Liste des abréviations

Aβ : Peptide β-amyloïde

ASL : *Arterial Spin Labelling*

DMN : *Default Mode Network*

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

FDG : ^{18}Fluoro-Désoxy-Glucose

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Electromyogramme

EOG : Electrooculogramme

ESS : *Epworth Sleepiness Scale*

GDS : *Geriatric Depression Scale*

IAH : Index d'Apnées-Hypopnées

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

ISI : *Insomnia Severity Index*

LC : Locus Coeruleus

LHA : Aire Hypothalamique Latérale

MA : Maladie d'Alzheimer

MBCT : *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*

MBSR : *Mindfulness-Based Stress Reduction*

MBTI : *Mindfulness-Based Therapy for Insomnia*

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

MMN *: MisMatch Negativity*

MMSE : *Mini-Mental State Examination*

NREM : *Non-Rapid Eye Movement*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

POA : Aire Préoptique de l'hypothalamus

PSG : Polysomnographie

PSQI : *Pittsburgh Sleep Quality Index*

REM : *Rapid Eye Movement*

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

SAS : *Self-Rating Anxiety Scale*

SCD : *Subjective Cognitive Decline*

SCN : Noyaux Suprachiasmatiques de l'hypothalamus

SL : Sommeil Lent

SP : Sommeil Paradoxal

SWA : *Slow Wave Activity*

SWR : S*harp Wave Ripples*

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TEMP : Tomographie par Emission MonoPhotonique

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TMR : *Targeted Memory Reactivation*

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Sommaire

AVANT-PROPOS 19

1. INTRODUCTION 23

CHAPITRE 1 - Le sommeil 25

I - Définition et outils d'explorations du sommeil 25

1) Définition 25

2) Méthodes d'études du sommeil 27

II - Description et organisation des stades de sommeil 30

1) Stades de sommeil 30

1.1) Sommeil lent 30

1.2) Sommeil paradoxal 32

2) Architecture de sommeil 33

3) Microstructure du sommeil 34

3.1) Ondes lentes 35

3.2) Fuseaux de sommeil 35

3.3) *Sharp wave ripples* 37

III - Modifications du sommeil lors du vieillissement sain et pathologiques 39

1) Altérations du sommeil lors du vieillissement sain 39

2) Altérations du sommeil lors du vieillissement pathologique : exemple de la maladie d'Alzheimer 43

2.1) Définition et principales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer 43

2.2) Altérations du sommeil dans la maladie d'Alzheimer 45

CHAPITRE 2 - Rôles du sommeil dans la mémoire et le maintien de l'intégrité cérébrale et des fonctions cognitives 47

I - Sommeil, mémorisation et déclin cognitif 47

1) Processus de mémorisation et diversité des mémoires 47

2) Rôle du sommeil dans le processus de mémorisation 50

2.1) Encodage d'informations 50

2.2) Consolidation des apprentissages 51

2.3) Rôles des stades de sommeil dans la consolidation mnésique 53

2.4) Modèles de la consolidation mnésique au cours du sommeil 56

3) Sommeil, mémoire et déclin cognitif au cours du vieillissement 63
3.1) Un effet du sommeil sur la consolidation mnésique moins évident 63
3.2) Sommeil et déclin cognitif 64
II - Sommeil et intégrité cérébrale 66
1) Origines cérébrales des modifications du sommeil lors du vieillissement 66
1.1) Altérations des structures cérébrales du sommeil au cours du vieillissement 66
1.2) Altérations des structures cérébrales du sommeil au cours du vieillissement pathologique : exemple de la maladie d'Alzheimer 68
2) Impact de la qualité de sommeil sur l'intégrité cérébrale 69
2.1) Sommeil, atrophie corticale et intégrité de la substance blanche 69
2.2) Sommeil, métabolisme et perfusion cérébrale 71
2.3) Sommeil et pathologie amyloïde 72
2.4) Sommeil et pathologie tau 74
CHAPITRE 3 - La méditation : définition, intérêts en neurosciences et pour le sommeil 77
I - Définition et classification des pratiques méditatives 77
1) Méditation de pleine conscience 77
2) Méditation de compassion et bienveillance 78
II - Effets de la méditation 80
1) Méditation et cognition 80
2) Modifications cérébrales associées à la pratique de la méditation 81
2.1) Modifications observées pendant la méditation 81
2.2) Effets à long terme 84
2.3) Effets d'interventions de méditation sur la structure et le fonctionnement cérébral 87
3) Effet de la pratique de la méditation sur le sommeil 88
3.1) Effets d'une pratique de méditation de longue date sur le sommeil 88
3.2) Effets d'interventions de méditation sur le sommeil 90

2. PARTIE EXPERIMENTALE 97
2.1 - Problématique et objectifs 99
2.2 - Contexte général de la thèse 100
2.3 - **Etude 1** : Vieillissement et regroupement des fuseaux de sommeil 106
2.4 - **Etude 2** : Rythme delta du sommeil lent et altérations cérébrales 130
2.5 - **Etude 3** : Sommeil et éveil des experts de la méditation 164

3. DISCUSSION.....207

3.1 - Synthèse des résultats..... 209

3.2 - Les visages de Janus du sommeil lent et du sommeil paradoxal 211

3.3 - Intégrité cérébrale et rythmes EEG au cours du sommeil 216

3.4 - Les effets de la méditation sur le sommeil et l'éveil..... 219

3.5 - Limites et perspectives..... 224

4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....229

5. ANNEXES.....283

5.1 - Détails du recrutement des seniors du protocole *Age-Well* (Poisnel et al., 2018) 285

5.2 - Détails du recrutement des experts méditants du protocole *Age-Well* (Lutz et al., 2018) 296

5.3 – Collaboration (André et al., 2023) 306

5.4 - Curriculum Vitae..... 319

Index des figures

Figure 1. Portrait d'Hans Berger, neurologue allemand considéré comme le père de l'EEG 26

Figure 2. Matériel utilisé lors des polysomnographies réalisées au cours de cette thèse 29

Figure 3. Caractéristiques des états d'éveil et de sommeil déterminés en polysomnographie 33

Figure 4. Hypnogramme représentant l'organisation typique des stades de sommeil en cycles d'environ 90 min chez un sujet jeune 34

Figure 5. Caractéristiques des fuseaux lents et rapides 36

Figure 6. Les ondes du sommeil lent et leur organisation. 38

Figure 7. Augmentation des plaintes de sommeil avec l'âge 39

Figure 8. Comparaison d'un hypnogramme d'une personne âgée avec celui d'un jeune adulte 41

Figure 9. Altérations des ondes du sommeil lent au cours du vieillissement 42

Figure 10. Le modèle SPI et les différents types de mémoire 50

Figure 11. Schématisation du paradigme de demi-nuits 53

Figure 12. Schéma de l'hypothèse d'homéostasie synaptique ou du recalibrage synaptique proposée par Tononi et Cirelli (2003) 58

Figure 13. Mécanismes sous-tendant la consolidation systémique active ou dialogue hippocampo-néocortical 61

Figure 14. Altérations des principales structures cérébrales impliquées dans la régulation veille-sommeil et le rythme circadien 67

Figure 15. Modèle des réseaux cérébraux recrutés lors d'un exercice de méditation basé sur la respiration (méditation d'attention focalisée) 84

Figure 16. Principales régions cérébrales impliquées dans la méditation 87

Figure 17. Schéma récapitulatif du protocole *Age-Well* 101

Figure 18. Illustration du déroulement des acquisitions de polysomnographie et des tâches associées du protocole *Age-Well* 104

Figure 19. Résumé des principaux résultats des travaux de thèse 210

Figure 20. Modèle global de la dynamique du sommeil lent et du sommeil paradoxal 215

Figure 21. Modifications des effets des facteurs psycho-affectifs sur le bien-être et la santé mentale par le vieillissement et la pratique de la méditation 221

Figure 22. Résultats préliminaires des analyses longitudinales comparant l'évolution des paramètres de sommeil avant et après les 18 mois d'intervention du protocole *Age-Well* 222

Figure 23. Evaluation subjective de l'évolution des paramètres de sommeil avec le questionnaire de LEEDS avant et après les 18 mois d'intervention du protocole *Age-Well* 223

Rapport-Gratuit.com

AVANT-PROPOS

11 jours. C'est le record de la plus longue privation de sommeil réalisée chez un être humain. Pendant 264 h, Randy Gardner, un étudiant américain de 17 ans, est resté éveillé sous contrôle médical. Lors de cette période continue d'éveil anormalement longue, de nombreuses perturbations apparurent progressivement : troubles de l'humeur, attentionnels, instabilité psychomotrice, désorientation temporelle, hallucinations… Cette expérience extrême réalisée en 1964 illustre l'importance du sommeil. Cependant, la qualité et la quantité de sommeil diminuent au cours du vieillissement. Par ailleurs, des altérations du sommeil sont associées à un déclin cognitif plus rapide et au développement accru d'altérations cérébrales. Une mauvaise qualité de sommeil à l'âge adulte favoriserait le développement de maladies neurodégénératives des années plus tard. Par exemple, de nombreuses études suggèrent un lien bidirectionnel entre sommeil et maladie d'Alzheimer (MA), c'est-à-dire que les altérations du sommeil ne seraient pas seulement une conséquence mais aussi un facteur de risque de maladie d'Alzheimer. Mieux comprendre ces liens et améliorer la qualité de sommeil semble donc une piste prometteuse pour favoriser le bien vieillir. Cet enjeu devient majeur au regard du vieillissement de la population mondiale depuis plusieurs décennies, phénomène qui devrait se poursuivre avec un doublement de la part des personnes de plus de 65 ans d'ici 2050 selon le rapport de 2019 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est double : mieux caractériser les modifications du sommeil au cours du vieillissement et ses effets sur la consolidation mnésique et les altérations cérébrales, et d'autre part investiguer les effets de la méditation sur des mesures subjectives et objectives de sommeil et d'éveil.

Nous commencerons par détailler le cadre théorique dans lequel s'inscrit cette thèse. Nous exposerons ensuite trois études expérimentales originales menées au cours de ce doctorat. Enfin, dans une dernière partie, nous discuterons de l'ensemble de nos résultats à la lumière des données de la littérature et proposerons des perspectives à ces travaux.

1. INTRODUCTION

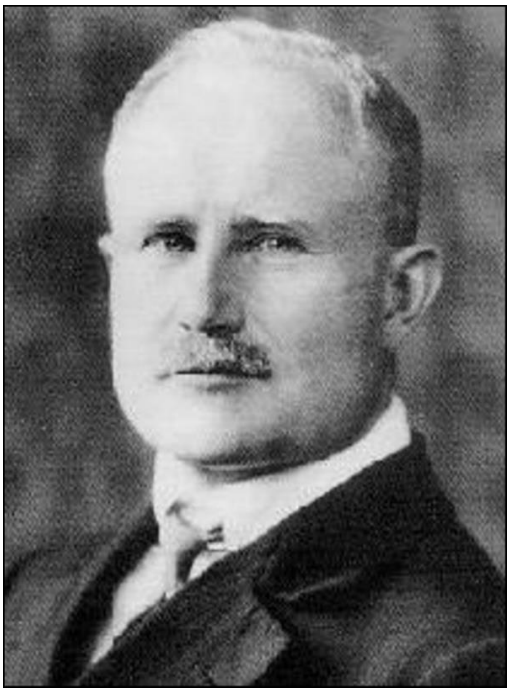
CHAPITRE 1 - Le sommeil

I - Définition et outils d'explorations du sommeil

1) Définition

Dans la mythologie grecque, Hypnos est le Dieu du sommeil. Il est le demi-frère de Thanatos, le Dieu de la mort qui amène les Hommes vers un sommeil éternel. Le sommeil était donc considéré comme un état à la frontière entre le monde des vivants et le royaume d'Hadès. Historiquement, le sommeil a ainsi été défini par un manque : une absence d'éveil, une sorte de mort temporaire et réversible. Aujourd'hui, on définit classiquement le sommeil comme un état physiologique réversible et périodique durant lequel la conscience et la réactivité aux stimuli de l'environnement sont amoindris. La compréhension du sommeil est intimement liée à l'évolution des méthodes permettant d'étudier le fonctionnement cérébral. Dans les années 1920, la mise au point de la technique d'électroencéphalographie (EEG) par Hans Berger (Figure 1) a en effet révolutionné l'étude du sommeil (et de l'éveil) en permettant une meilleure caractérisation de leurs phénomènes neurophysiologiques. En disposant des électrodes à la surface du scalp, l'EEG permet d'enregistrer, de manière non invasive et avec une excellente résolution temporelle, l'activité électrique résultant des potentiels post-synaptiques (excitateurs et inhibiteurs) des millions de neurones au voisinage de chaque électrode. L'analyse des signaux électriques enregistrés en EEG renseigne ainsi sur les propriétés d'activation de ces neurones. Il a par exemple été observé qu'à l'éveil, la fréquence du signal électrique enregistré variait avec le niveau de vigilance : le rythme alpha (8-13 Hz) est prédominant lors de l'éveil calme, les yeux fermés, alors qu'un rythme bêta plus rapide (13-30 Hz) est mesuré les yeux ouverts avec un niveau de vigilance plus important. L'utilité de l'EEG a rapidement été reconnue et son utilisation en clinique a débuté en 1938 pour investiguer l'état d'éveil des patients. Son application à l'étude du sommeil mit plus de temps, notamment du fait de la durée des enregistrements de sommeil qui nécessitait une grande quantité de papier pour y reporter les tracés.

Néanmoins, c'est avec cette technique qu'Aserinsky et Kleitman furent les premiers les premiers en 1953 à constater l'alternance de périodes d'activités singulières au cours du sommeil : les stades de sommeil. En effet, comme nous le verrons par la suite, l'analyse des rythmes cérébraux est un élément central de l'étude du sommeil.



"*We see in the electroencephalogram* ***a concomitant phenomenon of the continuous nerve processes which take place in the brain****, exactly as the electrocardiogram represents a concomitant phenomenon of the contractions of the individual segments of the heart*." (Hans Berger)

Figure 1. Portrait d'Hans Berger, neurologue allemand considéré comme le père de l'EEG.

2) Méthodes d'études du sommeil

Plusieurs outils d'exploration du sommeil existent. Chaque méthode a des avantages, des inconvénients, et apporte des informations complémentaires aux autres techniques.

Mesures subjectives

Il est tout d'abord possible de proposer des questionnaires aux personnes afin d'estimer leur ressenti sur leur sommeil. Par exemple, l'**Index de Qualité de Sommeil de Pittsburgh** (PSQI) (Buysse et al., 1989) évalue la qualité et les troubles du sommeil au cours du mois écoulé au travers de 7 composantes (qualité subjective de sommeil, latence d'endormissement, durée de sommeil, efficacité habituelle du sommeil, troubles du sommeil, prise de médicament pour le sommeil, et forme durant la journée). Le score de chaque composante s'additionne pour donner un score global allant de 0 (aucune difficulté de sommeil) à 21 (difficultés majeures). L'**échelle de somnolence d'Epworth** (ESS) (Johns, 1991) évalue la somnolence pendant la journée. Ce questionnaire décrit 8 situations (comme par exemple « être devant la télévision ou au cinéma ») pour lesquels il est demandé de noter de 0 (jamais) à 3 (systématiquement) la propension de somnolence ou d'endormissement. L'addition de la note de chaque question donne un score total allant de 0 (aucune somnolence diurne) à 24 (somnolence diurne majeure). Les symptômes d'insomnie peuvent être évalués grâce à l'**Index de Sévérité de l'Insomnie** (ISI) (Bastien et al., 2001). Ce dernier comporte 7 questions portant sur la sévérité des difficultés de sommeil et des réveils nocturnes, la satisfaction de la personne par rapport à son sommeil, son fonctionnement diurne et son anxiété par rapport aux troubles diurnes. Chaque question est évaluée sur une échelle de Likert allant de 0 à 4, conférant un score total compris entre 0 (absence de symptômes d'insomnie) à 28 (symptômes d'insomnie sévère). L'**échelle d'insomnie d'Athènes** (Soldatos et al., 2000) existe aussi mais est moins utilisée. Le **questionnaire de sommeil de l'hôpital St Mary** (Ellis et al., 1981) apporte des informations multiples sur la nuit écoulée, telles que les horaires de coucher, de réveil et de lever, la latence

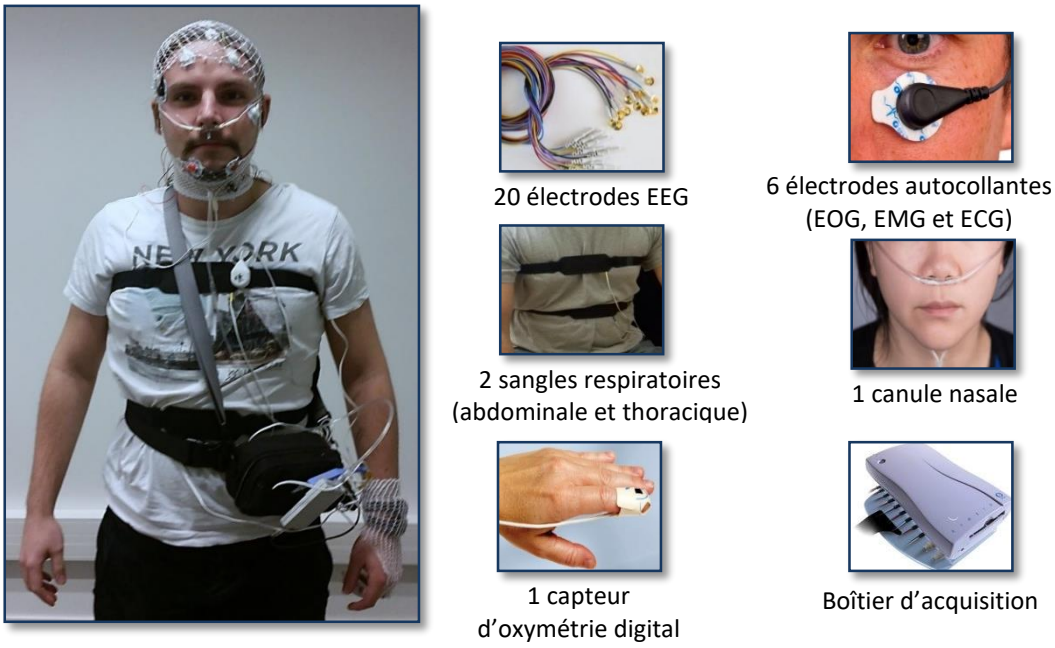
d'endormissement et une évaluation subjective de la qualité du sommeil, de sa profondeur, et l'état de forme au réveil. Enfin, le **questionnaire de LEEDS** (Parrott & Hindmarch, 1980) permet aux participants de noter sur une échelle continue de 10 cm les changements de quatre aspects du sommeil (endormissement, qualité de sommeil, qualité du réveil, ressenti au réveil) qu'ils ont perçu par rapport à un moment de référence. Ce questionnaire est donc particulièrement utile lors de suivis longitudinaux testant l'effet d'une prise en charge. Ces mesures sont riches d'informations, mais ne sont pas toujours concordantes avec les évaluations objectives du sommeil.

Mesures objectives

L'actimétrie est un appareil qui enregistre les mouvements du corps à l'aide d'un accéléromètre. Il est porté le plus souvent au poignet de la main non dominante. Couplé à un agenda de sommeil (où la personne indique ses heures de coucher et de lever) et aux variations de lumière enregistrées par l'appareil, l'actimétrie permet de quantifier facilement les **cycles activité/repos** et leur variabilité sur plusieurs jours. L'actimétrie ne mesure pas le sommeil, mais bien les cycles activité/repos, puisqu'il est tout à fait possible de rester immobile sans pour autant dormir, ou de réaliser des mouvements durant son sommeil (somnambulisme, trouble du comportement en sommeil paradoxal…). Il est toutefois possible d'estimer divers paramètres de sommeil (temps passé au lit, latence d'endormissement, durée de sommeil, efficacité de sommeil…) mais ces mesures restent des estimations et ne sont pas toujours très fiables, notamment chez les individus présentant des troubles de sommeil (pour revue, Conley et al., 2019). Le temps de sommeil et l'efficacité de sommeil sont ainsi souvent surestimés alors que la latence d'endormissement et les réveils nocturnes sous-estimés (Conley et al., 2019).

Pour étudier finement le sommeil, on utilise en recherche et en pratique clinique la polysomnographie qui est considérée comme le *gold standard*. Cette technique est basée sur la mesure de 3 signaux biologiques principaux : l'activité électrique cérébrale (avec un **EEG** =

électroencéphalogramme), les mouvements oculaires (avec un **EOG** = électrooculogramme) et le tonus musculaire (avec un **EMG** = électromyogramme) des muscles mentonniers. La combinaison de ces 3 informations a permis de montrer que le sommeil n'est pas un état uniforme mais est constitué de plusieurs stades de sommeil organisés en cycles. D'autres variables physiologiques sont souvent enregistrées lors d'une polysomnograhie (paramètres respiratoires, activité des muscles jambiers, rythme cardiaque…) et permettent de détecter certaines pathologies du sommeil (apnées du sommeil, mouvements périodiques des jambes…). La polysomnographie apporte donc des informations objectives et très précises sur le sommeil. Cependant, il s'agit d'un dispositif bien plus lourd qu'un simple actimètre (Figure 2) qui s'accompagne donc d'un certain nombre de désavantages et de biais (durée de mise en place du dispositif, potentielle perturbation du sommeil par l'appareillage (notamment lors de la première nuit), enregistrement en général d'une seule nuit limitant les analyses de variabilité…). Il est possible de limiter certains de ces biais à l'aide d'une nuit d'habituation.



<u>Figure 2.</u> Matériel utilisé lors des polysomnographies réalisées au cours de cette thèse (protocole *Age-Well*). *Pour une polysomnographie classique, le montage minimal nécessite 3 électrodes EEG actives (F4, C4 et O2). <u>Abréviations</u> : ECG = électrocardiogramme, EEG = électroencéphalogramme, EMG = électromyogramme, EOG = électrooculogramme.*

II - Description et organisation des stades de sommeil

1) Stades de sommeil

Durant l'éveil des rythmes alpha (8-13 Hz) et bêta (13-30 Hz) sont observés sur l'EEG. Ces rythmes rapides révèlent une activité cérébrale désynchronisée. De plus, l'EOG et l'EMG indiquent la présence de mouvements oculaires rapides et d'un tonus musculaire soutenu. Les activités enregistrées en EEG, EOG et EMG diffèrent entre l'éveil et le sommeil et permettent de distinguer deux grands types de sommeil : le sommeil lent et le sommeil paradoxal (Figure 3).

1.1) Sommeil lent

Le sommeil lent se compose de **sommeil lent léger** (stades N1 et N2) et de **sommeil lent profond** (stade N3, également appelé *slow wave sleep*) (Berry et al., 2017). Par opposition au sommeil paradoxal (aussi appelé sommeil REM = *Rapid Eye Movement*), le sommeil lent est nommé sommeil NREM (*Non-Rapid Eye Movement*).

Le stade N1

Durant l'endormissement, l'activité mesurée sur l'EEG ralentit peu à peu par rapport à l'éveil. Le rythme thêta (4-8 Hz) devient majoritaire, et des pointes vertex (ou ondes V) peuvent s'y associer. Des mouvements oculaires lents (déflexion initiale > 500 ms) sont en général observés sur l'EOG. Les muscles mentonniers sont plus relâchés qu'à l'éveil, générant un tonus musculaire réduit sur l'EMG.

Le stade N1 représente environ 5 % de la durée totale de sommeil. Il est souvent considéré comme une période de transition entre l'éveil calme et le sommeil.

Le stade N2

Progressivement, le rythme thêta s'installe de plus en plus durablement sur l'EEG et des ondes cérébrales particulières (appelées grapho-éléments) apparaissent : les fuseaux de sommeil (*sleep spindles* en anglais) et les complexes K.

Les fuseaux de sommeil sont des bouffées d'activité transitoires (0,5 à 2 s) constituées d'oscillations dans la bande de fréquence sigma (11-15 Hz). Ces ondes sont le résultat d'interactions entre des neurones thalamiques et des neurones corticaux. Nous détaillerons par la suite les caractéristiques et les rôles des fuseaux de sommeil.

Les complexes K sont des ondes biphasiques (composante négative immédiatement suivie d'une composante positive), de grande amplitude (≥ 75 µV), transitoires (0,5 à 3 s) et de basse fréquence (≤ 4 Hz). Les complexes K sont principalement observés au niveau des dérivations frontales et peuvent être associés à des micro-éveils, notamment en réponse à des stimuli externes (Niiyama et al., 1995).

Le tonus musculaire continue de diminuer progressivement par rapport au stade N1 et l'on n'observe plus de mouvements oculaires à partir du stade N2.

Il s'agit du stade de sommeil majoritaire puisqu'il représente 50 à 60 % de la durée totale de sommeil. Au fur et à mesure du temps passé en sommeil lent léger, de plus en plus d'ondes lentes apparaissent : il s'agit du rythme delta (0,5-4 Hz), traduisant l'augmentation progressive de la profondeur du sommeil.

Le stade N3

L'apparition d'ondes lentes de grande amplitude (≥ 75 µV) sur au moins 20 % du tracé EEG marque l'entrée en sommeil lent profond. Ce rythme delta à faible fréquence reflète une synchronisation de

l'activité neuronale. Les fuseaux de sommeil persistent en stade N3, et comme nous le verrons par la suite, leur couplage avec les ondes lentes semble jouer un rôle important dans la fonction de consolidation mnésique du sommeil. Durant le sommeil lent profond, le dormeur est peu réceptif aux stimuli de l'environnement extérieur, la température corporelle baisse et les rythmes cardiaque et respiratoire sont ralentis et très réguliers. Le stade N3 occupe 15 à 20 % de la durée totale de sommeil.

1.2) Sommeil paradoxal

Un peu plus d'une heure après l'endormissement, des signaux radicalement différents de ceux enregistrés en sommeil lent sont mesurés par les capteurs polysomnographiques. Les rythmes en EEG s'accélèrent : des signaux de faible amplitude et de fréquences mixtes (thêta, alpha) sont mesurés ainsi que des ondes en dents de scie. De plus, des mouvements oculaires rapides et conjugués sont enregistrés par l'EOG. Comparés au sommeil lent, cette activité cérébrale désynchronisée et ces mouvements oculaires rappellent les signaux mesurés pendant l'éveil. Pourtant, le tonus musculaire mesuré sur l'EMG est à son plus bas : il est aboli à l'exception de fugaces reprises d'activité appelés *twiches*. Cet ensemble de signaux est typique de ce que Michel Jouvet nomma le sommeil paradoxal. Ce stade aussi appelé sommeil REM (*Rapid Eye Movement*), s'accompagne également d'une fréquence cardiaque et respiratoire plus irrégulières. Le sommeil paradoxal a longtemps été associé aux rêves, mais l'on sait aujourd'hui que les rêves peuvent également se produire en sommeil lent (Siclari et al., 2017).

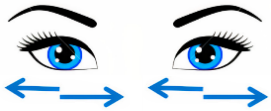
Etat	EEG	EOG	EMG
Eveil	Yeux ouverts — Rythme bêta Yeux fermés — Rythme alpha	Yeux ouverts ou fermés. Mouvements oculaires rapides. 	++
Sommeil lent (NREM)	Stade N1 — Rythme thêta Stade N2 — Complexe K, Fuseau de sommeil Stade N3 — Rythme delta	Yeux fermés. N1 : Mouvements oculaires lents. N2 et N3 : Pas de mouvements oculaires. 	+
Sommeil paradoxal (REM)	Fréquences mixtes — Ondes thêta en « dents de scie »	Yeux fermés. Mouvements oculaires rapides. 	Aboli

Figure 3. Caractéristiques des états d'éveil et de sommeil déterminés en polysomnographie. *Adapté de Dauvilliers & Billiard, 2004. Abréviations : EEG = électroencéphalogramme, EMG = électromyogramme, EOG = électrooculogramme, NREM = non-rapid eye movement, REM = rapid eye movement.*

2) Architecture de sommeil

Au cours d'un enregistrement polysomnographique, on observe une alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal formant des **cycles** d'environ 90 min chez l'adulte. Une nuit de sommeil complète comporte ainsi 4 à 6 cycles. Chaque cycle débute par du sommeil lent léger, puis profond et se termine par un épisode de sommeil paradoxal. Cependant, tous les cycles ne sont pas rigoureusement identiques : plus la nuit avance, plus les cycles s'appauvrissent en sommeil lent

profond et deviennent riches en sommeil paradoxal. Un stade de sommeil est attribué à chaque segment de 30 s de l'enregistrement polysomnographique (appelé époque), et l'architecture globale de la nuit de sommeil peut être visualisée sur un hypnogramme (Figure 4).

