

DISS. ETH NO. 27047

**MARKERS OF BRAIN CONNECTIVITY AND SLEEP-
DEPENDENT RESTORATION: BASIC RESEARCH AND
TRANSLATION INTO CLINICAL POPULATIONS**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

VALERIA LUCIA JARAMILLO

M.Sc., ETH Zurich

born on 21.12.1991

citizen of Bubendorf (BL) and Guatemala

accepted on the recommendation of

*Prof. Dr. N. Wenderoth
Prof. Dr. R. Huber
Prof. Dr. C. Baumann*

2020

Summary

The human brain is a heavily interconnected structure giving rise to complex functions. While brain functionality is mostly revealed during wakefulness, the sleeping brain might offer another view into physiological and pathological brain connectivity. Furthermore, there is a large body of evidence supporting that sleep mediates plastic changes in brain connectivity. Although brain plasticity depends on environmental input which is provided in the waking state, disconnection during sleep might be necessary for integrating new into existing information and at the same time restoring brain efficiency. The analysis of sleep-dependent restoration therefore may provide additional insight into the mechanisms underlying healthy and altered brain function. The overarching aim of this thesis was to examine alterations in markers of brain connectivity and sleep-dependent restoration in clinical populations. To this end, we first evaluated structural, molecular, and electrophysiological markers of brain connectivity and sleep-dependent restoration using Magnetic Resonance Imaging and electroencephalography in a healthy population. More specifically, this was carried out in the framework of healthy brain development, as this time window is characterized by major changes in brain connectivity and plasticity and therefore represents an ideal setting to test these markers. In a second step, we translated the gained findings into two clinical populations in which alterations in brain connectivity have been described, the neuropsychiatric disorder attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and the neurologic disorder thalamic ischemic stroke.

Results of the first part validated previously established markers of brain connectivity. These included the structural marker gray matter volume, the electrophysiological markers slow wave activity (SWA) and slow wave slope, and the molecular marker glutamate + glutamine (GLX). In addition, the decrease of

SWA and slow wave slope across the night were confirmed as markers for sleep-dependent restoration. Although overnight GLX changes seemed a promising marker for sleep-dependent restoration in healthy young adults, this was not confirmed in healthy children and adolescents. In the second part, we demonstrated alterations in SWA and overnight slope changes in ADHD and in thalamic ischemic stroke. Moreover, these markers were shown to be linked to core symptoms in the investigated disorders.

Taken together, our results indicate that SWA and overnight slope changes constitute promising biomarkers to assess alterations in brain connectivity and sleep-dependent restoration in clinical populations. Furthermore, these findings provide valuable insight into the mechanisms of pathophysiology in ADHD and in thalamic ischemic stroke. Finally, this data suggests a bi-directional relationship between brain connectivity and sleep-dependent restoration which needs to be investigated further in future studies.

Zusammenfassung

Das menschliche Gehirn ist eine stark vernetzte Struktur, die komplexe Funktionen ermöglicht. Während die Funktionsvielfalt des Gehirns vor allem im Wachzustand ersichtlich ist, bietet das schlafende Gehirn einen anderen Blickwinkel in die physiologische und pathologische Gehirnkonnektivität. Zudem deuten viele Hinweise darauf hin, dass Schlaf zu plastischen Veränderungen in der Gehirnkonnektivität führt. Obwohl die Gehirnplastizität von Umwelteinflüssen, die während des Wachzustandes herbeigeführt werden, abhängt, ist die Verminderung der Interaktion mit der Umwelt im Schlaf wahrscheinlich nötig, um neue Informationen in die alten einzubauen und gleichzeitig die Leistungsfähigkeit des Gehirns wiederherzustellen. Deshalb ermöglicht die Analyse dieses Erholungsprozesses im Schlaf einen weiteren Einblick in die Mechanismen, die der gesunden und gestörten Hirnfunktion unterliegen. Das übergeordnete Ziel dieser Doktorarbeit war, Veränderungen in Markern der Gehirnkonnektivität und des Erholungsprozesses im Schlaf in klinischen Populationen zu untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir zuerst strukturelle, molekulare und elektrophysiologische Marker der Gehirnkonnektivität und des Erholungsprozesses im Schlaf in einer gesunden Population mittels Magnetresonanztomographie und Elektroenzephalographie evaluiert. Genauer gesagt wurde dies während der gesunden Hirnentwicklung durchgeführt, da dieses Zeitfenster von starken Veränderungen in der Gehirnkonnektivität und Plastizität geprägt ist und deshalb ein idealer Rahmen für die Untersuchung dieser Marker darstellt. In einem zweiten Schritt haben wir die dabei gewonnen Erkenntnisse in zwei klinische Populationen, in denen Veränderungen in der Gehirnkonnektivität vermutet werden, umgesetzt. Dabei handelt es sich um die neuropsychiatrische Erkrankung Aufmerksamkeitsdefizit-

/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und die neurologische Erkrankung thalamisch ischämischer Hirnschlag.

Die Resultate des ersten Teils haben im Vorfeld etablierte Marker der Gehirnkonnektivität validiert. Dies beinhaltete das Volumen der grauen Substanz als struktureller Marker, die langsame Wellenaktivität (LWA) und die Steigung der langsamen Wellen als elektrophysiologische Marker sowie Glutamat + Glutamin (GLX) als molekularer Marker. Zusätzlich wurden die Abnahme der LWA und der Steigung der langsamen Wellen über die Nacht als Marker für den Erholungsprozess im Schlaf bestätigt. Obwohl in gesunden jungen Erwachsenen GLX-Veränderungen über die Nacht ein vielversprechender Marker für den Erholungsprozess im Schlaf schien, konnte dies in gesunden Kindern und Jugendlichen nicht bestätigt werden. Im zweiten Teil haben wir Veränderungen in der LWA und in den Steigungsveränderungen der langsamen Wellen über die Nacht in ADHS und in thalamisch ischämischen Hirnschlagpatienten demonstriert. Ausserdem konnten wir einen Zusammenhang zwischen diesen Markern und zentralen Symptomen in den untersuchten Erkrankungen aufzeigen. Insgesamt deuten unsere Resultate darauf hin, dass die LWA und die Veränderungen in der Steigung der langsamen Wellen über die Nacht vielversprechende Biomarker darstellen, um Veränderungen in der Gehirnkonnektivität und des Erholungsprozesses im Schlaf in klinischen Populationen festzustellen. Darüber hinaus bieten unsere Erkenntnisse wertvolle Einblicke in die Mechanismen der Pathophysiologie in ADHS und in thalamisch ischämischen Hirnschlagpatienten. Schliesslich suggerieren diese Daten einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen der Gehirnkonnektivität und des Erholungsprozesses im Schlaf, welcher in zukünftigen Studien weiter untersucht werden muss.