tuned for their waxing and waning properties. The GABAergic neurons of the TRN generate inhibitory activity bursts that cause a hyperpolarization of the thalamo-cortical cells. Multiple processes are then initiated, including the activation of I_h (hyperpolarization-activated cation currents) which causes a rapid depolarization of the membrane, leading to bursts of excitatory action potentials in thalamo-cortical neurons⁵¹. The action potentials that reach the

cortex via these projections increase the probability of depolarizing the cortico-thalamic neurons which, in turn, project back to the thalamus keeping the spindling oscillations. However, cortico-thalamic projections also cause a gradual depolarization of thalamo-cortical neurons' membrane which, over time, prevents the activation of I_h currents and leads to a disruption of the rhythmic activity in the loop causing the SS waning and the inter-SS refractory period^{52,53}. Therefore, at a constant nerve impulse speed and modeling the SS as generated through a travelling wave along the WM fibers, shorter thalamo-cortical and cortico-thalamic projections should allow a faster back and forth in the network before the desynchronization of the system. This increase of cycles is ultimately represented by an increase of SS frequency recorded on the scalp. Conversely, longer WM fibers between the thalamus and the cortex would take longer to complete the reciprocal action potentials in the loop, which would limit the number of cycles in the time needed for the whole system to fade and terminate the SS. Our study therefore brings evidence that SS frequency recorded on the scalp results from the propagation of nerve impulses between the thalamus and the cerebral cortex.

Our findings point to a neurophysiological mechanism that could explain the topographical differences in SS frequency over the scalp. Our data, showing a slower mean frequency in frontal than central derivations, corroborate the accepted notion that SS frequency increases from anterior to posterior cerebral derivations^{3,10,54-56}. It is then possible that SS in more posterior derivations are faster because connections between the thalamus and more posterior brain areas are shorter. Further studies should investigate how projections from thalamus to other cortical ROIs may explain higher posterior SS frequency. Indeed, an analysis of the whole-brain tractogram could bring more insight on the topographical modulation of SS frequency as well as on the exact implication of both ipsilateral and contralateral WM fiber bundles. Such studies should include methods such as high-density EEG while taking into consideration co-occurrence of SS-related activity on multiple

electrodes or even source localization of SS, in addition to precise WM tractography in order to target specific and valid thalamo-cortical projections^{57,58}.

Genetic factors may also explain the association between length of WM fiber bundles and SS frequency. Sleep characteristics, and more precisely SS, are one of the most predominant heritable traits in humans as both EEG spectral activity and SS show important inter-individual variability but low within-individual variability from one night to another^{2,3,59-63}. Studies investigating monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins indicate a strong between-twin concordance in EEG spectral power in alpha and sigma frequency bands and SS characteristics⁶⁴⁻⁶⁷. A recent population-based study also demonstrated a strong genetic influence on spectral power and SS characteristics including density, amplitude, duration, and frequency among siblings⁶⁷. In the same vein, the brain WM is also a heritable trait as investigated in a large number of studies^{68,69}. MZ and DZ twin studies indicate a strong genetic effect on MRI total and regional WM volume⁷⁰⁻⁷². In addition, studies also reported a moderate to high heritability in specific metrics of WM bundles using DTI and other dMRI techniques⁷³⁻⁷⁸. More precise and representative diffusion MRI methods such as the technique presented in our study also showed that intra- as well as interhemispheric WM tracts located in and connecting to the frontal lobe were highly heritable^{79,80}. The high heritability of both sleep EEG and WM MRI traits therefore suggests the presence of a genetically-predetermined structural fingerprint that could explain that WM projections predicted SS frequency. Interestingly, one previous study demonstrated that EEG characteristics during wakefulness and brain structure, such as gray and white matter volumes, share genetic sources of determination⁸¹. Our results expand this genetic correspondence to sleep EEG.

Our results being specific to SS frequency demonstrate that the length of the pathway used by thalamo-cortical and cortico-thalamic projections is associated with the timing of the communication in the loop, more specifically the time needed for a nerve impulse to reach its

target. However, it was recently showed that WM microstructure underlying the thalamo-cortical loop as measured with DTI by less diffusivity across neuronal membranes would rather reflect the amount of nerve impulses synchrony which, in turn, would increase SS amplitude⁴⁵. These results suggest that SS characteristics not only rely on quantitative measures of the WM projections but also on their microstructure. Moreover, even if the SS propagation model highlighted in our study relies on a constant propagation speed along the WM fiber bundles, it is important to consider the possibility that specific changes in axonal conduction velocity associated with axon diameter and myelin integrity could affect SS frequency even with healthy WM projections (**Horowitz et al. 2015BrStFunc**).

Sex differences in sleep spindle frequency mediated by the thalamo-cortical projections

The length of the WM fibers not only predicted SS frequency, but also completely mediated the sex-related differences in SS frequency. In other words, after adding the length of the WM fiber bundles to the model, the relationship between sex and SS frequency was no longer significant. To our knowledge, this study is the first to demonstrate that neuroanatomical differences explain the sex-related SS frequency variation. Very few hypotheses have been stated in order to explain sex-related differences in sleep and in SS. Sex steroids have been postulated as a possible mechanism since SS vary across the menstrual cycle and during pregnancy in women⁴. A significant impact of the premenstrual/menstrual phase in women has been associated with subjective sleep quality, but also with the EEG power density in the SS-related sigma frequency band^{82,83}. Unfortunately, the literature investigating the effect of hormonal changes remains evasive and more studies are needed in order to assess the intricate role of sex steroid levels on objective sleep measures⁸⁴. Nonetheless, our findings highlight for the first time a specific neuroanatomical difference explaining the sex-related difference in SS frequency.

Conclusion

The length of the WM fiber bundles connecting the thalamus to the frontal cortex significantly predicted the frequency of SS recorded in frontal and central parasagittal electrodes, bringing a first quantitative measure of the thalamo-cortical loop. Moreover, these specific thalamo-cortical projections also completely mediated the sex-related difference in SS frequency. In other words, these results suggest that the sexual dimorphism observed in SS frequency is completely explained by the between-sex difference in length of the thalamo-cortical projections. Further studies will be needed in order to completely understand the implication of such process in sleep-dependent cognitive functions and integrative models should be considered in order to investigate the implication of physical measures (i.e. length of the WM fiber bundles) as well as dMRI-derived WM metrics along these fibers on the modulation of all SS variables.

Acknowledgments

This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR – grant number 190750) and the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS). The authors would like to thank Dominique Petit, Ph.D. for reviewing the manuscript.

Contributions of authors

P-O.G. contributed to the design of the analyses, statistical analyses, and writing of the manuscript; J-M.L. contributed to the design of the analyses and writing of the manuscript; M.D. contributed to the design of the analyses and the review of the manuscript; N.G. contributed to design of the study and the review of the manuscript; J.D. contributed to the review of the manuscript; S.D.G. contributed to the design of the analyses, to the data processing, and the writing and the review of

the manuscript; J.C. contributed to the design of the study, the writing and the review of the manuscript.

Additional information

The authors declare no competing interests.

Materials & Methods

Participants

Thirty young participants between 20 and 30 years of age (mean: 22.9 ± 2.8 yo; 14 women) completed the research protocol. Extensive exclusion criteria were used in order to minimize factors which may impact sleep measures. The related information was collected through an in-house questionnaire and a semi-structured interview. Exclusion criteria included smoking, a body mass index (BMI) > 27 , the use of drugs or medication known to affect the sleep-wake cycle or the nervous system, any complaints about the sleep-wake cycle, a habitual sleep duration <7 h or >9 h, night shifts, or transmeridian travels within three months prior to the study, and any history of neurological or psychiatric illness. Participants with subclinical scores (>13) on the Beck Depression Inventory⁸⁵ and (>7) on the Beck Anxiety Inventory⁸⁶ were excluded. Participants also underwent a complete neuropsychological evaluation in order to rule out major cognitive deficits. Each participant underwent two nights polysomnographic (PSG) recording at the laboratory: one adaptation/screening night and one experimental night. The adaptation/screening night included EEG, leg electromyogram (EMG), thoracoabdominal plethysmograph, and oral/nasal cannula. Participants were excluded if they showed an apnea/hypopnea index >10 per hour of sleep or an index of periodic leg movements associated with microarousals >10 .

The research protocol was approved by the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal Institutional Review Board and the Unité de neuroimagerie fonctionnelle (UNF) research ethics mixed committee. Written consent was obtained from all subjects prior to the study and monetary compensation was given to each for their participation.

Polysomnographic recordings and spindle detection

All subjects underwent a night of PSG recording after the screening night. Electroencephalography, chin electromyogram, electrooculogram, and electrocardiogram signals were recorded on a Grass Model 15A54 amplifier system (Natus Neurology, Warwick, Rhode Island, USA). EEG included 20 EEG derivations (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, Oz, O1, O2, T3, T4, T5, T6) referred to linked earlobes (10-20 international system; EEG: gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz; -6 dB). Digitalization of signals were carried out at a sampling rate of 256 Hz using a commercial software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, Quebec, Canada). Sleep stages (N1, N2, N3, and REM) were visually scored by a trained sleep technician according to standard AASM criteria⁸⁷ using 30-second epochs. A trained technician also visually inspected the automatically-detected muscle artefacts using a previously published algorithm⁸⁸.

SS were automatically detected with a previously published detection algorithm^{10,45–49} on artefact-free NREM epochs in parasagittal derivations (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4 and Pz). First, EEG data were filtered with a linear phase finite impulse response filter (–3 dB at 11.1 and 14.9 Hz). Zero-phase distortion was obtained by filtering the data forward and reverse. Then, using a 0.25-second time window, the root mean square of the filtered signal was calculated and thresholded at the 95th percentile⁴⁶. A criterion of at least two consecutive root mean square time points exceeding the threshold duration (0.5 s) was used to detect a SS. Analyses were carried out

on SS detected in NREM sleep on F3, F4, C3, and C4 derivations since the associated scalp localizations corroborate the targeted WM tracts. The averaged SS frequency (in Hz) was then calculated for the entire sleep period.

MRI acquisitions

All MRI data acquisition were performed at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) of the Research center of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal using a 3T Siemens Trio MRI scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). The MRI diffusion sequence included an echo planar imaging (EPI) sequence with the following parameters: repetition time TR = 12700 ms, echo time (TE) = 100 ms, bandwidth = 1302 Hz/Px; 128 X 128 acquisition matrix, 75 slices, antero-posterior acquisition; one reference image at $b = 0$ s/mm² and 64 diffusion weighted images at $b = 700$ s/mm²; 256 X 256 X 150 mm FOV and 2 mm isometric voxel size.

Diffusion MRI processing

The diffusion weighted images were motion-corrected using FSL eddy⁸⁹ and upsampled to an isotropic voxel size of 1 mm using cubic spline interpolation. A diffusion tensor was fitted to the data of each voxel using weighted linear least squares⁹⁰ and the results used to compute the fractional anisotropy map. The fiber orientation distribution functions were computed using constrained spherical deconvolution⁵⁰ with a maximum spherical harmonics order of 8. The T1 weighted image was non-linearly registered to the $b=0$ image and fractional anisotropy map simultaneously using Advanced Normalization Tools (ANTs)⁹¹. The transformed T1 image was segmented using FreeSurfer⁹² to identify the cortical regions of the Desikan-Killiany atlas⁹³. The following cortical regions were identified as target regions of interest (ROIs) for streamlines:

superior frontal (SF), caudal anterior cingulate (CAC), and rostral middle frontal (RMF). These ROIs were targeted since the literature showed that WM projections between the thalamus and the frontal cortex were particularly associated with frontal spindling activity^{44,45}. Because of its length, the superior frontal region was divided into 3 subregions of equal length in the anterior-posterior direction. The thalamus, whose segmentation is also provided by FreeSurfer, was identified as the starting region of interest. The FreeSurfer segmentation was also used to generate the tracking domain used in anatomically constrained particle filter tractography⁹⁴. More precisely, the “include” map, which dictates the brain regions where valid streamlines can end, was defined as the target regions of interest. The “exclude” map, which dictates where streamlines cannot terminate, was defined as the complement of the “include” map, the cerebral WM of both hemispheres, the corpus callosum and the target regions of interest. Finally, probabilistic tractography was initiated in the starting region using 10 seeds per voxel, a step size of 0.2 mm, and a maximum angle of 20 degrees between steps. Briefly, the tracking strategy above identifies streamlines that begin in the start region, end in the target region, and remain in the WM throughout their length. This procedure yielded 10 streamline bundles representing WM bundles starting in the thalamus and ending in one of the regions of interest (See Figure 3.1). For each bundle, the median length was used for the analyses since this measure is less influenced by outliers.

Statistical analyses

First, ANOVAs with one independent factor and one repeated measure (two sex groups: women and men; four derivations: F3, F4, C3, and C4) were carried. The same statistical analyses were used to assess the interaction between sex and the ROIs on the length of the median WM fiber bundles in millimeters (two sex groups: women and men; five ROIs: CAC, RMF, SFa, SFm, and

SFp). These analyses were carried out independently for both hemispheres. Principal effects were further analyzed using post-hoc Tukey tests. The significance threshold was $p < 0.05$. As for all subsequent analyses, we used the inverse of the median length in millimeters (i.e. $1/\text{length}$) in our statistical models.

As mentioned in the introduction, this choice is based on our objective to assess the propagation model and the anatomo-functional relationship between SS frequency and the length of the WM projections. The frequency of SS as a traveling wave must be associated with the wavelength ($v = f \cdot \lambda$) that corresponds to twice the length (L) of the WM projections (thalamo-cortical and cortico-thalamic projections) ($v = f \cdot 2L$). Therefore, the frequency of oscillation should regress with the inverse of the length between the thalamus and the cortex ($f = \frac{v}{2L}$).

A second set of analyses was performed in order to assess whether the median length of the WM fiber bundles between the thalamus and the frontal cortex could predict SS variables when the effects of sex and intracranial volume (ICV) are controlled for. More precisely, hierarchical linear regressions were used while entering sex and ICV as controlled variables in steps 1 and 2 respectively, and the median length of the WM fiber bundles in step 3. These covariables were added to the statistical model since significant sex-related differences were observed in our sample for both SS frequency and WM fiber lengths in addition to being corroborated by the literature^{5,6,99,100,7–10,95–98}. However, even if controlling for ICV is crucial in brain analyses especially when sex is involved, it remains unclear whether statistical redundancy is present while correcting for both sex and ICV¹⁰¹. Therefore, these covariables were added consecutively to the hierarchical statistical model in order to measure the additional explained variance of the ICV. Level of significance was set at $p < 0.05$. It is also important to note that the same analyses were

performed on SS amplitude and were not significant, suggesting that the significant effects on SS frequency were specific to this variable.