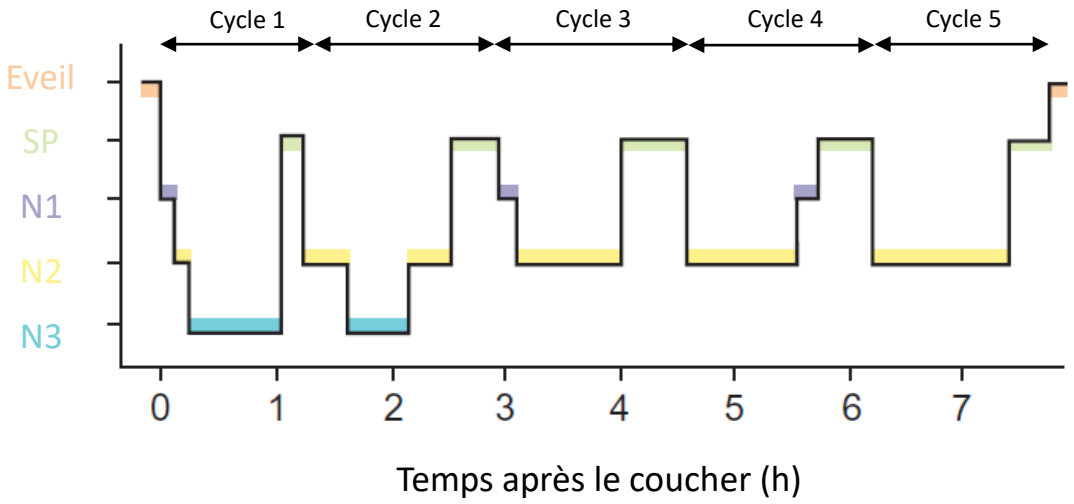


Figure 4. Hypnogramme représentant l'organisation typique des stades de sommeil en cycles d'environ 90 min chez un sujet jeune. *Adapté de Pace-Schott & Spencer, 2011. Abréviation : SP = sommeil paradoxal.*

3) Microstructure du sommeil

L'hypnogramme donne une vision d'ensemble du déroulé d'une nuit de sommeil et de l'alternance des différents stades de sommeil. Toutefois, ces derniers ne sont pas homogènes et sont ponctués d'événements transitoires qui constituent la microstructure du sommeil. Nous allons présenter ici quelques éléments supplémentaires relatifs à la microstructure du sommeil dont nous aurons besoin pour comprendre les théories proposées pour expliquer les fonctions du sommeil abordées dans le chapitre 2.

3.1) Ondes lentes

Les ondes lentes matérialisent l'augmentation progressive de la profondeur de sommeil lent. Ces oscillations à basse fréquence (rythme delta ≤ 4 Hz) reflètent une synchronisation corticale avec une alternance entre des phases de dépolarisation simultanée des neurones corticaux (état *up*) et des phases d'hyperpolarisation simultanée et de silence neuronal (état *down*). L'amplitude de ces ondes lentes est maximale au niveau des dérivations frontales, du fait de leur génération par le cortex préfrontal et de leur propagation selon l'axe antéro-postérieur (Massimini, 2004; Murphy et al., 2009).

3.2) Fuseaux de sommeil

Les fuseaux de sommeil ont été l'une des premières caractéristiques électrophysiologiques du sommeil décrites. D'abord observés par Hans Berger (Berger, 1933), ces grapho-éléments sont nommés *spindles* en 1935 par Loomis (Loomis et al., 1935). Comme évoqué précédemment, il s'agit d'oscillations rapides dans la bande de fréquence sigma (11-15 Hz) qui marquent, avec les complexes K, l'entrée en stade N2. Bien qu'ils soient majoritairement présents en stade N2, ils sont également détectés en stade N3.

Deux catégories de fuseaux de sommeil ont été décrites : les fuseaux lents (11-13 Hz) et les fuseaux rapides (13-15 Hz) (Figure 5). Selon les études, les bandes de fréquence utilisées pour définir ces deux types de fuseaux ne sont cependant par toujours exactement les mêmes. Par ailleurs, la fréquence de ces deux types de fuseaux peut varier d'un individu à l'autre (Buckelmüller et al., 2006; Cox et al., 2017; Werth et al., 1997). Ainsi, certains auteurs préfèrent utiliser des bandes de fréquence adaptées à chaque individu (Klinzing et al., 2016; Pereira et al., 2017; Thürer et al., 2018). Outre leur différence de fréquence, ces deux types de fuseaux se distinguent par leur topographie : les fuseaux lents sont majoritairement enregistrés au niveau des électrodes frontales alors que les fuseaux rapides sont plus présents au niveau des électrodes centro-pariétales. De plus, avant une

transition vers le sommeil paradoxal, la densité de fuseaux rapides augmente alors que la densité de fuseaux lents diminue (Purcell et al., 2017).

Enfin, il a également été montré que certains fuseaux de sommeil sont couplés aux ondes lentes, mais ce couplage diffère pour les deux types de fuseaux. Alors que les fuseaux lents couplés sont généralement enregistrés aux alentours de l'état *down* des ondes lentes, les fuseaux rapides sont eux préférentiellement observés lors de la phase *up* des ondes lentes (Mölle et al., 2011).

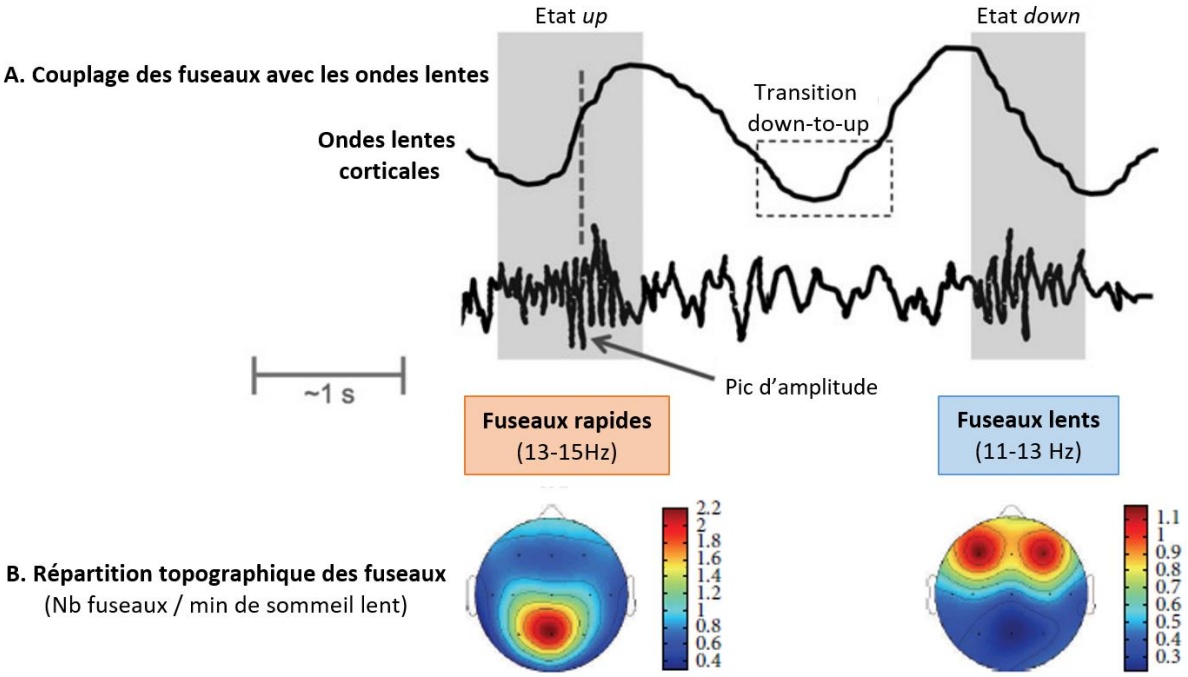


Figure 5. Caractéristiques des fuseaux lents et rapides. *Les fuseaux lents (à droite) sont principalement présents dans la région frontale et sont couplés avec l'état down des ondes lentes, alors que les fuseaux rapides (à gauche) sont plus présents en région centro-pariétale et sont couplés avec l'état up des ondes lentes. Adapté de Gorgoni et al., 2016; McDevitt et al., 2017.*

De manière intéressante, des activations thalamiques, temporales, de l'insula, de l'hippocampe, et du cortex cingulaire antérieur ont été mises en évidence lors de la génération des fuseaux lents et rapides (Schabus et al., 2007). Toutefois, les régions recrutées lors d'un apprentissage seraient plus activées lors des fuseaux rapides (Jegou et al., 2019). Les fuseaux ont été associés à différentes fonctions, telles que l'apprentissage et la consolidation mnésique (pour revue, Fernandez & Lüthi,

2020), la stabilité du sommeil (Dang-Vu et al., 2010; Lecci et al., 2017; Wimmer et al., 2012) ou encore le développement cortical (Lindemann et al., 2016). Les fuseaux sont altérés dans certaines pathologies telles que la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer sur laquelle nous reviendrons par la suite.

3.3) Sharp wave ripples

Les *sharp wave ripples* sont des ondes très rapides qui ont lieu dans l'hippocampe durant le sommeil lent, et parfois pendant l'éveil calme. Du fait de leur localisation très profonde, ces activations ne sont pas visibles en EEG de surface, mais peuvent être observées avec des électrodes intra-cérébrales directement implantées dans l'hippocampe. Elles ont donc été principalement étudiées chez l'animal. Réaliser ce type d'enregistrement chez l'humain est beaucoup plus compliqué mais est toutefois possible chez des patients épileptiques ayant des électrodes intra-cérébrales implantées dans le but de localiser précisément le foyer épileptique. L'existence de *ripples* a ainsi pu être également mise en évidence chez l'homme (Axmacher et al., 2008). Les *sharp wave ripples* sont composées d'une *sharp wave*, qui correspond à une déflection négative des neurones du sous-champ CA1 de l'hippocampe générée par des activations synchronisées des neurones de la couche CA3, et de *ripples* qui sont des décharges très rapides (80-100 Hz chez l'homme) de la couche pyramidale de CA1. Ces oscillations hippocampiques sont considérées comme le substrat électrophysiologique des réactivations des représentations mnésiques, phénomène sous-tendant la consolidation mnésique, et sont souvent couplées aux fuseaux de sommeil (Siapas & Wilson, 1998; Sirota Anton et al., 2003). Ainsi, il existe un couplage à plusieurs niveaux entre les activités oscillatoires du sommeil (Figure 6). Ces dernières structurent le sommeil lent et sont considérées comme étant au cœur de certaines fonctions du sommeil en permettant par exemple un dialogue entre l'hippocampe et le cortex. Nous aborderons plus en détails ces points au chapitre suivant.

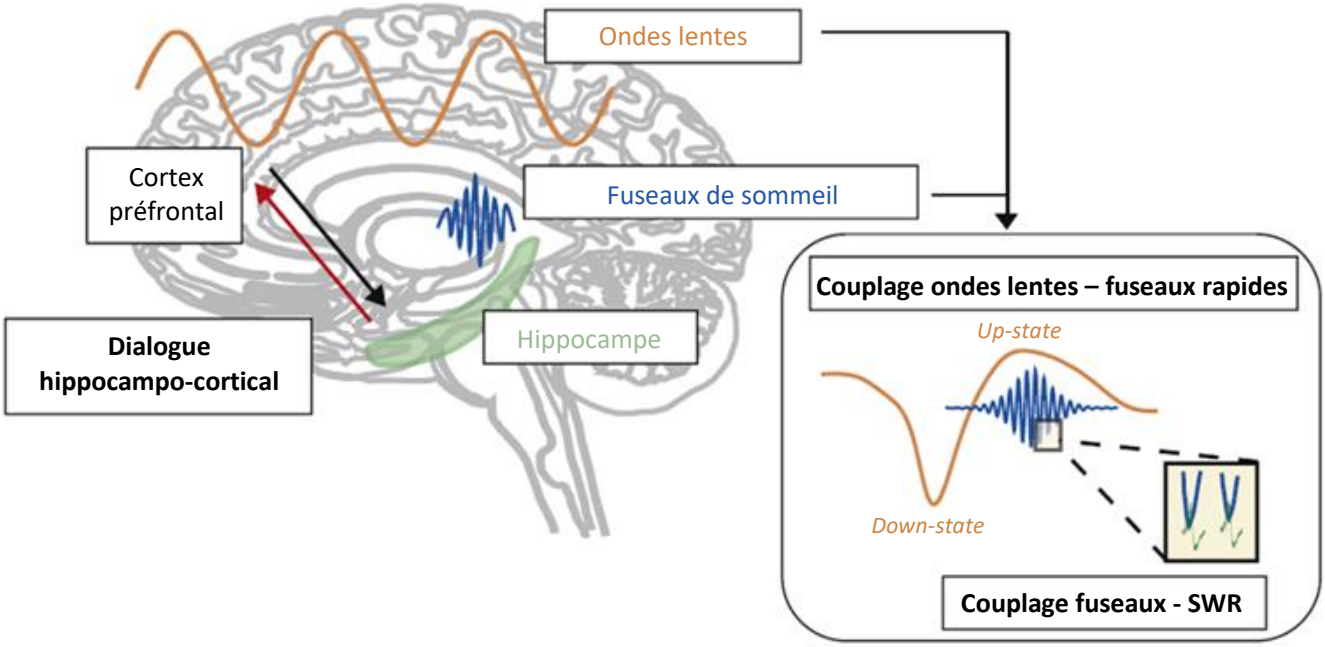


Figure 6. Les ondes du sommeil lent et leur organisation. *Le sommeil lent est rythmé par plusieurs oscillations cérébrales dont les ondes lentes corticales (orange), les fuseaux de sommeil générés par le thalamus (bleu) et les sharp waves ripples hippocampiques (vert). Il existe un couplage temporel entre ces trois types d'ondes afin de consolider les traces mnésiques récemment acquises en mémoire à long terme. Adapté de Muehlroth et al., 2020. Abréviation : SWR = sharp wave ripples.*

III - Modifications du sommeil lors du vieillissement sain et pathologiques

Nous venons de décrire les principales caractéristiques du sommeil chez les jeunes adultes en bonne santé. Cependant, comme nous allons le voir, certains paramètres du sommeil sont altérés au cours du vieillissement normal ou de certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer.

1) Altérations du sommeil lors du vieillissement sain

En vieillissant, la qualité et la quantité de sommeil diminuent. Ces altérations du sommeil avec l'âge impactent la qualité de vie des seniors et peuvent être mises en évidence avec des mesures subjectives et des mesures objectives.

Modifications subjectives du sommeil

Les plaintes de sommeil augmentent avec l'âge (Marquié et al., 2012). Après 60 ans, il est estimé qu'environ 1 personne sur 2 se plaint de son sommeil (Figure 7) (pour revue, Miner & Kryger, 2020). Les personnes âgées signalent souvent des difficultés à s'endormir et à rester endormi, et qualifient ainsi leur sommeil de non réparateur. Ces altérations du sommeil impactent la qualité d'éveil : les personnes âgées rapportent ainsi fréquemment ne pas se sentir reposées au réveil et se plaignent de somnolence en journée (Foley et al., 1995; Mander et al., 2017).

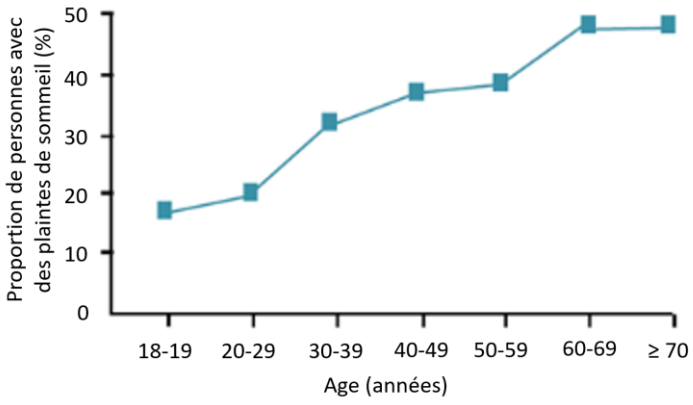


Figure 7. Augmentation des plaintes de sommeil avec l'âge. *Adapté de Karacan et al., 1976.*

Modifications objectives du sommeil

L'analyse des mesures objectives de sommeil révèle des altérations des rythmes circadiens, de l'architecture de sommeil et de sa microstructure (pour revue, Mander et al., 2017).

- Altérations circadiennes

L'alternance veille-sommeil présente une rythmicité circadienne (c'est-à-dire avec une périodicité d'environ 24 h). Au cours du vieillissement, les réveils matinaux sont en général plus précoces (avance de phase), et la répartition du temps de sommeil sur la journée est modifiée. Le temps de sommeil nocturne diminue avec l'âge, alors que les siestes en journée deviennent plus fréquentes (Buysse et al., 2005; et pour revue, Kondratova & Kondratov, 2012). L'alternance entre les périodes d'éveil (en journée) et de sommeil (la nuit) est donc moins marquée chez les personnes âgées (réduction de l'amplitude du rythme circadien).

- Altérations de l'architecture du sommeil

Du point de vue de l'architecture de sommeil, les mesures objectives confirment le ressenti subjectif des personnes âgées : leur latence d'endormissement est allongée, leurs réveils nocturnes sont plus nombreux alors que leur durée de sommeil nocturne et leur efficacité de sommeil sont réduits (Ohayon et al., 2004; et pour revue, Mander et al., 2017).

Par ailleurs, la proportion des différents stades de sommeil est elle aussi modifiée. Le sommeil lent profond est le stade le plus impacté et de façon très précoce avec une nette diminution de sa proportion (Van Cauter, 2000). La part de sommeil paradoxal diminue également mais dans une moindre mesure et de manière plus tardive, alors que celles des stades du sommeil lent léger (N1 et N2) augmentent. Le sommeil devient donc globalement moins stable et moins profond (Figure 8).

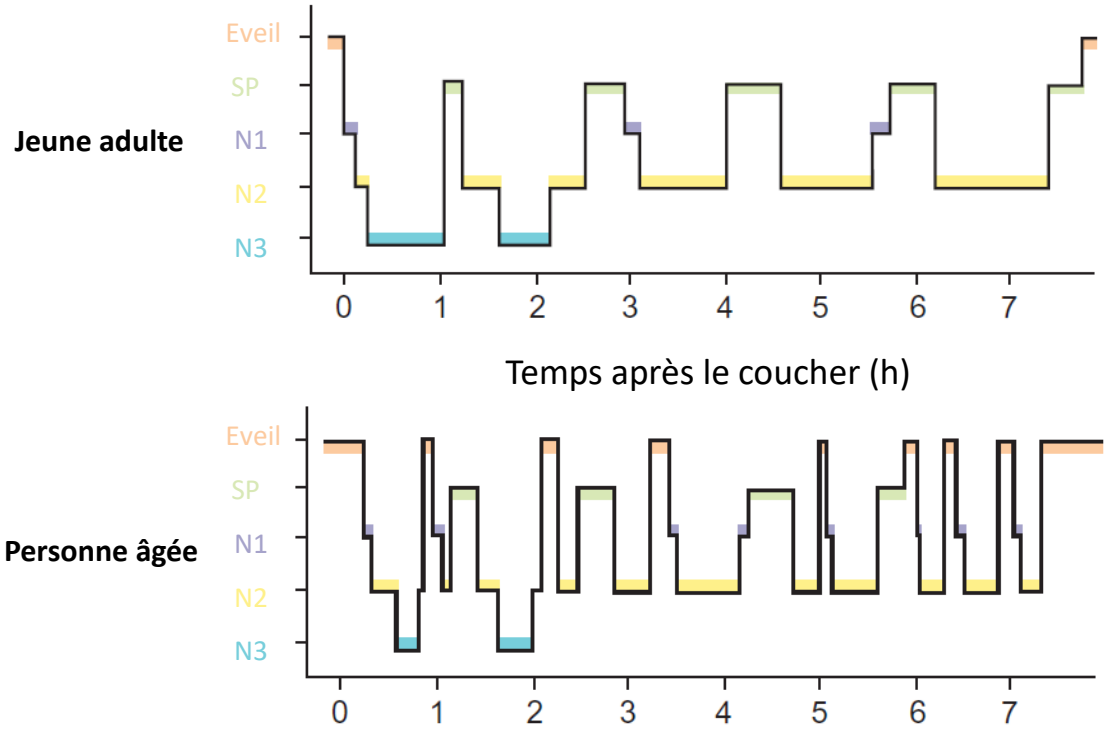


Figure 8. Comparaison d'un hypnogramme d'une personne âgée (en bas) avec celui d'un jeune adulte (en haut). *Les personnes âgées ont notamment une latence d'endormissement et une fragmentation du sommeil plus importantes, et moins de sommeil lent profond (N3). Adapté de Pace-Schott & Spencer, 2011. Abréviation : SP = sommeil paradoxal.*

- Altérations de la microstructure du sommeil

Outre les modifications de l'architecture globale du sommeil, les analyses spectrales révèlent notamment une diminution de la puissance delta (Gao & Scullin, 2023; Mander et al., 2013; Varga et al., 2016). De plus, l'analyse des oscillations cérébrales montre une réduction de l'amplitude et de la densité des ondes lentes pendant le sommeil lent (Muehlroth & Werkle-Bergner, 2020). De manière intéressante, ces modifications des caractéristiques des ondes lentes ne sont pas réparties de manière homogène et sont particulièrement marquées au niveau frontal (Carrier et al., 2011). Certains auteurs préconisent d'ailleurs l'utilisation d'un seuil d'amplitude adapté à chaque individu pour la détection des ondes lentes lors de la comparaison de sujets jeunes et âgées, car le critère de 75 µV pour définir une onde lente devient inadapté pour les sujets âgés (Muehlroth & Werkle-Bergner, 2020). Les complexes K sont eux aussi moins nombreux chez les seniors (Crowley, 2002). En outre, la puissance sigma au cours du sommeil lent est réduite (Gao & Scullin, 2023) et de nombreux

paramètres des fuseaux de sommeil sont modifiés chez les personnes âgées. En vieillissant, les fuseaux voient ainsi leur densité, amplitude et durée réduites alors que leur fréquence augmente légèrement (Crowley, 2002; Martin et al., 2013; Nicolas et al., 2001). Les fuseaux rapides comme les fuseaux lents seraient touchés (Mander et al., 2017). De façon intéressante, il a récemment été montré que le couplage entre les ondes lentes et les fuseaux de sommeil était également altéré lors du vieillissement. Alors que les fuseaux rapides couplés aux ondes lentes sont synchronisés avec le pic de dépolarisation (état *up*) chez les jeunes adultes, ils se désynchronisent et ont tendance à avoir lieu un peu avant le pic de dépolarisation chez les sujets âgés (Helfrich et al., 2018) (Figure 9).

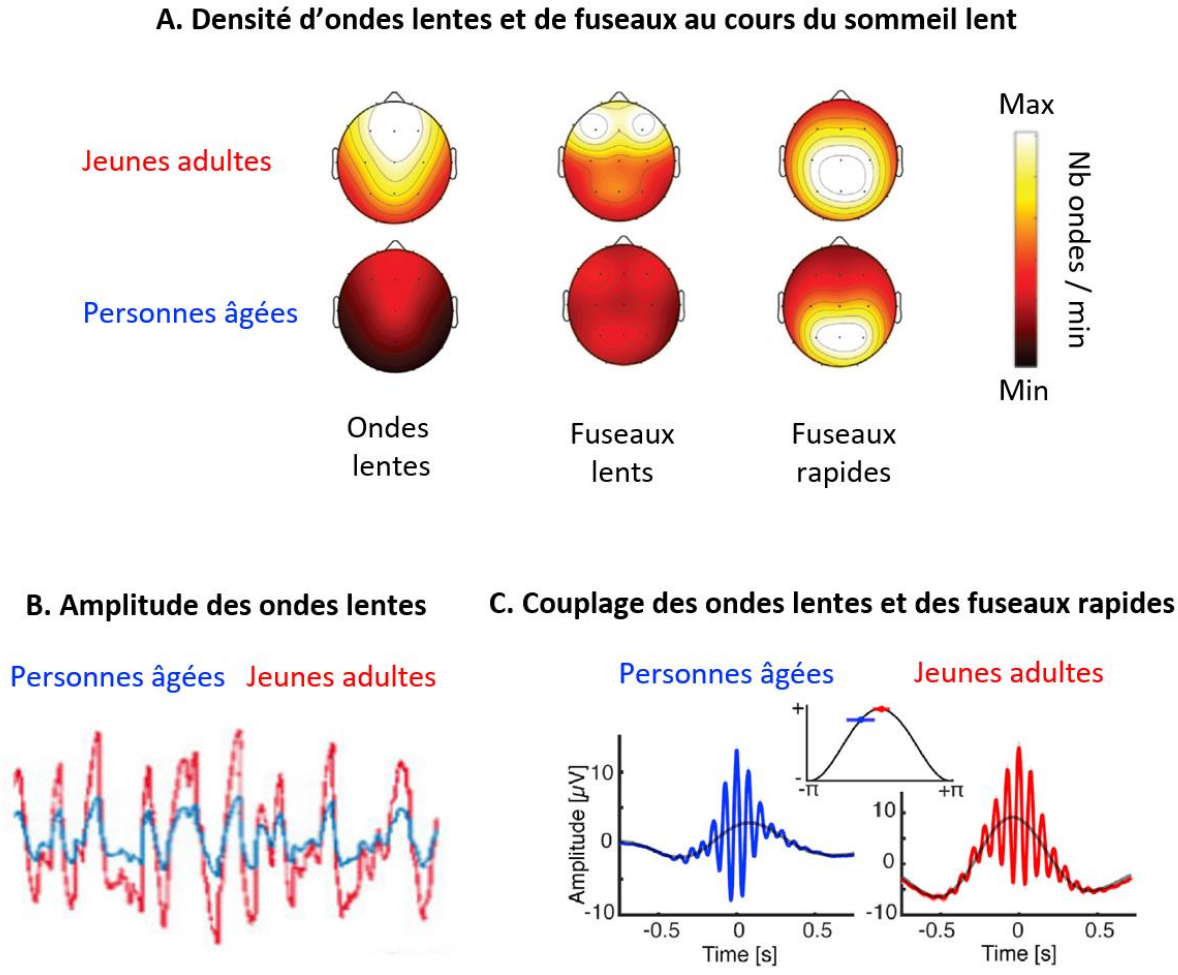


Figure 9. Altérations des ondes du sommeil lent au cours du vieillissement. *Avec l'âge, les ondes lentes et les fuseaux subissent des modifications quantitatives (réduction de la densité) et qualitatives (réduction de l'amplitude, de la durée ainsi que de la qualité du couplage). Adapté de Helfrich et al., 2018; Mander et al., 2013, 2017.*

Enfin, la prévalence de nombreuses **pathologies du sommeil** augmente avec l'âge. C'est par exemple le cas du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Il s'agit d'arrêts (apnées) ou de réductions (hypopnées) du débit respiratoire d'au moins 10 s ayant lieu pendant le sommeil. Ces événements respiratoires sont le résultat d'une obstruction partielle ou totale des voies aériennes supérieures pendant le sommeil et sont quantifiés à l'aide de l'index d'Apnée-Hypopnée (IAH = nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil). Apnées et hypopnées fragmentent le sommeil et génèrent des hypoxies répétées (pour revue, Drager et al., 2010). Un des facteurs de risque principaux du syndrome d'apnées obstructives du sommeil est l'âge. Selon les critères utilisés, sa prévalence chez les personnes âgées est estimée entre 30 et 80 % (pour revue, Senaratna et al., 2017).

2) Altérations du sommeil lors du vieillissement pathologique : exemple de la maladie d'Alzheimer

Le sommeil est également altéré dans de nombreuses pathologies. C'est par exemple le cas dans la maladie d'Alzheimer.

2.1) Définition et principales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative qui se caractérise par un déclin cognitif progressif entrainant peu à peu une perte d'autonomie. Elle constitue la cause de démence la plus fréquente (60 à 80 % des cas selon le *World Alzheimer Report* de 2015 (Prince et al., 2015)). Bien qu'il existe une forme génétique, la forme sporadique constitue l'écrasante majorité des cas (*World Health Organization*, 2012). Il existe ainsi des facteurs de risque non modifiables (l'âge, le sexe et la génétique) et des facteurs de risque modifiables (cardiovasculaires, psycho-affectifs, liés au style de vie). De par sa nature progressive, la maladie d'Alzheimer est en générale considérée comme un continuum. Sur la base des altérations croissantes des fonctions cognitives (et notamment la mémoire), on distingue les cas de démence (stade le plus avancé de la maladie), les cas MCI (*Mild*

Cognitive Impairment, dans lesquels les altérations cognitives sont présentes mais à des degrés modérés) et les cas SCD (*Subjective Cognitive Decline*, dans lesquels les patients présentent une plainte cognitive sans qu'aucune altération de ces dernières ne soit mis en évidence lors de tests neuropsychologiques). Par ailleurs, la récente classification ATN propose une classification exclusivement basée sur les marqueurs biologiques de la maladie : **plaques amyloïdes** (A), **pathologies tau** (T) et **neurodégénerescence** (N) (Jack et al., 2018). Les plaques amyloïdes correspondent à l'agrégation extracellulaire de peptide bêta-amyloïde. La pathologie tau correspond quant à elle à l'agrégation intracellulaire de protéines tau hyperphosphorylées formant des dégénerescences neurofibrillaires (DNF). D'un point de vu physiopathologique, la maladie d'Alzheimer se caractérise ainsi par des lésions extracellulaires (pathologie amyloïde) notamment dans les régions frontales et temporo-pariétales, des lésions intracellulaires (pathologie tau) débutant notamment par les régions temporales internes et le cortex temporo-pariétal, des pertes neuronales touchant en premier lieu les régions temporales internes, et un hypométabolisme temporo-pariétal. L'atrophie cérébrale peut être quantifiée par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), et les pathologies amyloïdes et tau à l'aide d'examens TEP (Tomographie par Emission de Positons) ou de ponctions lombaires. L'hypométabolisme peut quant à lui être quantifié à l'aide de la TEP couplée au FDG (^{18}F-fluorodeoxyglucose). Des marqueurs sanguins sont actuellement en développement. On sait aujourd'hui que ces lésions cérébrales s'accumulent plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. De nombreuses travaux investiguent l'effet de différentes interventions ciblées sur les facteurs de risque modifiables qui à eux seul pourraient prévenir ou retarder 40 % des cas de maladie d'Alzheimer (Livingston et al., 2020). Un nombre croissant d'études s'intéresse notamment au sommeil dont les troubles sont considérés comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

2.2) Altérations du sommeil dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est avant tout connue pour ses atteintes sur les capacités cognitives, comme la mémoire. Toutefois, un nombre croissant d'études s'intéresse aux liens entre les modifications du sommeil et la maladie d'Alzheimer. En effet, cette dernière s'accompagne souvent de troubles du sommeil (pour revues, Bliwise, 2004; Mander et al., 2016). De manière intéressante, de nombreuses études longitudinales ont montré qu'avant même l'apparition de la maladie, une mauvaise qualité de sommeil (estimée à l'aide de questionnaires ou d'actimétrie) est corrélée à un déclin cognitif et au risque de développer la maladie (Bubu et al., 2017; Diem et al., 2016; Lim, Kowgier, et al., 2013; Shi et al., 2018; Yaffe et al., 2007).

Une partie des troubles du sommeil retrouvés dans la maladie d'Alzheimer correspondent à une **aggravation des altérations du sommeil qui accompagnent le vieillissement normal** que nous avons décrites dans la section précédente. Une fragmentation importante du sommeil, une efficacité de sommeil réduite et la présence de somnolence durant la journée sont par exemple souvent décrits (Bonanni et al., 2005; Liguori et al., 2014). En outre, les patients de la maladie d'Alzheimer ont un risque 5 fois plus élevé d'avoir un syndrome d'apnées obstructives du sommeil que des individus sains du même âge (Emamian et al., 2016).

Par ailleurs, d'autres **modifications du sommeil spécifiques à la maladie** ont été observées. Les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent bien souvent une altération très marquée du cycle veille-sommeil caractérisée par une diminution de l'amplitude du rythme circadien et une avance de phase (pour revue, Leng et al., 2019). De plus, les altérations du sommeil paradoxal sont typiques de la maladie. Ce dernier arrive plus tardivement au cours de la nuit de sommeil, et les épisodes de sommeil paradoxal sont plus courts et plus fragmentés (pour revues, Musiek et al., 2015; Onen & Onen, 2003). Plus spécifiquement, leurs rythmes EEG en sommeil paradoxal sont ralentis par rapport à des sujets sains du même âge (D'Atri, Scarpelli, et al., 2021). Ainsi, en sommeil paradoxal la puissance spectrale dans les basses fréquences (delta) est augmentée alors que la puissance

spectrale à des fréquences plus élevées (alpha, sigma et beta) est diminuée (D'Atri, Scarpelli, et al., 2021). Plusieurs études ont pu discriminer les patients atteints de maladie d'Alzheimer de sujets contrôles en calculant un index de ralentissement (delta + thêta) / (alpha + sigma + bêta) en sommeil paradoxal (D'Atri, Scarpelli, et al., 2021; Hassainia et al., 1997). Enfin, des paramètres du sommeil lent sont également modifiés dans la maladie d'Alzheimer, avec notamment une réduction spécifique de la quantité et qualité des fuseaux de sommeil rapides (Gorgoni et al., 2016; Rauchs et al., 2008; et pour revue, Weng et al., 2020). Le nombre de complexes K serait également réduit (De Gennaro et al., 2017). Des altérations des *sharp waves ripples* ont également été décrites chez des modèles animaux de maladie d'Alzheimer (pour revue, Katsuki et al., 2022).

Conclusion du chapitre 1

Le sommeil a initialement été considéré comme un phénomène passif et défini comme une absence d'éveil. L'émergence de nouvelles méthodes d'enregistrement telles que la polysomnographie a permis de révéler sa nature active et non homogène. Il est ainsi composé de plusieurs stades (sommeil lent N1, N2, N3 et sommeil paradoxal) dont l'organisation en cycles structure une nuit de sommeil. Les stades de sommeil sont ponctués d'événements transitoires (comme par exemple les fuseaux de sommeil ou les ondes lentes) qui constituent la microstructure du sommeil et en illustrent la dynamique au sein même de chaque stade. Cette organisation est non seulement reproductible entre des nuits enregistrées chez un même individu, mais est également commune entre individus. Toutefois, de nombreux paramètres du sommeil (rythmicité circadienne, architecture, microstructure…) sont altérés au cours du vieillissement normal ou pathologique, impactant négativement la qualité de vie. Une partie de la recherche s'est alors attachée à comprendre les rôles du sommeil, l'importance de son architecture, de sa microstructure et les conséquences de leurs altérations.

CHAPITRE 2 - Rôles du sommeil dans la mémoire et le maintien de l'intégrité cérébrale et des fonctions cognitives

Bien qu'il soit parfois difficile de bien définir la notion de sommeil chez des espèces éloignées, le sommeil (ou un état équivalent) est souvent considéré comme présent dans l'ensemble du règne animal, ou du moins y est très largement répandu (Cirelli & Tononi, 2008). Ses caractéristiques qualitatives et quantitatives varient entre espèces, mais sa très large distribution et la place qu'il occupe (un tiers de la vie des êtres humains) posent la question de sa fonction. Comme le souligne Allan Rechtschaffen "*If sleep does not serve an absolutely vital function, then it is the biggest mistake the evolutionary process has ever made*". Autrement dit, au regard du processus de sélection naturelle, un phénotype aussi largement répandu et occupant une telle proportion du comportement animal doit remplir des fonctions vitales pour l'organisme, car il aurait été contre-sélectionné dans le cas contraire.

Le sommeil a été associé à de nombreuses fonctions à l'échelle de l'organisme (récupération physique, régulations métabolique, immunitaire, endocrinienne, intégrité cérébrale…) (pour revue, Irwin, 2015) mais également sur le plan cognitif (consolidation mnésique, prise de décision, régulation émotionnelle, attention et motivation, créativité…) (pour revue, Walker, 2009). Dans le cadre de ce chapitre, nous nous limiterons à son rôle dans la mémorisation et le maintien de l'intégrité cérébrale.

I - Sommeil, mémorisation et déclin cognitif

1) Processus de mémorisation et diversité des mémoires

Hermann Ebbinghaus, considéré comme le père de la psychologie expérimentale de l'apprentissage, fut le 1er à décrire à la fin du XIXe siècle la mémoire comme un phénomène composé de 3 étapes

fondamentales : 1) l'acquisition d'une nouvelle information (**encodage**), 2) sa conservation à plus ou moins long terme (**stockage**) et 3) l'accès à cette information lorsque l'on en a besoin (**restitution** ou **récupération**). En 1885, Ebbinghaus proposa une méthode expérimentale pour étudier les capacités mnésiques basée sur l'apprentissage de listes de syllabes sans signification telles que « ZOF » ou « TAT ». Il décrivit alors la courbe de l'oubli qui modélise le déclin de rétention d'informations dans le temps. Cette courbe met en évidence l'importance du délai entre la période d'apprentissage de l'information et sa restitution : plus ce délai augmente, plus la quantité d'informations retenue diminue. Ainsi, il proposa que la rétention mémorielle R diminue de manière exponentielle avec le temps selon la relation : $R = e^{-\frac{t}{F}}$ où t est le temps et F reflète la force de l'encodage. Cependant, cette courbe de l'oubli est atténuée par le sommeil. Si le délai entre l'encodage et la récupération (la durée t) module la capacité à restituer l'information, la nature de ce délai (éveil ou sommeil par exemple) a aussi son importance.

Toutefois, avant de revenir sur ce point, il convient de préciser qu'il n'existe pas une mémoire, mais des mémoires. Un exemple emblématique illustrant ce point est le cas du patient HM. Ce dernier souffrait d'épilepsie résistante aux médicaments. Une chirurgie lui fut proposée en 1953 afin de retirer les foyers de son épilepsie. Il subit en 1953 une résection bilatérale du lobe temporal médian, dont l'hippocampe, afin de retirer les foyers de son épilepsie. Cette opération supprima les crises épileptiques mais rendit HM amnésique. Il se rappelait des événements de sa vie qui précédaient l'opération, mais il était incapable de créer de nouveaux souvenirs sur le long terme et de mémoriser consciemment une information pendant plus de quelques minutes (amnésie antérograde). Le patient HM fut largement étudié dans la 2ème moitié du XXe siècle, notamment par Brenda Milner. HM réalisa par exemple le test du dessin en miroir au cours duquel le participant doit reproduire une figure (en général une étoile à 5 branches) en n'ayant pas de vision directe sur la feuille mais uniquement via un miroir placé devant lui. Au fur et à mesure des essais, les participants reproduisent plus rapidement l'étoile, en faisant moins d'erreurs de tracé, mettant en évidence des capacités d'apprentissage d'habiletés motrices. Les performances de HM s'amélioraient elles aussi d'essais en

essais. Pourtant, il fallait à chaque fois lui réexpliquer les consignes du test, car il n'avait aucun souvenir de l'avoir déjà passé. Ainsi, l'ablation bilatérale de ses hippocampes l'empêchait de former de nouveaux souvenirs explicites de cette tâche, mais certaines de ses capacités d'apprentissage implicites (ici motrices) étaient préservées. En plus d'illustrer la distinction mémoire à court terme et mémoire à long terme, ce cas clinique historique révèle l'existence de plusieurs types de mémoire, aux bases cérébrales distinctes. L'étude d'autres patients, tel que le patient KC, permirent d'améliorer la compréhension du fonctionnement mnésique et d'affiner peu à peu les différents modèles de mémoire proposés dans la 2ème moitié du XXe siècle. Le modèle de Larry Squire (1992) classifie les différents types de mémoire en systèmes indépendants (Squire, 1992). D'une part, la mémoire **explicite**, dite déclarative, regroupe les informations auxquelles nous avons consciemment accès. Celle-ci comprend la mémoire épisodique (souvenirs des événements) et la mémoire sémantique (connaissances générales). D'autre part, la **mémoire implicite**, dite non déclarative, concerne les habiletés non-verbalisables. Plus précisément, elle regrouperait la mémoire procédurale (habiletés motrices), l'amorçage (modification du traitement d'une information cible par un stimulus antérieur appelé amorce), le conditionnement classique (entre deux stimuli) et opérant (entre un stimulus et une réponse volontaire, en général motrice), et l'apprentissage non associatif (habituation et sensibilisation). Endel Tulving propose en 1995 le modèle SPI (Sériel Parallèle Indépendant, Figure 10), qui hiérarchise les différents types de mémoire en un système d'action (la mémoire procédurale) et quatre systèmes de représentations (Tulving, 1995). Il suggère une organisation des différentes étapes du processus de mémorisation avec un encodage des informations en série à partir du système de représentations perceptives, un stockage en parallèle dans les différents systèmes de mémoire, et une récupération indépendante à partir de chaque système. D'autres modèles plus récents, comme le modèle MNESIS (Eustache & Desgranges, 2008), intègrent les concepts proposés par Tulving et suggèrent des interactions plus complexes entre les différents systèmes de mémoire.

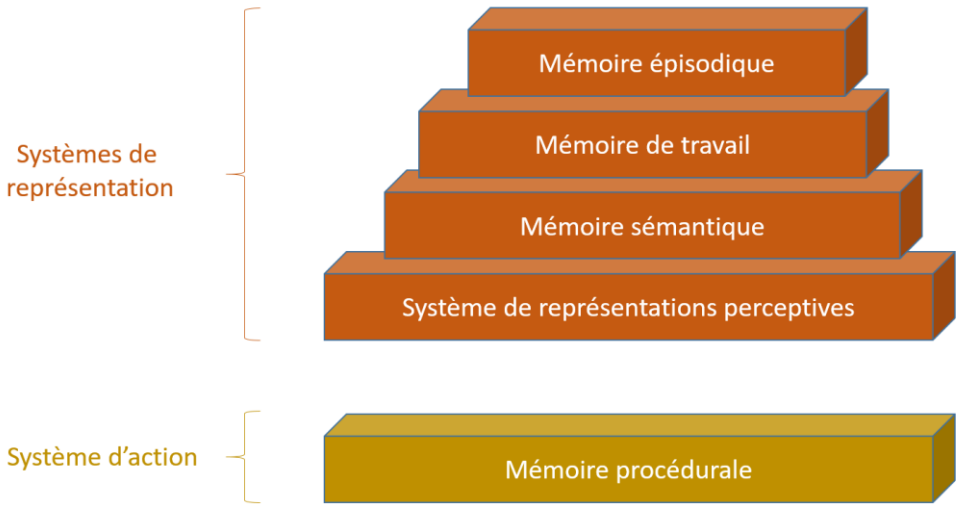


Figure 10. Le modèle SPI et les différents types de mémoire. *Ce modèle fondateur propose une hiérarchisation des différents types de mémoire et une organisation fonctionnelle du fonctionnement mnésique. L'encodage de l'information est sériel à partir du système de représentations perceptives, son stockage s'effectue en parallèle dans chaque système et sa récupération a lieu de manière indépendante dans les différents systèmes. Adapté de Tulving 1995.*

Quels sont les impacts du sommeil sur le processus de mémorisation ? Quels sont les effets du sommeil sur les différents types de mémoire ?

2) Rôle du sommeil dans le processus de mémorisation

2.1) Encodage d'informations

La nuit de sommeil précédant un apprentissage module les capacités d'encodage. Ainsi, des participants privés de sommeil voient leurs capacités d'encodage réduites. Ce phénomène a été mis en évidence pour diverses tâches mnésiques telles que des apprentissages de listes de mots (Drummond et al., 2000), d'associations entre des visages et des mots (Mander et al., 2011), ou encore lors de tâches nécessitant une mémoire temporelle de l'ordre des stimuli présentés (Harrison & Horne, 2000). Plus précisément, il semblerait que la microstructure du sommeil lent de la nuit précédant l'apprentissage module les capacités d'encodage. Ainsi une perturbation du sommeil lent profond à l'aide de stimuli auditifs automatiquement déclenchés lors de la détection des ondes

lentes suffit à faire chuter les capacités d'encodage le lendemain (Van Der Werf et al., 2009). Au contraire, une augmentation des ondes lentes lors d'une sieste par stimulations transcrâniennes améliorerait les performances d'encodage lors de tâches impliquant la mémoire déclarative, ce qui ne serait toutefois pas le cas pour des tâches procédurales (Antonenko et al., 2013). De plus, les résultats de Mander et collaborateurs (Mander et al., 2011) suggèrent que les fuseaux de sommeil pourraient participer à la restauration des capacités d'encodage qui diminuent après une période étendue d'éveil. Pourquoi la privation de sommeil impacte les capacités d'encodage ? Quel est le mécanisme mis en jeu ? Pour répondre à ces questions, certains auteurs se sont intéressés à l'effet de la privation de sommeil sur les activations cérébrales au cours de l'encodage. Ils ont pu montrer qu'une nuit de privation de sommeil réduit l'activation de l'hippocampe durant l'encodage de nouvelles informations, pouvant expliquer la diminution des capacités d'encodage (Yoo et al., 2007). Une fois encore, ce type d'étude pointe le sommeil lent, et notamment le sommeil lent profond puisque la perturbation de ce dernier suffit à diminuer l'activité hippocampique durant l'encodage.

2.2) Consolidation des apprentissages

Si le sommeil avant une tâche mnésique influence les performances d'**encodage** des futurs apprentissages, le sommeil après la tâche va lui impacter le **stockage** des informations mémorisées (pour revue, Rasch & Born, 2013). En reprenant la méthodologie d'Ebbinghaus et des syllabes sans signification, Jenkins et Dallenbach observent eux aussi en 1924 que le rappel d'informations mémorisées était meilleur lorsque l'encodage et la restitution des informations étaient séparés par une période de sommeil par rapport à une période d'éveil. Ces résultats furent répliqués à de nombreuses reprises avec des apprentissages de paires de mots (Ellenbogen et al., 2009; Gais et al., 2006; Sheth et al., 2012), des apprentissages visuo-spatiaux (Wilhelm et al., 2008), avec du matériel émotionnel (Baran et al., 2012), mais aussi avec des tâches procédurales (Doyon et al., 2009; Mantua et al., 2016; Walker et al., 2002). De plus, une sieste d'une heure suffirait à consolider des apprentissages déclaratifs (Tucker et al., 2006) et non déclaratifs (Mednick et al., 2003). Par ailleurs le

délai entre l'apprentissage et la période de sommeil semblerait également être important : les informations seraient mieux conservées en mémoire si la nuit de sommeil suit immédiatement l'apprentissage plutôt que si un délai de 12 h sépare l'apprentissage de la nuit de sommeil (Gais et al., 2006). Dans leur interprétation en 1924, Jenkins et Dallenbach estimèrent que le sommeil protègerait les informations apprises de l'oubli. Selon eux, le sommeil joue un rôle **passif** dans la mémorisation en réduisant les interférences avec l'apprentissage de nouvelles informations. Pourtant, dans certaines études postérieures à celles de Jenkins et Dallenbach, la période de sommeil suivant l'apprentissage ne conduit pas à une simple réduction de l'oubli, mais même une amélioration des performances, notamment pour des tâches procédurales (Karni et al., 1994; Mantua et al., 2016; Walker et al., 2002). L'interprétation de Jenkins et Dallenbach ne suffit pas à expliquer cette amélioration des performances par rapport au niveau d'encodage initial. A leur époque, on considérait encore que le cerveau était dans un état inerte pendant le sommeil. La découverte du sommeil paradoxal en 1953 et de son activité cérébrale intense surprend, et ouvre la voie à un changement de paradigme sur le sommeil. Peu à peu, les chercheurs envisagent un rôle **actif** du sommeil dans le processus de stockage de l'information. Il ne s'agirait plus simplement de protéger passivement les informations de potentielles interférences, mais de **consolider activement les traces mnésiques**. Bien qu'à l'époque ils ne l'appliquent pas au sommeil, Müller et Pilzecker sont les 1ers à proposer en 1900 le terme de « consolidation mnésique » pour décrire ce processus de transformation progressive d'une trace mnésique initialement fragile en une forme plus durable (Muller & Pilzecker, 1900). Tout un champ de recherche s'est alors attaché à essayer de comprendre les mécanismes de consolidation des souvenirs, notamment lors du sommeil. Dans un 1er temps les études se sont focalisées sur l'importance de l'architecture du sommeil et la contribution des différents stades de sommeil dans la consolidation mnésique. Un intérêt croissant s'est ensuite développé pour comprendre plus finement le rôle de la microstructure du sommeil dans ce processus. Comme nous allons le voir, plusieurs théories ont été proposées.

2.3) Rôles des stades de sommeil dans la consolidation mnésique

L'hypothèse du double processus (*dual process hypothesis)*

Selon cette théorie, chaque stade de sommeil contribue spécifiquement et de façon indépendante à la consolidation d'un type de mémoire. Plus précisément, le sommeil lent (notamment profond) renforcerait les apprentissages déclaratifs alors que le sommeil paradoxal consoliderait les apprentissages non déclaratifs. Cette hypothèse est principalement basée sur des résultats expérimentaux utilisant des paradigmes de demi-nuits (*night-half paradigm)* développés au début des années 1970 par Ekstrand et ses collaborateurs (Yaroush et al., 1971) (Figure 11). Comme précisé dans le chapitre 1, les cycles de sommeil du début de nuit sont riches en sommeil lent profond alors que ceux de fin de nuit sont riches en sommeil paradoxal. A partir de ce constat, il est possible de séparer l'encodage de la récupération mnésique par une période de sommeil riche en sommeil lent ou riche en sommeil paradoxal. Dans le 1er cas, l'encodage doit être réalisé avant le coucher et la personne est réveillée au milieu de la nuit pour procéder au rappel et ainsi évaluer la consolidation des informations. Dans le 2ème cas, la personne est réveillée au milieu de la nuit afin de réaliser l'encodage, et la consolidation mnésique est testée le lendemain matin.

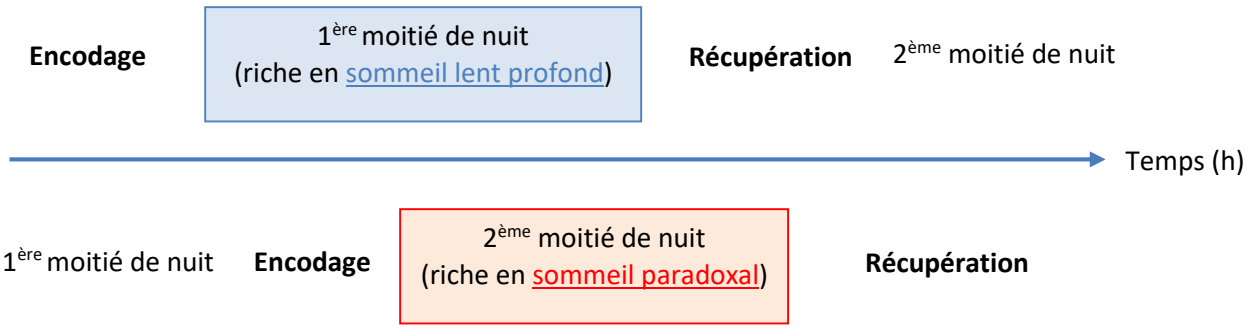


Figure 11. Schématisation du paradigme de demi-nuits. *Les étapes d'encodage et de récupération mnésique sont séparées par une période de sommeil enrichie en sommeil lent profond (1ère moitié de nuit) ou en sommeil paradoxal (2ème moitié de nuit) dans le but d'en comparer les effets sur la consolidation mnésique.*

Certaines études suggèrent que le sommeil de début de nuit (enrichi en sommeil lent profond) consoliderait spécifiquement les apprentissages déclaratifs tels que la mémorisation de paires de mots (Plihal & Born, 1997), les performances à une tâche de rotation mentale (Plihal & Born, 1999) ou de reconnaissance de mots (Drosopoulos et al., 2005) alors que le sommeil de fin de nuit (riche en sommeil paradoxal) serait bénéfique pour les apprentissages moteurs (Plihal & Born, 1997). Néanmoins, toutes les études ne vont pas dans le même sens. Certains travaux suggèrent en effet que le sommeil de début de nuit pourrait consolider des apprentissages procéduraux (Gais et al., 2000), et qu'une privation du sommeil de fin de nuit (riche en sommeil paradoxal) impacterait la consolidation d'apprentissages strictement déclaratifs (Rauchs et al., 2004). De plus, le paradigme de demi-nuits comporte plusieurs biais non négligeables. Tout d'abord, les périodes séparant l'encodage et la récupération ne sont pas exclusivement composées de sommeil lent profond ou de sommeil paradoxal. D'une part, les 1ers cycles de sommeil contiennent tout de même du sommeil paradoxal, et il n'est pas rare que les derniers cycles contiennent un peu de sommeil lent profond. D'autre part, il est important de se rappeler que le stade N2 (sommeil lent léger) occupe environ 50 % de la durée totale de sommeil. Or la durée de stade N2, et notamment en fin de nuit, a été corrélée avec l'amélioration des performances motrices (Walker et al., 2002). De plus, les caractéristiques du stade N2 ne sont pas constantes tout au long de la nuit. Au fur et à mesure de l'avancée des cycles de de sommeil, le stade N2 contient globalement plus de fuseaux de sommeil (De Gennaro, 2000) et le niveau de certains neuromodulateurs tels que le cortisol augmente (Blagrove et al., 2012). En effet, les caractéristiques du stade N2 diffèrent selon s'il est suivi de sommeil lent profond ou de sommeil paradoxal. S'il est suivi de sommeil paradoxal (situation plus fréquente en fin de nuit), le stade N2 est plus riche en fuseaux (Purcell et al., 2017) et l'activité cardiaque et le niveau de cortisol sont augmentés (Brandenberger et al., 2005). Or la densité de fuseaux de sommeil en stade N2 a été associée à la consolidation mnésique à la fois en mémoire déclarative (Clemens et al., 2005, 2006; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004) et procédurale (Nishida & Walker, 2007). De plus, la nuit suivant une tâche motrice ne sollicitant qu'une seule main, la densité et l'amplitude de fuseaux sont

augmentées spécifiquement dans l'hémisphère sollicité pendant la tâche, et cette augmentation prédit les changements de performances motrices entre l'encodage et la restitution (Barakat et al., 2011; Boutin et al., 2018). Ainsi, les bénéfices mnésiques des différents stades de sommeil pourraient ne pas être spécifiques d'un certain type de mémoire, mais leurs rôles pourraient être complémentaires comme le propose l'hypothèse séquentielle.

L'hypothèse séquentielle (*sequential hypothesis*)

Pour expliquer le rôle de consolidation mnésique pendant le sommeil, l'hypothèse séquentielle se base sur la répétition d'enchainements sommeil lent - sommeil paradoxal que constituent les cycles de sommeil (Giuditta, 2014; et pour revue, Giuditta et al., 1995). Ainsi, sommeil lent et sommeil paradoxal n'agiraient pas de manière indépendante mais de manière **complémentaire**. La consolidation mnésique au cours du sommeil ne serait efficace que si l'enchainement sommeil lent - sommeil paradoxal est respecté. Des premiers travaux chez le rat ont par exemple mis en évidence des corrélations positives entre la consolidation des apprentissages et le nombre de périodes de sommeil lent profond suivies d'une période de sommeil paradoxal (Langella et al., 1992). En revanche, la consolidation des apprentissages et le nombre de périodes de sommeil lent profond suivies d'éveil étaient négativement corrélés (Langella et al., 1992). D'autres études chez l'homme soulignent également l'importance de la continuité et de l'enchainement sommeil lent – sommeil paradoxal. Ainsi, il a été montré que l'effet du sommeil sur la consolidation mnésique était réduit si le sommeil était interrompu au milieu de chaque cycle (pendant le sommeil lent) alors que cet effet n'était pas observé lorsque les mêmes sujets étaient réveillés à la fin de chaque cycle (juste après un épisode de sommeil paradoxal) (Ficca et al., 2000). De plus, dans une étude différenciant les siestes composées uniquement de sommeil lent à celles contenant un cycle complet (sommeil lent et sommeil paradoxal), une amélioration des performances mnésiques n'a été observée qu'avec les siestes comportant un cycle de sommeil complet (Mednick et al., 2003). Par ailleurs, des siestes

ayant la même composition (sommeil lent et sommeil paradoxal) mais dans des ordres inversés (sommeil lent suivi de sommeil paradoxal VS sommeil paradoxal suivi de sommeil lent) ont été comparées (Strauss et al., 2022). Cette comparaison a pu être réalisée chez des patients souffrant d'hypersomnolence, dont des narcoleptiques qui peuvent parfois s'endormir directement en sommeil paradoxal, sans passer par du sommeil lent. Il a alors été observé que les fuseaux de sommeil étaient associés à la consolidation mnésique uniquement lors des siestes débutant par du sommeil lent et se terminant par du sommeil paradoxal, et pas lors des siestes ayant la même composition mais dans l'ordre inverse, suggérant une importance de l'ordre d'enchainement du sommeil lent et paradoxal dans les processus de consolidation mnésique (Strauss et al., 2022).