Finally, a third set of analyses aimed at investigating the effect of sex on SS frequency through the sex-related differences in the length of the WM fiber bundles underlying the thalamo-cortical loop. In other terms, it aimed at investigating the mediating effect of the length of the WM fiber bundles between the thalamus and the frontal cortex on the relationship between sex and SS frequency. These mediation analyses thus tested the indirect effect of sex on the length of the WM fiber bundles in order to predict SS frequency. The analyses were carried out with the SPSS macro PROCESS (v3.1) using 5,000 stratified bootstrap resamples to determine the bias-corrected 95th percentile confidence intervals¹⁰²⁻¹⁰⁴. The mediations were based on the framework for model 4 as reported by Hayes¹⁰² for the computation of parallel mediation (See Figure 3.2). First, the sex group variable was added to the model as categorical variable. ICV and the length of the WM fiber bundles were then added to the model as separate parallel mediators even if our hierarchical regressions showed that ICV did not significantly explained more variance of SS frequency than did sex. This particular model allows the computation of two specific indirect effects, namely an indirect effect of sex on SS frequency via the length of the WM fiber bundles only ($a_1 \cdot b_1$) and via the ICV only ($a_2 \cdot b_2$). A significance threshold of $p < 0.05$ was used in the interpretation of the total (c) and direct (c') effects and a 95% bias-corrected confidence interval not including zero was used to interpret significant mediation of indirect effects^{102,104}.

References

1. De Gennaro, L. & Ferrara, M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med. Rev.* **7**, 423–440 (2003).
2. Eggert, T. *et al.* Individual stability of sleep spindle characteristics in healthy young males. *Somnologie - Schlafforsch. und Schlafmedizin* **19**, 38–45 (2015).
3. Cox, R., Schapiro, A. C., Manoach, D. S. & Stickgold, R. Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles. *Front. Hum. Neurosci.* **11**, 1–22 (2017).
4. Carrier, J. *et al.* Sex differences in age-related changes in the sleep-wake cycle. *Front. Neuroendocrinol.* **47**, 66–85 (2017).
5. Gaillard, J. M. & Blois, R. Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep* **4**, 385–391 (1981).
6. Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J. & Monk, T. H. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* **38**, 232–242 (2001).
7. Huupponen, E. *et al.* A study on gender and age differences in sleep spindles. *Neuropsychobiology* **45**, 99–105 (2002).
8. Genzel, L. *et al.* Sex and modulatory menstrual cycle effects on sleep related memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* **37**, 987–998 (2012).
9. Ujma, P. P. *et al.* Sleep spindles and intelligence: evidence for a sexual dimorphism. *J. Neurosci.* **34**, 16358–68 (2014).
10. Martin, N. *et al.* Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol. Aging* **34**, 468–476 (2013).
11. Dang-Vu, T. T., McKinney, S. M., Buxton, O. M., Solet, J. M. & Ellenbogen, J. M.

- Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Curr. Biol.* **20**, 626–627 (2010).
12. Dang-vu, T. T. *et al.* Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 15438–15443 (2011).
 13. Blume, C., del Giudice, R., Wislowska, M., Heib, D. P. J. & Schabus, M. Standing sentinel during human sleep: Continued evaluation of environmental stimuli in the absence of consciousness. *Neuroimage* **178**, 638–648 (2018).
 14. Schabus, M. *et al.* The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Front. Neurol.* **3**, (2012).
 15. Rasch, B. & Born, J. About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* **93**, 681–766 (2013).
 16. Fogel, S. M. & Smith, C. T. The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 1154–1165 (2011).
 17. Niknazar, M., Krishnan, G. P., Bazhenov, M. & Mednick, S. C. Coupling of thalamocortical sleep oscillations are important for memory consolidation in humans. *PLoS One* **10**, 1–14 (2015).
 18. Fang, Z. *et al.* Sleep spindles and intellectual ability: Epiphenomenon or directly related? *J. Cogn. Neurosci.* **29**, 167–182 (2016).
 19. Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M. & Zugaro, M. Hippocampocortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* **19**, 959–964 (2016).
 20. Fogel, S. M. *et al.* NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front. Neurol.* **3**, 1–7 (2012).

21. Laventure, S. *et al.* NREM2 and Sleep Spindles Are Instrumental to the Consolidation of Motor Sequence Memories. *PLoS Biol.* **14**, 1–27 (2016).
22. Lustenberger, C. *et al.* Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Curr. Biol.* **26**, 2127–2136 (2016).
23. Latchoumane, C. F. V., Ngo, H. V. V., Born, J. & Shin, H. S. Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron* **95**, 424–435.e6 (2017).
24. Boutin, A. *et al.* Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *Neuroimage* **169**, 419–430 (2018).
25. Fogel, S. M. *et al.* Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles. *PLoS One* **12**, 1–26 (2017).
26. Schonauer, M. Sleep Spindles: Timed for Memory Consolidation. *Curr. Biol.* **28**, R656–R658 (2018).
27. Wei, Y., Krishnan, G. P., Komarov, M. & Bazhenov, M. *Differential roles of sleep spindles and sleep slow oscillations in memory consolidation.* *PLoS Computational Biology* **14**, (2018).
28. Antony, J. W. *et al.* Sleep Spindle Refractoriness Segregates Periods of Memory Reactivation. *Curr. Biol.* **28**, 1736–1743.e4 (2018).
29. Cairney, S. A., Guttesen, A. á. V., El Marj, N. & Staresina, B. P. Memory Consolidation Is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep. *Curr. Biol.* **28**, 948–954.e4 (2018).
30. Nader, R. & Smith, C. A role for stage 2 sleep in memory processing. in *Sleep and Brain*

- Plasticity* (eds. Maquet, P. & Smith, C. .) 87–99 (Oxford University Press, 2003).
31. Bódizs, R. *et al.* Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J. Sleep Res.* **14**, 285–292 (2005).
 32. Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A. & Smith, C. T. Sleep spindles and learning potential. *Behav. Neurosci.* **121**, 1–10 (2007).
 33. Bódizs, R., Lázár, A. & Rigó, P. Correlation of visuospatial memory ability with right parietal EEG spindling during sleep. *Acta Physiol. Hung.* **95**, 297–306 (2008).
 34. Clawson, B. C., Durkin, J. & Aton, S. J. Form and Function of Sleep Spindles across the Lifespan. *Neural Plast.* **2016**, (2016).
 35. Jones, E. G. Thalamic neurons, synaptic organization, and functional properties. in *The Thalamus* 171–317 (Cambridge University Press, 2007).
 36. Amzica, F. & Steriade, M. Integration of low-frequency sleep oscillations in corticothalamic networks. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* **60**, 229–245 (2000).
 37. Steriade, M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* **101**, 243–276 (2000).
 38. Steriade, M. & McCarley, R. W. *Brain Control of Wakefulness and Sleep*. (Springer, 2005).
 39. Lüthi, A. Sleep spindles: Where they come from, what they do. *Neuroscientist* **20**, 243–256 (2013).
 40. Bonjean, M. *et al.* Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J. Neurosci.* **31**, 9124–9134 (2011).
 41. Timofeev, I., Bazhenow, M., Sejnowski, T. J. & Steriade, M. Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thal. Rel. Syst.* **1**, 53–69. (2001).
 42. Destexhe, A., Contreras, D. & Steriade, M. Cortically-induced coherence of a thalamic-

- generated oscillation. *Neuroscience* **92**, 427–443 (1999).
43. Beaulieu, C. What makes diffusion anisotropic in the nervous system? in *Diffusion MRI: theory, methods, and application* (ed. Jones, D. K.) 92–109 (Oxford University Press, 2010).
 44. Piantoni, G. *et al.* Individual Differences in White Matter Diffusion Affect Sleep Oscillations. *J. Neurosci.* **33**, 227–233 (2013).
 45. Gaudreault, P.-O. *et al.* The association between white matter and sleep spindles differs in young and older individuals. *Sleep* 1–13 (2018). doi:10.1093/sleep/zsy113
 46. Schabus, M. *et al.* Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 13164–13169 (2007).
 47. Lafortune, M. *et al.* Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J. Sleep Res.* **23**, 159–67 (2013).
 48. Latreille, V. *et al.* Sleep spindles in Parkinson’s disease may predict the development of dementia. *Neurobiol. Aging* **36**, 1083–1090 (2015).
 49. Rosinvil, T. *et al.* Age-related changes in sleep spindles characteristics during daytime recovery following a 25-hour sleep deprivation. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, 1–7 (2015).
 50. Tournier, J. D. *et al.* Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: Validation using diffusion-weighted imaging phantom data. *Neuroimage* **42**, 617–625 (2008).
 51. McCormick, D. A. & Bal, T. SLEEP AND AROUSAL: Thalamocortical Mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* **20**, 185–215 (1997).
 52. Bal, T. & McCormick, D. A. What stops synchronized thalamocortical oscillations? *Neuron* **17**, 297–308 (1996).
 53. Luthi, A. & McCormick, D. A. Periodicity of Thalamic Synchronized Oscillations: the Role

- of Ca²⁺-Mediated Upregulation of Ih. *Neuron* **20**, 553–563 (1998).
54. Doran, S. M. The dynamic topography of individual sleep spindles. *Sleep Res. Online* **5**, 133–139 (2003).
 55. Dehghani, N., Cash, S. S. & Halgren, E. Topographical frequency dynamics within EEG and MEG sleep spindles. *Clin. Neurophysiol.* **122**, 229–235 (2011).
 56. Piantoni, G., Halgren, E. & Cash, S. S. Spatiotemporal characteristics of sleep spindles depend on cortical location. *Neuroimage* **146**, 236–245 (2017).
 57. Behrens, T. E. J. *et al.* Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat. Neurosci.* **6**, 750–757 (2003).
 58. Maier-Hein, K. H. *et al.* The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat. Commun.* **8**, (2017).
 59. Tan, X., Campbell, I. G. & Feinberg, I. Internight reliability and benchmark values for computer analyses of non-rapid eye movement (NREM) and REM EEG in normal young adult and elderly subjects. *Clin. Neurophysiol.* **112**, 1540–1552 (2001).
 60. Finelli, L. A., Ackermann, P. & Borbély, A. A. Individual ‘fingerprints’ in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology* **25**, S57–S62 (2001).
 61. De Gennaro, L., Ferrara, M., Vecchio, F., Curcio, G. & Bertini, M. An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *Neuroimage* **26**, 114–122 (2005).
 62. Buckelmüller, J., Landolt, H. P., Stassen, H. H. & Achermann, P. Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience* **138**, 351–356 (2006).
 63. Tucker, A. M., Dinges, D. F. & Van Dongen, H. P. A. Trait interindividual differences in the sleep physiology of healthy young adults. *J. Sleep Res.* **16**, 170–180 (2007).
 64. Ambrosius, U. *et al.* Heritability of Sleep Electroencephalogram. *Biol. Psychiatry* **64**, 344–348 (2008).

65. De Gennaro, L. *et al.* The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: A twin study. *Ann. Neurol.* **64**, 455–460 (2008).
66. Adamczyk, M., Genzel, L., Dresler, M., Steiger, A. & Friess, E. Automatic Sleep Spindle Detection and Genetic Influence Estimation Using Continuous Wavelet Transform. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, 1–20 (2015).
67. Purcell, S. M. *et al.* Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat. Commun.* **8**, 1–16 (2017).
68. Thompson, P. M. *et al.* Genetic influences on brain structure. *Nat. Neur* **4**, 1253–1258 (2001).
69. Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V. & Carmelli, D. Genetic regulation of regional microstructure of the corpus callosum in late life. *Neuroreport* **12**, 1677–1681 (2001).
70. Baare, W. F. C. Quantitative Genetic Modeling of Variation in Human Brain Morphology. *Cereb. Cortex* **11**, 816–824 (2001).
71. Blokland, G. A. M., De Zubicaray, G. I., McMahon, K. L. & Wright, M. J. Genetic and environmental influences on neuroimaging phenotypes: A meta-analytical perspective on twin imaging studies. *Twin Res. Hum. Genet.* **15**, 351–371 (2012).
72. Voineskos, A. N. Genetic underpinnings of white matter ‘connectivity’: Heritability, risk, and heterogeneity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **161**, 50–60 (2015).
73. Chiang, M.-C. *et al.* Genetics of Brain Fiber Architecture and Intellectual Performance. *J. Neurosci.* **29**, 2212–2224 (2009).
74. Chiang, M. C. *et al.* Genetics of white matter development: A DTI study of 705 twins and their siblings aged 12 to 29. *Neuroimage* **54**, 2308–2317 (2011).
75. Daianu, M. *et al.* Left versus right hemisphere differences in brain connectivity: 4-Tesla HARDI tractography in 569 twins. *Proc. - Int. Symp. Biomed. Imaging* 526–529 (2012).

doi:10.1109/ISBI.2012.6235601

76. Jahanshad, N. *et al.* Multi-site genetic analysis of diffusion images and voxelwise heritability analysis: A pilot project of the ENIGMA-DTI working group. *Neuroimage* **81**, 455–469 (2013).
77. Bohlken, M. M. *et al.* Heritability of structural brain network topology: A DTI study of 156 twins. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 5295–5305 (2014).
78. Kochunov, P. *et al.* Heritability of fractional anisotropy in human white matter: A comparison of Human Connectome Project and ENIGMA-DTI data. *Neuroimage* **111**, 300–301 (2015).
79. Shen, K. K. *et al.* Investigating brain connectivity heritability in a twin study using diffusion imaging data. *Neuroimage* **100**, 628–641 (2014).
80. Shen, K. K. *et al.* Heritability and genetic correlation between the cerebral cortex and associated white matter connections. *Hum. Brain Mapp.* **37**, 2331–2347 (2016).
81. Smit, D. J. A., Boomsma, D. I., Schnack, H. G., Pol, H. E. H. & De Geus, E. J. C. Individual differences in EEG spectral power reflect genetic variance in gray and white matter volumes. *Twin Res. Hum. Genet.* **15**, 384–392 (2012).
82. Driver, H. S., Dijk, D. J., Werth, E., Biedermann, K. & Borbély, A. A. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 728–735 (1996).
83. Romans, S. E. *et al.* Sleep quality and the menstrual cycle. *Sleep Med.* **16**, 489–495 (2015).
84. Sharkey, K. M., Crawford, S. L., Kim, S. & Joffe, H. Objective sleep interruption and reproductive hormone dynamics in the menstrual cycle. *Sleep Med.* **15**, 688–693 (2014).
85. Beck, A. T., Steer, R. A. & Garbin, M. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* **8**, 77–100 (1988).

86. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. & Steer, R. A. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J. Consult. Clin. Psychol.* **56**, 893–897 (1988).
87. Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L. & Quan, S. F. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. (American Academy of Sleep Medicine, 2007).
88. Brunner, D. *et al.* Muscle artifacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J. Sleep Res.* **5**, 155–164 (1996).
89. Andersson, J. L. R. & Sotiropoulos, S. N. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage* **125**, 1063–1078 (2016).
90. Veraart, J., Sijbers, J., Sunaert, S., Leemans, A. & Jeurissen, B. Weighted linear least squares estimation of diffusion MRI parameters: Strengths, limitations, and pitfalls. *Neuroimage* **81**, 335–346 (2013).
91. Tustison, N. J. *et al.* Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage* **99**, 166–179 (2014).
92. Fischl, B. FreeSurfer. *Neuroimage* **62**, 774–781 (2012).
93. Desikan, R. S. *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* **31**, 968–980 (2006).
94. Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R. & Descoteaux, M. Towards quantitative connectivity analysis: Reducing tractography biases. *Neuroimage* **98**, 266–278 (2014).
95. Westerhausen, R. *et al.* The influence of handedness and gender on the microstructure of the human corpus callosum: A diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Lett.* **351**, 99–102 (2003).
96. Westerhausen, R. *et al.* Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of

- the corpus callosum and its subregions: A combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Cogn. Brain Res.* **21**, 418–426 (2004).
97. Shin, Y. W. *et al.* Sex differences in the human corpus callosum: Diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* **16**, 795–798 (2005).
98. Powell, J. L. *et al.* The effect of sex and handedness on white matter anisotropy: A diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* **207**, 227–242 (2012).
99. Menzler, K. *et al.* Men and women are different: Diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *Neuroimage* **54**, 2557–2562 (2011).
100. Takao, H., Hayashi, N. & Ohtomo, K. Sex dimorphism in the white matter: Fractional anisotropy and brain size. *J. Magn. Reson. Imaging* **39**, 917–923 (2014).
101. Rippon, G., Jordan-Young, R., Kaiser, A. & Fine, C. Recommendations for sex/gender neuroimaging research: key principles and implications for research design, analysis, and interpretation. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 1–13 (2014).
102. Hayes, A. F. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: a regression-based approach.* (The Guilford Press, 2017).
103. MacKinnon, D. P., Fairchild, A. J. & Fritz, M. S. Mediation Analysis. *Annu. Rev. Psychol.* **58**, 593–614 (2007).
104. Preacher, K. J. & Hayes, A. F. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav. Res. Methods* **40**, 879–891 (2008).

Chapitre IV – Discussion Générale

L'objectif général de la thèse était d'investiguer l'implication de la connectivité anatomique, représentée par différentes mesures de la MB du cerveau, dans la variation interindividuelle des caractéristiques des FS. Pour ce faire, nous avons étudié l'âge et le sexe, deux variables connues pour influencer la MB du cerveau et les caractéristiques des FS.

La discussion de la thèse présentera, tout d'abord, les résultats du premier article et élaborera sur l'association entre l'amplitude des FS et l'intégrité de la MB. Plus spécifiquement, il sera question de la neurobiologie des axones et de la gaine de myéline, de la synchronie au sein de la boucle TC ainsi que des facteurs pouvant affecter les FS au cours vieillissement. Ensuite, nous aborderons les résultats du deuxième article en explorant l'association entre la fréquence des FS et la longueur des faisceaux de fibres de MB. Pour ce faire, nous présenterons la neurophysiologie de la boucle TC, l'influence de la génétique sur les FS et la MB ainsi que les facteurs pouvant expliquer les différences sexuelles des FS et de la MB. Finalement, nous intégrerons les résultats des deux études dans le but d'élaborer une théorie expliquant l'implication de la boucle TC dans les caractéristiques des FS.

1. Résumé des résultats de l'étude #1

La première étude avait pour but d'analyser si l'intégrité de la MB du cerveau pouvait expliquer les diminutions de densité et d'amplitude des FS observées lors du vieillissement. Contrairement à ce qui était attendu, nos résultats ont démontré que des mesures d'intégrité de la MB étaient corrélées avec l'amplitude des FS ainsi que l'activité spectrale dans la bande de fréquences sigma, et ce, seulement chez les sujets jeunes. Plus spécifiquement, une plus grande intégrité de la MB dans les faisceaux frontaux prédisait une plus forte amplitude des FS enregistrés

dans la même région. Aucun résultat significatif n'a été observé pour la densité des FS. Bien que nous ayons émis une hypothèse de médiation, c'est-à-dire que les changements de MB expliquent les effets du vieillissement sur les FS, nos résultats suggèrent plutôt un effet de modulation du groupe d'âge, c'est-à-dire que l'intégrité de la MB est associée significativement aux FS chez les sujets jeunes, mais ne l'est pas chez les sujets âgés.

2. Amplitude des fuseaux de sommeil et intégrité de la matière blanche

2.1 Matière blanche et vieillissement : neurobiologie des axones et de la myéline

Notre première étude a privilégié une approche DTI de type TBSS, permettant de comparer des groupes sur la base de voxels afin d'analyser la MB. Cette technique a permis de représenter la diffusion des molécules d'eau dans chacun des voxels à l'aide de métriques de diffusion qui ont été associées à des phénomènes neurobiologiques spécifiques, notamment l'intégrité axonale et l'intégrité de la gaine de myéline (Budde et al., 2007; Budde & Song, 2010; Davis et al., 2009; Song et al., 2003, 2005). La préservation de l'intégrité des axones et de la gaine de myéline constitue un facteur crucial pouvant avoir un effet direct sur le processus de propagation de l'influx nerveux. Par exemple, au niveau du neurone, la grosseur de l'axone ainsi que la présence d'une gaine de myéline auront un impact sur la vitesse de propagation de l'influx nerveux en augmentant considérablement la vitesse de conduction (Hursh, 1939; Richardson, McIntyre, & Grill, 2000; Stiles & Jernigan, 2010). Tout changement structurel a donc la capacité d'affecter la propagation de l'influx nerveux.

Nos résultats ont montré des différences significatives de MB entre les sujets jeunes et les sujets âgés. Plus spécifiquement, les sujets âgés ont montré une diminution globale de FA et de AD ainsi qu'une augmentation de la MD et de la RD, comparativement à des sujets jeunes, ce qui

corroborent ce qui est rapporté dans la littérature (Abe et al., 2008; Bender et al., 2015; Bennett et al., 2010; de Groot et al., 2016; Giorgio et al., 2010; Inano et al., 2011; Sexton et al., 2014; Yoon et al., 2008). En termes de diffusion, la diminution de FA et de AD représenterait une diffusivité moins cohérente parallèlement à l'orientation des fibres nerveuses alors qu'une augmentation de la MD et de la RD représenterait une plus grande diffusivité perpendiculairement à la membrane axonale, suggérant une moins bonne intégrité de ces connexions de MB.

Au plan neurobiologique, il a été suggéré que la diminution de l'intégrité de la MB spécifiquement associée à une plus faible AD et une plus grande RD serait associée à la présence d'un processus de démyélinisation (Bennett et al., 2010; Berman et al., 2005; Le Bihan, 2003; Pierpaoli & Basser, 1996) ainsi que de dégénérescence et de perte axonale (Pierpaoli et al., 2001; Thomalla et al., 2004). Même s'il s'agit de deux processus distincts, la littérature s'entend tout de même sur la présence d'une relation étroite entre les axones et la gaine de myéline. D'une part, les résultats d'études animales sur la dégénérescence Wallérienne des fibres nerveuses ont démontré que la dégénérescence axonale peut subséquemment provoquer une détérioration de la gaine de myéline (Guillery, 1970). D'autre part, la gaine de myéline peut aussi se détériorer même si l'axone demeure intact. Outre cette détérioration, des modifications dans la composition de la gaine de myéline peuvent aussi affecter la transmission de l'influx nerveux. Malgré la démyélinisation des axones observée au cours du vieillissement, il existe tout de même un processus de remyélinisation de ceux-ci. Toutefois, les oligodendrocytes formant la myéline vont générer une gaine moins épaisse et avec une distance entre les nœuds de Ranvier plus courte, ce qui pourrait avoir comme effet de diminuer l'efficacité des connexions axonales et ainsi affecter la synchronisation des décharges à l'intérieur des réseaux neuronaux (Peters, 2009; Rivers et al., 2008).

En somme, la détérioration des axones et de la gaine de myéline peut nuire à la synchronie des décharges neuronales nécessaires au bon fonctionnement du cerveau en causant des délais de connexions entre les neurones, la dispersion des potentiels d'actions ainsi que des changements dans la période réfractaire des axones (Bartzokis, 2004a, 2004b). Les résultats de la première étude présentée dans cette thèse confirment donc la présence d'une diminution de l'intégrité de la MB chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. La topographie frontale de ces résultats corrobore également la littérature selon laquelle la détérioration de la gaine de myéline est plus prononcée dans les régions frontales, qui ont été myélinisées plus tard au cours du développement (Bartzokis et al., 2010).

2.2 Amplitude des fuseaux de sommeil chez les jeunes : synchronie des oscillations

Dans cette première étude, une plus grande intégrité de la MB a été associée à une plus grande amplitude des FS seulement chez les sujets jeunes. Cette plus grande amplitude des FS pourrait donc refléter une plus grande synchronie des PPS dans la boucle TC. Rappelons que la génération des FS repose sur les projections du NRT vers les noyaux dorsaux thalamiques qui servent de relais aux projections TC en direction du cortex cérébral (Jones, 2007). Ces projections empruntent donc différents faisceaux de MB spécifiques, comme la radiation thalamique antérieure qui connecte spécifiquement les noyaux antérieurs et médiodorsaux du thalamus aux cortex préfrontal et cingulaire antérieur (Mori, Wakana, Nagae-Poetscher, & Van Zijl, 2005). Les changements de diffusion de la MB le long de ces connections peuvent donc affecter la synchronie de la communication entre le thalamus et le cortex. Spécifiquement, des variations dans la synchronie des décharges des neurones TC viendront modifier le rythme de rétroaction des fibres nerveuses CT, ce qui mènera ultimement à une perturbation de l'oscillation. De manière complémentaire, les résultats rapportés dans cette première étude suggèrent qu'une plus grande intégrité de la MB entre

le thalamus et le cortex frontal pourrait préserver la synchronie des neurones dans la boucle TC, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de l'amplitude des FS et de l'activité spectrale dans la bande de fréquences sigma chez les sujets jeunes. Des résultats similaires ont été observés dans la seule autre étude ayant évalué l'association entre la MB et les FS. De fait, ils ont démontré qu'une plus grande AD dans les faisceaux de MB frontaux et temporaux était associée respectivement à une plus grande puissance spectrale et densité des FS (Piantoni et al., 2013).

2.3 Autres facteurs associés au vieillissement

Contrairement à ce qui était attendu, l'intégrité des faisceaux de MB n'explique pas les effets du vieillissement sur les FS et n'est pas associée aux FS chez nos sujets âgés. Une myriade d'autres facteurs pourraient expliquer la diminution de la densité et de l'amplitude des FS chez les personnes âgées. Ainsi, des facteurs cellulaires et moléculaires pourraient avoir un impact significatif sur l'activité EEG et ainsi masquer la relation entre la MB et les oscillations lentes en sommeil. Notamment, le cerveau des personnes âgées est particulièrement vulnérable à l'inflammation, au stress oxydatif ainsi qu'à la sélection naturelle de certaines mutations génétiques (Coyle & Puttfarcken, 1993; Niccoli & Partridge, 2012; Partridge, 2010; Yankner et al., 2008). Des facteurs métaboliques pourraient également affecter le fonctionnement neuronal au cours du vieillissement sans toutefois être associé à des changements de MB (Riddle, Sonntag, & Lichtenwalner, 2003). Par exemple, la présence d'œdème cérébral, la diminution de la microvasculature avec l'âge, la réduction de plasticité microvasculaire et la modulation de la réponse microvasculaire face à la demande métabolique pourraient affecter la transmission de l'influx nerveux. Finalement, il est également possible que les changements de densité et d'amplitude des FS lors du vieillissement soient expliqués par d'autres processus neurophysiologiques comme des changements de matière grise ou encore de plasticité cérébrale comme en témoignent de multiples études associant les FS

à des processus associés à la plasticité du cerveau comme la potentialisation à long terme, l'apprentissage ou encore la consolidation en mémoire (Fogel et al., 2012; Fogel, Vien, et al., 2017).

Les résultats de la première étude marquent une première étape dans la compréhension du rôle de la MB dans l'amplitude des FS. Notre approche de TBSS permet une analyse globale de la MB à l'aide d'un squelette, mais ne permet pas l'analyse de différences interindividuelles, ni l'analyse de faisceaux complets de MB. Des études futures utilisant des techniques de tractographie permettraient donc de segmenter différents faisceaux associés à la boucle TC et ainsi évaluer si l'intégrité de ces projections prédit l'amplitude des FS en fonction de la localisation des électrodes sur le scalp. En ce qui a trait à l'explication des changements de densité et d'amplitude des FS chez les personnes âgées, des modèles intégratifs sont nécessaires afin de considérer plusieurs facteurs qui pourraient affecter l'EEG de sommeil, comme des mesures neuroanatomiques, des mesures fonctionnelles ainsi que des mesures vasculaires. Ce genre d'études permettrait de mieux comprendre l'interaction complexe entre tous ces facteurs au cours du vieillissement.

3. Résumé des résultats de l'étude #2

Notre deuxième étude avait pour but d'investiguer, grâce à une approche de type fODF, le modèle de propagation des FS en évaluant l'implication de longueur des faisceaux de MB entre le thalamus et les régions frontales du cerveau dans la variation interindividuelle de la fréquence et de l'amplitude des FS chez des sujets jeunes. L'étude a également évalué si l'inverse de la longueur des faisceaux de MB pouvait expliquer les différences sexuelles des caractéristiques des FS. Dans un premier temps, cette étude a confirmé les différences sexuelles connues dans la littérature,

notamment que les femmes montraient des FS avec une fréquence plus rapide et une amplitude plus élevée que les hommes (Ujma et al., 2014). Les femmes avaient également de plus courts faisceaux de MB que les hommes. Ces résultats corroborent d'ailleurs ce qui a été observé dans une étude précédente, notamment que certains faisceaux de fibres de MB étaient plus courts chez les femmes que les hommes (Baker et al., 2017). Nos résultats ont montré que de plus longs faisceaux de MB entre le thalamus et des régions frontales comme le gyrus frontal rostral moyen gauche (« *Rostral middle frontal*, » RMF en anglais), la partie antérieure du gyrus supérieur frontal bilatéral (« *Anterior superior frontal*, » SFa en anglais) et la partie médiane du gyrus supérieur frontal droit (« *Middle superior frontal*, » SFm en anglais) étaient associés à une fréquence plus lente des FS dans les régions frontale et centrale, et ce, en contrôlant pour le sexe. Il a d'ailleurs été démontré que ces résultats sont spécifiques à la fréquence des FS, l'amplitude n'ayant pas montré de relation significative. Finalement, une analyse de médiation a permis de démontrer que la différence sexuelle de fréquence des FS était complètement expliquée par l'effet indirect du sexe sur l'inverse de la longueur des faisceaux de MB. Basé sur le modèle de propagation qui considère les FS comme étant des ondes se propageant le long des projections TC, notre étude suggère donc qu'en plus de prédire une caractéristique spécifique de ce réseau fonctionnel, en l'occurrence la fréquence des FS chez les sujets jeunes, l'anatomie des faisceaux de MB entre le thalamus et le cortex frontal explique complètement les différences sexuelles de fréquence des FS. Il s'agit d'ailleurs de la première étude à suggérer une explication neuroanatomique de la présence d'un dimorphisme sexuel associé à la fréquence des FS.