Ces travaux révèlent des rôles complexes, sans doute complémentaires, et encore mal compris du sommeil lent et du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique. Comme nous allons le voir maintenant, d'autres théories plus récentes et pas nécessairement incompatibles, tentent d'expliciter plus finement le rôle de la microstructure du sommeil en se focalisant sur les oscillations cérébrales du sommeil lent.

2.4) Modèles de la consolidation mnésique au cours du sommeil

L'hypothèse de l'homéostasie synaptique ou du recalibrage synaptique (*synaptic homeostasis hypothesis*)

L'encodage de nouvelles informations passe par l'augmentation de la force de connexions neuronales spécifiques via de la potentialisation à long terme. Ce renforcement a un coût énergétique et ne peut être infini au risque de saturer les réseaux neuronaux. Des mécanismes de dépression à long terme sont donc aussi nécessaires. Tononi et Cirelli proposèrent au début des années 2000 que les ondes lentes (bande delta) du sommeil lent profond joueraient un rôle fondamental dans la mémorisation et le maintien d'un équilibre entre potentialisation et dépression (Tononi & Cirelli, 2003, 2006). Selon eux, au cours d'un apprentissage, des informations pertinentes

(signal) et non-pertinentes (bruit) sont encodées, via une augmentation de la force synaptique des réseaux recrutés. La force synaptique globale augmenterait donc pendant les périodes d'éveil, notamment du fait de processus de potentialisation à long terme. Puis, durant le sommeil lent profond, les ondes lentes corticales permettraient un recalibrage synaptique. Ces processus de dépression à long terme viseraient plus spécifiquement les synapses peu activées pendant l'encodage, et donc peu pertinentes pour cet apprentissage. Ainsi, la force synaptique globale serait diminuée, évitant une saturation des capacités d'apprentissage et des réseaux neuronaux. De plus, les phénomènes de dépression à long terme ciblés augmenteraient le ratio signal/bruit, accroissant la force synaptique relative des réseaux pertinents pour l'apprentissage synonyme d'un renforcement de la trace mnésique (Figure 12).

Des résultats expérimentaux à différentes échelles viennent appuyer cette théorie. D'un point de vue moléculaire, il a été montré dans des neurones de l'hippocampe de rats que l'activité des protéines impliquées dans la potentialisation à long terme est élevée durant la journée mais réduite pendant le sommeil (Vyazovskiy et al., 2008). De plus, au niveau cellulaire, certains travaux ont révélé des changements structuraux avec une réduction des interfaces axone - épine dendritique après une période de sommeil au niveau des synapses les moins fortes (de Vivo et al., 2017). Enfin, à l'échelle comportementale de nombreux travaux ont révélé une diminution des capacités d'encodage après une période prolongée d'éveil comme évoqué dans la section précédente de ce chapitre (Drummond et al., 2000; Harrison & Horne, 2000; Mander et al., 2011; Yoo et al., 2007). De plus, la nuit suivant un apprentissage, une augmentation au cours du sommeil lent de l'activité delta spécifiquement dans la région cérébrale recrutée durant l'apprentissage a été rapportée, suggérant un recalibrage synaptique local au niveau de cette région (Huber et al., 2004).

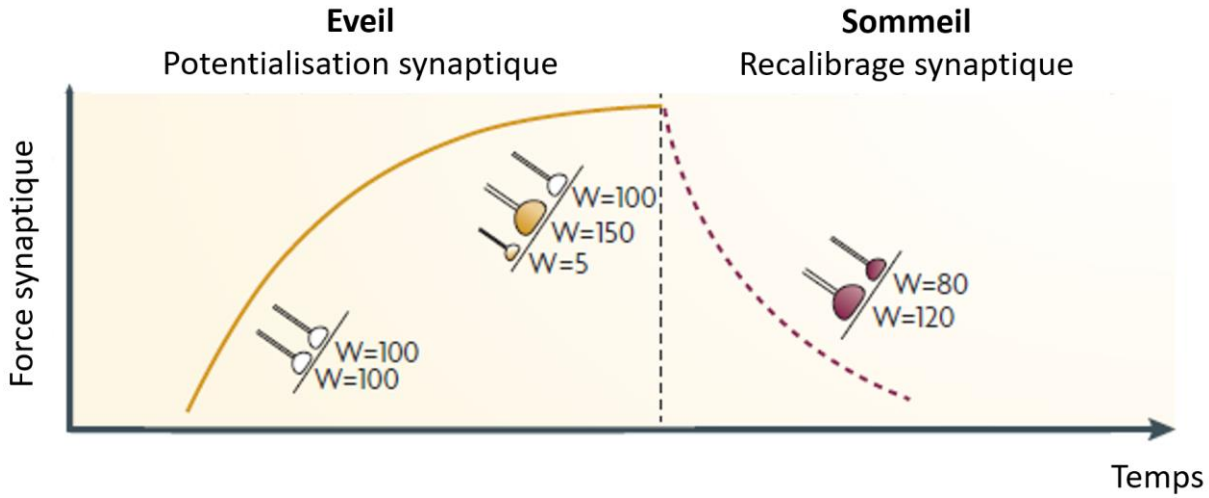


Figure 12. Schéma de l'hypothèse d'homéostasie synaptique ou du recalibrage synaptique proposée par Tononi et Cirelli (2003). *Au cours des apprentissages réalisés en journée, la force synaptique des réseaux neuronaux recrutés lors de l'apprentissage augmente. Un recalibrage synaptique s'opère durant le sommeil, permettant une diminution globale de la force synaptique, tout en maintenant une différence relative entre les synapses. Adapté de Diekelmann & Born, 2010.*

L'hypothèse du dialogue hippocampo-néocortical

En 1971, Marr suggéra que les nouvelles informations sont encodées à court terme dans l'hippocampe avant d'être transférées et stockées à plus long terme dans le cortex (Marr & Brindley, 1971). Cette idée ouvrit la voie à l'hypothèse d'une consolidation systémique active (McClelland et al., 1995; Squire & Alvarez, 1995), basée sur l'existence d'un dialogue hippocampo-cortical durant le sommeil lent. Les traces mnésiques associées aux nouvelles informations encodées pendant l'éveil seraient réactivées au sein de l'hippocampe pendant le sommeil lent. La coordination de ces réactivations hippocampiques et de l'activité corticale permettrait une réorganisation progressive de l'information et son intégration aux représentations et souvenirs à long terme préexistants. Cette incorporation serait permise par un renforcement de connexions cortico-corticales préexistantes et par la création de nouvelles connexions au sein du cortex, aboutissant *in fine* à la consolidation des informations. Selon ce modèle, avec le temps, l'information deviendrait donc de moins en moins dépendante de l'hippocampe et de plus en plus dépendante du cortex. Nous allons détailler dans les parties suivantes les différents phénomènes sous-tendant ce dialogue hippocampo-néocortical.

- Réactivations pendant le sommeil lent

Les observations pionnières de Wilson et McNaughton de 1994 contribuèrent grandement à la compréhension du rôle du sommeil dans la consolidation mnésique. Ils enregistrèrent l'activité de cellules de lieu hippocampiques durant l'éveil et le sommeil de rats. Les cellules de lieu sont des neurones dont l'activation (i.e. le champ récepteur) est déterminée par la localisation dans l'espace de l'animal. Les cellules de lieu constituent donc une carte mentale de l'environnement. Or Wilson et McNaughton constatèrent que les cellules de lieu qui s'activent ensemble au cours de l'éveil pendant l'exploration de l'environnement s'activent également de façon concomitante pendant le sommeil post-apprentissage, et pas pendant le sommeil de la nuit précédant l'exploration (Wilson & McNaughton, 1994). Plus précisément, la séquence d'activation de la phase d'exploration serait rejouée en accéléré durant le sommeil, environ 20 fois plus rapidement que lors de l'exploration (Ji & Wilson, 2007; Lee & Wilson, 2002). Les informations encodées pendant la journée seraient donc bien réactivées la nuit suivant l'apprentissage. Ces réactivations ont été associées aux *sharp wave ripples* (pour revue, Roumis & Frank, 2015). De plus, l'exploration d'un nouvel environnement augmente la densité de *ripples* la nuit suivante, et cette dernière a été associée à l'efficacité de la consolidation mnésique chez le rat (Ramadan et al., 2009). Des expériences complémentaires ont par la suite permis de mettre en évidence la nature causale de cette association. Il a notamment été montré qu'une interruption spécifique des complexes *sharp wave ripples* la nuit suivant la phase d'apprentissage altère la consolidation mnésique (Ego-Stengel & Wilson, 2010; Girardeau et al., 2009). La synchronisation des *ripples* avec les fuseaux de sommeil et leur importance dans la consolidation mnésique ont également été mis en évidence chez l'homme (Axmacher et al., 2008; Dickey et al., 2022). Les données avec des enregistrements intracérébraux sont néanmoins limitées chez l'homme. Toutefois, les études en imagerie fonctionnelle vont dans le même sens. Il a ainsi été montré que les zones cérébrales mobilisées au cours d'un apprentissage spatial sont réactivées pendant le sommeil lent (Peigneux et al., 2004). Plus précisément, ces réactivations seraient particulièrement importantes durant les fuseaux de sommeil (Bergmann et al., 2012), et notamment

les fuseaux rapides (Jegou et al., 2019). Un autre faisceau d'arguments provient des expériences de *targeted memory reactivation* (TMR). L'objectif de ce paradigme est d'induire expérimentalement pendant le sommeil des réactivations des apprentissages réalisées au cours de l'éveil afin d'améliorer la consolidation mnésique (pour revue, Oudiette & Paller, 2013). Lors de l'encodage, certaines informations apprises (par exemple la localisation d'objets sur un écran) sont associées à un stimulus sensoriel (une odeur de rose par exemple). La nuit suivant l'apprentissage, le participant est exposé au même stimulus sensoriel (l'odeur de rose) durant son sommeil dans le but de favoriser la réactivation des réseaux mobilisés lors de l'encodage. Ce type de manipulation améliore la consolidation lors du sommeil uniquement pour les informations qui avaient été associées au stimulus sensoriel (Antony et al., 2012; Rasch et al., 2007; Rudoy et al., 2009). De manière intéressante, la réexposition au stimulus sensoriel durant le sommeil améliore la consolidation mnésique et induit l'activation de l'hippocampe si cette réexposition a lieu pendant le sommeil lent profond, ce qui n'est pas le cas durant le sommeil paradoxal (Rasch et al., 2007). Ces observations concordent avec les prédictions de l'hypothèse du dialogue hippocampo-néocortical.

- <u>Transfert et réorganisation de l'information</u>

Nous avons vu que les réactivations pendant le sommeil sont associées aux *sharp wave ripples* de l'hippocampe. Ces dernières sont considérées comme l'unité élémentaire de communication entre l'hippocampe et le cortex préfrontal (Wierzynski et al., 2009). Comme évoqué au chapitre précédent, ces ondes cérébrales sont couplées aux fuseaux de sommeil impliqués dans les processus de plasticité synaptique au niveau cortical. Ainsi, les complexes fuseaux de sommeil – *sharp wave ripples* permettraient un transfert efficace de l'information depuis l'hippocampe vers le cortex. Les ondes lentes, elles aussi associées à une consolidation mnésique efficace (Holz et al., 2012; Mander et al., 2013; Varga et al., 2016) et temporellement couplées aux fuseaux de sommeil (Clemens et al., 2007), orchestreraient les réactivations et ce transfert d'information (Helfrich et al., 2019).

Ainsi, les structures cérébrales recrutées pour récupérer l'information encodée évoluent avec le temps. A court terme, la récupération d'un souvenir est très dépendante de l'hippocampe. Plus le temps passe, moins la récupération de ce souvenir nécessite une activation importante de l'hippocampe et mobilise au contraire de plus en plus les réseaux corticaux (pour revue, Frankland & Bontempi, 2005) (Figure 13).

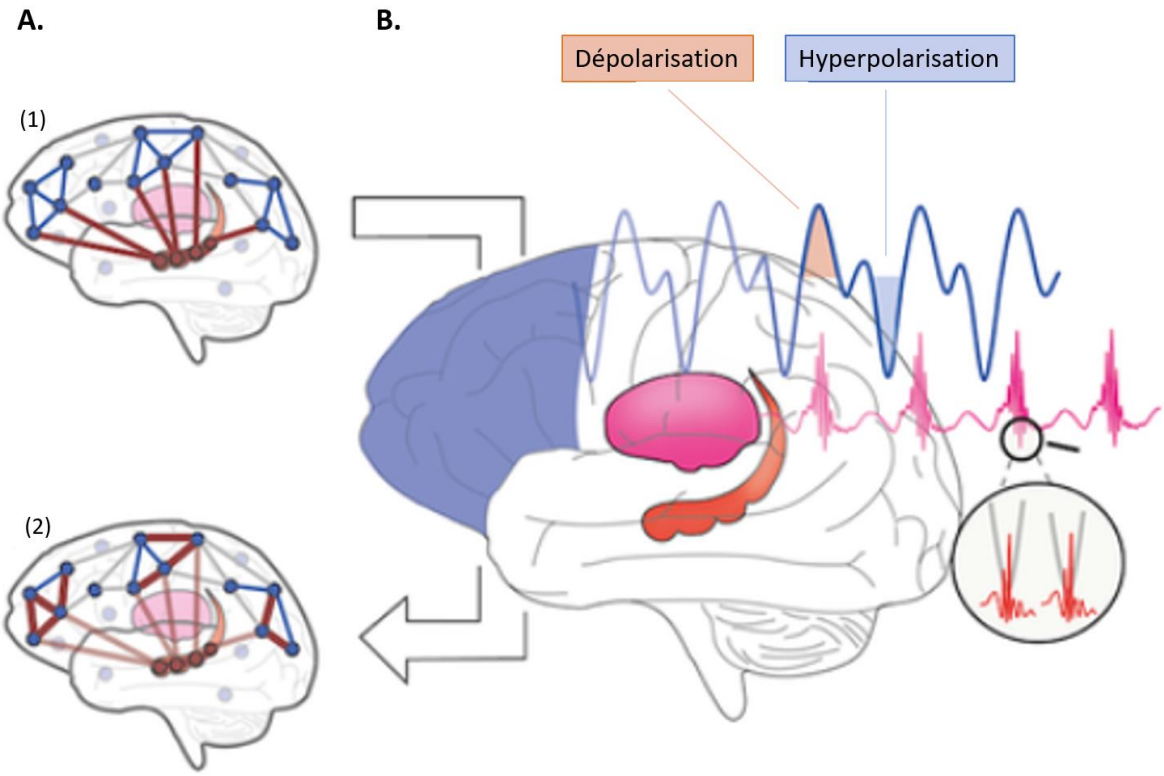


Figure 13. Mécanismes sous-tendant la consolidation systémique active ou dialogue hippocampo-néocortical. *Durant l'éveil (A), différentes régions corticales s'activent lors d'un apprentissage. L'hippocampe (orange) intègre ces informations (1). Au cours du sommeil (B), les réactivations hippocampiques (sharp wave ripples), coordonnées avec les fuseaux de sommeil thalamiques (rose) et les ondes lentes corticales (bleu), renforcent la trace mnésique des réseaux corticaux impliqués dans le souvenir, aboutissant peu à peu à un souvenir stable et de moins en moins dépendant de l'hippocampe (2). Adapté de Hoedlmoser et al., 2022.*

Ce processus est bien entendu progressif, et la remémoration requiert d'abord une connectivité fonctionnelle efficace entre hippocampe et cortex préfrontal. La connectivité fonctionnelle entre ces deux structures cérébrales lors de la récupération est justement impactée par la qualité du sommeil. Elle est par exemple réduite par une privation de sommeil lors de la nuit suivant un apprentissage

(Sterpenich et al., 2007). Par ailleurs, elle est associée à la densité de fuseaux de sommeil rapides la nuit suivant l'apprentissage, soulignant l'importance de ces ondes cérébrales dans la réorganisation des traces mnésiques et dans la mise en place de réseaux hippocampo-corticaux efficaces (Cowan et al., 2020). De plus, la nuit de sommeil suivant l'apprentissage semble être particulièrement importante. En effet, il a été montré qu'une privation de sommeil lors de la nuit suivant un apprentissage est associée à une activation plus faible du cortex préfrontal médian lors de la récupération du souvenir 6 mois après l'encodage. D'autres structures cérébrales en interaction avec l'hippocampe peuvent également intervenir selon la nature de l'apprentissage, telles que le striatum lors de la consolidation d'informations procédurales (Albouy et al., 2013; Boutin & Doyon, 2020). Par ailleurs, les souvenirs ne sont pas isolés les uns des autres, et une intégration des nouvelles informations aux réseaux préexistants a lieu (Rasch & Born, 2013).

Enfin, il convient de préciser que toutes les informations ne sont pas consolidées de manière homogène pendant le sommeil (pour revue, Stickgold & Walker, 2013). Il est en effet bon de se rappeler qu'évolutivement la mémoire n'a pas été sélectionnée pour se souvenir du passé, mais pour prédire le futur en tirant des inférences à partir des expériences vécues. Pour ce faire, nos capacités mnésiques ne sont pas infinies. Il faut donc que les informations stockées en mémoire soient pertinentes, alors que celles moins importantes ne soient pas renforcées, et donc oubliées. Ainsi, un tri des informations selon leur pertinence semble nécessaire (pour revue, Stickgold & Walker, 2013). Le sommeil joue donc un rôle important dans la consolidation sélective des souvenirs. Nous avons vu au chapitre précédent que plusieurs paramètres du sommeil s'altéraient au cours du vieillissement. Quelles sont les conséquences de ces modifications du sommeil sur la mémoire et plus largement sur le déclin cognitif?

3) Sommeil, mémoire et déclin cognitif au cours du vieillissement

3.1) Un effet du sommeil sur la consolidation mnésique moins évident

La littérature s'intéressant à l'effet du sommeil sur la consolidation mnésique chez les seniors est moins consensuelle que celle chez les jeunes adultes. Il est parfois rapporté un effet similaire du sommeil sur la consolidation mnésique chez les jeunes adultes et les personnes âgées (Aly & Moscovitch, 2010). D'autres travaux rapportent des différences entre les groupes d'âge seulement pour certains types de tâches. Wilson et collaborateurs ont par exemple rapporté un effet amoindri du sommeil sur la consolidation mnésique chez les sujets âgés pour une tâche motrice, alors qu'aucune différence notable n'a été observée par rapport à des sujets jeunes pour une tâche de listes de paires de mots (Wilson et al., 2012). D'autres études ont rapporté que le processus de consolidation des apprentissages en mémoire épisodique serait moins efficace chez les personnes âgées, avec des apprentissages de paires de mots (Baran et al., 2016; Mander et al., 2013; Scullin, 2013) ou avec une tâche visuo-spatiale (Cherdieu et al., 2014). Baran et collaborateurs ont également comparé le recrutement de l'hippocampe lors de la récupération d'une information chez les seniors par rapport à de jeunes adultes lorsqu'une sieste séparait l'encodage de la récupération mnésique. En plus de présenter une meilleure consolidation mnésique, la récupération de l'information nécessitait une plus faible connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex préfrontal chez les jeunes adultes (Baran et al., 2016). Ceci suggère que le processus de transfert de l'information de l'hippocampe vers les structures corticales serait moins efficace chez les sujets âgés.

Les modifications du sommeil qui accompagnent le vieillissement pourraient impacter l'efficacité de la consolidation mnésique chez les personnes âgées (pour revue, Muehlroth et al., 2020). En effet, nous avons vu dans le chapitre précédent que plusieurs paramètres relatifs à l'architecture du sommeil (comme la quantité de sommeil lent profond) et à sa microstructure (ondes lentes, fuseaux) sont altérés avec l'âge. Or ces paramètres sont souvent associés à une consolidation mnésique efficace chez les jeunes adultes. Ces modifications du sommeil pourraient donc médier les effets de l'âge sur les performances mnésiques (Mander et al., 2013, 2015). Par ailleurs, en réduisant

l'efficacité de la consolidation au cours du sommeil chez les seniors, ces altérations pourraient en partie expliquer pourquoi les associations entre les paramètres de sommeil (tels que la densité d'ondes lentes ou de fuseaux) sont en général moins fortes voire absentes chez les sujets âgés (pour revue, Scullin & Bliwise, 2015). En effet, la consolidation mnésique n'est pas un processus exclusif au sommeil mais a aussi en partie lieu pendant l'éveil. Une réduction de l'efficacité de la consolidation pendant le sommeil pourrait conduire à une diminution de la contribution du sommeil (et donc une augmentation de la contribution de l'éveil) au processus global de consolidation, réduisant ainsi la force des associations entre paramètres de sommeil et consolidation mnésique.

3.2) Sommeil et déclin cognitif

Outre les capacités mnésiques, nous avions évoqué en introduction de ce chapitre le fait que le sommeil impacte le fonctionnement cognitif global, comme par exemple les capacités attentionnelles ou les fonctions exécutives (pour revue, Lowe et al., 2017). Bien que l'effet du sommeil sur la cognition chez les personnes âgées soit moins consensuel (pour revue, Scullin & Bliwise, 2015), un nombre notable d'études transversales ont également rapporté des associations entre le fonctionnement cognitif global et des paramètres de sommeil mesurés de manière subjective à l'aide de questionnaires (Blackwell et al., 2006; Ohayon & Vecchierini, 2002; Tworoger et al., 2006) ou de manière objective par actimétrie (Cavuoto et al., 2016; Luik et al., 2015; Miyata et al., 2013; Wilckens et al., 2014) et par polysomnographie (Blackwell et al., 2011; Qin et al., 2022). Les performances cognitives ont ainsi été reliées à plusieurs paramètres d'architecture du sommeil qui sont justement altérés au cours du vieillissement.

Par ailleurs, les études longitudinales suivant des cohortes d'individus sur de nombreuses années révèlent que la qualité de sommeil est non seulement associée aux performances cognitives, mais également avec leur **évolution dans le temps** (pour revue, Wennberg et al., 2017). Les participants avec une moins bonne qualité de sommeil (évaluée de manière subjective et objective) ont ainsi un

risque accru de déclin cognitif et de développer la maladie d'Alzheimer. Concernant les mesures subjectives, un sommeil de mauvaise qualité (Shi et al., 2018), une durée de sommeil inférieure à 6 h (Sabia et al., 2021), à 7 h (Liang et al., 2019) ou supérieure à 9 h (Cavaillès et al., 2022), et une somnolence importante en journée (Tsapanou et al., 2016) prédisent une diminution plus rapide des capacités cognitives. Les mesures objectives confirment ce constat. Lim et collaborateurs ont été les premiers à rapporter un lien entre des mesures d'actimétrie (notamment la fragmentation du sommeil) et un risque plus important de déclin cognitif ainsi qu'un risque de maladie d'Alzheimer multiplié par 1,5 après un suivi de 6 ans (Lim, Kowgier, et al., 2013). Par la suite, une faible efficacité de sommeil et une latence d'endormissement plus élevée ont également été associées à une diminution plus rapide des performances cognitives (Diem et al., 2016). Les études de polysomnographie sont plus rares mais révèlent que des modifications de l'architecture et de la microstructure du sommeil sont également associées à un risque accru de déclin cognitif. Parmi les paramètres mis en jeu, nous citerons une augmentation de la durée du stade N1 et une diminution de la durée de sommeil paradoxal (Song et al., 2015), une diminution des puissances spectrales des rythmes delta, thêta et sigma en sommeil lent ou encore l'amplitude des fuseaux de sommeil (Taillard et al., 2019), mais aussi la présence d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (Leng et al., 2017). Cependant, le traitement des apnées par ventilation en pression continue permettrait de retarder l'apparition de près de 10 ans la conversion vers le stade MCI (*Mild Cognitive Impairment*) (Osorio et al., 2015).

Nous voyons donc que la qualité de sommeil est intimement liée à nos capacités cognitives (telles que la mémoire) et à leur évolution au cours du vieillissement. Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne d'altérations cérébrales qui sous-tendent le déclin cognitif. Nous allons donc maintenant exposer les principales études mettant en évidence des liens entre qualité du sommeil et intégrité cérébrale.

II - Sommeil et intégrité cérébrale

1) Origines cérébrales des modifications du sommeil lors du vieillissement

1.1) Altérations des structures cérébrales du sommeil au cours du vieillissement

Les modifications du sommeil qui accompagnent le vieillissement sont dues à de multiples altérations cérébrales des structures qui régulent l'éveil et le sommeil. Chez les jeunes adultes, un **équilibre** entre des structures favorisant l'éveil (telles que l'aire hypothalamique latérale (LHA) et le locus coeruleus (LC)) et des structures favorisant le sommeil (comme l'aire préoptique de l'hypothalamus (POA)) assure une nette séparation entre ces 2 états de vigilance le jour et la nuit (modèle *flip-flop*) (pour revue, Saper et al., 2010).

Au cours du vieillissement, certaines de ces structures cérébrales subissent des pertes neuronales conséquentes. Par exemple, les neurones à galanine de la POA participent à l'initiation et au maintien du sommeil. Or leur nombre diminue avec l'âge, et l'amplitude de cette perte neuronale prédit la sévérité de la fragmentation du sommeil (Lim et al., 2014). De même, les neurones à orexine de la LHA, qui participent au maintien de l'éveil, dégénèrent au cours du vieillissement (Hunt et al., 2015; Kessler et al., 2011) et leur profil d'activité est altéré : ils s'activent plus pendant le sommeil, générant des micro-éveils qui fragmentent le sommeil (Li et al., 2022). Des pertes neuronales conséquentes sont également présentes au niveau du LC chez les personnes âgées (Betts et al., 2017; Liu et al., 2019) et ces altérations ont aussi été associées à un plus grand nombre de réveils nocturnes auto-rapportés dans cette population (Van Egroo et al., 2021). L'altération des structures assurant l'équilibre entre l'éveil et le sommeil conduit ainsi à une séparation moins nette de ces 2 états de vigilance avec un sommeil moins stable et plus fragmenté (Figure 14). Il est toutefois important de noter que ces altérations ne touchent pas toutes les structures cérébrales impliquées dans l'équilibre éveil / sommeil, suggérant des atteintes spécifiques des structures évoquées. Par exemple, peu de pertes neuronales sont observées au cours du vieillissement parmi les neurones à

sérotonine du noyau dorsal du raphé (Klöppel et al., 2001) et parmi les neurones à histamine des noyaux tubéro-mamillaires de l'hypothalamus (Ishunina et al., 2003).

Par ailleurs, des pertes neuronales dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (SCN) ont été observées chez les personnes âgées (Wang et al., 2015). Ces noyaux sont notamment sensibles aux modifications de lumière de l'environnement, permettant de synchroniser le rythme endogène avec l'alternance jour-nuit. Ces pertes neuronales contribueraient aux modifications des rythmes circadiens chez les personnes âgées (Wang et al., 2015).

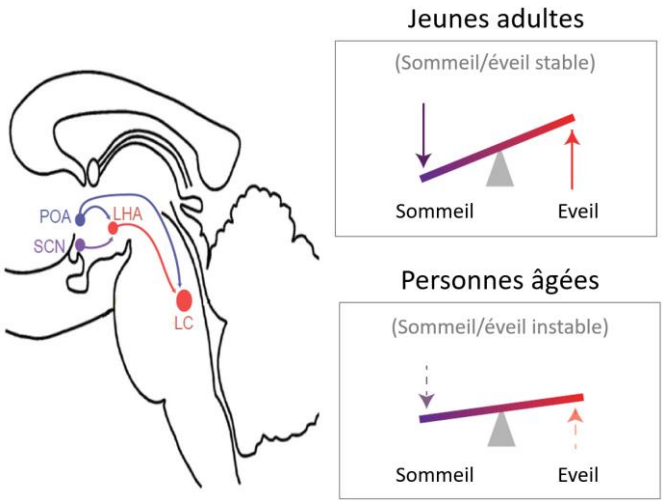


Figure 14. Altérations des principales structures cérébrales impliquées dans la régulation veille-sommeil (rouge et bleu) et le rythme circadien (violet). *Adapté de Mander et al., 2017. Abréviations : LC = locus coeruleus, LHA = aire hypothalamique latérale, POA = aire préoptique de l'hypothalamus, SCN = noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus.*

Enfin, l'atrophie du cortex préfrontal médian, région impliquée dans la génération des ondes lentes (Murphy et al., 2009), a été associée au degré d'altération des ondes lentes et/ou à la puissance spectrale delta chez les sujets âgés (Dubé et al., 2015; Latreille et al., 2019; Mander et al., 2013; Saletin et al., 2013; Varga et al., 2016).

1.2) Altérations des structures cérébrales du sommeil au cours du vieillissement pathologique : exemple de la maladie d'Alzheimer

Comme on pourrait s'y attendre, les altérations cérébrales à l'origine des modifications du sommeil lors du vieillissement sain sont aussi retrouvées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, et souvent de façon exacerbée. Ainsi, les patients souffrent également d'une dégénérescence des neurones à galanine de la POA encore plus importante que celle observée lors du vieillissement normal, et l'association de cette perte neuronale avec la fragmentation du sommeil des patients est encore plus forte que chez les personnes âgées cognitivement saines (Lim et al., 2014). De même, les patients atteints de maladie d'Alzheimer subissent des pertes neuronales conséquentes des SCN (Wang et al., 2015). De plus, la pathologie tau est particulièrement présente dans le LC, et ce de façon très précoce (pour revue, Satoh & Iijima, 2019).

Par ailleurs, certaines structures cérébrales impliquées dans le sommeil et préservées lors du vieillissement sain sont altérées avec la maladie d'Alzheimer. C'est le cas des neurones à histamine des noyaux tubéro-mamillaires de l'hypothalamus (Ishunina et al., 2003).

On voit donc que des altérations cérébrales dans des régions cérébrales impliquées dans le sommeil sont à l'origine des perturbations du sommeil observées dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. L'intégrité de ces régions impacte donc la qualité du sommeil. Cependant, un nombre croissant d'études suggère que le lien entre qualité de sommeil et intégrité cérébrale serait plus complexe, et ne se limiterait pas uniquement aux régions cérébrales régulant le sommeil. On pense aujourd'hui que ce lien serait bidirectionnel, c'est-à-dire que les troubles du sommeil impacteraient l'intégrité cérébrale et constitueraient également un facteur de risque pour certaines démences comme la maladie d'Alzheimer.

2) Impact de la qualité de sommeil sur l'intégrité cérébrale

De nombreuses études ont investigué les liens entre qualité de sommeil et intégrité cérébrale chez les individus cognitivement sains (pour revue, André et al., 2021). Il apparait en effet primordial de mieux comprendre l'impact du sommeil sur différents paramètres reflétant l'intégrité cérébrale, car les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer se développent plusieurs années avant même l'apparition des troubles cognitifs (Jack et al., 2018). L'utilisation de différentes modalités d'imagerie donne des informations complémentaires sur l'intégrité structurale (atrophie corticale et altérations de la substance blanche), l'intégrité fonctionnelle (métabolisme et perfusion cérébrale) et la présence de lésions caractéristiques de pathologies neurodégénératives (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires).

2.1) Sommeil, atrophie corticale et intégrité de la substance blanche

Les études longitudinales évaluant l'effet de la qualité de sommeil sur l'évolution de l'atrophie corticale sont rares et n'ont pour l'instant évalué la qualité de sommeil qu'à l'aide de mesures subjectives. Ces études rapportent qu'une mauvaise qualité de sommeil auto-rapportée (Fjell et al., 2020; Sexton et al., 2014) et une durée de sommeil inférieure à 7 h (Lo et al., 2014; Spira et al., 2016) sont associées à un taux d'atrophie plus important dans les régions frontales, pariétales et temporales (dont l'hippocampe). De manière intéressante, les individus avec une durée de sommeil supérieure à 7 h présenteraient également un taux d'atrophie plus prononcé dans les régions frontales que ceux dormant en moyenne 7 h par nuit (Spira et al., 2016), suggérant une relation en U entre atrophie corticale et quantité de sommeil.

Même si leur design expérimental est moins adapté, de nombreuses études transversales viennent conforter ces résultats, et notamment le lien entre qualité de sommeil et volume de substance grise dans les **régions frontales**. Ce dernier a ainsi été associé à plusieurs paramètres subjectifs tels qu'une mauvaise qualité de sommeil auto-rapportée (Sexton et al., 2014), des réveils matinaux précoces

(Stoffers et al., 2012) et une somnolence diurne excessive (Killgore et al., 2012), ainsi qu'à des mesures objectives telles que la fragmentation du sommeil évaluée par actimétrie (Lim et al., 2016). Les études de polysomnographie révèlent plus précisément une association entre le volume de substance grise dans le cortex préfrontal médian et la puissance spectrale dans la bande delta pendant le sommeil lent (Dubé et al., 2015; Latreille et al., 2019; Mander et al., 2013; Varga et al., 2016) ou l'amplitude des ondes lentes (Saletin et al., 2013). Les associations entre la qualité de sommeil et l'intégrité de la substance grise **ne se limitent cependant pas aux régions frontales**. Des liens ont également été mis en évidence entre une mauvaise qualité de sommeil auto-rapportée (Alperin et al., 2019; Liu et al., 2018), une durée de sommeil supérieure à 9 h (Westwood et al., 2017) ou encore une somnolence diurne excessive (Carvalho et al., 2017) et le volume de substance grise dans des régions temporales, pariétales ainsi que le thalamus. Par ailleurs, un plus grand nombre de réveils nocturnes auto-rapporté a été associé à un plus faible volume de l'insula (Branger et al., 2016).

Les résultats concernant les apnées du sommeil sont plus discutés et parfois contradictoires. Alors que certaines études rapportent une atrophie dans les régions frontales, temporales et pariétales chez les personnes souffrant de SAOS (Huang et al., 2019; Shi et al., 2017; Tahmasian et al., 2016; Weng et al., 2014), d'autres notent au contraire une hypertrophie dans ces mêmes régions (André et al., 2020; Baril et al., 2017; Cross et al., 2018; Rosenzweig et al., 2013). Ces différences reflètent probablement les effets des apnées en plusieurs étapes, débutant par un œdème intracellulaire conduisant ensuite à une perte de substance grise (pour revue, Baril et al., 2021).

Par ailleurs, les liens entre intégrité de la substance grise et données de polysomnographie ont également été investigués chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. L'épaisseur corticale de plusieurs régions frontales, temporales et pariétales a été corrélée avec la puissance spectrale dans la bande sigma (fréquence des fuseaux de sommeil) au cours du sommeil lent, et avec les bandes delta et beta au cours du sommeil paradoxal (D'Atri, Gorgoni, et al., 2021). Ainsi, un EEG plus riche en

fréquences lentes (delta) en sommeil paradoxal était associé à une atrophie corticale dans des régions frontales, pariétales et temporales alors que la relation inverse a été obtenue avec des fréquences rapides (bêta).

Outre la substance grise, quelques études ont également mis en évidence des associations entre une mauvaise qualité de sommeil auto-rapportée (Bruce et al., 2023; Sexton et al., 2017) ainsi qu'une courte durée de sommeil (Yaffe et al., 2016) et des altérations de la substance blanche.

2.2) Sommeil, métabolisme et perfusion cérébrale

Outre l'intégrité structurale, il est possible de quantifier le métabolisme cérébral à l'éveil à l'aide de la TEP couplée au FDG ou la perfusion cérébrale à l'aide de la séquence ASL (*Arterial Spin Labelling*) ou par TEMP (Tomographie par Emission MonoPhotonique).

Il existe pour l'instant peu de données dans la littérature à propos des liens entre ce type de mesure et la qualité de sommeil. Alors que les mesures subjectives de qualité de sommeil ne semblent pas être corrélées au métabolisme cérébral (Branger et al., 2016), la fragmentation du sommeil évaluée par actimétrie a été associée à un plus faible métabolisme du glucose dans les régions préfrontales ventro-médianes et l'hippocampe chez des sujets âgés sains (André et al., 2019). De plus, la fragmentation du sommeil médie l'association entre le métabolisme de ces régions et le fonctionnement exécutif des participants (André et al., 2019). De façon cohérente avec les résultats des travaux sur le volume de substance grise, une étude réalisée chez des personnes d'une cinquantaine d'années a rapporté un lien entre la puissance spectrale delta en sommeil lent et le métabolisme préfrontal (Wilckens et al., 2016).

Comme pour l'intégrité structurale, les liens entre qualité de sommeil et métabolisme cérébral chez les patients apnéiques sont parfois contradictoires. Alors que certains travaux rapportent une hypoperfusion et un hypométabolisme chez ces patients dans des régions frontales, temporales et

pariétales (dont le précunéus et le cortex cingulaire postérieur) (Baril et al., 2015; Nie et al., 2017; Shiota et al., 2014; Yaouhi et al., 2009), une hyperperfusion dans des régions frontales, pariétales et limbiques a également été décrite (André et al., 2020; Baril et al., 2015; Nie et al., 2017).

2.3) Sommeil et pathologie amyloïde

Une **fluctuation circadienne** des formes solubles d'Aβ a été mise en évidence chez l'animal (Kang et al., 2009; Roh et al., 2012) et l'homme (Huang et al., 2012). La quantité de peptide amyloïde augmenterait durant l'éveil et diminuerait pendant le sommeil. Plus précisément, seule une perturbation spécifique du sommeil lent profond induirait une augmentation de peptide amyloïde dans le liquide céphalorachidien (Ju et al., 2017). De plus, il est intéressant de noter que le sommeil lent profond est un stade particulièrement altéré au cours du vieillissement, et que l'amplitude de la fluctuation circadienne des niveaux d'Aβ est amoindrie chez les personnes âgées (Huang et al., 2012; Lucey et al., 2017). Il existe peu d'études longitudinales investiguant les liens entre charge amyloïde et altérations du sommeil. Ces données suggèrent néanmoins que les individus présentant une somnolence diurne importante (Carvalho et al., 2018; Spira et al., 2018) et des troubles du sommeil importants (Blackman et al., 2022) ont un taux d'accumulation de peptide Aβ plus élevé. De plus, les personnes âgées estimant avoir eu une réduction de leur durée de sommeil dans les dernières décennies ont une charge amyloïde plus importante (Winer et al., 2019). Par ailleurs, de nombreuses études transversales ont rapporté des liens entre une charge amyloïde élevée et des perturbations du sommeil. Spira et collaborateurs furent les premiers à montrer une association entre des paramètres de sommeil subjectifs (notamment une faible durée de sommeil) et la charge amyloïde mesurée par TEP (Spira et al., 2013). La littérature n'est toutefois pas consensuelle concernant la relation entre durée de sommeil et pathologie amyloïde puisque ces résultats ont parfois été répliqué (Winer et al., 2021), mais d'autres études ne rapportent aucune association significative (Branger et al., 2016; Gabelle et al., 2019). Par la suite, d'autres études ont rapporté des liens entre

les niveaux d'amyloïde (mesurés en TEP ou dans le liquide céphalorachidien) et des paramètres subjectifs de sommeil tels qu'une mauvaise qualité de sommeil (Sprecher et al., 2017) ou une latence d'endormissement élevée (Branger et al., 2016; Brown et al., 2016). Des liens ont également été mis en évidence avec plusieurs paramètres objectifs de sommeil dont une efficacité de sommeil réduite évaluée par actimétrie (Ettore et al., 2019; Ju et al., 2013) et une réduction de la puissance spectrale dans la bande delta (Lucey et al., 2019; Mander et al., 2015; Winer et al., 2019). Cette association serait particulièrement marquée avec la charge amyloïde dans les régions frontales (Mander et al., 2015) et avec les fréquences les plus lentes de la bande delta (Lucey et al., 2019; Mander et al., 2015; Winer et al., 2019).

Le sommeil, et plus particulièrement le **sommeil lent profond**, jouerait donc un rôle important dans la régulation des niveaux de peptides amyloïdes. Par quel(s) mécanisme(s) ? A partir d'observations chez l'animal, l'équipe de Nedergaard décrivit un système de clairance des déchets métaboliques du cerveau (Iliff et al., 2012). Ce système, nommé « système glymphatique » en référence au système lymphatique du reste du corps et aux cellules gliales, drainerait le liquide interstitiel du parenchyme cérébral et serait particulièrement efficace durant le sommeil (Xie et al., 2013). Outre l'élimination des déchets métaboliques, le sommeil pourrait également impacter leur production. En effet, la production d'amyloïde augmenterait avec l'activité neuronale (Cirrito et al., 2005; Kamenetz et al., 2003). Or comme nous avons vu dans la première section de ce chapitre que selon la théorie du recalibrage synaptique, le sommeil (notamment le sommeil lent profond) régule les forces synaptiques, évitant une augmentation continue de leur force suite aux apprentissages (Tononi & Cirelli, 2003). Dans leur étude de 2018, Lucey et collaborateurs ont administré de l'oxybate de sodium (qui augmente la quantité d'activité delta en sommeil lent profond) à un groupe de participants qu'ils ont comparé à un groupe privé de sommeil et à un groupe contrôle. Selon leurs modélisations, la privation de sommeil accroît les niveaux d'Aβ notamment par le biais d'une augmentation de sa production (Lucey et al., 2018). Le sommeil lent profond pourrait donc avoir un

double effet sur la quantité d'amyloïde en modifiant sa **production** et son **élimination**. Toutefois, l'ensemble de ces mécanismes n'est pas encore bien compris.

Enfin, les individus âgés ou d'âge intermédiaire cognitivement sains mais souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil ont une charge amyloïde plus élevée dans le cortex cingulaire postérieur et le précunéus, des régions particulièrement sensibles aux lésions typiques de la maladie d'Alzheimer (André et al., 2020; Yun et al., 2017).

2.4) Sommeil et pathologie tau

Comme l'amyloïde, les dégénérescences neurofibrillaires (lésions tau) s'accumulent avec l'âge, et précèdent de plusieurs années les altérations cognitives dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Les études investiguant leur lien avec le sommeil sont toutefois moins nombreuses que pour l'amyloïde, notamment en raison du développement plus récent des radiotraceurs permettant de visualiser ces protéines, et les mécanismes sont encore mal compris (pour revue, Ahmadian et al., 2018).

La privation de sommeil chez l'animal induit une modification du métabolisme de la protéine tau, aboutissant à une augmentation de sa fraction insoluble (Di Meco et al., 2014) et à sa propagation (Holth et al., 2019). La privation de sommeil chez l'homme induit une augmentation des niveaux de tau dans le liquide céphalorachidien (Holth et al., 2019). Par ailleurs, des niveaux élevés de tau ont été corrélés avec une mauvaise qualité globale de sommeil auto-rapportée (Blackman et al., 2022; Sprecher et al., 2017), et plusieurs paramètres d'actimétrie tels qu'une fragmentation du sommeil élevée (Lim, Yu, et al., 2013) et une faible efficacité de sommeil (Ju et al., 2017). Comme pour l'amyloïde, il semblerait qu'une charge tau élevée mesurée par TEP soit associée à une faible puissance spectrale delta, notamment pour les fréquences entre 1 et 2 Hz (Lucey et al., 2019). Cette association n'a toutefois pas toujours été répliquée (Winer et al., 2019). D'autres paramètres de polysomnographie ont été reliés à tau, tels que la densité de fuseaux de sommeil (Kam et al., 2019), ou la qualité de leur couplage avec les ondes lentes (Winer et al., 2019). Une altération des *ripples* a

par ailleurs été constatée chez des modèles animaux de tauopathie (Witton et al., 2016). Enfin, les patients apnéiques présentent des niveaux de tau plus élevé (Bu et al., 2015; Kong et al., 2021) et une augmentation plus rapide de ce dernier lors de suivis longitudinaux (Bubu et al., 2019).

Conclusion du chapitre 2

Le sommeil est impliqué dans de nombreuses fonctions, telles que la mémorisation et le maintien l'intégrité cérébrale.

Trois bénéfices du sommeil sur la mémoire ont été identifiés. **(1)** Le sommeil avant un apprentissage facilite l'**encodage. (2)** Le sommeil après un apprentissage favorise la **consolidation** à long terme via des réactivations et un transfert de l'information de l'hippocampe vers le cortex. **(3)** L'interconnexion des souvenirs serait facilitée par l'**intégration** des nouvelles informations aux réseaux préexistants. L'avancée des connaissances a ainsi permis de révéler un rôle **actif** du sommeil dans la consolidation mnésique. Plusieurs théories, pas forcément incompatibles (Mascetti et al., 2013), tentent d'expliciter les mécanismes mis en jeu, en soulignant le rôle majeur des oscillations cérébrales du sommeil lent (*sharp wave ripples*, fuseaux et ondes lentes) et leurs interactions. Plus généralement, une bonne qualité de sommeil est associée à de meilleures performances cognitives et à un **plus faible déclin** de celles-ci au cours du vieillissement.

Par ailleurs, de nombreuses études chez l'homme rapportent des liens étroits et complexes entre le sommeil et l'**intégrité cérébrale**, mais leur nature causale reste bien souvent difficile à déterminer. Toutefois, un certain nombre d'études (notamment chez l'animal) apportent plusieurs faisceaux d'arguments en faveur de liens **bidirectionnels** entre qualité de sommeil et intégrité cérébrale. D'une part, certaines structures régulant le sommeil sont altérées au cours du vieillissement normal et pathologique, impactant la qualité de sommeil. D'autre part, le sommeil participerait également au maintien d'une intégrité cérébrale en régulant notamment la production et l'élimination de déchets métaboliques toxiques s'accumulant dans le cerveau durant l'éveil. Ainsi, on estime à l'heure actuelle que les troubles du sommeil seraient à la fois une conséquence de la maladie d'Alzheimer, mais aussi un facteur de risque (pour revues, Lloret et al., 2020; Ju et al., 2014). Améliorer la qualité de sommeil est donc un enjeu majeur et pourrait s'avérer être un moyen efficace de favoriser le vieillissement en bonne santé et de prévenir le développement de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (Musiek et al., 2022). Dans le prochain chapitre, nous nous pencherons sur une piste prometteuse : la méditation.

CHAPITRE 3 - La méditation : définition, intérêts en neurosciences et pour le sommeil

I - Définition et classification des pratiques méditatives

La méditation rencontre un intérêt croissant auprès du grand public et de la communauté scientifique. Cependant, la méditation est un terme difficile à définir car il existe une grande diversité de pratiques méditatives. En tibétain, méditation est traduit par *gom* qui signifie « se familiariser avec son esprit ». En recherche, la méditation est souvent définie comme un ensemble d'exercices de régulation attentionnelle et émotionnelle (Lutz et al., 2008). Ces exercices se réalisent le plus souvent assis, en adoptant une posture spécifique, afin de cultiver et développer des qualités de l'esprit (pratique formelle). Il est néanmoins possible de travailler sur ces qualités afin de les incorporer et de les ancrer dans son quotidien, quelles que soient les circonstances (pratique informelle).

Les différentes formes de pratiques méditatives peuvent être classées de plusieurs façons (Dahl et al., 2015; Marciniak et al., 2014). Une classification couramment utilisée distingue la méditation de **pleine conscience** et la méditation de **compassion et bienveillance**.

1) Méditation de pleine conscience

La méditation de pleine conscience (*mindfulness* en anglais) est l'une des pratiques les plus connues. Son objectif est de cultiver et développer sa capacité à se concentrer sur l'instant présent sans jugement. On peut distinguer deux grands types d'exercices, selon l'endroit où se porte l'attention du pratiquant.

Dans la méditation avec « **attention focalisée** », le méditant concentre son attention sur un support interne (sa respiration, ses sensations corporelles, ses pensées…) ou externe (un objet, des sons, des

odeurs…). Ce type d'exercice vise à améliorer la régulation attentionnelle. A l'inverse, dans la méditation avec « **attention ouverte** » il n'y a pas de support : le pratiquant élargit son attention à l'ensemble des expériences de l'instant présent. Il observe ses pensées automatiques, ses états cognitifs et émotionnels, sans réagir et sans les juger. On résume parfois cette pratique par la formulation « observer ses états mentaux sans les suivre ». Ce type d'exercice est ainsi plus centré sur la métacognition.

La méditation de pleine conscience a connu un essor en occident à partir des années 1970 suite à la mise en place du programme *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR) par Jon Kabat-Zinn (Kabat-Zinn, 2003). Ce programme de méditation laïque a pour objectif de réduire le stress et d'améliorer le bien-être. Il s'est révélé être efficace chez les adultes en bonne santé de différents âges (pour revue, Sharma & Rush, 2014), y compris chez les personnes âgées (pour revue, Felsted, 2020). Il est à la base de nombreux autres protocoles de méditation, comme par exemple le *Mindfulness-Based Cognitive Therapy* (MBCT) qui s'adresse plus spécifiquement aux personnes souffrant de dépression. Ce type de programme est en général constitué d'une dizaine de séances de groupe étalées sur 8 semaines en présence d'un instructeur, et complétées par des pratiques autonomes en parallèle. Certains programmes peuvent aussi comporter des « retraites », c'est-à-dire une ou plusieurs journées plus intensives afin d'approfondir et de mieux intégrer les pratiques méditatives du programme. Les retraites jouent également un rôle important dans de nombreuses pratiques méditatives non laïques. C'est par exemple le cas dans la tradition bouddhiste où une retraite traditionnelle de 3 ans, 3 mois et 3 jours vient terminer la formation des lamas.

2) Méditation de compassion et bienveillance

Le terme « compassion » a pour origine le mot latin *compati*, signifiant « souffrir avec ». La bienveillance correspond à une disposition affective favorable envers autrui, qui souhaite le bonheur des autres. Ainsi, la méditation de compassion et bienveillance ne se limite pas seulement à

développer une sensibilité à sa propre souffrance et à celle des autres, mais également à cultiver un souhait profond d'essayer de soulager, prévenir cette souffrance et d'aider à trouver le bonheur.

Le programme de référence utilisant ce type de pratique méditative est le programme *Compassion Focused Therapy* mis au point au Royaume-Unis par Paul Gilbert (Gilbert, 2009). Son objectif est de d'améliorer la relation du pratiquant avec lui-même et avec le monde, en travaillant notamment sur les notions d'acceptation, d'apaisement et de gratitude, afin de développer peu à peu un sentiment d'amour bienveillant et de compassion envers soi-même et les autres. Cette thérapie a initialement été développée pour des patients souffrant de problèmes psychiques et dominés par un sentiment récurrent de honte et de jugement envers eux-mêmes. Par exemple, le pratiquant peut visualiser un être cher, se concentrer sur l'amour qu'il porte à cette personne et s'entrainer à cultiver ce sentiment. L'exercice peut ensuite être réalisé en se visualisant soi-même, une partie de son corps, ou bien une personne neutre (une personne que l'on croise régulièrement mais que l'on ne connait pas vraiment comme un caissier au supermarché), une personne avec qui l'on a un différend ou une personne que l'on n'apprécie pas.

II - Effets de la méditation

Les recherches sur la méditation s'intéressent aux changements qu'elle produit au cours d'une session de pratique méditative (**état**) ou en dehors de la pratique, c'est-à-dire les modifications qui perdurent en dehors de la pratique (**trait**). Il est pour cela possible de mesurer les paramètres d'intérêt (anxiété, qualité subjective et objective de sommeil…) avant et après une intervention de méditation sur des participants n'ayant auparavant jamais pratiqué, ou bien de comparer ces derniers à des « experts » de la méditation, c'est-à-dire des personnes ayant une grande pratique de la méditation (souvent plus de 1000 h, parfois plus de 10 000 h au cours de leur vie). Il est donc important de distinguer les effets à long terme chez ces experts méditants et les effets d'une intervention de méditation ne durant bien souvent que 2 mois.

1) Méditation et cognition

Les effets les plus robustes de la méditation concernent les **capacités attentionnelles** (pour revue, Chiesa et al., 2011). Par exemple, comparés à des seniors non méditants, des experts de la méditation du même âge auraient de meilleures performances cognitives, principalement pour les tâches attentionnelles (Prakash et al., 2012). Dans une étude portant sur le clignement attentionnel (*attentional blink* en anglais, correspondant à la difficulté à identifier deux stimuli visuels qui se succèdent très rapidement), le groupe d'experts méditants d'une cinquantaine d'années a obtenu les meilleures performances attentionnelles, en comparaison à des sujets non méditants du même âge, mais également par rapport à de jeunes adultes non méditants (van Leeuwen et al., 2009) alors que ces capacités sont connues pour diminuer avec l'âge (Georgiou-Karistianis et al., 2007).

L'une des premières études à investiguer les effets d'une intervention de méditation sur la cognition des personnes âgées date de la fin des années 1980 (Alexander et al., 1989). Par rapport aux seniors n'ayant pas bénéficié d'intervention (contrôle passif) ou ayant simplement suivi un programme de

relaxation (contrôle actif), les seniors ayant suivi un programme de 12 semaines de méditation présentaient une amélioration de leurs performances à des tâches de fluence verbale, de mémoire épisodique et de flexibilité cognitive. D'autres travaux ont également mis en évidence des effets bénéfiques de programmes de méditation sur la cognition des personnes âgées, notamment sur le plan mnésique, attentionnel, exécutif et sur la vitesse de traitement (pour revue, Gard et al., 2014). Néanmoins, la plupart de ces études comportaient des effectifs réduits et des biais divers (expérience non randomisée, pas de procédure en aveugle…). Par ailleurs, une étude récente menée sur 585 seniors exprimant des préoccupations quant au déclin de leurs capacités cognitives, n'a révélé aucun bénéfice d'une intervention MBSR sur les performances exécutives et de mémoire épisodique comparée à une intervention d'activité physique ou d'éducation à la santé (Lenze et al., 2022).

Il a par ailleurs été proposé que les interventions de méditation puissent être bénéfiques dans le cadre de pathologies neurodégénératives, afin de réduire le stress, les émotions négatives et le déclin cognitif des patients, mais ces études restent rares à ce jour et avec des effectifs très réduits (pour revue, Marciniak et al., 2014). Outre l'impact positif sur le patient, ce type d'intervention pourrait également s'avérer bénéfique pour réduire le stress des aidants (Murfield et al., 2021).

2) Modifications cérébrales associées à la pratique de la méditation

2.1) Modifications observées pendant la méditation

Une première façon d'étudier l'impact de la méditation sur l'activité cérébrale est de comparer cette dernière chez des experts de la méditation lorsqu'ils sont au repos par rapport à lorsqu'ils sont en état de méditation. L'activité cérébrale durant une session de méditation et au repos peuvent être évaluées à l'aide de l'électroencéphalographie (EEG) et de l'IRM fonctionnelle (IRMf).

Etudes en EEG

Les modifications en EEG les plus fréquemment observées au cours de la pratique méditative par rapport à l'état de repos concernent la bande de fréquence **alpha,** et plus rarement la bande **thêta** (pour revues, Cahn & Polich, 2006; Fell et al., 2010). Une augmentation de la puissance spectrale dans ces bandes de fréquence a notamment été rapportée (Arambula et al., 2001; Baijal & Srinivasan, 2010). Comme nous l'avions abordé dans le chapitre 1, l'activité dans la bande de fréquence alpha est plus importante durant l'éveil calme qu'au cours de l'éveil vigilant. Par ailleurs, une activité alpha élevée reflèterait un faible niveau d'anxiété (Hardt & Kamiya, 1978). D'autres études rapportent également une augmentation de l'activité **gamma** au cours de la méditation par rapport à une condition de repos, notamment dans les régions pariétales, interprétée comme étant le reflet d'un état plus alerte et conscient (Berkovich-Ohana et al., 2012; Cahn et al., 2010; Lutz et al., 2004).