4. Fréquence des fuseaux de sommeil et longueur des faisceaux de matière blanche

4.1 Neurobiologie de la boucle thalamo-corticale

Au plan anatomique, il est suggéré que la distance séparant le thalamus du cortex est analogue au circuit emprunté par l'influx nerveux faisant un mouvement d'aller puis de retour le long de la boucle TC. Étant donné que les FS sont considérés comme étant des événements EEG associés à des réseaux neuronaux qui sous-tendent la boucle TC, toutes les structures de ce réseau (la boucle TC dans le cas qui nous intéresse) doivent être parfaitement coordonnées pour la génération et la fin des FS. De fait, les afférences GABAergiques du NRT génèrent des bouffées d'activité inhibitrice causant une hyperpolarisation des neurones TC. À ce stade, plusieurs processus s'enclenchent, notamment l'activation de courants I_h (« *Hyperpolarization-activated cation currents*, » HCN en anglais) qui causent une dépolarisation rapide de la membrane menant à des volées de PPS excitateurs dans les neurones TC (McCormick & Bal, 1997). Les potentiels d'action qui atteindront le cortex via les projections TC augmenteront la probabilité de dépolariser les neurones CT, qui à leur tour projeteront vers le thalamus afin de préserver l'activité oscillatoire des FS. Par contre, parallèlement à ce processus, les projections CT vont également causer une dépolarisation lente et graduelle de la membrane des neurones TC. Après un certain temps, cette dépolarisation empêchera l'activation des courants I_h et mènera à la perturbation de l'activité rythmique dans la boucle, ce qui causera la fin du FS, mais aussi provoquera une période réfractaire entre les FS (Bal & McCormick, 1996; Luthi & McCormick, 1998).

À ce jour, les variations de fréquence des FS ont été expliquées majoritairement par des hypothèses concernant la durée des états d'hyperpolarisation dans la boucle TC (Steriade et al., 1993). Dans notre étude, nous avons proposé qu'à une vitesse de transmission de l'influx nerveux constante, de plus courtes projections TC et CT permettent un aller-retour plus rapide dans le réseau

TC, ce qui permet un nombre plus élevé de cycles avant la désynchronisation du système menant à la fin d'un FS. Sur le scalp, l'augmentation du nombre de cycles est traduite par une fréquence des FS plus rapide. À l'opposé, de plus longues projections entre le thalamus et le cortex devraient nécessiter plus de temps pour compléter l'aller et le retour des potentiels d'action le long de la boucle TC limitant ainsi le nombre de cycles avant la désynchronisation du système et donc, la fin du FS. Nos résultats suggèrent ainsi un premier mécanisme neurophysiologique expliquant les variations interindividuelles de la fréquence des FS de par l'implication de la morphologie de la MB entre le thalamus et les régions frontales du cerveau. Très peu d'études ont, à ce jour, analysé la longueur des faisceaux de fibres de MB, la majorité de celles-ci ayant mesuré la variation de longueur des fibres de MB entre les différents lobes du cerveau ou dans les principaux faisceaux de MB du cerveau au cours du vieillissement (Baker et al., 2017, 2014; Bolzenius et al., 2013). Ces études n'ont pas tenté de modéliser un circuit de projections spécifiques et réciproques comme la boucle TC, mais ont plutôt investigué les projections directes associées aux faisceaux principaux de MB et leurs liens avec différentes fonctions cognitives (Baker et al., 2017; Behrman-Lay et al., 2015). Bien que notre étude n'ait évalué des projections de MB que vers des régions d'intérêts frontales, il est possible de faire l'hypothèse que cette relation est généralisable à travers tout le cerveau. Plus spécifiquement, selon le gradient antéro-postérieur de l'augmentation de la fréquence des FS postulé dans la littérature (Cox et al., 2017; Dehghani et al., 2011; Doran, 2003; Martin et al., 2013; Piantoni et al., 2017), il est possible de faire l'hypothèse que les FS plus rapides enregistrés sur les électrodes postérieures seraient associés à des faisceaux de MB plus courts entre le thalamus et ces régions corticales. En somme, il serait particulièrement intéressant d'investiguer l'ensemble des principaux faisceaux de projections corticales provenant du thalamus afin d'établir une représentation précise de la topographie de la fréquence des FS sur le scalp. Cependant, ce genre d'étude devrait tenir compte de nombreuses considérations méthodologiques afin de

maximiser la validité et la fidélité des résultats. Tout d'abord, pour tester cette hypothèse, des méthodes de tractographie hautement précises seraient nécessaires pour s'assurer d'identifier des cibles spécifiques et des projections valides de la boucle TC afin de modéliser la plus fidèle représentation de l'anatomie de la MB (Behrens et al., 2003; Maier-Hein et al., 2017). Ce genre d'études devrait également inclure des mesures d'EEG à haute densité qui tiennent compte de la cooccurrence des FS sur plusieurs électrodes simultanément ainsi que des mesures de localisation de source EEG afin de circonscrire le plus possible les FS à une région du cerveau spécifique.

Étant donné que cette étude a été réalisée uniquement chez des sujets jeunes, une question demeure : qu'en est-il de la fréquence des FS des personnes âgées? Aucune étude n'a étudié le lien entre la fréquence des FS et la longueur des faisceaux de MB lors du vieillissement, mais il est toutefois possible d'avancer des hypothèses ainsi que des pistes d'études futures. Les effets du vieillissement sur la fréquence des FS sont moins robustes que ceux portant sur la densité ou l'amplitude des FS. Certaines études ont démontré que la fréquence des FS devient légèrement plus rapide chez les personnes âgées (Crowley et al., 2002; Principe & Smith, 1982) alors que d'autres suggèrent que la fréquence des FS reste relativement stable lors du vieillissement (Martin et al., 2013; Purcell et al., 2017). Il pourrait donc être possible que ces variations dans la fréquence des FS soient expliquées par la longueur des faisceaux de MB entre le thalamus et le cortex. Afin de tester cette hypothèse, des études futures devraient considérer une mesure des changements neuroanatomiques lors du vieillissement puisque tant des changements microstructuraux que des changements macrostructuraux ont été observés dans le cerveau des personnes âgées, notamment une perte de volume de la MB, la présence de lésions de la MB ainsi qu'une diminution de l'épaisseur de la matière grise (Fjell et al., 2009; Liu et al., 2016). Par exemple, dans des analyses de tractographie comme celles proposées dans cette thèse, les résultats sur la longueur des faisceaux

pourraient être différents si la perte de volume de la matière grise se fait au niveau externe du cortex ou se fait à la délimitation entre la MB et la matière grise. Ces hypothèses devront donc être testées dans des études futures.

4.2 Phénotypes : fuseaux de sommeil et matière blanche

Le lien qui associe la longueur des faisceaux de fibres de MB et la fréquence des FS pourrait aussi être expliqué par des facteurs génétiques. Tel que mentionné auparavant, l'architecture du sommeil et les caractéristiques des FS sont fortement influencés par la génétique chez l'humain. Effectivement, tant l'activité spectrale de l'EEG que les FS montrent une grande variabilité interindividuelle, mais très peu de variabilité chez un même individu d'une nuit à l'autre (Buckelmüller et al., 2006; Cox et al., 2017; De Gennaro et al., 2005; Eggert et al., 2015; Finelli et al., 2001; Tan et al., 2001; Tucker et al., 2007). Des études de jumeaux ont aussi indiqué une très forte concordance de l'activité spectrale dans les bandes de fréquences alpha et sigma et dans les caractéristiques des FS (Adamczyk et al., 2015; Ambrosius et al., 2008; De Gennaro et al., 2008; Purcell et al., 2017). Une étude populationnelle récente a également montré une forte influence génétique pour la densité, l'amplitude, la durée et la fréquence des FS chez des membres d'une même famille (Purcell et al., 2017). La MB du cerveau montre également une grande détermination génétique (Pfefferbaum, Sullivan, & Carmelli, 2001; Thompson et al., 2001). Des études de jumeaux ont indiqué que les volumes total et régional de la MB étaient fortement expliqués par la génétique (Baare, 2001; Blokland, De Zubicaray, McMahon, & Wright, 2012; Voineskos, 2015). Une forte composante génétique a également été retrouvée concernant des mesures spécifiques des faisceaux de MB mesurées à l'aide du DTI et d'autres méthodes de diffusion (Bohlken et al., 2014; Chiang et al., 2009; Chiang et al., 2011; Jahanshad et al., 2013; Kochunov et al., 2015; Zhu et al., 2015). Des études utilisant le modèle fODF ont aussi montré que certaines connections intra et

inter-hémisphériques dans le lobe frontal étaient également déterminées génétiquement (Shen et al., 2016, 2014).

Le fait que l'EEG en sommeil et l'IRM de diffusion soient fortement influencés par des facteurs génétiques suggère la présence d'une sorte d'empreinte digitale structurelle qui serait prédéterminée génétiquement et qui pourrait expliquer que les projections de MB prédisent la fréquence des FS. Une étude a d'ailleurs démontré que les caractéristiques EEG en éveil ainsi que le volume de la MB et de la matière grise partageaient une partie de leur source génétique (Smit, Boomsma, Schnack, Pol, & De Geus, 2012). Notre étude permet donc d'étendre cette possibilité à l'EEG durant le sommeil. Il serait particulièrement intéressant de reproduire notre deuxième étude chez des paires de jumeaux DZ et MZ afin de mesurer l'héritabilité de la fréquence des FS et de la longueur des faisceaux de MB entre le thalamus et le cortex dans le but de déterminer si ces variables partagent une source génétique comme l'ont démontré les caractéristiques d'EEG d'éveil et le volume de MB (Smit et al., 2012). Des études populationnelles devraient également être faites afin d'identifier des gènes qui pourraient être impliqués à la fois dans l'EEG en sommeil et dans la MB. Ce genre d'étude nécessite toutefois des banques de données immenses incluant à la fois des mesures d'imagerie et d'EEG, ce qui limite la faisabilité de ces études pour l'instant. Une étude récente a cependant permis d'identifier des associations entre des phénotypes d'IRM (IRM structurelle, IRM fonctionnelle et IRMd) et des polymorphismes nucléotidiques spécifiques (« *Single-nucleotide polymorphism* » en anglais) du génome humain à l'aide d'une étude d'association pangénomique (« *Genome wide association study* » en anglais). Cette étude a d'ailleurs montré une association entre des mesures d'IRM et des gènes impliqués dans le développement et la plasticité du cerveau (Elliott et al., 2018).

4.3 Premier marqueur anatomique de différences sexuelles

La deuxième étude présentée dans cette thèse comportait également des analyses de médiation qui visaient à investiguer si les différences sexuelles observées pour la fréquence des FS étaient expliquées par la variation interindividuelle de la longueur des faisceaux de fibres de MB. Nos résultats ont démontré que ces différences de fréquence étaient complètement expliquées par la variation de longueur des projections de MB du thalamus jusqu'au cortex frontal entre les hommes et les femmes. En d'autres termes, cette médiation complète signifie qu'après avoir ajouté la longueur des faisceaux de fibres de MB au modèle statistique, la relation entre le sexe et la fréquence des FS n'était plus significative. Très peu d'hypothèses ont été élaborées à ce jour afin d'expliquer les différences sexuelles, et ce, tant pour les variables de sommeil que pour les caractéristiques des FS. Tout d'abord, il a été proposé que les hormones sexuelles pourraient être un des mécanismes pouvant expliquer ces variations entre les hommes et les femmes (Carrier et al., 2017; Driver et al., 1996; Romans et al., 2015). Il a également été suggéré que les différences sexuelles au niveau de l'EEG pourraient être expliquées par des différences anatomiques comme la taille et l'épaisseur du crâne (Dijk, Beersma, & Bloem, 1989; Pfefferbaum & Rosenbloom, 1987). Il a d'ailleurs été démontré que l'épaisseur du crâne peut avoir un effet sur certaines composantes de potentiels évoqués (Frodl et al., 2001). Nos résultats proposent donc, pour la première fois, un marqueur neuroanatomique spécifique expliquant les différences interindividuelles et sexuelles de la fréquence des FS. Il est également important de noter que toutes nos analyses de neuroimagerie ont été corrigées afin de contrôler de possibles effets confondants de l'âge ou de l'ICV qui auraient pu influencer nos résultats. Des études futures devront cependant répliquer nos résultats en y ajoutant des mesures hormonales comme variables contrôles à prendre en considération dans l'analyse du lien entre la longueur des faisceaux de fibres de MB et la fréquence des FS.

5. L'implication différentielle de la boucle thalamo-corticale

Les deux études présentées dans cette thèse permettent de mieux comprendre l'implication de la connectivité anatomique, plus précisément les faisceaux de fibres de MB sous-jacents à la boucle TC dans les oscillations en sommeil. Nos résultats corroborent ainsi la pléiade d'études ayant démontré l'implication de la boucle TC dans la génération et la propagation des FS, que ce soit à l'aide d'études de lésions anatomiques (Steriade, Contreras, et al., 1993; Steriade, Nuñez, et al., 1993a, 1993b), de neuroimagerie (Piantoni et al., 2013) ou d'analyses computationnelles (Bonjean et al., 2012; Dehghani, Cash, Rossetti, Chen, & Halgren, 2010; Dehghani et al., 2010; Hagler et al., 2018; Jones, 1998; Jones, 2001; Krishnan et al., 2018; Piantoni et al., 2016).

Plus spécifiquement, nos résultats suggèrent une implication différentielle de la boucle TC dans la variation des FS. Dans un premier temps, nos résultats ont montré qu'une plus grande intégrité de la MB (représentée par une plus grande cohérence de la diffusion des molécules d'eau parallèlement aux faisceaux de fibres de MB) contribuait à la synchronie des potentiels d'action et donc, ultimement, à l'augmentation de l'amplitude du signal EEG durant les FS. Dans un deuxième temps, il a été suggéré que la longueur des projections de MB entre le thalamus et le cortex frontal reflète le rythme de décharge neuronale à l'intérieur du réseau TC et donc, traduit la fréquence d'oscillation. En somme, ces deux études ont permis d'identifier le rôle spécifique et différentiel de la MB connectant le thalamus au lobe frontal dans l'amplitude et la fréquence des FS chez les sujets jeunes. La spécificité de nos résultats repose notamment sur le fait que nous avons analysé différentes caractéristiques des FS dans chacune des deux études. En analysant la densité et l'amplitude des FS dans la première étude, nous avons pu établir que l'amplitude des FS était spécifiquement associée à l'intégrité de la MB sous-jacente à la boucle TC alors qu'aucune relation significative n'a été observée pour la densité. La deuxième étude a, quant à elle, porté sur

l'amplitude et la fréquence des FS et a permis de déterminer que seule la fréquence des FS traduisait précisément la caractéristique de longueur des faisceaux de MB dans la boucle TC. À la lumière de ces résultats, il sera crucial d'élaborer des études intégratives qui prendront en considération tant la longueur des fibres la boucle TC que les mesures d'intégrité le long des projections de MB. De fait, il serait possible de mesurer dans un même modèle statistique, cette implication différentielle de la boucle TC. Selon les résultats de cette thèse, on pourrait s'attendre à ce que, pour un même faisceau de projections de MB entre le thalamus et une région spécifique du cortex, la longueur du faisceau prédise la fréquence alors que la cohérence de la diffusion le long de ces projections devrait prédire l'amplitude des FS.