Afin de préciser la dynamique de la puissance spectrale au cours d'une session de méditation, quelques études ont enregistré l'activité EEG des participants en leur demandant régulièrement s'ils étaient concentrés sur leur respiration ou perdus dans leurs pensées (vagabondage mental). Ce type d'études a été réalisé chez des experts de la méditation (Brandmeyer & Delorme, 2018) ainsi que chez des novices réalisant des exercices de focalisation de l'attention sur la respiration (Braboszcz & Delorme, 2011; Rodriguez-Larios & Alaerts, 2021; van Son et al., 2019).Ces études chez les novices suggèrent que les périodes de focalisation sont associées à une activité alpha élevée alors que celles de vagabondage mental présentent une activité thêta plus importante. En revanche, l'étude chez les experts de la méditation (Brandmeyer & Delorme, 2018) rapporte une activité thêta et une activité alpha plus importantes pendant les périodes de focalisation par rapport aux moments de vagabondage mental.

Par ailleurs, il a aussi été rapporté une augmentation de la cohérence dans les bandes thêta et alpha au cours d'une session de méditation (pour revue, Cahn & Polich, 2006). La cohérence est une

mesure du degré de similarité entre le signal EEG de deux électrodes. La cohérence est donc considérée comme une mesure de connectivité fonctionnelle. Cependant l'EEG possède une faible résolution spatiale. Par ailleurs, les régions cérébrales ayant une cohérence augmentée en EEG ne sont pas toujours les mêmes selon les études, nécessitant de plus amples investigations utilisant des techniques plus fines.

Etudes en IRMf

Comparée à l'EEG, l'IRMf possède une meilleure résolution spatiale mais une moins bonne résolution temporelle. Les études en IRMf ont permis de localiser plus précisément les régions cérébrales dont l'activité est modifiée lors de la pratique de la méditation par rapport à un état de repos. Il a notamment été observé un désengagement du réseau par défaut (*Default Mode Network,* DMN) (Brewer et al., 2011) et une augmentation de la connectivité au sein des réseaux du contrôle exécutif (cortex fronto-pariétal), de la saillance (insula, cortex cingulaire antérieur) et attentionnel dorsal (Froeliger et al., 2012; Kemmer et al., 2015).

Plus précisément, Hasenkamp et collaborateurs ont proposé un modèle des fluctuations de l'attention au cours d'une pratique de méditation (Hasenkamp et al., 2012). Quatorze experts de la méditation ont médité dans une IRM en se focalisant sur leur respiration. Au cours de la session de 20 minutes, ils devaient appuyer sur un bouton lorsqu'ils constataient qu'ils n'étaient plus focalisés sur leur respiration, puis se concentrer à nouveau sur celle-ci. L'analyse de la connectivité fonctionnelle dans les secondes qui précèdent et qui suivent la prise de conscience du vagabondage mental a permis de mettre en évidence l'activation du DMN lors du vagabondage mental (plusieurs secondes avant que le participant n'appuie sur le bouton), du réseau de saillance (lorsque le participant appuie sur le bouton) et du réseau exécutif (les secondes qui suivent la pression du bouton) (Figure 15).

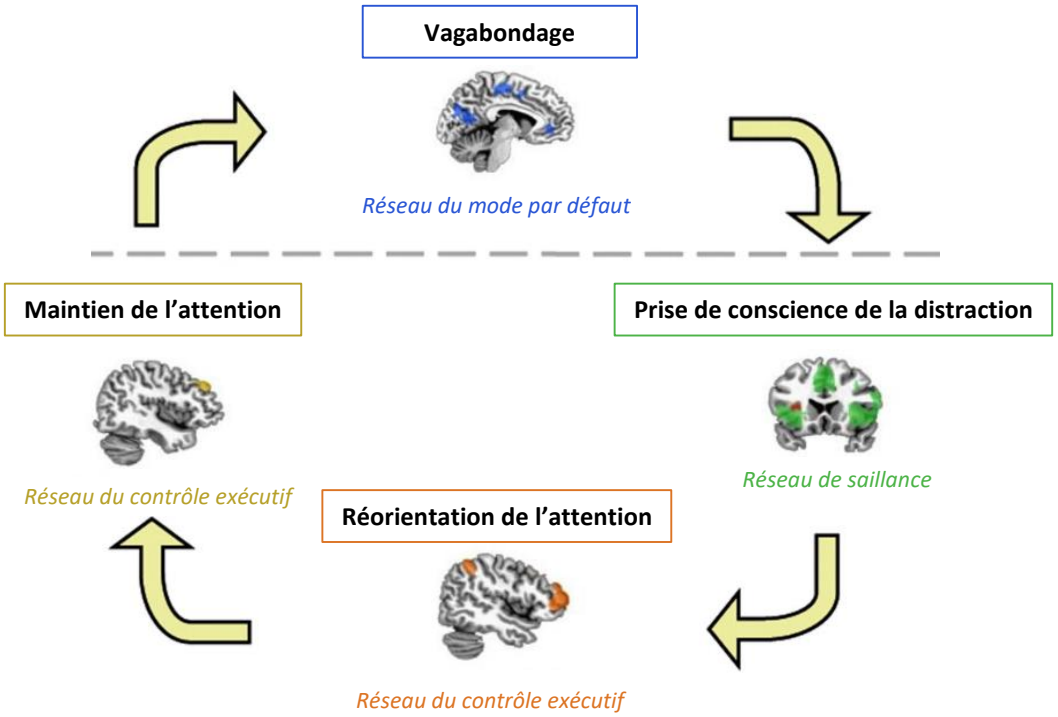


Figure 15. Modèle des réseaux cérébraux recrutés lors d'un exercice de méditation basé sur la respiration (méditation d'attention focalisée). *Dans ce type de méditation, le pratiquant doit focaliser son attention sur un support (ici la respiration), constater sans juger les moments où il se perd dans ses pensées, et revenir au support de méditation. Ces différentes étapes de la méditation coïncident en IRMf avec le recrutement des réseaux cérébraux du contrôle exécutif, de saillance et du mode par défaut. Adapté de Hasenkamp et al., 2012.*

2.2) Effets à long terme

Il est également intéressant d'investiguer les effets à long terme de la méditation. Les différences structurales (organisation anatomique) et fonctionnelles (activité cérébrale au repos) entre le cerveau d'experts méditants et de non méditants peuvent être étudiées.

Modification structurales

Plusieurs études ont comparé l'anatomie cérébrale des experts de la méditation à celle de non méditants du même âge. Les différences les plus souvent rapportées sont une épaisseur corticale plus importante chez les experts méditants dans le cortex cingulaire antérieur ainsi que dans les régions frontales et préfrontales (pour revue, Marciniak et al., 2014), c'est-à-dire dans des régions impliquées notamment dans le contrôle de l'attention, l'intéroception et les fonctions exécutives.

Une autre étude rapporte un volume plus important du cortex préfrontal ventro-médian, du cortex cingulaire antérieur et de la jonction temporo-pariétale chez des experts méditants de plus de 65 ans comparés à des non méditants du même âge (Chételat et al., 2017). De plus, un volume plus important de l'hippocampe a également été rapporté chez les experts méditants (Luders et al., 2013). De manière intéressante, les différences méditants *vs* non méditants au niveau préfrontal rapportées par Lazar et collaborateurs (Lazar et al., 2005) étaient plus importantes lors de la comparaison des participants les plus âgés, suggérant que la pratique à long terme de la méditation pourrait limiter l'atrophie de cette région lors du vieillissement. D'autres études sont cependant nécessaires pour confirmer ces premiers résultats obtenus avec des effectifs limités.

Modifications fonctionnelles

Les études menées en EEG au repos montrent que certaines modifications observées au cours de la méditation sont également retrouvées lorsque l'on compare l'EEG au repos des experts de la méditation à celui de non méditants. Une augmentation de l'activité gamma a par exemple été rapportée (Braboszcz et al., 2017). De plus, de nombreuses études rapportent une augmentation de la puissance spectrale **alpha et/ou thêta** et une augmentation de la cohérence en EEG dans ces bandes de fréquence (pour revues, Cahn & Polich, 2006; Fell et al., 2010). De façon cohérente avec le principe même de la pratique informelle, ces résultats suggèrent que les modes de pensées et de régulation attentionnelle travaillés lors de la pratique formelle pourraient peu à peu s'automatiser, et les modifications d'activation cérébrale ayant lieu au cours de la pratique formelle se prolongeraient en dehors de celle-ci.

Par ailleurs, d'autres études ont investigué l'effet d'une pratique intense de la méditation (comme lors d'une retraite par exemple) sur l'EEG au repos d'experts méditants. L'activité cérébrale au repos de 27 experts méditants a été mesurée en EEG avant et après avoir réalisé une retraite de méditation de 2 jours (Dentico et al., 2018). Au cours de la retraite, 8 heures d'exercices de méditation de pleine

conscience ou de compassion-bienveillance ont été quotidiennement réalisées. L'EEG de 24 sujets non méditants appariés en âge a également été enregistré afin de tenir compte des potentielles modifications de l'activité cérébrale entre ces deux examens. Une augmentation de l'activité dans les bandes thêta-alpha et beta inférieur (15 Hz) a été mesurée suite aux 2 jours de pratique intensive. De manière intéressante, cette augmentation était d'autant plus importante que les méditants avaient une grande expertise de la méditation (Dentico et al., 2018).

Outre l'activité spontanée mesurée au repos, il est possible d'étudier les effets de la méditation sur l'**activité évoquée** en EEG (c'est-à-dire en réponse à des stimuli sensoriels) grâce à la très bonne résolution temporelle de l'EEG (pour revue, Cahn & Polich, 2006). Par exemple, un potentiel évoqué nommé P300 est mesuré en EEG environ 300 ms après la présentation d'un stimulus imprévisible. La P300 est interprétée comme une activité de traitement de l'information, et son amplitude est d'autant plus grande que le stimulus est inattendu et contraire aux attentes du participant (Wickens et al., 1983; et pour revue, Polich, 2007). Par rapport à un groupe contrôle d'individus non méditants, il a été rapporté que des pratiquants de méditation au sortir d'une retraite de 3 mois présentaient non seulement un clignement attentionnel réduit mais également une réduction de l'amplitude de l'onde P300 induite par le premier stimulus, suggérant une plus faible allocation de ressources cérébrales à ce dernier (Slagter et al., 2007). Par ailleurs, des experts méditants ont été soumis à une tâche de *odd-ball* (tâche comportant des séquences de sons contenant des sons répétés, i.e. attendus, et des sons différents, i.e. inattendus) après avoir médité ou non. Comparées à la condition contrôle, les réponses évoquées tardives (telles que la P300) étaient moins importantes lorsque les participants venaient de méditer (Cahn et al., 2013; Cahn & Polich, 2009). Ces résultats suggèrent que les exercices attentionnels pratiqués lors de la méditation pourraient modifier la dynamique cérébrale lors du traitement des stimuli et augmenter les capacités attentionnelles.

Les études en IRMf confirment des différences fonctionnelles au repos entre les experts méditants et les non méditants. Ces différences ne sont pas toujours identiques à celles retrouvées chez les experts en cours de méditation *vs* au repos, mais elles concernent principalement les mêmes régions, notamment les régions préfrontales et cingulaires antérieure et postérieure (Figure 16) (pour revue, Tang et al., 2015). Le métabolisme cérébral au repos de ces dernières est également modifié par la pratique de la méditation de longue date (Chételat et al., 2017; et pour revue, Cahn & Polich, 2006).

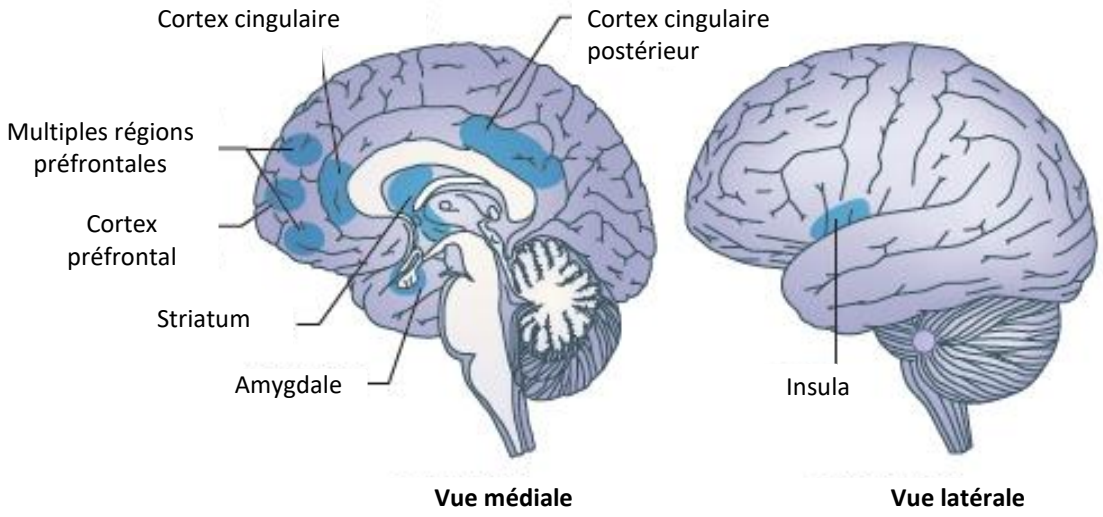


Figure 16. Principales régions cérébrales impliquées dans la méditation. *Les études en IRM anatomique et fonctionnelle et en TEP FDG révèlent des effets de la pratique de la méditation dans des régions de l'attention (cortex cingulaire antérieur et striatum), de la régulation des émotions (régions frontales, limbiques et le striatum) et de la conscience de soi (insula, cortex préfrontal médian, cortex cingulaire postérieur et précuneus). Adapté de Tang et al., 2015.*

2.3) Effets d'interventions de méditation sur la structure et le fonctionnement cérébral

Les travaux testant en imagerie les effets d'une intervention de méditation (telle que le MBSR) donnent des résultats plus nuancés. Si quelques études rapportent des effets d'une intervention de 8 semaines (pour revue, Fox et al., 2014), elles ne sont pas dénuées de biais notables (faible taille des effectifs, absence de groupe contrôle actif…). A ce jour, l'étude avec le plus grand effectif (n = 218),

menée en aveugle et comportant à la fois un groupe contrôle actif et un groupe passif n'a révélé aucun effet d'une intervention de 8 semaines sur le volume de substance grise de participants âgés d'une quarantaine d'années (Kral et al., 2022). De plus, dans le cadre de l'essai clinique contrôlé et randomisé *Age-Well* qui a été mené en aveugle sur une cohorte de 135 personnes âgées et sur lequel repose ce travail de thèse, la comparaison des individus ayant bénéficié d'une intervention de 18 mois de méditation et des individus des groupes contrôles actif (apprentissage d'une langue étrangère) et passif (absence d'intervention), n'a révélé aucun changement significatif de la substance grise ni de la perfusion cérébrale dans le cortex cingulaire antérieur et l'insula (Chételat et al., 2022). Bien que le seuil de significativité ne soit pas atteint, une tendance a néanmoins été observée pour la perfusion. Par ailleurs, le groupe ayant bénéficié de l'intervention de méditation présentait une meilleure évolution d'un score composite évaluant notamment les capacités attentionnelles et socio-émotionnelles à l'issue des 18 mois.

3) Effet de la pratique de la méditation sur le sommeil

Comme nous l'avons vu au chapitre 1, la quantité et la qualité de sommeil se dégradent avec l'âge. Le sommeil jouant un rôle majeur dans le bon fonctionnement cognitif, l'intégrité cérébrale et le bien-être, il parait donc important d'investiguer les différents moyens permettant de préserver la qualité de sommeil au cours du vieillissement. La méditation pourrait s'avérer être une piste prometteuse, en réduisant par exemple le stress, l'anxiété et les ruminations (pour revues, Felsted, 2020; Sharma & Rush, 2014) qui affectent la qualité de sommeil (pour revue, Hirotsu et al., 2015).

3.1) Effets d'une pratique de méditation de longue date sur le sommeil

Certaines études rapportent des différences d'**architecture de sommeil** entre des experts méditants et des individus non méditants. Par rapport à des sujets du même âge, les pratiquants de longue date auraient plus de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal (Maruthai et al., 2016; Pattanashetty

et al., 2010; Sulekha et al., 2006). Cette différence serait présente chez les jeunes adultes et se maintiendrait chez les personnes d'une soixantaine d'années (Pattanashetty et al., 2010; Sulekha et al., 2006). Par ailleurs, cet effet serait graduel et augmenterait avec le niveau d'expertise de la méditation (Maruthai et al., 2016). Toutefois, d'autres études ne rapportent aucune différence de proportion des stades de sommeil entre experts méditants et non méditants (Dentico et al., 2016; Ferrarelli et al., 2013). Par ailleurs, les experts de la méditation présenteraient moins de temps éveillé après endormissement et une latence d'endormissement réduite (Maruthai et al., 2016). Certains travaux notent également une réduction de la latence du sommeil paradoxal chez les experts méditants (Maruthai et al., 2016; Pattanashetty et al., 2010; Sulekha et al., 2006).

De plus, des **différences intra-stades** ont été constatées. L'activité oculaire en sommeil paradoxal semble plus importante chez les experts méditants (Maruthai et al., 2016; Mason et al., 1997). En sommeil lent profond, leur tonus musculaire serait réduit alors que leurs activités thêta et alpha seraient augmentées (notamment de 6 à 10 Hz), et ce d'autant plus que leur expertise de la méditation est importante (Mason et al., 1997). De plus, cette augmentation des activités thêta et alpha est plus marquée chez les experts rapportant des états de conscience pendant leur sommeil (Mason et al., 1997). Une autre étude a rapporté que l'activité gamma en sommeil lent serait augmentée chez les experts méditants au niveau de la région pariéto-occipitale, et ce d'autant plus que leur expertise de la méditation est importante (Ferrarelli et al., 2013). Selon les auteurs de cette étude, cette augmentation de l'activité gamma, spécifique aux électrodes pariéto-occipitales, pourrait refléter des modifications durables des circuits cérébraux recrutés au cours de la pratique de la méditation (comme par exemple le cortex pariétal qui est impliqué dans la redirection de l'attention vers un objet spécifique) et qui perdureraient pendant le sommeil lent.

Par ailleurs, d'autres études ont cherché à déterminer si une pratique intensive de méditation pendant une courte retraite modifie la qualité de sommeil. Vingt-quatre des experts méditants de l'étude de Dentico et collaborateurs (Dentico et al., 2018) présentée plus haut ont également

bénéficié d'une polysomnographie avant et après une retraite de 2 jours de méditation. Les 2 jours de pratique intense de la méditation n'ont pas modifié l'architecture du sommeil des participants. En revanche, des analyses plus fines des tracés EEG (analyses spectrales) ont révélé une augmentation de l'activité entre 1 et 12 Hz en sommeil lent au niveau fronto-pariétal. Cette augmentation était particulièrement importante aux alentours de 8 Hz (i.e. à la frontière entre les bandes thêta et alpha) et était corrélée avec l'expertise de la pratique de la méditation (évaluée par le nombre d'heures de pratique durant leur vie).

3.2) Effets d'interventions de méditation sur le sommeil

Effets sur la qualité subjective du sommeil

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent chez le sujet adulte. La prévalence des symptômes d'insomnie augmente avec l'âge et est associée à de nombreux problèmes de santé mentale et physique (dépression, maladies cardiovasculaires…) (Baglioni et al., 2011; Sofi et al., 2014). La France est l'un des pays où la consommation d'hypnotiques est la plus élevée (Micallef et al., 2016). Pourtant, le sommeil induit par la prise de tels médicaments n'est pas de bonne qualité et de nombreux effets indésirables ainsi qu'une accoutumance sont rapportés (Micallef et al., 2016). Diverses pistes non pharmacologiques ont été explorées pour accompagner les patients souffrant d'insomnie, comme les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qui ont pour but de modifier la relation du patient avec son sommeil en lui expliquant comment celui-ci fonctionne et quelles bonnes habitudes peuvent être adoptées (formant ce qu'on peut appeler une « hygiène de sommeil »). Par ailleurs, ces patients sont souvent sujets aux ruminations lorsqu'ils essaient de s'endormir. La méditation semble donc particulièrement adaptée puisque qu'elle réduit le stress, l'anxiété et entraine le pratiquant à se détacher de ses pensées, les accepter et ne pas les juger (Ong et al., 2012; et pour revue, Martires & Zeidler, 2015). Des programmes combinant méditation et TCC de l'insomnie ont été développés, tels que le *Mindfulness-Based Therapy for Insomnia* (MBTI) (Ong et

al., 2008). Dans une étude randomisée de 2014, 54 patients d'une quarantaine d'années présentant une insomnie chronique ont été aléatoirement affectés à un groupe bénéficiant d'un programme MBSR, d'un programme MBTI ou dans un groupe contrôle sans intervention (Ong et al., 2014). Suite aux 8 semaines d'intervention, les patients ayant bénéficié d'une intervention MBSR ou MBTI ont présenté une plus grande réduction de leurs symptômes d'insomnie (évalués à l'aide de l'Index de Sévérité de l'Insomnie ; -4,6 contre -0,06 points) et de leur score d'éveil pré-sommeil (questionnaire *Pre-Sleep Arousal Scale ;* -7,1 contre -0.2 points) ainsi qu'une plus grande augmentation de leur temps total de sommeil auto-rapporté (43,8 min contre 1 min) que les patients du groupe contrôle. Si les groupes MBSR et MBTI ne différaient pas à l'issue de l'intervention, le groupe MBTI présentait les meilleurs effets à 6 mois et le meilleur taux de rémission.

Des travaux randomisés similaires ont également été réalisés chez des seniors. Dans une étude de 2015, 49 seniors ont bénéficié d'un programme de méditation de 6 semaines ou d'une formation à l'hygiène de sommeil d'une durée équivalente (Black et al., 2015). A nouveau, l'intervention de méditation a été l'intervention la plus bénéfique sur les mesures subjectives collectées : amélioration de la qualité de sommeil subjective (PSQI), réduction des symptômes d'insomnie (échelle d'insomnie d'Athènes), de dépression (échelle de dépression de Beck) et de la fatigue (évaluée à l'aide de l'inventaire des symptômes de fatigue). Par ailleurs, il a été constaté dans les deux groupes une diminution de la concentration sanguine de NF-κB, un marqueur de l'inflammation qui augmente avec les troubles du sommeil. Bien que les auteurs suggèrent que les deux interventions testées pourraient conférer un bénéfice anti-inflammatoire, l'absence de groupe contrôle passif limite l'interprétation de ce résultat. Une autre étude randomisée menée en aveugle chez 60 patients de 75 ans souffrant d'insomnie chronique a également mis en évidence des effets bénéfiques du programme MBSR sur la qualité subjective de sommeil (évaluée grâce au PSQI) et les symptômes dépressifs (évalués avec l'échelle gériatrique de dépression, GDS) par rapport à un groupe contrôle sans intervention. En revanche, aucune différence n'a été constatée pour le niveau d'anxiété subjectif (évalué avec l'échelle d'autodétermination de l'anxiété, SAS) (Zhang et al., 2015).

Ces travaux suggèrent que les interventions de méditation peuvent s'avérer utiles pour améliorer la qualité subjective de sommeil dans le contexte de l'insomnie, et ce y compris chez les personnes âgées. Une méta-analyse récente s'intéressant de manière plus large aux *Mind-Body Therapies* (incluant la méditation, le tai chi, le chi gong et le yoga) rapporte elle aussi un effet bénéfique sur la qualité subjective de sommeil et les symptômes d'insomnie chez les patients insomniaques mais aussi chez les sujets sains (Wang et al., 2019).

Effets sur la qualité objective du sommeil

Si les interventions de méditation semblent améliorer la qualité subjective de sommeil, qu'en est-il des paramètres objectifs de sommeil ? En effet, les mesures subjectives de qualité de sommeil (via des questionnaires tels que le PSQI) ne sont pas toujours corrélées aux mesures objectives de polysomnographie (Buysse et al., 2008; Landry et al., 2015). Il n'est pas exclu que les interventions de méditation modifient simplement la perception subjective de la qualité du sommeil sans avoir d'effet objectif sur le sommeil étant donné que la méditation apprend à accepter et ne pas juger les expériences (pensées, sensations…) éprouvées pendant et en dehors des séances de méditation. Or la quasi-totalité des travaux investiguant les effets d'une intervention de méditation se basent uniquement sur des questionnaires de sommeil, du fait de leur simplicité de mise en pratique. De très rares études ont exploré les effets d'une intervention de méditation de 8 semaines à l'aide à la fois de questionnaires de sommeil et de polysomnographie. Deux d'entre elles ont testé l'effet du programme MBCT sur des patients souffrant de dépression. Dans l'étude de 2012 de Britton et collaborateurs (Britton et al., 2012), 23 patients avec traitement antidépresseur ont été répartis de manière aléatoire dans un groupe suivant une intervention MBCT (n = 13) ou un groupe contrôle passif (n = 10). Les examens de sommeil ont été réalisés avant et après les 8 semaines d'intervention. Par rapport au groupe contrôle, une réduction du temps d'éveil nocturne a été mesurée de manière subjective et objective chez les participants ayant médité, ainsi qu'une augmentation de l'efficacité

de sommeil subjective, suggérant un effet bénéfique de l'intervention. Aucune modification des stades de sommeil n'a en revanche été observée. Dans leur étude de 2010 (Britton et al., 2010), le même protocole a été réalisé chez des patients en rémission de dépression et ne prenant pas de médicament. Bien que les auteurs concluent à un effet bénéfique de l'intervention, l'interprétation des résultats de cette étude s'avère toutefois délicate du fait de la faible taille des effectifs (une dizaine de sujets par groupe), et de modifications longitudinales du sommeil observées uniquement dans le groupe contrôle.

Au regard de ces constats, il est donc difficile de conclure sur les effets des interventions de méditation sur la qualité de sommeil évaluée de manière objective. Outre le faible nombre de données disponibles, les études réalisées présentent des effectifs extrêmement faibles (en moyenne une dizaine de sujets par groupe seulement), réduisant considérablement la puissance statistique des analyses effectuées et limitant donc leur fiabilité et interprétation. La méditation étant un sujet « à la mode » tant d'un point de vue sociétal que dans la communauté scientifique, il est bon de prendre les résultats des différentes études avec précaution (Van Dam et al., 2018), et de s'interroger sur la rigueur des méthodologies employées (absence quasi-systématique de groupe contrôle actif, voire aucun groupe contrôle (Yook et al., 2008)).

Conclusion du chapitre 3

Chez les experts méditants, plusieurs modifications d'activité cérébrale ont été rapportées **au cours de la pratique de la méditation** (état), notamment dans les bandes thêta, alpha et gamma en EEG. Une partie de ces changements semble perdurer **en dehors de la pratique formelle** (trait). Les bénéfices des pratiques méditatives pourraient concerner plusieurs domaines de la **cognition**. Le résultat le plus répliqué porte sur l'amélioration des capacités attentionnelles, de manière cohérente avec les **modifications cérébrales structurales et fonctionnelles** observées dans cette population. Bien que toutes les études n'aillent pas dans le même sens, plusieurs paramètres objectifs du **sommeil** seraient également modifiés chez les experts de la méditation.

Outre leurs effets sur le stress et l'anxiété, certaines études suggèrent que les interventions de méditation (de type MBSR) pourraient être bénéfiques pour plusieurs domaines de la cognition, mais ces résultats n'ont pas toujours été répliqués. Ce type d'intervention pourrait également améliorer la qualité de sommeil subjective. En revanche les arguments en faveur de modifications cérébrales et de la qualité de sommeil mesurée de manière objective sont pour l'instant très limités.

Le type de pratique méditative, le niveau d'expertise des pratiquants, la durée de l'intervention de méditation, les caractéristiques des participants (âge, présence ou non de pathologies ou de comorbidités, prise de médicaments…), les méthodes d'étude du sommeil (évaluation subjective *vs* objective) sont autant de paramètres pouvant expliquer une partie de l'**hétérogénéité des résultats de la littérature**. Par ailleurs, les faibles effectifs et la rigueur limitée de certains protocoles expérimentaux doivent aussi être soulignés. De nouvelles études combinant plusieurs approches (EEG, imagerie, tests cognitifs, évaluation subjective et objective du sommeil…) au sein de protocoles rigoureux (effectifs importants, groupes contrôles passif et actif…) sont donc nécessaires.