Il demeure toutefois que les résultats présentés dans cette thèse sont observés uniquement chez des sujets jeunes. La première étude a tenté d'investiguer l'implication dans la MB dans les changements de FS au cours du vieillissement, mais s'est heurté à la présence d'une interaction entre l'âge et la MB montrant l'absence d'association chez les personnes plus âgées. Cette absence de résultat chez les sujets plus âgés nous amène donc à devoir investiguer d'autres facteurs pouvant expliquer pourquoi le sommeil change avec l'âge, mais surtout les facteurs qui font disparaître l'association entre la MB et les caractéristiques des FS. Comme mentionné précédemment, il serait intéressant d'analyser l'implication des changements de matière grise observés au cours du vieillissement dans la variation de l'amplitude des FS. Une étude a d'ailleurs montré que le volume de matière grise dans certaines régions corticales spécifiques était associé à la fréquence des FS (Saletin, van der Helm, & Walker, 2013). Plus précisément, un plus gros volume de matière grise dans certaines régions sensorielles a été associé à une fréquence plus lente des FS alors qu'un plus gros volume de matière grise dans l'hippocampe était associé à une fréquence plus rapide des FS. Il a également été démontré que l'épaisseur corticale de la matière grise de régions spécifiques du

cerveau était associée à l'amplitude des ondes lentes, une autre oscillation importante du SL (Dube et al., 2015). Spécifiquement, cette étude a montré qu'une plus mince épaisseur corticale dans certaines régions expliquait la diminution de densité et d'amplitude des ondes lentes. Ces résultats sont donc particulièrement intéressants et amènent des pistes de recherche futures puisque la génération des ondes lentes a été associée aux projections CT (Steriade, Contreras, et al., 1993) et que l'état de dépolarisation relié à la phase ascendante de l'onde lente a été étroitement associé à la génération des FS (Contreras & Steriade, 1995; Destexhe, Contreras, & Steriade, 1999; Steriade, 2006).

6. Limites de la thèse et avenues de recherche futures

Une des principales limites de cette thèse est la taille de l'échantillon (30 sujets jeunes et 31 sujets âgés). Malgré que l'utilisation des mêmes sujets jeunes dans les deux études permette la continuité de l'interprétation des données, davantage de participants améliorerait la validité et la fidélité des résultats, et ultimement, permettrait de faire des inférences encore plus généralisables à la population. De plus, un échantillon plus grand permettrait également de restreindre l'étendue de notre groupe de sujets âgés (50 à 70 ans) qui peut ajouter de l'hétérogénéité dans nos données et limiter la détection d'associations significatives. Davantage de participants permettrait également de stratifier les groupes en fonction de l'étendue d'âge plutôt qu'en fonction du groupe d'âge (jeunes vs âgés). Cette stratification permettrait, par exemple dans la première étude, d'étudier des participants encore plus âgés (>70 ans) puisqu'ils pourraient montrer des résultats différents dans leur association entre l'intégrité de la MB et les variables de FS comparativement aux sujets d'âge moyen qui ont participé à notre étude. Cette stratification permettrait également

de déterminer à partir de quel âge les mesures d'IRMd ne prédisent plus l'amplitude des FS et ainsi tenter d'identifier quels facteurs viennent affecter cette relation.

Une deuxième limite de cette thèse est la séquence d'IRM utilisée. Les données ayant été acquise il y a plusieurs années, de nouvelles séquences plus précises ont depuis été développée afin de modéliser avec plus de fiabilité la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau ainsi que d'enrayer certaines déformations du signal. Par exemple, de par l'ajout d'une séquence d'acquisition d'images antéro-postérieures et postéro-antérieurs, il serait possible de recréer plus fidèlement les régions orbito-frontales qui sont sujettes à des déformations en raison des courants électromagnétiques dans les sinus (Bhushan, Haldar, Joshi, & Leahy, 2012; Gallichan, Andersson, Jenkinson, Robson, & Miller, 2010; Jones & Cercignani, 2010). Par le fait même, l'utilisation d'une séquence avec une « *b-value* » (en anglais) plus élevée permettrait également d'améliorer le contraste d'acquisition en procurant des images plus sensibles à la diffusion dans les tissus nerveux et en limitant des effets indésirables comme l'effet de rémanence T2 (« *T2 shine-through effect* » en anglais) (Burdette, Durden, Elster, & Yen, 2001; Delano, Cooper, Siebert, Potchen, & Kuppusamy, 2000; Tournier, Calamante, & Connelly, 2013). Nous avons toutefois su mettre à profit les données d'imagerie dont nous disposions en utilisant des méthodes conservatrices reposant sur un concept de moyennes (pour le DTI) et sur des hypothèses qui n'incluaient pas spécifiquement des faisceaux connus pour avoir un grand nombre de croisements ou de fibres divergentes afin d'éviter des erreurs d'interprétation. L'ajout de plusieurs images sans gradient de diffusion (B_0) pourrait également améliorer le ratio signal-sur-bruit lors d'une étude de réplication. L'utilisation de la méthode TBSS à partir des données de DTI dans la première étude constituait également une limite en soit puisque cette technique permet l'analyse d'un squelette de MB moyenné à partir de tous les sujets du groupe. Ainsi, les résultats ne peuvent nous renseigner sur

les caractéristiques précises d'un faisceau complet de MB, mais plutôt nous renseignent sur la section de ce faisceau représentée par le maximum de FA d'un groupe. Cette limite avait été soulevée lors de la publication de l'article et avait été considérée dans l'élaboration du protocole expérimental de la deuxième étude. De fait, l'utilisation de la tractographie a permis la modélisation de faisceaux complets de MB entre le thalamus et le cortex frontal en se basant sur un autre modèle, la fODF. Cette méthode permet notamment de représenter plus fidèlement le signal de diffusion dans les régions du cerveau qui présentent beaucoup de croisements ou de fibres divergentes (Jeurissen et al., 2013; Tournier et al., 2007). Finalement, en plus d'améliorer la résolution et la fiabilité anatomique des résultats, l'utilisation d'une séquence d'IRMd à la fine pointe de la technologie permettrait ultimement de modéliser avec précision des phénomènes neurophysiologiques connus pour avoir un impact sur l'EEG. Par exemple, il serait possible de mesurer la densité axonale ainsi que la distribution du diamètre des axones dans des régions spécifiques du cerveau et ainsi avoir une mesure directe de la propagation de l'influx nerveux (Jones et al., 2018).

7. Conclusion

Jusqu'à maintenant, le rôle de la MB dans un marqueur de sommeil comme les FS a été très peu étudié. Aucune hypothèse n'avait été soulevée afin d'expliquer les variations interindividuelles de l'amplitude et la fréquence des FS. D'une part, les résultats de la présente thèse montrent qu'une meilleure intégrité des projections de MB sous-jacentes à la boucle TC refléterait la synchronie des décharges électriques sur laquelle repose l'amplitude des FS chez des sujets jeunes. D'autre part, la longueur des faisceaux de fibres de MB entre le thalamus et le cortex frontal serait associée au temps requis à l'influx nerveux pour parcourir la boucle TC et expliquerait donc les variations

interindividuelles de la fréquence d'oscillation des FS. Qui plus est, il a aussi été démontré que la variation de la longueur de ces faisceaux de MB expliquait complètement les différences sexuelles de fréquence des FS. Bien que d'autres études utilisant des techniques de neuroimagerie et d'électrophysiologie plus précises et intégratives soient nécessaires, nous proposons une première hypothèse neuroanatomique tentant d'expliquer les variations interindividuelles et sexuelles observées dans les FS.

Bibliographie

- Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K., ... Ohtomo, K. (2008). Aging in the CNS: Comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiology of Aging*, *29*, 102–116. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.003>
- Achermann, P., & Borbély, A. A. (2017). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (6th ed., pp. 377–387). Elsevier Inc.
- Adamczyk, M., Genzel, L., Dresler, M., Steiger, A., & Friess, E. (2015). Automatic Sleep Spindle Detection and Genetic Influence Estimation Using Continuous Wavelet Transform. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*(November), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00624>
- Aeschbach, D., & Borbély, A. A. (1993). All-night dynamics of the human sleep EEG. *Journal of Sleep Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1993.tb00065.x>
- Aeschbach, D., Cajochen, C., Landolt, H., & Borbély, A. A. (1996). Homeostatic sleep regulation in habitual short sleepers and long sleepers. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *270*(1), R41–R53. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.1.R41>
- Allen, J. S., Damasio, H., Grabowski, T. J., Bruss, J., & Zhang, W. (2003). Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage*, *18*(4), 880–894. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00034-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00034-X)
- Ambrosius, U., Lietzenmaier, S., Wehrle, R., Wichniak, A., Kalus, S., Winkelmann, J., ... Friess, E. (2008). Heritability of Sleep Electroencephalogram. *Biological Psychiatry*, *64*(4), 344–348. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.002>
- Amzica, F., & Steriade, M. (2000). Integration of low-frequency sleep oscillations in

- corticothalamic networks. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 60(2), 229–245.
- Andrillon, T., Nir, Y., Staba, R. J., Ferrarelli, F., Cirelli, C., Tononi, G., & Fried, I. (2011). Sleep Spindles in Humans: Insights from Intracranial EEG and Unit Recordings. *Journal of Neuroscience*, 31(49), 17821–17834. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2604-11.2011>
- Antony, J. W., Piloto, L., Wang, M., Pacheco, P., Norman, K. A., & Paller, K. A. (2018). Sleep Spindle Refractoriness Segregates Periods of Memory Reactivation. *Current Biology*, 28(11), 1736–1743.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.020>
- Azumi, K., & Shirakawa, S. (1982). Characteristics of spindle activity and their use in evaluation of hypnotics. *Sleep*, 5(1), 95–105. <https://doi.org/10.1093/sleep/5.1.95>
- Baare, W. F. C. (2001). Quantitative Genetic Modeling of Variation in Human Brain Morphology. *Cerebral Cortex*, 11(9), 816–824. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.9.816>
- Baker, L. M., Laidlaw, D. H., Cabeen, R., Akbudak, E., Conturo, T. E., Correia, S., ... Paul, R. H. (2017). Cognitive reserve moderates the relationship between neuropsychological performance and white matter fiber bundle length in healthy older adults. *Brain Imaging and Behavior*, 11(3), 632–639. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9540-7>
- Baker, L. M., Laidlaw, D. H., Conturo, T. E., Hogan, J., Zhao, Y., Luo, X., ... Paul, R. H. (2014). White matter changes with age utilizing quantitative diffusion MRI. *Neurology*, 83(3), 247–252. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000597>
- Bal, T., & McCormick, D. A. (1996). What stops synchronized thalamocortical oscillations? *Neuron*, 17(2), 297–308. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80161-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80161-0)
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., ... Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.019>
- Bartzokis, G. (2004a). Age-related myelin breakdown: A developmental model of cognitive

- decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 25(1), 5–18.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.03.001>
- Bartzokis, G. (2004b). Quadratic trajectories of brain myelin content: Unifying construct for neuropsychiatric disorders. *Neurobiology of Aging*, 25(1), 49–62.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.08.001>
- Bartzokis, G., Lu, P. H., Tingus, K., Mendez, M. F., Richard, A., Peters, D. G., ... Mintz, J. (2010). Lifespan trajectory of myelin integrity and maximum motor speed. *Neurobiology of Aging*, 31(9), 1554–1562. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.015>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Bastien, C., & Campbell, K. (1992). The Evoked K-Complex : All-or-None Phenomenon ? *Sleep*, 15(August), 236–245.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradisio, M. A. (2016). Brain Rhythms and Sleep. In *Neuroscience Exploring the Brain* (Fourth, pp. 645–683). Wolters Kluwer.
- Beaulieu, C. (2010). What makes diffusion anisotropic in the nervous system? In D. K. Jones (Ed.), *Diffusion MRI: theory, methods, and application* (1st ed., pp. 92–109). Oxford: Oxford University Press.
- Behrens, T. E. J., & Johansen-Berg, H. (2005). Relating connectional architecture to grey matter function using diffusion imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1457), 903–911. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1640>
- Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Boulby, P. A., ... Matthews, P. M. (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*, 6(7), 750–757.
<https://doi.org/10.1038/nn1075>

- Behrman-Lay, A. M., Usher, C., Conturo, T. E., Correia, S., Laidlaw, D. H., Lane, E. M., ... Paul, R. H. (2015). Fiber bundle length and cognition: a length-based tractography MRI study. *Brain Imaging and Behavior*, *9*(4), 765–775. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9334-8>
- Bender, A. R., Völkle, M. C., & Raz, N. (2015). Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up. *NeuroImage*, *125*, 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.030>
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, *31*(3), 378–390. <https://doi.org/10.1002/hbm.20872>
- Bergmann, T. O., Mölle, M., Diedrichs, J., Born, J., & Siebner, H. R. (2012). Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *NeuroImage*, *59*(3), 2733–2742. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.036>
- Berman, J. I., Mukherjee, P., Partridge, S. C., Miller, S. P., Ferriero, D. M., Barkovich, A. J., ... Henry, R. G. (2005). Quantitative diffusion tensor MRI fiber tractography of sensorimotor white matter development in premature infants. *NeuroImage*, *27*(4), 862–871. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.018>
- Bhushan, C., Haldar, J. P., Joshi, A. A., & Leahy, R. M. (2012). Correcting Susceptibility-Induced Distortion in Diffusion-Weighted MRI using Constrained Nonrigid Registration. *Signal Inf Process Assoc Annu Summit Conf APSIPA Asia Pac.* <https://doi.org/10.1017/S0950268814002131>. Tuberculosis
- Bixler, E. O., Papaliaga, M. N., Vgontzas, A. N., Lin, H. M., Pejovic, S., Karataraki, M., ... Chrousos, G. P. (2009). Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: Effects of age and menopause. *Journal of Sleep Research*, *18*(2), 221–228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00713.x>

- Bliwise, D. L., & Scullin, M. K. (2017). Normal aging. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (6th ed., pp. 25–38). Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.
- Blokland, G. A. M., De Zubicaray, G. I., McMahon, K. L., & Wright, M. J. (2012). Genetic and environmental influences on neuroimaging phenotypes: A meta-analytical perspective on twin imaging studies. *Twin Research and Human Genetics*, *15*(3), 351–371. <https://doi.org/10.1017/thg.2012.11>
- Blume, C., del Giudice, R., Wislowska, M., Heib, D. P. J., & Schabus, M. (2018). Standing sentinel during human sleep: Continued evaluation of environmental stimuli in the absence of consciousness. *NeuroImage*, *178*(April), 638–648. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.056>
- Bódizs, R., Kis, T., Lázár, A. S., Havrán, L., Rigó, P., Clemens, Z., & Halász, P. (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *Journal of Sleep Research*, *14*(3), 285–292. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00472.x>
- Bódizs, R., Lázár, A., & Rigó, P. (2008). Correlation of visuospatial memory ability with right parietal EEG spindling during sleep. *Acta Physiologica Hungarica*, *95*(3), 297–306. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.95.2008.3.5>
- Bohlken, M. M., Mandl, R. C. W., Brouwer, R. M., van den Heuvel, M. P., Hedman, A. M., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2014). Heritability of structural brain network topology: A DTI study of 156 twins. *Human Brain Mapping*, *35*(10), 5295–5305. <https://doi.org/10.1002/hbm.22550>
- Bolzenius, J. D., Laidlaw, D. H., Cabeen, R. P., Conturo, T. E., McMichael, A. R., Lane, E. M., ... Paul, R. H. (2013). Impact of body mass index on neuronal fiber bundle lengths among healthy older adults. *Brain Imaging and Behavior*, *7*(3), 300–306. <https://doi.org/10.1007/s11682->