2. PARTIE EXPERIMENTALE

2.1 - Problématique et objectifs

Comme nous l'avons évoqué en avant-propos, la population mondiale vieillit. Cette dynamique devrait même s'accélérer selon les prévisions des Nations Unies (United Nations, 2019), s'accompagnant d'une explosion du nombre de cas de démences telles que la maladie d'Alzheimer qui, à l'heure actuelle, est toujours incurable. Un des enjeux majeurs de la société est donc de maintenir en bonne santé cette population croissante de seniors. Par ailleurs, nous avons souligné en introduction l'importance du sommeil (pour un fonctionnement cognitif optimal et le maintien de l'intégrité cérébrale) et ses modifications au cours du vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer. Nous avons aussi vu la relation complexe et sans doute bidirectionnelle qu'il existe entre qualité de sommeil et altérations cérébrales et cognitives au cours du vieillissement. Une meilleure compréhension de la place du sommeil dans le vieillissement normal et pathologique s'avère donc nécessaire afin de pouvoir ensuite tester des approches préservant les mécanismes associés au bien-vieillir.

Dans ce contexte, ce travail de thèse a d'une part visé à contribuer à une meilleure caractérisation des modifications du sommeil au cours du vieillissement et de leurs effets sur la consolidation mnésique et les altérations cérébrales, et d'autre part à évaluer le potentiel bénéfice de la méditation sur la qualité de sommeil. Dans cet objectif, trois études originales ont été réalisées. La première visait à comparer la dynamique temporelle des fuseaux de sommeil et leur regroupement en trains au cours du sommeil lent des seniors à celle de jeunes adultes. Si l'on sait que plusieurs paramètres des fuseaux de sommeil (comme leur nombre, amplitude ou durée) sont altérés au cours du vieillissement, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée dans la littérature concernant leur regroupement en trains qui n'ont été investigués que chez l'animal ou le jeune adulte. La deuxième étude de ce travail de thèse s'est attachée à mieux décrire les corrélats cérébraux en imagerie multimodale du rythme delta du sommeil lent. Elle est la première à explorer cette question en combinant des données d'IRM anatomique, de TEP amyloïde et de perfusion au sein d'une même et

vaste cohorte (n = 127). Enfin, la troisième étude a permis de comparer des personnes ayant une grande expertise de la méditation à des personnes n'ayant pas médité au cours de leur vie à l'aide de mesures subjectives et objectives de sommeil et d'éveil.

2.2 - Contexte général de la thèse

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre du protocole *Medit-Ageing*, un projet européen dirigé à Caen par le Dr. Gaël Chételat (coordinatrice scientifique) et le Dr. Vincent de La Sayette (investigateur principal). Ce protocole a bénéficié d'un financement H2020 et a pour promoteur l'Inserm. Ce vaste projet est composé de deux essais cliniques randomisés : *Age-Well* et *SCD-Well*.

L'étude *SCD-Well* a pour objectif d'étudier les effets d'une pratique de la méditation chez des personnes avec une plainte de mémoire sans trouble cognitif objectif (patients SCD pour *Subjective Cognitive Decline*). Les acquisitions se sont déroulées dans 4 laboratoires européens situés à Londres, Cologne, Barcelone et Lyon. Les données de ce protocole n'ayant pas été utilisées dans le cadre de cette thèse, nous ne détaillerons pas plus ce dernier.

L'étude *Age-Well* quant à elle a pour objectif de tester l'effet d'interventions non pharmacologiques (méditation et apprentissage de l'anglais) sur différents marqueurs du bien-être et de la santé mentale des seniors. *Age-Well* comporte une étude longitudinale réalisée auprès de 135 sujets âgés sains répartis en 3 groupes. Durant 18 mois, les participants ont suivi des cours hebdomadaires de méditation, d'apprentissage de l'anglais ou n'ont pas modifié leurs habitudes. Les participants ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique détaillée, d'examens d'imagerie multimodale (IRM, TEP…), d'examens biologiques et d'évaluations subjectives (questionnaires) et objectives (actimétrie, polysomnographie…) du sommeil avant et après les 18 mois d'intervention. Une nouvelle série d'examens a également eu lieu environ 36 mois après la fin de l'intervention afin d'évaluer les effets

sur le long cours, plus de 2 ans après la fin des cours hebdomadaires. Le second volet de l'étude *Age-Well* portait sur 27 experts méditants (ayant chacun pratiqué plus de 10 000 h de méditation au cours de leur vie) sur lesquels les mêmes mesures ont été réalisées lors d'une unique série d'examens afin de mieux comprendre les effets d'une de la méditation chez les sujets âgés. Toutes les acquisitions se sont déroulées au centre d'imagerie Cyceron à Caen. La figure 17 résume le déroulé du protocole et les acquisitions. L'ensemble du protocole est détaillé en annexes 1 et 2 (Lutz et al., 2018; Poisnel et al., 2018). Il convient de noter que pour l'étude originale 1 présentée dans ce manuscrit, nous avons également utilisé des données issues de deux autres protocoles de sommeil réalisés dans l'équipe. Des informations détaillées sur ces deux protocoles sont fournies dans la méthodologie de l'article (Champetier et al., 2022).

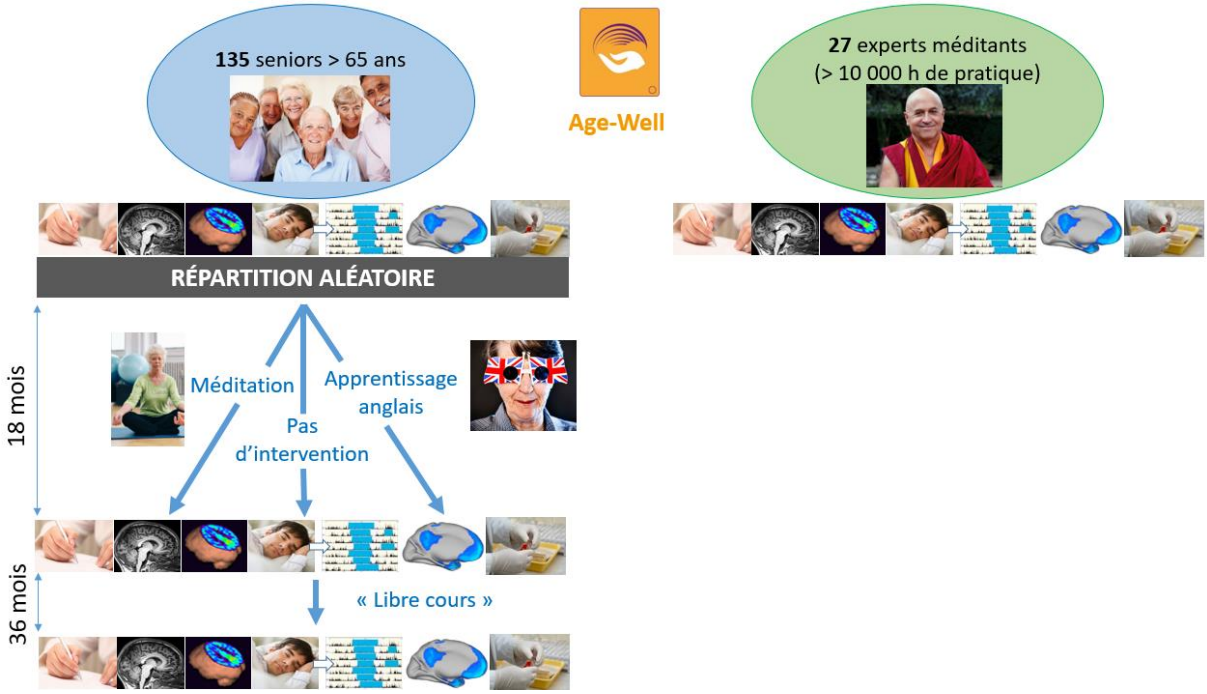


Figure 17. Schéma récapitulatif du protocole *Age-Well.* *Cet essai clinique randomisé comporte une étude longitudinale (à gauche) dans laquelle 135 seniors ont été aléatoirement répartis en 3 groupes : méditation, apprentissage de l'anglais (contrôle actif), sans intervention (contrôle passif). Les participants ont bénéficié d'examens neuropsychologiques, biologiques, d'imagerie multimodale et de sommeil (dont questionnaires, actimétrie et polysomnographie) avant et après les 18 mois d'intervention. De plus, 27 experts méditants (à droite) ont bénéficié des mêmes examens que les seniors mais pas du suivi longitudinal.*

Les principaux examens réalisés sont détaillés ci-dessous :

- **Exploration du sommeil**

L'ensemble des participants a rempli différents questionnaires évaluant la qualité et leurs troubles du sommeil au cours du mois écoulé (PSQI) (Buysse et al., 1989), leur somnolence en journée (ESS) (Johns, 1991) ainsi que leurs symptômes d'insomnie (ISI) (Bastien et al., 2001). Après les 18 mois d'intervention, les mêmes questionnaires ont à nouveau été proposés aux participants, ainsi que le questionnaire de sommeil de LEEDS (Parrott & Hindmarch, 1980) afin qu'ils évaluent les changements de différents aspects du sommeil (endormissement, qualité, ressenti au réveil…) qu'ils ont perçu par rapport au début du protocole.

Pendant une semaine, les participants ont porté un actimètre (MotionWatch 8) et rempli un agenda de sommeil basé sur le questionnaire de sommeil de l'hôpital St Mary (Ellis et al., 1981) afin d'y indiquer pour chaque nuit leurs horaires de coucher, de lever, leur latence d'endormissement et des informations relatives à leur qualité de sommeil.

Chaque participant a également bénéficié d'une polysomnographie ambulatoire à l'aide d'un dispositif portatif (Siesta®, Compumedics, Australie) (Figure 2). Les participants venaient au laboratoire dans l'après-midi et 20 électrodes EEG étaient placées sur leur scalp (Fp1, Fp2, F3, F3, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, P3, Pz, P4, T3, T4, O1, O2, électrode de terre et une électrode de référence sur chaque mastoïde) selon le système 10-20. Les paramètres respiratoires ont été enregistrés à l'aide de sangles respiratoires (thoraciques et abdominales), d'une canule nasale et d'un capteur oxymétrique digital. Les enregistrements polysomnographiques ont été scorés manuellement selon les règles de l'*American Academy of Sleep Medicine* (Berry et al., 2017), et un rejet visuel des artefacts a également été réalisé. Au cours de l'avancée du protocole *Age-Well*, une nuit d'habituation a été ajoutée. Deux tiers des seniors ont ainsi bénéficié de deux nuits de polysomnographie avant les 18 mois d'intervention.

- **Activité EEG au repos**

Après la pose des électrodes, les participants ont réalisé une tâche de *Mismatch Negativity* (MMN) débutant par un enregistrement de l'activité EEG au repos (3 min les yeux fermés, Figure 18 A). Les données EEG en réponse aux stimuli n'ont pas été utilisées dans le cadre de cette thèse mais l'analyse des données d'EEG au repos fait partie de l'étude 3.

- **Evaluation de la consolidation mnésique au cours du sommeil**

Les seniors ont réalisé lors des visites pré et post-intervention une tâche de mémoire visuo-spatiale (apprentissage de paires de cartes, tâche du *Memory*). L'apprentissage était réalisé en fin de journée, après la pose des électrodes pour la nuit de polysomnographie (Figure 18 A). Les participants apprenaient la localisation de 12 paires de cartes jusqu'à atteindre un critère d'apprentissage de 67 % (Figure 18 B). Un rappel unique a été réalisé le lendemain matin. La consolidation mnésique après la nuit de sommeil a été estimée en comparant la différence relative entre les scores d'encodage et de rappel : 100 x (score de rappel - score d'encodage) / score d'encodage.

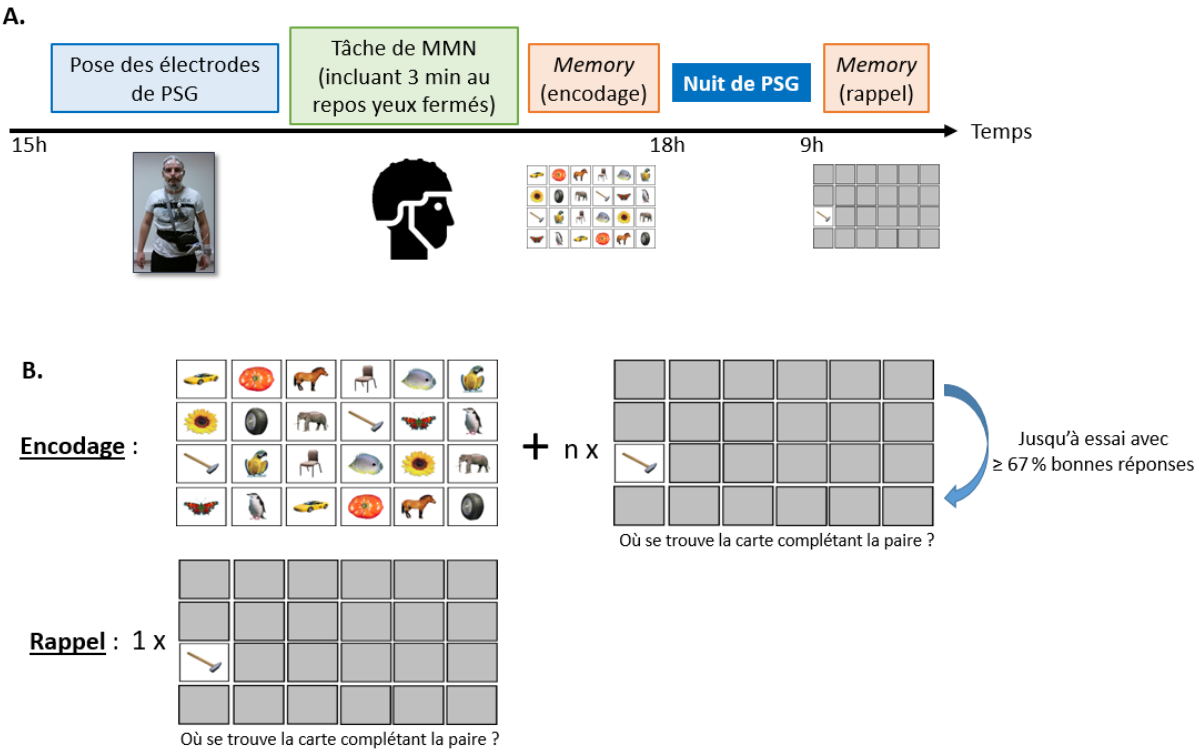


Figure 18. Illustration du déroulement des acquisitions de polysomnographie et des tâches associées du protocole *Age-Well.* *(A) Organisation temporelle des acquisitions. Chaque participant venait au laboratoire dans l'après-midi afin d'être équipé du dispositif de polysomnographie. Après la pose des électrodes, les participants réalisaient une tâche de Mismatch Negativity (MMN) débutant par 3 min d'enregistrement au repos (yeux fermés, absence de stimuli). Ils apprenaient ensuite la localisation de paires de cartes (encodage de la tâche du Memory). Les participants rentraient dormir chez eux avec le dispositif de polysomnographie (PSG) ambulatoire. Ils revenaient le lendemain matin au laboratoire afin de retirer les électrodes de PSG et étaient à nouveau évalués à la tâche du Memory (rappel). (B) La tâche du Memory était réalisée sur ordinateur et comportait 12 paires de cartes. L'encodage se déroulait en 2 temps. La localisation de chaque paire de cartes était présentée 2 fois. Puis, les participants devaient compléter chaque paire en cliquant sur la case correspondant à la position de la carte complémentaire à celle affichée. Ils réalisaient un nombre itératif d'essai (correspondant à la présentation successive des 12 paires) jusqu'à réaliser un essai avec au moins 67% de bonnes réponses (8 paires sur 12). Lors du rappel (le lendemain matin après la nuit de PSG), un seul essai de rappel était réalisé.*

- **Examens de neuroimagerie**

Les participants ont bénéficié d'IRM anatomique (séquences T1, T2, FLAIR, DKI, haute résolution hippocampe…), d'IRM fonctionnelle (au repos, lors d'une tâche émotionnelle, et en méditation pour les experts) ainsi que d'examens TEP FDG (métabolisme du glucose) et TEP amyloïde au florbetapir.

Au cours de mon doctorat, j'ai participé au recueil de données de sommeil et d'EEG d'éveil des experts méditants et des seniors (après les 18 mois d'intervention et 36 mois après la fin de l'intervention). J'ai également scoré visuellement toutes les polysomnographies des experts méditants et des seniors après intervention, ainsi qu'identifié manuellement les artefacts sur l'ensemble des données de polysomnographie et d'EEG d'éveil. De plus, j'ai écrit les scripts Matlab et Python permettant le prétraitement et les analyses de nos données (détection des fuseaux de sommeil, des ondes lentes, analyses spectrales et de complexité…).

2.3 - Etude 1 : Vieillissement et regroupement des fuseaux de sommeil

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, de nombreuses études appuient l'idée que les fuseaux de sommeil, et notamment les fuseaux rapides, seraient impliqués dans la consolidation mnésique pendant le sommeil et dans la stabilité de ce dernier. Ces études ont principalement analysé la densité globale de fuseaux ou la puissance spectrale correspondante (bande sigma) pendant le sommeil lent. Ces paramètres sont des mesures de l'activité des fuseaux moyennée sur l'ensemble du sommeil lent. Cependant, de récentes études chez l'animal (Lecci et al., 2017; Osorio-Forero et al., 2021) et le jeune adulte (Lázár et al., 2019; Lecci et al., 2017; Weber et al., 2021) ont montré que la puissance sigma n'est pas constante au cours du sommeil lent. Elle fluctue avec une périodicité d'environ 50 s, notamment du fait d'un regroupement des fuseaux rapides en trains. Ces résultats révèlent une dynamique du sommeil lent, avec une alternance de périodes d'environ 25 s contenant peu de fuseaux (et donc avec une faible puissance sigma) suivies d'environ 25 s de sommeil lent riche en fuseaux regroupés en trains (et donc avec une puissance sigma importante). De façon intéressante, la stabilité du sommeil lent semblerait fluctuer avec les variations de la puissance sigma, et cette dernière pourrait également jouer un rôle dans l'efficacité de la consolidation mnésique. D'autre part, le vieillissement s'accompagne d'altérations des fuseaux de sommeil avec notamment une réduction de leur densité, de leur amplitude et de leur durée. Cependant, aucune étude à ce jour n'a investigué les effets du vieillissement sur les variations de la puissance sigma et le regroupement des fuseaux de sommeil. Ainsi l'objectif de cette première étude originale a été d'étudier les effets du vieillissement sur la dynamique du sommeil lent.

Les données des seniors avant intervention du protocole *Age-Well* et les groupes contrôles de deux autres protocoles de recherche s'intéressant aux effets du vieillissement et de l'alcool sur le sommeil ont été utilisées. Au total, 32 jeunes adultes et 147 personnes âgées saines ont été inclus. Le sommeil

de chaque participant a été enregistré avec une polysomnographie. Les variations de la puissance sigma durant le sommeil lent et le regroupement des fuseaux de sommeil en trains a ensuite été quantifié pour chaque participant, ainsi que la densité de micro-éveils au cours de leur sommeil lent. Une partie du groupe de personnes âgées a également réalisé une tâche de mémoire, le *Memory*, avant et après la nuit de polysomnographie afin d'évaluer la consolidation mnésique au cours du sommeil. Après utilisation d'une transformée de Fourier sur les variations de la puissance sigma, la périodicité de ces fluctuations a été comparée entre le groupe de jeunes adultes et de personnes âgées. Des modèles linéaires et non-linéaires ont ensuite été utilisés afin de caractériser le lien entre la proportion de fuseaux rapides regroupés en trains et l'âge des participants. Des modèles linéaires mixtes ont permis d'étudier les effets du regroupement des fuseaux rapides sur leurs caractéristiques (amplitude, durée et fréquence). Enfin, les liens entre le regroupement des fuseaux rapides, la consolidation mnésique et la fragmentation du sommeil lent ont été évalués à l'aide de modèles linéaires.

Une fluctuation de la puissance sigma avec une périodicité de 50 s a été confirmée chez les sujets jeunes. Des résultats similaires ont été obtenus chez les personnes âgées. En revanche, la proportion de fuseaux rapides regroupés en trains diminue de façon non-linéaire avec l'âge : si elle semble stable entre 20 et 50 ans, elle chute à des âges plus avancés. De plus, le regroupement des fuseaux module leurs caractéristiques : les fuseaux regroupés en trains ont une amplitude et une durée plus importantes que les fuseaux isolés. Enfin, le nombre moyen de fuseaux par train est associé à une meilleure consolidation mnésique et à une plus grande stabilité du sommeil lent.

Cette étude étend les résultats obtenus chez l'animal et les jeunes adultes en montrant que la puissance sigma fluctue également, et avec la même périodicité, chez les personnes âgées. De plus, outre l'altération des paramètres de fuseaux classiquement utilisés (densité, amplitude, durée), nous mettons en évidence pour la première fois que leur regroupement est significativement réduit avec l'âge, notamment après 50 ans. De plus, nous montrons que ce paramètre inter-fuseaux

(regroupement des fuseaux) module des paramètres intra-fuseaux (amplitude et durée notamment), suggérant que les variations de la puissance sigma seraient non seulement dues à une modulation de paramètres inter mais aussi intra-fuseaux. Enfin, les associations mises en évidence avec la consolidation mnésique et la stabilité du sommeil lent concordent avec l'idée que les trains de fuseaux seraient des périodes stables de sommeil lent, propices à divers processus internes tels que la consolidation mnésique.

Cette étude a été présentée sous la forme d'un poster en 2020 à l'*Alzheimer's Association International Conference* et en 2021 au congrès de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil. Elle a également fait l'objet d'un poster et d'une communication orale en 2022 lors du 26ème congrès de l'*European Sleep Research Society*. Le manuscrit correspondant est publié dans la revue *SLEEP.*

SLEEP, 2023, XX, 1–16
https://doi.org/10.1093/sleep/zsac282
Advance access publication 26 November 2022
Original Article

Original Article

Age-related changes in fast spindle clustering during non-rapid eye movement sleep and their relevance for memory consolidation

Pierre Champetier[1,2], Claire André[1,2], Frederik D. Weber[3,4], Stéphane Rehel[1,2], Valentin Ourry[1,2], Alice Laniepce[2,5], Antoine Lutz[6], Françoise Bertran[1,7], Nicolas Cabé[2], Anne-Lise Pitel[1], Géraldine Poisnel[1], Vincent de la Sayette[2,8], Denis Vivien[1,9], Gaël Chételat[1], and Géraldine Rauchs[1,*], on behalf of the Medit-Ageing Research Group

[1]Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, GIP Cyceron, 14000 Caen, France,
[2]Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, 14000 Caen, France,
[3]Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Medical Centre, 6525 EN Nijmegen, The Netherlands,
[4]Department of Sleep and Cognition, Netherlands Institute for Neuroscience (NIN), Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 1105 BA Amsterdam, The Netherlands,
[5]Normandie Univ, UNIROUEN, CRFDP (EA 7475), Rouen, France,
[6]Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon 1 University, Lyon, France,
[7]Service d'Exploration et de traitement des troubles du sommeil, CHU Caen-Normandie, Caen, France,
[8]Service de Neurologie, CHU Caen-Normandie, Caen, France and
[9]Département de Recherche Clinique, CHU Caen-Normandie, Caen, France

*Corresponding author. Géraldine Rauchs, Inserm U1237-PhIND, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex 5, France. Email: geraldine.rauchs@inserm.fr.

Abstract

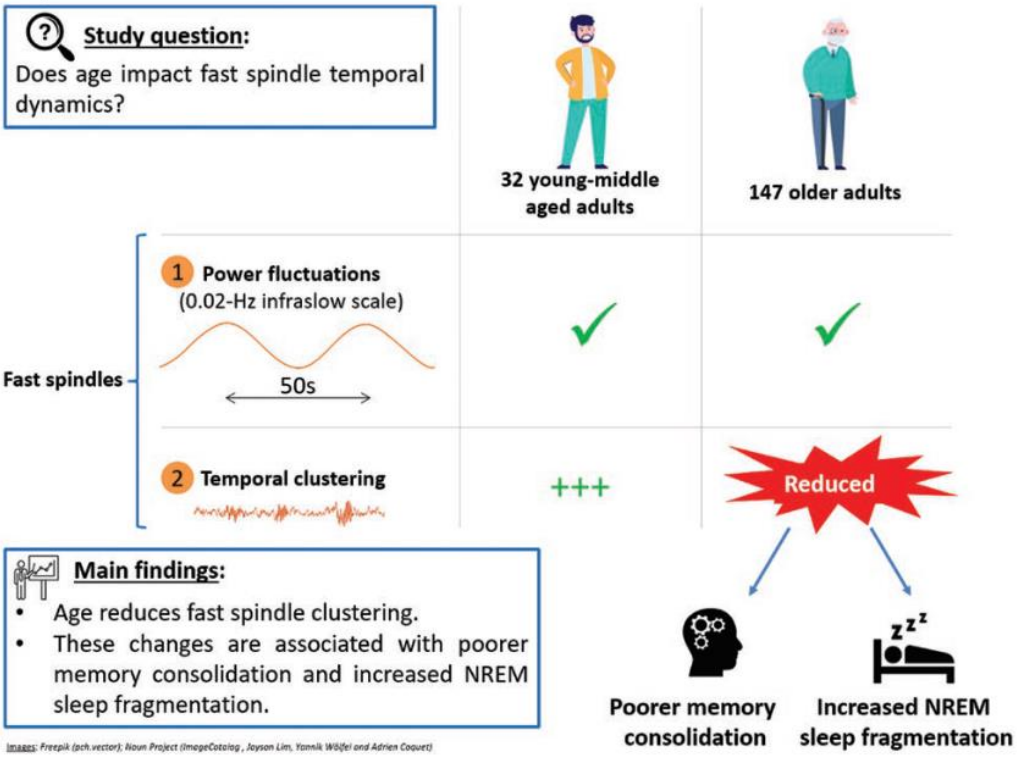
Sleep plays a crucial role in memory consolidation. Recent data in rodents and young adults revealed that fast spindle band power fluctuates at a 0.02-Hz infraslow scale during non-rapid eye movement (NREM) sleep. These fluctuations result from a periodic temporal clustering of spindles and may modulate sleep maintenance and memory consolidation. With age, sleep undergoes substantial changes but age-related changes in spindle clustering have never been investigated. Polysomnography data were collected in 147 older (mean age ± SD: 69.3 ± 4.1 years) and 32 young-middle aged (34.5 ± 10.9 years) adults. Sleep-dependent memory consolidation was assessed in a subsample of 57 older adults using a visuospatial memory task. We analyzed power fluctuations in fast spindle frequency band, detected fast spindles, and quantified their clustering during the night separating encoding and retrieval. Fast spindle band power fluctuated at a 0.02-Hz infraslow scale in young-middle aged and older adults. However, the proportion of clustered fast spindles decreased non-linearly with age ($p < .001$). This effect was not mediated by NREM sleep fragmentation. The clustering level of fast spindles modulated their characteristics ($p < .001$). Finally, the mean size of spindle clusters was positively associated with memory consolidation ($p = .036$) and negatively with NREM sleep micro-arousal density ($p = .033$). These results suggest that clusters of fast spindles may constitute stable sleep periods promoting off-line processes such as memory consolidation. We emphasize the relevance of considering spindle dynamics, obviously impaired during aging, to understand the impact of age-related sleep changes on memory.

Clinical Trial Information: Name: Study in Cognitively Intact Seniors Aiming to Assess the Effects of Meditation Training (Age-Well). **URL:** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02977819?term=Age-Well&draw=2&rank=1. See STROBE_statement_AGEWELL.doc in supplementary material. **Registration:** EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819.