013-9230-7

- Bonjean, M., Baker, T., Bazhenov, M., Cash, S. S., Halgren, E., & Sejnowski, T. J. (2012). Interactions between Core and Matrix Thalamocortical Projections in Human Sleep Spindle Synchronization. *Journal of Neuroscience*, *32*(15), 5250–5263. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6141-11.2012>
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T., & Bazhenov, M. (2011). Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *Journal of Neuroscience*, *31*(25), 9124–9134. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0077-11.2011>
- Borbely, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation. *Journal of Biological Rhythms*, *14*(6), 559–570. <https://doi.org/10.1177/074873099129000894>
- Borbély, A. A., & Achermann, P. (1992). Concepts and models of sleep regulation: an overview. *Journal of Sleep Research*, *1*, 63–79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.07.004>
- Boutin, A., Pinsard, B., Boré, A., Carrier, J., Fogel, S. M., & Doyon, J. (2018). Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *NeuroImage*, *169*(December 2017), 419–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.066>
- Buckelmüller, J., Landolt, H. P., Stassen, H. H., & Achermann, P. (2006). Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, *138*(1), 351–356. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.11.005>
- Budde, M. D., Kim, J. H., Liang, H.-F., Schmidt, R. E., Russell, J. H., Cross, A. H., & Song, S.-K. (2007). Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Mag. Res. Med.*, *57*(4), 688–695. <https://doi.org/10.1002/mrm.21200>
- Budde, M. D., & Song, S. (2010). Insights into diffusion tensor imaging from animal models of

- white matter pathology. In Jones DK (Ed.), *Diffusion MRI: theory, methods, and application* (pp. 670–701). Oxford (UK): Oxford University Press.
- Burdette, J. H., Durden, D. D., Elster, A. D., & Yen, Y. F. (2001). High b-value diffusion-weighted MRI of normal brain. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *25*(4), 515–519. <https://doi.org/10.1097/00004728-200107000-00002>
- Buxton, R. B. (2009). *Introduction to functional magnetic resonance imaging - Principles and techniques* (2nd ed.). New York: Cambridge University Press.
- Buysse, D., Browman, K. E., Monk, T. H., Reynolds, C. F., Fasiczka, A. L., & Kupfer, D. J. (1992). Napping and 24-Hour Sleep/Wake Patterns. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*, 779–786.
- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(6), 477–484. <https://doi.org/10.1038/nrn1909>
- Cairney, S. A., Guttesen, A. á. V., El Marj, N., & Staresina, B. P. (2018). Memory Consolidation Is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep. *Current Biology*, *28*(6), 948–954.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.087>
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, *38*, 232–242.
- Carrier, J., Monk, T., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20–59y). *Journal of Sleep Research*, *6*, 230–237.
- Carrier, J., Semba, K., Deurveilher, S., Drogos, L., Cyr-Cronier, J., Lord, C., & Sekerovick, Z. (2017). Sex differences in age-related changes in the sleep-wake cycle. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *47*(March), 66–85. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.07.004>
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., ... Filipini, D.

- (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758–766. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2017). Normal Human Sleep: An Overview. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (6th ed., pp. 15–24). Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.
- Chiang, M.-C., Barysheva, M., Shattuck, D. W., Lee, A. D., Madsen, S. K., Avedissian, C., ... Thompson, P. M. (2009). Genetics of Brain Fiber Architecture and Intellectual Performance. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2212–2224. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4184-08.2009>
- Chiang, M. C., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Hickie, I., Toga, A. W., ... Thompson, P. M. (2011). Genetics of white matter development: A DTI study of 705 twins and their siblings aged 12 to 29. *NeuroImage*, 54(3), 2308–2317. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.015>
- Clawson, B. C., Durkin, J., & Aton, S. J. (2016). Form and Function of Sleep Spindles across the Lifespan. *Neural Plasticity*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/6936381>
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529–535. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.011>
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neuroscience Letters*, 403(1–2), 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.04.035>
- Contreras, D., Destexhe, A., & Sejnowski, T. J. (1996). Control of Spatiotemporal Coherence of a Thalamic Oscillation by Corticothalamic Feedback. *Science*, 274, 771–774.
- Contreras, D., & Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic

- corticothalamic relationships. *Journal of Neuroscience*, 15(1 Pt 2), 604–622.
<https://doi.org/10.1037/cjbs2007002>
- Conturo, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A. Z., Shimony, J. S., ... Raichle, M. E. (1999). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 10422–10427. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.18.10422>
- Cote, K. A., De Lugt, D. R., Langley, S. D., & Campbell, K. B. (1999). Scalp topography of the auditory evoked K-complex in stage 2 and slow wave sleep. *Journal of Sleep Research*, 8(4), 263–272. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1999.00164.x>
- Cote, K. A., Epps, T. M., & Campbell, K. B. (2000). The role of the spindle in human information processing of high-intensity stimuli during sleep. *Journal of Sleep Research*, 9, 19–26.
- Cox, R., Schapiro, A. C., Manoach, D. S., & Stickgold, R. (2017). Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(September), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00433>
- Coyle, J., & Puttfarcken, P. (1993). Oxidative Stress, Glutamate, and Neurodegenerative Disorders. *Science*, 262(5134), 689–695.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology*, 113(10), 1615–1622. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00237-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00237-7)
- Curcio, G., Ferrara, M., Pellicciari, M. C., Cristiani, R., & De Gennaro, L. (2003). Effect of total sleep deprivation on the landmarks of stage 2 sleep. *Clinical Neurophysiology*, 114(12), 2279–2285. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00276-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00276-1)
- Czeisler, C. A., Weitzman, E. D., Moore-Ede, M. C., Zimmerman, J. C., & Knauer, R. S. (1980). Human Sleep : Its Duration and Organization Depend on Its Circadian Phase-. *Science*, 210(December), 1264–1267. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.04.009>

- Dang-vu, T. T., Bonjean, M., Schabus, M., Boly, M., Darsaud, A., Desseilles, M., ... Maquet, P. (2011). Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, *108*(37), 15438–15443. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112503108/>-
[/DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1112503108](https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1112503108)
- Dang-Vu, T. T., McKinney, S. M., Buxton, O. M., Solet, J. M., & Ellenbogen, J. M. (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current Biology*, *20*(15), 626–627. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.06.032>
- Danker-Hopfe, H., Kunz, D., Gruber, G., Klösch, G., Lorenzo, J. L., Himanen, S. L., ... Dorffner, G. (2004). Interrater reliability between scorers from eight European sleep laboratories in subjects with different sleep disorders. *Journal of Sleep Research*, *13*(1), 63–69. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00375.x>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Buchler, N. G., White, L. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2009). Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *NeuroImage*, *46*(2), 530–541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.068>
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, *7*(5), 423–440. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(02\)00116-8](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(02)00116-8)
- De Gennaro, L., Ferrara, M., & Bertini, M. (2000). Effect of slow-wave sleep deprivation on topographical distribution of spindles. *Behavioural Brain Research*, *116*(1), 55–59. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00247-3)
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Vecchio, F., Curcio, G., & Bertini, M. (2005). An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *NeuroImage*, *26*, 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.020>
- De Gennaro, L., Marzano, C., Fratello, F., Moroni, F., Pellicciari, M. C., Ferlazzo, F., ... Rossini,

- P. M. (2008). The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: A twin study. *Annals of Neurology*, *64*, 455–460. <https://doi.org/10.1002/ana.21434>
- de Groot, M., Cremers, L. G. M., Ikram, M. A., Hofman, A., Krestin, G. P., van der Lugt, A., ... Vernooij, M. W. (2016). White Matter Degeneration with Aging: Longitudinal Diffusion MR Imaging Analysis. *Radiology*, *279*(2), 532–541. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150103>
- Dehghani, N., Cash, S. S., Chen, C. C., Hagler, D. J., Huang, M., Dale, A. M., & Halgren, E. (2010). Divergent cortical generators of MEG and EEG during human sleep spindles suggested by distributed source modeling. *PLoS ONE*, *5*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011454>
- Dehghani, N., Cash, S. S., & Halgren, E. (2011). Topographical frequency dynamics within EEG and MEG sleep spindles. *Clinical Neurophysiology*, *122*(2), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.06.018>
- Dehghani, N., Cash, S. S., Rossetti, A. O., Chen, C. C., & Halgren, E. (2010). Magnetoencephalography Demonstrates Multiple Asynchronous Generators During Human Sleep Spindles. *Journal of Neurophysiology*, *104*(1), 179–188. <https://doi.org/10.1152/jn.00198.2010>
- Delano, M. C., Cooper, T. G., Siebert, J. E., Potchen, M. J., & Kuppusamy, K. (2000). High-b-value Diffusion-weighted MR Imaging of Adult Brain: Image Contrast and Apparent Diffusion Coefficient Map Features. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, *21*, 1830–1836.
- Demaneuele, C., BArtsch, U., Baran, B., Khan, S., Vangel, M., Coz, R., ... Monach, D. S. (2016). Coordination of Slow Waves with Sleep Spindles Predicts Sleep Dependent Memory Consolidation in Schizophrenia. *Sleep*, *40*(September), 5030. <https://doi.org/10.1007/s11548-012-0737-y>
- Descoteaux, M. (2008). *High Angular Resolution Diffusion MRI: from Local Estimation to*

Segmentation and Tractography. Université de Nice-Sophia Antipolis.

Descoteaux, M., & Poupon, C. (2014). Diffusion-weighted MRI. In A. Brahme (Ed.), *Comprehensive Biomedical Physics*. Elsevier.

DeSouza, D. D., Hodaie, M., & Davis, K. D. (2016). Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*(October). <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00095>

Destexhe, A., Contreras, D., & Steriade, M. (1999). Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience*, *92*(2), 427–443. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00024-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00024-X)

Destexhe, A., Contreras, D., & Steriade, M. (1999). Spatiotemporal Analysis of Local Field Potentials and Unit Discharges in Cat Cerebral Cortex during Natural Wake and Sleep States. *The Journal of Neuroscience*, *19*(11), 4595–4608. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-11-04595.1999>

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

Dijk, D. J., & Beersma, D. G. M. (1989). Effects of SWS deprivation on subsequent EEG power density and spontaneous sleep duration. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *72*(4), 312–320. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90067-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90067-9)

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

Dijk, D. J., Beersma, D. G. M., Daan, S., Bloem, G. M., & Van den Hoofdakker, R. H. (1987). Quantitative analysis of the effects of slow wave sleep deprivation during the first 3 h of sleep on subsequent EEG power density. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, *236*(6), 323–328. <https://doi.org/10.1007/BF00377420>

- Dijk, D. J., Beersma, D. G. M., & van den Hoofdakker, R. H. (1989). All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiology of Aging*, *10*(6), 677–682. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(89\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0197-4580(89)90004-3)
- Dijk, D. J., Brunner, D. P., & Borbély, a a. (1990). Time course of EEG power density during long sleep in humans. *American Journal of Physiology*, *258*(3 Pt 2), R650–R661. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181879d56>
- Dijk, D. J., & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, *166*(1), 63–68. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90841-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90841-9)
- Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2001). Age-related increase in awakenings: Impaired consolidation of nonREM sleep at all circadian phases. *Sleep*, *24*(5), 565–577. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.5.565>
- Dijk, D. J., Hayes, B., & Czeisler, C. A. (1993). Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Research*, *626*(1–2), 190–199. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90579-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90579-C)
- Doran, S. M. (2003). The dynamic topography of individual sleep spindles. *Sleep Research Online*, *5*(4), 133–139.
- Driver, H. S., Dijk, D. J., Werth, E., Biedermann, K., & Borbély, A. A. (1996). Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *81*(2), 728–735. <https://doi.org/10.1210/jc.81.2.728>
- Dube, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J.-F., Doyon, J., ... Carrier, J. (2015). Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood. *Journal of Neuroscience*, *35*(20), 7795–7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>
- Eggert, T., Sauter, C., Dorn, H., Peter, A., Hansen, M.-L., Marasanov, A., & Danker-Hopfe, H.

- (2015). Individual stability of sleep spindle characteristics in healthy young males. *Somnologie - Schlafforschung Und Schlafmedizin*, 19(1), 38–45. <https://doi.org/10.1007/s11818-015-0697-x>
- Elliott, L., Sharp, K., Alfaro-Almagro, F., Shi, S., Miller, K., Douaud, G., ... Smith, S. (2018). Genome-wide association studies of brain structure and function in the UK Biobank. *Nature*, 562, 210–216. <https://doi.org/10.1101/178806>
- Elton, M., Winter, O., Heslenfeld, D., Loewy, D., Campbell, K., & Kok, A. (1997). Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *Journal of Sleep Research*, 6(2), 78–83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1997.00033.x>
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*, 30, 1617–1630.
- Fang, Z., Sergeeva, V., Ray, L. B., Viczko, J., Owen, A. M., & Fogel, S. M. (2016). Sleep spindles and intellectual ability: Epiphenomenon or directly related? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(1), 167–182. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01034
- Feinberg, I., Fein, G., & Floyd, T. C. (1980). EEG patterns during and following extended sleep in young adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 50(5–6), 467–476. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(80\)90013-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(80)90013-9)
- Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2017). Reduced sleep spindle activity point to a TRN-MD thalamus-PFC circuit dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 180, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.023>
- Filley, C. M. (2011). Neurobiology of white matter disorders. In D. K. Jones (Ed.), *Diffusion MRI: theory, methods, and application* (pp. 19–30). New York: Oxford University Press.
- Finelli, L. A., Ackermann, P., & Borbély, A. A. (2001). Individual “fingerprints” in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), S57–S62.

[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00320-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00320-7)

- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., ... Walhovd, K. B. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex*, *19*(9), 2001–2012. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn232>
- Fogel, S. M., Albouy, G., King, B. R., Lungu, O., Vien, C., Bore, A., ... Doyon, J. (2017). Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles. *PLoS ONE*, *12*(4), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174755>
- Fogel, S. M., Martin, N., Lafortune, M., Barakat, M., Debas, K., Laventure, S., ... Carrier, J. (2012). NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Frontiers in Neurology*, *3*(December), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00176>
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A., & Smith, C. T. (2007). Sleep spindles and learning potential. *Behavioral Neuroscience*, *121*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.1.1>
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *Journal of Sleep Research*, *15*(3), 250–255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00522.x>
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1154–1165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.003>
- Fogel, S. M., Smith, C. T., & Cote, K. A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural Brain Research*, *180*(1), 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.037>
- Fogel, S. M., Vien, C., Karni, A., Benali, H., Carrier, J., & Doyon, J. (2017). Sleep spindles: a physiological marker of age-related changes in gray matter in brain regions supporting motor

- skill memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, 49, 154–164.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.009>
- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 18(6), 425–432. <https://doi.org/10.1088/0370-1328/76/5/130>
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Müller, D., Leinsinger, G., Juckel, G., Hahn, K., ... Hegerl, U. (2001). The effect of the skull on event-related P300. *Clinical Neurophysiology*, 112(9), 1773–1776.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00587-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00587-9)
- Gaillard, J. M., & Blois, R. (1981). Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, 4(4), 385–391. <https://doi.org/10.1093/sleep/4.4.385>
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(15), 6830–6834. <https://doi.org/20026697>
- Gallichan, D., Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., Robson, M. D., & Miller, K. L. (2010). Reducing distortions in diffusion-weighted echo planar imaging with a dual-echo blip-reversed sequence. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(2), 382–390.
<https://doi.org/10.1002/mrm.22318>
- Gennatas, E. D., Avants, B. B., Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Ruparel, K., Ciric, R., ... Gur, R. C. (2017). Age-Related Effects and Sex Differences in Gray Matter Density, Volume, Mass, and Cortical Thickness from Childhood to Young Adulthood. *The Journal of Neuroscience*, 37(20), 5065–5073. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3550-16.2017>
- Gillberg, M., & Akerstedt, T. (1994). Sleep restriction and SWS-suppression: effects on daytime alertness and night-time recovery. *Journal of Sleep Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1994.tb00121.x>

- Gillberg, M., Anderzen, I., & Akerstedt, T. (1991). Recovery within day-time sleep after slow wave sleep suppression. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *78*, 267–273.
- Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., Bosnell, R., Smith, S., De Stefano, N., & Johansen-Berg, H. (2010). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *NeuroImage*, *51*(3), 943–951. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.004>
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., & Descoteaux, M. (2014). Towards quantitative connectivity analysis: Reducing tractography biases. *NeuroImage*, *98*, 266–278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.074>
- Göder, R., Graf, A., Ballhausen, F., Weinhold, S., Baier, P. C., Junghanns, K., & Prehn-Kristensen, A. (2015). Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: Relevance of sleep spindles? *Sleep Medicine*, *16*(5), 564–569. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.022>
- Goel, N., Kim, H., & Lao, R. P. (2005). Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiology International*, *22*(5), 905–915. <https://doi.org/10.1080/07420520500263235>
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., ... Tsuang, M. T. (2001). Normal Sexual Dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, *11*, 490–497.
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T. C., & Maggini, C. (1986). Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *63*(6), 526–539. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90140-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90140-9)
- Guillery, R. (1970). Light- and electron-microscopical studies of normal and degenerating axons. In W. Nauta (Ed.), *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy* (pp. 77–105). New York: Springer-Verlag.

- Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., & Gur, R. E. (1999). Sex Differences in Brain Gray and White Matter in Healthy Young Adults : Correlations with Cognitive Performance. *Journal of Neuroscience*, *19*(10), 4065–4072.
- Hagler, D. J., Ulbert, I., Wittner, L., Eröss, L., Madsen, J. R., Devinsky, O., ... Halgren, E. (2018). Heterogeneous origins of human sleep spindles in different cortical layers. *The Journal of Neuroscience*, *38*(12), 2241–17. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2241-17.2018>
- Halász, P. (2016). The K-complex as a special reactive sleep slow wave - A theoretical update. *Sleep Medicine Reviews*, *29*, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.09.004>
- Himanen, S. L., Virkkala, J., Huhtala, H., & Hasan, J. (2002). Spindle frequencies in sleep EEG show U-shape within first four NREM sleep episodes. *Journal of Sleep Research*, *11*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00273.x>
- Hori, A., Kazukawa, S., Endo, M., & Kurachi, M. (1989). Sleep Spindles in Twins. *Clinical EEG and Neuroscience*, *20*(2), 121–127. <https://doi.org/10.1177/155005948902000209>
- Hume, K. I., Van, F., & Watson, A. (1998). A field study of age and gender differences in habitual adult sleep. *Journal of Sleep Research*, *7*(2), 85–94. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00103.x>
- Hursh, J. B. (1939). Conduction velocity and diameter of nerve fibers. *American Journal of Physiology*, *127*, 131–139.
- Huupponen, E., Himanen, S. L., Värri, A., Hasan, J., Lehtokangas, M., & Saarinen, J. (2002). A study on gender and age differences in sleep spindles. *Neuropsychobiology*, *45*(2), 99–105. <https://doi.org/10.1159/000048684>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. F. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.

- Inano, S., Takao, H., Hayashi, N., Abe, O., & Ohtomo, K. (2011). Effects of Age and Gender on White Matter Integrity. *American Journal of Neuroradiology*, 32(11), 2103–2109. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2785>
- Jahanshad, N., Kochunov, P. V., Sprooten, E., Mandl, R. C., Nichols, T. E., Almasy, L., ... Glahn, D. C. (2013). Multi-site genetic analysis of diffusion images and voxelwise heritability analysis: A pilot project of the ENIGMA-DTI working group. *NeuroImage*, 81, 455–469. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.061>
- Jankel, W. R., & Niedermeyer, E. (1985). Sleep spindles. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2(1), 1–35.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J. D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2747–2766. <https://doi.org/10.1002/hbm.22099>
- Jones, D. K., Alexander, D. C., Bowtell, R., Cercignani, M., Dell'Acqua, F., McHugh, D. J., ... Tax, C. M. W. (2018). Microstructural imaging of the human brain with a 'super-scanner': 10 key advantages of ultra-strong gradients for diffusion MRI. *NeuroImage*, 182(May), 8–38. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.047>
- Jones, D. K., & Cercignani, M. (2010). Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR in Biomedicine*, 23(7), 803–820. <https://doi.org/10.1002/nbm.1543>
- Jones, E. G. (1998). Viewpoint: The core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience*, 85(2), 331–345. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00581-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00581-2)
- Jones, E. G. (2001). The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. *Trends in Neurosciences*, 24(10), 595–601. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01922-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01922-6)
- Jones, E. G. (2007). Thalamic neurons, synaptic organization, and functional properties. In *The*

- Thalamus* (2nd ed., pp. 171–317). New York: Cambridge University Press.
- Kaczurkin, A. N., Raznahan, A., & Satterthwaite, T. D. (2018). Sex differences in the developing brain: insights from multimodal neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*, (March), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0111-z>
- Kanaan, R. A., Allin, M., Picchioni, M., Barker, G. J., Daly, E., Shergill, S. S., ... McGuire, P. K. (2012). Gender differences in white matter microstructure. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038272>
- Kanaan, R. A., Chaddock, C., Allin, M., Picchioni, M. M., Daly, E., Shergill, S. S., & McGuire, P. K. (2014). Gender influence on white matter microstructure: A tract-based spatial statistics analysis. *PLoS ONE*, 9(3), 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091109>
- Kandel, A., & Buzsaki, G. (1997). Cellular–Synaptic Generation of Sleep Spindles, Spike-and-Wave Discharges, and Evoked Thalamocortical Responses in the Neocortex of the Rat. *The Journal of Neuroscience*, 17(17), 6783–6797.
- Kim, U., Bal, T., & McCormick, D. A. (1995). Spindle Waves Are Propagating Synchronized Oscillations in the Ferret LGNd In Vitro. *Journal of Neurophysiology*, 74(3), 1301–1323.
- Klerman, E. B., Davis, J. B., Duffy, J. F., Dijk, D. J., & Kronauer, R. E. (2004). Older people awaken more frequently but fall back asleep at the same rate as younger people. *Sleep*, 27(4), 793–798. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.793>
- Knoblauch, V., Kräuchi, K., Renz, C., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2002). Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cerebral Cortex*, 12(10), 1092–1100. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.10.1092>
- Knoblauch, V., Martens, W. L. J., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2003). Human sleep spindle characteristics after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology*, 114(12), 2258–2267.

[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00238-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00238-4)

- Knoblauch, V., Martens, W., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., & Cajochen, C. (2003). Regional differences in the circadian modulation of human sleep spindle characteristics. *European Journal of Neuroscience*, *18*(1), 155–163. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02729.x>
- Knoblauch, V., Münch, M., Blatter, K., Martens, W. L. J., Schröder, C., Schnitzler, C., ... Cajochen, C. (2005). Age-related changes in the circadian modulation of sleep-spindle frequency during nap sleep. *Sleep*, *28*(9), 1093–1101. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.9.1093>
- Kochunov, P., Jahanshad, N., Marcus, D., Winkler, A., Sprooten, E., Nichols, T. E., ... Van Essen, D. C. (2015). Heritability of fractional anisotropy in human white matter: A comparison of Human Connectome Project and ENIGMA-DTI data. *NeuroImage*, *111*, 300–301. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.050>
- Krishnan, G. P., Rosen, B. Q., Chen, J.-Y., Muller, L., Sejnowski, T. J., Cash, S. S., ... Bazhenov, M. (2018). Thalamocortical and Intracortical Laminar Connectivity Determines Sleep Spindle Properties. *PLoS Computational Biology*, 195552. <https://doi.org/10.1101/195552>
- Kumar, R., Chavez, A. S., Macey, P. M., Woo, M. A., & Harper, R. M. (2013). Brain axial and radial diffusivity changes with age and gender in healthy adults. *Brain Research*, *1512*, 22–36. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.03.028>
- Lacourse, K., Delfrate, J., Beaudry, J., Peppard, P., & Warby, S. C. (2018). A sleep spindle detection algorithm that emulates human expert spindle scoring. *Journal of Neuroscience Methods*, (August), 0–1. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2018.08.014>
- Lafortune, M., Gagnon, J.-F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., ... Carrier, J. (2013). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of Sleep Research*, *23*(2), 159–167. <https://doi.org/10.1111/jsr.12108>

- Landolt, H. P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, *112*(2), 369–377. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00542-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00542-3)
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: Slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research*, *738*(2), 205–212. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)00770-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)00770-6)
- Latchoumane, C. F. V., Ngo, H. V. V., Born, J., & Shin, H. S. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*, *95*(2), 424–435.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>
- Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Panisset, M., ... Gagnon, J. F. (2015). Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of Aging*, *36*(2), 1083–1090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.009>
- Laventure, S., Fogel, S., Lungu, O., Albouy, G., Sévigny-Dupont, P., Vien, C., ... Doyon, J. (2016). NREM2 and Sleep Spindles Are Instrumental to the Consolidation of Motor Sequence Memories. *PLoS Biology*, *14*(3), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002429>
- Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(June), 469–480. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2006.04.006>
- Liu, H., Yang, Y., Xia, Y., Zhu, W., Leak, R. K., Wei, Z., ... Hu, X. (2016). Aging of cerebral white matter. *Ageing Research Reviews*, *34*, 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.11.006>
- Luca, G., Haba Rubio, J., Andries, D., Tobback, N., Vollenweider, P., Waeber, G., ... Tafti, M. (2015). Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of Medicine*, *47*(6), 1–10. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1074271>
- Luders, E., Narr, K. L., Thompson, P. M., Woods, R. P., Rex, D. E., Jancke, L., ... Toga, A. W.

- (2005). Mapping cortical gray matter in the young adult brain: Effects of gender. *NeuroImage*, 26(2), 493–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.010>
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology*, 26(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.044>
- Lüthi, A. (2013). Sleep spindles: Where they come from, what they do. *Neuroscientist*, 20(3), 243–256. <https://doi.org/10.1177/1073858413500854>
- Luthi, A., & McCormick, D. A. (1998). Periodicity of Thalamic Synchronized Oscillations: the Role of Ca²⁺-Mediated Upregulation of I_h. *Neuron*, 20, 553–563.
- Maier-Hein, K. H., Neher, P. F., Houde, J. C., Côté, M. A., Garyfallidis, E., Zhong, J., ... Descoteaux, M. (2017). The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01285-x>
- Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M., & Zugaro, M. (2016). Hippocampocortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience*, 19(7), 959–964. <https://doi.org/10.1038/nn.4304>
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2014). Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults. *Cerebral Cortex*, 24(12), 3301–3309. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht188>
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., ... Carrier, J. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of Aging*, 34(2), 468–476. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020>

- McCormick, D. A., & Bal, T. (1997). SLEEP AND AROUSAL: Thalamocortical Mechanisms. *Annual Review of Neuroscience*, 20(1), 185–215. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.185>
- McCormick, L., Nielsen, T., Nicolas, A., Ptito, M., & Montplaisir, J. (1997). Topographical distribution of spindles and K-complexes in normal subjects. *Sleep*, 20(11), 939–941. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.11.939>
- Menzler, K., Belke, M., Wehrmann, E., Krakow, K., Lengler, U., Jansen, A., ... Knake, S. (2011). Men and women are different: Diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *NeuroImage*, 54(4), 2557–2562. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.029>
- Mori, S., Wakana, S., Nage-Poetscher, L., & Van Zijl, P. (2005). *MRI Atlas of human white matter*. Amsterdam (NL): Elsevier B.V.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., ... Carrier, J. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, 31(8), 1149–1156. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2016.03.025>
- Musall, S., Von Pföstel, V., Rauch, A., Logothetis, N. K., & Whittingstall, K. (2014). Effects of neural synchrony on surface EEG. *Cerebral Cortex*, 24(4), 1045–1053. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs389>
- Nader, R., & Smith, C. (2003). A role for stage 2 sleep in memory processing. In P. Maquet & C. Smith (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 87–99). Oxford: Oxford University Press.
- Nelson, P. T., Abner, E. L., Scheff, S. W., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Jicha, G. A., ... Markesbery, W. R. (2009). Alzheimer's-type neuropathology in the precuneus is not increased relative to other areas of neocortex across a range of cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, 450(3), 336–339. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.006>

- Neske, G. T. (2016). The Slow Oscillation in Cortical and Thalamic Networks: Mechanisms and Functions. *Frontiers in Neural Circuits*, 9(January), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00088>
- Niccoli, T., & Partridge, L. (2012). Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology*, 22(17), R741–R752. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024>
- Nicolas, A., Petit, D., Rompré, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, 112(3), 521–527. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00556-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00556-3)
- Niknazar, M., Krishnan, G. P., Bazhenov, M., & Mednick, S. C. (2015). Coupling of thalamocortical sleep oscillations are important for memory consolidation in humans. *PLoS ONE*, 10(12), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144720>
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, 70(1), 153–169. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.043>
- Nunez, P., & Katznelson, R. (1981). *Electric Fields of the brain: The neurophysics of EEG*. New York: Oxford University Press.
- O'Reilly, C., Warby, S. C., & Nielsen, T. (2017). Editorial: Sleep Spindles: Breaking the Methodological Wall. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(January), 2016–2018. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00672>
- Oh, J. S., Song, I. C., Lee, J. S., Kang, H., Park, K. S., Kang, E., & Lee, D. S. (2007). Tractography-guided statistics (TGIS) in diffusion tensor imaging for the detection of gender difference of fiber integrity in the midsagittal and parasagittal corpora callosa. *NeuroImage*, 36(3), 606–616. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.020>
- Partridge, L. (2010). The new biology of ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society*

- of London. Series B, Biological Sciences*, 365(1537), 147–154.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0222>
- Peters, A. (2009). The effects of normal aging on myelinated nerve fibers in monkey central nervous system. *Frontiers in Neuroanatomy*, 3(July), 11.
<https://doi.org/10.3389/neuro.05.011.2009>
- Pfefferbaum, A., & Rosenbloom, M. (1987). Skull thickness influences P3 amplitude. *Psychopharmacol Bull*, 23, 493–496.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., & Carmelli, D. (2001). Genetic regulation of regional microstructure of the corpus callosum in late life. *NeuroReport*, 12(8), 1677–1681.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200106130-00032>
- Piantoni, G., Halgren, E., & Cash, S. S. (2016). The Contribution of Thalamocortical Core and Matrix Pathways to Sleep Spindles. *Neural Plasticity*, 2016, 3024342.
<https://doi.org/10.1155/2016/3024342>
- Piantoni, G., Halgren, E., & Cash, S. S. (2017). Spatiotemporal characteristics of sleep spindles depend on cortical location. *NeuroImage*, 146(June 2016), 236–245.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.010>
- Piantoni, G., Poil, S.-S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J. W., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual Differences in White Matter Diffusion Affect Sleep Oscillations. *Journal of Neuroscience*, 33(1), 227–233.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2030-12.2013>
- Pierpaoli, C. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 201(3), 637–648.
- Pierpaoli, C., Barnett, A., Pajevic, S., Chen, R., Penix, L. R., Virta, A., & Basser, P. (2001). Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter

- architecture. *NeuroImage*, 13(6 Pt 1), 1174–1185. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0765>
- Pierpaoli, C., & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36(6), 893–906. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910360612>
- Principe, J. C., & Smith, J. R. (1982). Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep*, 5(1), 73–84.
- Purcell, S. M., Manoach, D. S., Demanuele, C., Cade, B. E., Mariani, S., Cox, R., ... Stickgold, R. (2017). Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nature Communications*, 8(May), 1–16. <https://doi.org/10.1038/ncomms15930>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R. D., ... White, L. E. (2018). *Neuroscience* (6th ed.). New York: Oxford University Press.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93, 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California.
- Richardson, A. G., McIntyre, C. C., & Grill, W. M. (2000). Modelling the effects of electric fields on nerve fibres: influence of the myelin sheath. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 38, 438–446.
- Riddle, D. R., Sonntag, W. E., & Lichtenwalner, R. J. (2003). Microvascular plasticity in aging. *Ageing Research Reviews*, 2(2), 149–168. [https://doi.org/10.1016/S1568-1637\(02\)00064-8](https://doi.org/10.1016/S1568-1637(02)00064-8)
- Ritchie, S. J., Cox, S. R., Shen, X., Lombardo, M. V, Reus, L. M., Alloza, C., ... Deary, I. J. (2018). Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cerebral Cortex*, 28(8), 2959–2975. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy109>
- Rivers, L. E., Young, K. M., Rizzi, M., Jamen, F., Psachoulia, K., Wade, A., ... Richardson, W. D. (2008). PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection

- neurons in adult mice. *Nature Neuroscience*, *11*(12), 1392–1401.
<https://doi.org/10.1038/nn.2220>
- Roehrs, T., Kapke, A., Roth, T., & Breslau, N. (2006). Sex differences in the polysomnographic sleep of young adults: A community-based study. *Sleep Medicine*, *7*(1), 49–53.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.05.008>
- Romans, S. E., Kreindler, D., Einstein, G., Laredo, S., Petrovic, M. J., & Stanley, J. (2015). Sleep quality and the menstrual cycle. *Sleep Medicine*, *16*(4), 489–495.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.001>
- Rosinvil, T., Lafortune, M., Sekerovic, Z., Bouchard, M., Dubé, J., Latulipe-Loiselle, A., ... Carrier, J. (2015). Age-related changes in sleep spindles characteristics during daytime recovery following a 25-hour sleep deprivation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*(June), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00323>
- Ruigrok, A. N. V., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *39*, 34–50.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.004>
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., Van Der Kouwe, A. J. W., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., ... Dale, A. M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, *26*(8), 1215–1227.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.017>
- Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural brain correlates of human sleep oscillations. *NeuroImage*, *83*(C), 658–668. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.021>
- Sallinen, M., Kaartinen, J., & Lyytinen, H. (1994). Is the appearance of mismatch negativity during stage 2 sleep related to the elicitation of K-complex? *Electroencephalography and Clinical*

- Neurophysiology*, 91(2), 140–148. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90035-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90035-3)
- Santamaria, J., Pujol, M., Orteu, N., Solanas, A., Cardenal, C., Santacruz, P., ... Moon, P. (2000). Unilateral thalamic stroke does not decrease ipsilateral sleep spindles. *Sleep*, 23(3), 333–339. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/10811377>
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Heib, D. P. J., Boly, M., Desseilles, M., Vanderwalle, G., ... Maquet, P. (2012). The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00040>
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., ... Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479–1485. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1479>
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klösch, G., ... Zeitlhofer, J. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1738–1746. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04694.x>
- Schonauer, M. (2018). Sleep Spindles: Timed for Memory Consolidation. *Current Biology*, 28(11), R656–R658. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.046>
- Sexton, C. E., Walhovd, K., Storsve, A. B., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Accelerated Changes in White Matter Microstructure During Ageing: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Journal of Neuroscience*, 34(46), 15425–15436. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0203-14.2014>
- Shen, K. K., Doré, V., Rose, S., Fripp, J., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., ... Salvado, O. (2016). Heritability and genetic correlation between the cerebral cortex and associated white matter connections. *Human Brain Mapping*, 37(6), 2331–2347.

<https://doi.org/10.1002/hbm.23177>

- Shen, K. K., Rose, S., Fripp, J., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., ... Salvado, O. (2014). Investigating brain connectivity heritability in a twin study using diffusion imaging data. *NeuroImage*, *100*, 628–641. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.041>
- Shin, Y. W., Kim, D. J., Ha, T. H., Park, H. J., Moon, W. J., Chung, E. C., ... Kwon, J. S. (2005). Sex differences in the human corpus callosum: Diffusion tensor imaging study. *NeuroReport*, *16*(8), 795–798. <https://doi.org/10.1097/00001756-200505310-00003>
- Siegel, J. M. (2017). Rapid Eye Movement Sleep. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (6th ed., pp. 78–95). Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.
- Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., ... Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *3*(2), 121–131.
- Silverstein, L. D., & Michael Levy, C. (1976). The stability of the sigma sleep spindle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *40*(6), 666–670. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(76\)90142-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(76)90142-5)
- Smit, D. J. A., Boomsma, D. I., Schnack, H. G., Pol, H. E. H., & De Geus, E. J. C. (2012). Individual differences in EEG spectral power reflect genetic variance in gray and white matter volumes. *Twin Research and Human Genetics*, *15*(3), 384–392. <https://doi.org/10.1017/thg.2012.6>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, *31*(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ju, W.-K., Lin, S.-J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion

- tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, 20(3), 1714–1722. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.005>
- Song, S.-K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S.-J., Sun, S.-W., Cross, A. H., & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage*, 26(1), 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.028>
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Kan, E., Woods, R. P., Yoshii, J., Bansal, R., ... Toga, A. W. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral Cortex*, 17(7), 1550–1560. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl066>
- Steriade, M. (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends in Neurosciences*, 22(1989), 337–345. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01407-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01407-1)
- Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, 101(2), 243–276. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00353-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00353-5)
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137, 1087–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.029>
- Steriade, M., Contreras, D., Curró Dossi, R., & Nuñez, A. (1993). The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *Journal of Neuroscience*, 13(August), 3284–3299.
- Steriade, M., Deschênes, M., Domich, L., & Mulle, C. (1985). Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *Journal of Neurophysiology*, 54(6), 1473–1497. <https://doi.org/10.1152/jn.1985.54.6.1473>
- Steriade, M., Domich, L., Oakson, G., & Deschenes, M. (1987). The deafferented reticular thalamic

- nucleus generates spindle rhythmicity. *Journal of Neurophysiology*, 57(1), 260–273.
<https://doi.org/260-273>
- Steriade, M., & McCarley, R. W. (2005). *Brain Control of Wakefulness and Sleep* (2nd ed.). New York: Springer.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679–685.
<https://doi.org/10.1126/science.8235588>
- Steriade, M., Nuñez, A., & Amzica, F. (1993a). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, 13(August), 3252–3265. <https://doi.org/3252-3265>
- Steriade, M., Nuñez, A., & Amzica, F. (1993b). Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *Journal of Neuroscience*, 13(August), 3266–3283.
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 749–761. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.002>
- Takao, H., Hayashi, N., & Ohtomo, K. (2014). Sex dimorphism in the white matter: Fractional anisotropy and brain size. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 39(4), 917–923.
<https://doi.org/10.1002/jmri.24225>
- Takeuchi, H., Taki, Y., Nouchi, R., Yokoyama, R., Kotozaki, Y., Nakagawa, S., ... Kawashima, R. (2018). Shorter sleep duration and better sleep quality are associated with greater tissue density in the brain. *Scientific Reports*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24226-0>

- Tan, X., Campbell, I. G., & Feinberg, I. (2001). Internight reliability and benchmark values for computer analyses of non-rapid eye movement (NREM) and REM EEG in normal young adult and elderly subjects. *Clinical Neurophysiology*, *112*(8), 1540–1552. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00570-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00570-3)
- Tan, X., Campbell, I. G., Palagini, L., & Feinberg, I. (2000). High internight reliability of computer-measured NREM delta, sigma, and beta: Biological implications. *Biological Psychiatry*, *48*(10), 1010–1019. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00873-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00873-8)
- Thomalla, G., Glauche, V., Koch, M. A., Beaulieu, C., Weiller, C., & Röther, J. (2004). Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *NeuroImage*, *22*(4), 1767–1774. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.041>
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., Erp, T. van, Poutanen, V.-P., Huttunen, M., ... Toga, A. W. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neur*, *4*(12), 1253–1258. <https://doi.org/10.1038/nn758>
- Timofeev, I., Bazhenov, M., Sejnowski, T. J., & Steriade, M. (2001). Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thal. Rel. Syst.*, *1*, 53–69.
- Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, *35*(4), 1459–1472. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>
- Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2013). Determination of the appropriate b value and number of gradient directions for high-angular-resolution diffusion-weighted imaging. *NMR in Biomedicine*, *26*(12), 1775–1786. <https://doi.org/10.1002/nbm.3017>
- Tournier, J. D., Yeh, C. H., Calamante, F., Cho, K. H., Connelly, A., & Lin, C. P. (2008). Resolving

- crossing fibres using constrained spherical deconvolution: Validation using diffusion-weighted imaging phantom data. *NeuroImage*, 42(2), 617–625.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.002>
- Tucker, A. M., Dinges, D. F., & Van Dongen, H. P. A. (2007). Trait interindividual differences in the sleep physiology of healthy young adults. *Journal of Sleep Research*, 16, 170–180.
- Ujma, P. P., Konrad, B. N., Genzel, L., Bleifuss, A., Simor, P., Pótári, A., ... Dresler, M. (2014). Sleep spindles and intelligence: evidence for a sexual dimorphism. *Journal of Neuroscience*, 34(49), 16358–16368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1857-14.2014>
- Ujzaszi, J., & Halasz, P. (1988). Long latency evoked potential components in human slow wave sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69(6), 516–522.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(88\)90163-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90163-0)
- Van Den Berg, J. F., Miedema, H. M. E., Tulen, J. H. M., Hofman, A., Neven, A. K., & Tiemeier, T. (2009). Sex differences in subjective and actigraphic sleep measures: A population-based study of elderly persons. *Sleep*, 32(10), 1367–1375. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355486211%0Ahttp://www.journalsleep.org/ViewAbstract.aspx?pid=27588%0Ahttp://link.kib.ki.se/?sid=EMBASE&issn=01618105&id=doi:&atitle=Sex+differences+in+subjective+and+actigraphic+sleep+>
- Voineskos, A. N. (2015). Genetic underpinnings of white matter “connectivity”: Heritability, risk, and heterogeneity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 161(1), 50–60.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.034>
- Vyazovskiy, V. V., Achermann, P., Borbély, A. A., & Tobler, I. (2004). The dynamics of spindles and EEG slow-wave activity in NREM sleep in mice. *Archives Italiennes de Biologie*.
<https://doi.org/10.4449/aib.v142i4.422>

- Vyazovskiy, V. V., Riedner, B. A., Cirelli, C., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep*, *30*(12), 1631–1642. <https://doi.org/18246974>
- Wamsley, E. J., Tucker, M. A., Shinn, A. K., Ono, K. E., McKinley, S. K., Ely, A. V., ... Manoach, D. S. (2012). Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: Mechanisms of impaired memory consolidation? *Biological Psychiatry*, *71*(2), 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.008>
- Warby, S. C., Wendt, S. L., Welinder, P., Munk, E. G. S., Carrillo, O., Sorensen, H. B. D., ... Mignot, E. (2014). Sleep-spindle detection: Crowdsourcing and evaluating performance of experts, non-experts and automated methods. *Nature Methods*, *11*(4), 385–392. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2855>
- Weaver, D. R. (1998). The Suprachiasmatic Nucleus: A 25-Year Retrospective. *Journal of Biological Rhythms*, *13*(2), 100–112. <https://doi.org/10.1177/074873098128999952>
- Wei, H. G., Riel, E., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, *260*(1), 29–32. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00851-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00851-9)
- Wei, Y., Krishnan, G. P., Komarov, M., & Bazhenov, M. (2018). Differential roles of sleep spindles and sleep slow oscillations in memory consolidation. *PLoS Computational Biology* (Vol. 14). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006322>
- Wendt, S. L., Welinder, P., Sorensen, H. B. D., Peppard, P. E., Jennum, P., Perona, P., ... Warby, S. C. (2015). Inter-expert and intra-expert reliability in sleep spindle scoring. *Clinical Neurophysiology*, *126*(8), 1548–1556. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.10.158>
- Werth, E., Achermann, P., Dijk, D. J., & Borbély, A. A. (1997). Spindle frequency activity in the

- sleep EEG: Individual differences and topographic distribution. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(5), 535–542. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00070-9)
- Westerhausen, R., Walter, C., Kreuder, F., Wittling, R. A., Schweiger, E., & Wittling, W. (2003). The influence of handedness and gender on the microstructure of the human corpus callosum: A diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 351(2), 99–102. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.07.011>
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P., Engvig, A., ... Fjell, A. M. (2010). Life-span changes of the human brain white matter: Diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cerebral Cortex*, 20(September), 2055–2068. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp280>
- Wilson, M. a, & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of Hippocampal Ensemble Memories During Sleep. *Science*, 265(5172), 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.8036517>
- Wu, Y. C., Field, A. S., Whalen, P. J., & Alexander, A. L. (2011). Age- and gender-related changes in the normal human brain using hybrid diffusion imaging (HYDI). *NeuroImage*, 54(3), 1840–1853. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.067>
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342(6156), 373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>
- Yankner, B., Lu, T., & Loerch, P. (2008). The Aging Brain. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, 3, 41–66.
- Yoon, B., Shim, Y.-S., Lee, K.-S., Shon, Y.-M., & Yang, D.-W. (2008). Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: A diffusion-tensor analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 47, 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.07.004>
- Zeitlhofer, J., Gruber, G., Anderer, P., Asenbaum, S., Schimicek, P., & Saletu, B. (1997).

- Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *Journal of Sleep Research*, 6(3), 149–155. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1997.00046.x>
- Zhong, W.-J., Guo, D.-J., Zhao, J.-N., Xie, W.-B., Chen, W.-J., & Wu, W. (2012). Changes of axial and radial diffusivities in cerebral white matter led by normal aging. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 93(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2011.10.002>
- Zhu, D., Zhan, L., Faskowitz, J., Daianu, M., Jahanshad, N., De Zubicaray, G. I., ... Thompson, P. M. (2015). Genetic analysis of structural brain connectivity using DICCCOL models of diffusion MRI in 522 twins. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*, 1167–1171. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2015.7164080>.GENETIC
- Zulley, J., Wever, R., & Aschoff, J. (1981). The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 391(4), 314–318. <https://doi.org/10.1007/BF00581514>