Key words: sleep; sleep spindles; aging; memory consolidation; sleep fragmentation; non-rapid eye movement sleep

Submitted for publication: June 24, 2022; **Revised:** September 26, 2022
© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of Sleep Research Society. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

Graphical Abstract



Statement of Significance

Fast spindles are known to play a key role in sleep-dependent memory consolidation. Several parameters of spindles (density, amplitude, and duration) are impaired with aging. Recent studies have revealed dynamic aspects of fast spindles (power fluctuation and spindle clustering) in rodents and young adults that may influence sleep stability and memory consolidation. For the first time, we investigated these dynamic aspects of fast spindles in older adults, and observed a decrease in fast spindle clustering with age. In addition, a lower degree of spindle clustering was associated with poorer sleep-dependent memory consolidation and greater sleep fragmentation in older adults. Future studies should consider dynamic parameters of spindles to better understand their contribution to sleep and memory functions.

Introduction

Maintaining optimal sleep quality is essential for health and well-being. During sleep, the brain fulfils major functions such as memory consolidation (see Ref. [1] for review). However, it still has to monitor the surroundings to wake up if necessary. Evolutionary mechanisms shaped our sleep through these opposite selective pressures [2]. A balance between off-line processes and alertness towards the environment is therefore crucial. Recent evidence on animal and young adults suggests a key role of sigma power fluctuation and non-homogeneous sleep spindle distribution in this equilibrium [3].

Sleep spindles are transient (0.5–2 s) thalamo-cortical oscillations in the sigma frequency band (~11–15 Hz) typically observed in scalp-EEG of polysomnography. These discrete events are generated by the thalamic reticular nucleus (TRN) and are a hallmark of non-rapid eye movement (NREM) sleep (see Ref. [4] for review). Several spindle parameters (e.g. number, density, and activity) increase overnight after learning a new task and have been associated with consolidation in declarative [5–8] and procedural [9, 10] memory. Sleep spindles may promote the reactivation of memories [11, 12] and the reorganization of memory traces within neural networks [13, 14]. Besides, sleep spindles are also thought to be an index of sleep stability by modulating the effect of external stimuli on brain activity and the propensity to arouse [3, 15–18].

Two subtypes of sleep spindles, namely slow (<13 Hz) and fast (>13 Hz) spindles, have been described [19–21]. Fast spindles, mainly recorded over centro-parietal regions [22–24], are assumed to be particularly involved in sleep-dependent memory consolidation [11, 13, 20, 25, 26]. Some recent studies have focused on the non-homogenous distribution of spindles during NREM sleep and on the fluctuation of spindle frequency power (sigma) [3, 10, 27, 28]. Lecci et al. [3] reported that sigma power (and more specifically power in the fast spindle frequency band) fluctuates throughout NREM sleep at an infraslow scale of around 0.02 Hz (i.e. periodicity of about 50 s) in both mice and young adults. This means that during NREM sleep, periods of low sigma power of about 25 s are repeatedly followed by equivalent periods (~25-s) of high sigma power. This fluctuation results from a periodic clustering of fast spindle activity. Spindles tend to be

separated by 3–6 s, suggesting a refractory period following a spindle and a rhythmicity gathering spindles into clusters [12]. Based on these observations, Boutin and Doyon [29] proposed the concept of "spindle trains" (or clusters) defined as a group of at least 2 temporally clustered spindles interspaced by less than 6 s. These clusters occur in periods of high sigma power, while periods of low sigma power mainly contain sparse isolated spindles. Importantly, this 0.02-Hz infraslow oscillation in sigma power has been associated with behavioral arousability change in mice and with episodic memory consolidation in humans. Auditory stimuli have a higher propensity to wake up the animal when they occur in a period of declining sigma power [3]. Besides, higher strength of 0.02-Hz sigma oscillation was associated with better overnight memory consolidation [3]. Moreover, the proportion of clustered spindles appears to increase overnight in the hemisphere that was activated while performing a motor task [30], suggesting that learning specifically promotes spindle clustering in the network recruited during encoding. Finally, several spindle cluster parameters (such as the mean number of spindle per cluster or the inter-hemispheric difference in the proportion of clustered spindles the night following a one-handed motor task) have been associated with procedural memory consolidation [29, 30]. This 0.02-Hz infraslow oscillation may allow the brain to switch every ~25 s between an environment monitoring state (with scarce fast spindles) and an off-line state dedicated to internal processes like memory consolidation (with high fast spindle density). Any impairment of this switching may hinder sleep-dependent memory consolidation and increase sleep fragility.

Interestingly, sleep fragmentation increases with age and many studies report that sleep-dependent memory consolidation is less efficient in aging (see Refs. [31, 32] for reviews). However, the debate is still open as other studies reported that this process is preserved in older adults [33, 34].

Although it is well-established that sleep spindle density, amplitude, and duration decrease with age [35–37], the dynamic aspects of fast spindles (i.e. temporal clustering) and of their related power (fluctuation at a 0.02-Hz infraslow scale) have never been investigated in older adults. This may be particularly relevant as we know that subtle changes in spindle dynamic occur with age. While spindle density and duration increase across sleep cycles in young adults, older adults do not appear to exhibit such a temporal pattern [37, 38]. Besides, the U-shaped dynamics of spindle frequency overnight recently observed in young adults (with highest values in the first and last sleep cycles and lowest values in the middle ones) is attenuated in older adults [39].

In this context, our first aim was to determine whether power in the fast spindle band fluctuates in older adults at a 0.02-Hz infraslow scale. Second, to better understand the spindle clustering phenomenon, we compared the amplitude, duration, and frequency of clustered and isolated fast spindles. Third, we investigated the impact of age on fast spindle clustering and its dynamics across the night. Finally, we also assessed the links between fast spindle clustering, episodic memory consolidation, and NREM sleep fragmentation.

Methods

Participants

Thirty-two young-middle aged adults (age range: [20–52 years], mean ± *SD*: 34.5 ± 10.9 years, 10 women) and 147 older adults cognitively unimpaired ([65–83 years], 69.3 ± 4.1 years, 89 women) were included. To do so, the data of three cohorts were gathered. Data of 134 older adults were acquired during the baseline visit of the Age-Well randomized clinical trial (RCT) of the Medit-Ageing European project sponsored by the French National Institute of Health and Medical Research ("Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale", Inserm) [40] (Supplementary Material). All participants gave their written informed consent prior to the examinations, and the Age-Well RCT was approved by the ethics committee (CPP Nord-Ouest III; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819). Eighteen participants of the young-middle aged group were included as healthy controls in a study investigating the effects of alcohol use disorder on sleep, cognitive, and brain alterations (CPP Nord Ouest III, no. IDRCB: 2011-A00495-36). The other participants (14 young-middle aged and 13 older adults) were included as healthy volunteers in a third study investigating sleep changes in aging and Alzheimer's disease and their impact on memory performance (CPP Caen, 2001-46). All participants presented no evidence of major neurological, vascular, or psychiatric disorders. Sleep medication use was an exclusion criterion. None of the older participants had a Mini-Mental State Examination [41] score below 26. These different protocols were approved by ethics committees and participants gave their written consent prior to the examinations after detailed information was provided to them. The use of data from these two latter protocols was approved by the ethics committee (Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé) of Caen University Hospital and University of Caen (approval n° 3381 – 05/16/2022). In accordance with this authorization, we ensured that participants did not object to the analysis of their data for a purpose other than the original study in which they were included.

Sleep recording and analysis

Sleep was monitored with polysomnography (PSG). For 152 participants (134 older and 18 young-middle aged adults), PSG was performed at home using a portable recording device (Siesta, Compumedics, Australia). Among them, 90 older participants underwent two recordings but only the second one was included in the analyses. Twenty EEG electrodes were placed over the scalp (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, FZ, C3, C4, CZ, T3, T4, P3, P4, PZ, O1, O2, vertex ground, and a bimastoid reference) according to the international 10–20 system, with impedances kept below 5 kΩ. Respiratory movements, airflow, and oxygen saturation were recorded respectively with thoracic and abdominal belts, nasal and oral thermistors, and a finger pulse oximeter. The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 256 Hz. For the 27 remaining participants (13 older and 14 young-middle aged adults), PSG data were acquired in the sleep department of Caen University Hospital using the Nicolet Acquisition System. They underwent two polysomnography nights, the first one being an adaptation night. Eight EEG electrodes were placed over the scalp (C3, C4, T3, T4, O1, O2, vertex ground. and a bimastoid reference) according to the international 10–20 system, with impedances kept below 10 kΩ. The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 125 Hz. For all participants, high-pass, and low-pass filters were applied, respectively at 0.3 and 35 Hz.

All recordings were visually scored in 30-second epochs following the recommended standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine [42]. Standard parameters of sleep architecture were obtained such as sleep latency, total sleep time (TST, in minutes), wake after sleep onset, sleep efficiency (100 × time asleep/time in bed), each sleep stage proportion (N1, N2, N3, and REM sleep, in %) and number of micro-arousals. NREM sleep

fragmentation was estimated by the number of micro-arousals per hour of NREM sleep.

Sleep microstructure analyses were carried out using Matlab and the free and open-source toolbox Sleeptrip (https://github.com/Frederik-D-Weber/sleeptrip ; https://scicrunch.org/resources/data/record/nlx_144509-1/SCR_017318/resolver?q=sleeptrip&l=sleeptrip&i=rrid:scr_017318) based on FieldTrip functions (https://scicrunch.org/resources/data/record/nlx_144509-1/SCR_004849/resolver?q=fieldtrip&l=fieldtrip&i=rrid:scr_004849) [43]. All epochs were visually inspected. An independent component analysis (ICA) was performed for 2 participants to remove the ECG artifacts on EEG signals. The EEG data of these 2 participants were visually checked after the procedure. The data were then epoched into 5-s bins. The 5-s epochs containing manually identified EEG artifacts or movement arousals were rejected. Channels with artifacts affecting a majority of the recording were removed. In line with some recent recommendations for sleep research in older adults (see Ref. [44] for review), we considered N2 and N3 sleep stages as a continuum and performed our analyses on all artifact-free N2 and N3 sleep epochs.

One hundred and thirty four older adults and 18 young-middle aged adults also filled sleep questionnaires (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI [45]) and Insomnia Severity Index (ISI [46])) and rated their sleep quality and depth during the polysomnography night using the Saint Mary's Hospital questionnaire [47].

Half of the night, sleep cycles and pre-REM periods identification

We also investigated the dynamics of fast spindle clustering across the night. First, the half of the night was defined as the epoch equally distant from the first and last epochs of sleep for each participant. Second, sleep cycles were automatically identified using SleepTrip and then manually checked. As 81 participants did not exhibit 5 or more sleep cycles, we only considered the first four sleep cycles. A similar procedure has already been applied in studies analyzing spindle dynamics across NREM sleep cycles [48]. To exclude sleep cycles that have just started, we removed from the analysis sleep cycles with less than 10 min of N2–N3 (13 sleep cycles among 704). Third, we defined the pre-REM periods as the last five minutes of N2–N3 epochs before each transition to REM sleep. The rest of N2–N3 epochs were classified as non pre-REM periods. Three older adults had less than 10 min of pre-REM periods over the whole night (due to incomplete sleep cycles caused by sleep fragmentation) and were excluded from this analysis.

Fast spindle detection and cluster identification

For each participant, fast spindles were automatically detected in artifact-free N2 and N3 sleep segments using a validated algorithm used in previous publications [49–51] and based on the study by Mölle et al. [52]. As spindle frequency can differ between participants [19, 23, 53], we used a subject-specific frequency band. NREM sleep power spectra were calculated for all the electrodes of each participant. The individual peak frequency in fast spindle range was visually identified on centro-parietal channels (mean ± *SD*: 13.66 ± 0.5 Hz) and taken as the fast spindle center frequency (Figure 1). Fast spindle peaks were clearly identifiable, except for 3 older adults which were removed from the analyses. The analysis of slow spindles raised several methodological issues. As described above, 14 among the 32 participants of the young-middle aged group and 13 older adults had no frontal EEG channel. Besides, no clear power peak

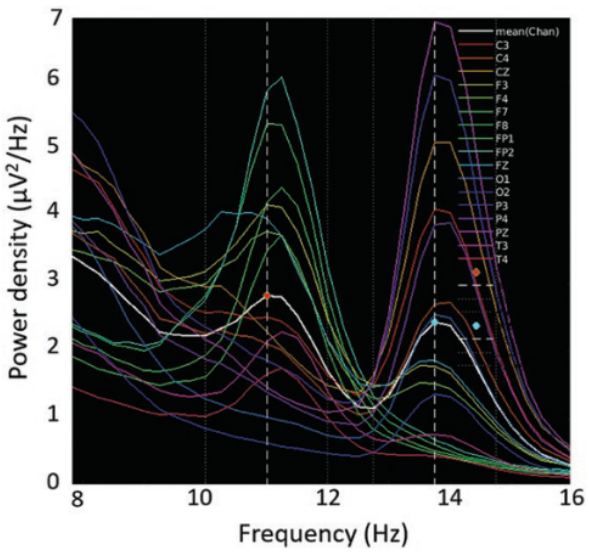


Figure 1. Determination of subject-specific fast spindle frequency band. For each participant, NREM sleep power spectra were plotted for each electrode (here 17). Frequency of power peak in fast spindle frequency band was visually identified on centro-parietal channels. Subject-specific frequency band was a ± 1 Hz band centered on this frequency (mean ± SD: 13.66 ± 0.5 Hz).

of slow spindles could be identified in a substantial part of the remaining participants with frontal EEG channels. Previous studies using subject-specific frequency band for spindle detection reported similar issues and focused their analyses on fast spindles [50, 54]. We decided to also limit our analyses to fast spindles. For each participant, the EEG signal was filtered with a band-pass width of 2 Hz centered on the fast spindle center frequency (two-pass FIR filter). The root mean square (RMS) signal was calculated using 0.2-s windows for the entire recording and smoothed by a moving average (0.2-s window). A fast spindle was detected if the smoothed RMS signal exceeded an individual amplitude threshold (1.5 times the standard deviation of the filtered signal) for 0.5–2 s. Fast spindles with an amplitude higher than 120 µV were excluded. A visual inspection was performed in a subgroup of participants to check the validity of fast spindle detection. Fast spindle mean peak-to-trough amplitude, duration, average oscillatory frequency, and density (number of spindles per artifact-free N2 and N3 sleep minute) were calculated for each participant and channel.

Fast spindle clustering (reoccurring spindles within the same channel) was investigated using the criteria proposed by Boutin and Doyon [29]. We considered fast spindles as clustered (i.e. temporally clustered into trains) if they were interspaced by less than 6 s. The size of each cluster was defined as the number of fast spindles clustered. A clustering level was associated to each fast spindle. The clustering level corresponded to the number of fast spindles in the potential cluster associated (1 for isolated spindles, ≥2 for clustered spindles). Then, for clustered fast spindles, the clustering level corresponded to the size of the cluster to which they belong. To test the effect of fast spindle clustering on their characteristics, we computed the percent difference in amplitude, duration, and frequency of clustered fast spindles relative to that of isolated fast spindles. This was performed for each clustering level on all channels of all participants. It allowed us to take into account the inter-channel and inter-individual variability of fast spindle characteristics. As some participants did not

have fast spindles in every clustering level ≥6, we gathered all fast spindles with a clustering level ≥5.

As fast spindles mainly occur in the centro-parietal region [22–24], we focused our analyses on the channels covering this area. Fast spindle measures were calculated separately on the 2 centro-parietal channels available for all participants (i.e. C3 and C4) and were then averaged. For the memory consolidation analysis specifically, the same procedure was applied on C3, CZ, C4, P3, PZ, and P4 as all these centro-parietal channels were available for all participants who performed the memory task.

0.02-Hz infraslow oscillation analyses

The procedure of Lecci et al. [3] was applied to study fast spindle band power fluctuations. Briefly, all consecutive 120-s periods of artifact-free N2 and N3 sleep were selected for each participant. Here again, a subject-specific frequency band (2 Hz width and centered on individual fast spindle peak frequency) was used to calculate the time-frequency power. The latter was computed for consecutive 100-ms bins in steps of 0.2 Hz with a continuous wavelet transform using Morlet wavelets (4 cycle length). The resulting power time courses were then smoothed (using a symmetric moving average in a 4-s window) and normalized (to the average absolute power in the subject-specific fast spindle frequency band across all NREM sleep epochs). Another Morlet wavelet analysis was performed to calculate the spectral profile of the fast spindle band power time courses at a frequency resolution of 0.001 Hz in the 0.001–0.12 Hz range. The resulting signal was averaged across all N2 and N3 sleep epochs of the participant, weighted by their duration. The spectral profile obtained for each participant was normalized to its own mean. Finally, the grand average across participants was calculated. Individual and group frequency peaks were determined after applying a Gaussian fit (three terms) on each participant and grand average spectra. As the 0.02-Hz sigma oscillation has been reported to be maximal on centro-parietal channels [3, 27], we focused our analyses on C3 and C4 electrodes that were available for all participants.

Memory task

A subgroup of 77 older participants performed a computerized two-dimensional visuospatial object-location task. This task, developed by Rasch et al. [55], is known to be hippocampus-dependent and reinforced by sleep [55], and was successfully used in older adults [56]. Throughout the task, all 24 possible spatial locations were shown as grey squares on the computer screen and corresponded to "the back of the cards". The locations were displayed in a 6 × 4 matrix. During the learning phase, performed at the end of the afternoon before the polysomnography night, the first card of each pair was presented alone for one second, followed by the presentation of both cards for 3 s. After an inter-stimulus interval of 3 s, the next pair of cards was presented in the same way. The 12 card-pairs were presented twice in the same order. Immediately after these two runs, recall of the spatial locations was tested using a cued recall procedure. The first card of a pair was displayed and the participant had to indicate, using the computer mouse, the location of the second card. A visual feedback was given in each case by presenting the second card at the correct location for 2 s, regardless of whether the response was correct or not. After the 12 pairs of cards were tested, the percentage of correct answers in the trial was displayed. The cued recall procedure was repeated until the participant reached a criterion of 66.7% correct responses in a trial (i.e. 8 card-pairs correctly located). The learning score was defined as the score at the last trial of the learning phase (first trial with a score ≥8/12).

The next morning, after removing electrodes, memory performance was probed in a single trial using the same cued recall procedure as during the learning phase. We evaluated memory consolidation by calculating an overnight change in memory performance as follows: 100 × [(recall score–learning score)/learning score]. Of note, 11 participants did not reach the learning criterion and were removed from analyses. To allow a minimum level of practice and repetition during the learning phase, the 6 participants who reached the learning criterion in less than 4 trials were also removed. Finally, after removing 3 participants who did not exhibited a clear fast spindle power peak, the data of 57 older participants were analyzed.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using R (version 4.1.0; R Project for Statistical Computing; http://www.r-project.org). The threshold for statistical significance was set at $p < .05$ and was two-tailed. Group comparisons for demographic variables were assessed using a Chi^2 test for sex (categorical variable) and a non-parametric Wilcoxon signed-rank test for age (continuous variable with non-normal distribution revealed using Shapiro–Wilk test). Between group differences for sleep architecture and fast spindle characteristics were tested using two-way type-II ANOVAs to account for sex ratio disparity.

Linear mixed models were used to assess the effect of clustering level on fast spindle characteristics, the effect of age group on these latter, and on fast spindle proportion for each clustering level. The dynamics of fast spindle clustering across the night (effects of the half of the night, sleep cycles, and pre-REM periods) were also tested using linear mixed models. Models were fitted to the data with restricted maximum likelihood using the lme4 package. The significance of fixed effects was assessed with type III F-tests with Satterthwaite's method. Clustering level was considered as a categorical variable in the models as fast spindles with a clustering level ≥5 were gathered. To further investigate the interaction between age group and fast spindle proportion in the different clustering levels, post hoc pairwise Wilcoxon tests with Bonferroni correction were used to assess between-group differences. A Bonferroni correction was also applied in the analyses investigating the different fast spindle characteristics (amplitude, duration, and frequency), setting the significance level at .05/3 = .016.

Linear and non-linear (second order polynomial) regression models were used to evaluate the relationship between age, the proportion of clustered fast spindles, and the mean cluster size. Linear and non-linear models were compared using several methods: ANOVA, likelihood ratio test (LRT), Akaike Information Criterion (AIC), and Bayesian Information Criterion (BIC). In the second order polynomial models, the overall significance of age was assessed using type II F-test, and the overall variance proportion of spindle clustering explained by age was calculated by subtracting the R^2 of the complete model to the R^2 of the model with only sex as covariate. The variances of clustered fast spindle proportion in young-middle aged and older adults were compared using a Fisher test. Linear regressions were also used to test the associations between fast spindles, overnight change in memory performance, and NREM sleep fragmentation (i.e. density of micro-arousals during NREM sleep). All analyses were controlled for age (except for group comparisons) and sex. Association between fast spindle clustering and self-reported

sleep parameters were tested using non parametric Spearman's rank correlations.

Mediation analyses were performed to test the direct and indirect effects of age on the proportion of clustered fast spindles and on the mean cluster size using nonparametric bootstrapping based on 5000 bootstrap samples. These analyses were controlled for sex.

Results

Participant characteristics

Demographic data, sleep architecture, and spindle parameters of participants are summarized in Table 1. Sex ratio was statistically different between both groups ($p = .0047$) with a higher proportion of men in the young-middle aged group and a higher proportion of women in the older group. Sleep architecture and fast spindle characteristics differed between groups. Thus, compared to young-middle aged individuals, older adults had lower total sleep time ($p < .001$), lighter and more fragmented sleep with an increase in %N1, wake after sleep onset (WASO) and in NREM sleep micro-arousal density (all p-values < .001). Older adults also exhibited a decrease in %N3 ($p = .022$) and in sleep efficiency ($p < .001$). Concerning specifically sleep spindles, fast spindle density, amplitude, and duration were reduced in older adults (all p-values < .001), whereas there was no effect of age on fast spindle frequency ($p = .49$).

Fast spindle band power fluctuation in young-middle aged and older adults

Fast spindle band power fluctuated in older adults at an infraslow scale close to 0.02 Hz. The averaged fast Fourier transform (FFT) of fast spindle band power peaked around 0.02 Hz in both young-middle aged and older groups (Figure 2, A). After applying a Gaussian fit on grand average spectra, the peaks were respectively at 0.021 Hz for young-middle aged adults, and 0.022 Hz for older adults. The individual FFT peaks did not differ between groups ($F(1,175) = 0.164$, $p = .69$; Figure 2, B).

To relate the frequency of the infraslow oscillation to fast spindle clustering, we calculated the mean cluster size (mean number of fast spindles per cluster). A slower infraslow oscillation was associated with a higher number of fast spindles per cluster with or without controlling for age and sex ($p < .001$, $\beta = -0.37$; Figure 3). The frequency of the infraslow oscillation was also negatively associated with the proportion of clustered fast spindles with or without controlling for sex ($p < .001$, $\beta = -0.35$).

Fast spindles characteristics are modulated by their clustering level

To better understand the phenomenon of fast spindle clustering, we analyzed fast spindle characteristics (i.e. amplitude, duration, and frequency) for each clustering level, using the data of both young-middle aged and older adults. The clustering level of fast spindles modulated their characteristics (Figure 4).

Table 1. Participant characteristics and between-group differences

	Young-middle aged adults ($n = 32$)	Older adults ($n = 147$)	P	Effect size
Demographics				
Age (year)	34.5 ± 10.9	69.3 ± 4.1	**<.001**	**5.9[a]**
Age range (year)	20 – 52	65 – 83	N/A	N/A
Sex ratio (M/F)	22/10	58/89	**.0047**	**3.38[b]**
MMSE	N/A	29.1 ± 1.0	N/A	N/A
Sleep architecture				
TST (min)	419.6 ± 56.2	360.5 ± 63.7	**<.001**	**0.16**
Sleep latency (min)	20.8 ± 18.1	20.7 ± 14.3	.96	<0.01
WASO (min)	40.8 ± 30.4	88.1 ± 49.1	**<.001**	**0.16**
Sleep efficiency (%)	87.1 ± 8.0	77.0 ± 10.4	**<.001**	**0.16**
% N1	10.6 ± 4.4	14.0 ± 7.5	**<.001**	**0.062**
% N2	45.8 ± 8.9	47.6 ± 9.1	.22	<0.01
% N3	23.4 ± 7.8	20.3 ± 9.8	**.022**	**0.029**
% REM	20.2 ± 5.6	18.0 ± 5.8	**.025**	**0.028**
NREM sleep fragmentation (number of micro-arousals/h)	10.5 ± 6.1	27.6 ± 13.8	**<.001**	**0.21**
Fast spindle characteristics (C3 – C4)				
Density (number per min N2 and N3)	5.3 ± 0.6	4.1 ± 0.7	**<.001**	**0.29**
Amplitude (μV)	24.9 ± 7.4	18.1 ± 5.5	**<.001**	**0.23**
Duration (s)	0.82 ± 0.05	0.74 ± 0.04	**<.001**	**0.29**
Frequency (Hz)	13.26 ± 0.55	13.20 ± 0.51	.49	0.003
Clustering (% of clustered spindles)	75.2 ± 4.1	67.5 ± 5.9	**<.001**	**0.20**

Data are presented as mean ± SD. Between-group differences were evaluated using non-parametric Wilcoxon signed-rank test for age and with Chi^2 test for sex. Between group differences for sleep architecture and fast spindle characteristics were tested using two-way ANOVA to account for sex ratio disparity. Effect sizes were estimated with partial eta squared, except for age ([a]Cohen's d) and sex ([b]odd-ratio). Effect sizes and P-values of significant variables are presented in bold. Abbreviations: F (female), M (male), MMSE (Mini-Mental State Examination), N/A (not applicable), SD (standard deviation), TST (total sleep time), WASO (wake after sleep onset).

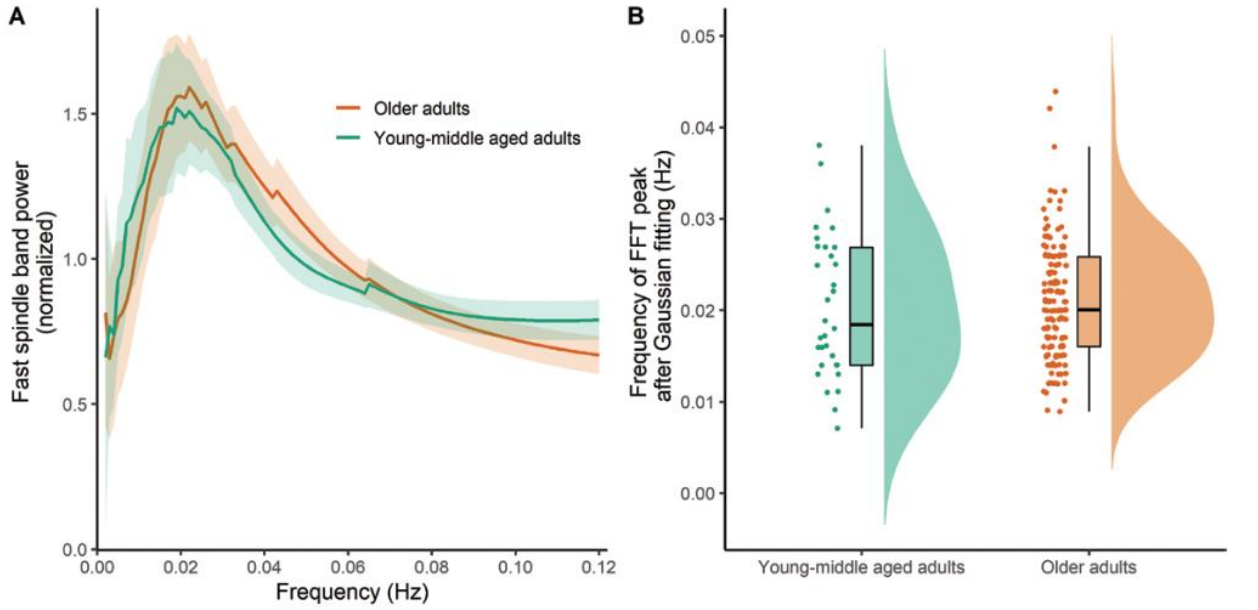


Figure 2. Fluctuations of fast spindle power at an infraslow scale of ~0.02 Hz in both young-middle aged and older adults. (A) Averaged spectral power profiles for fast spindle band (subject-specific fast spindle peak ± 1 Hz, mean ± SD: 13.66 ± 0.5 Hz) in young-middle aged (green) and older (orange) groups. Analyses were performed on C3 and C4 and then averaged as they were the only electrodes available for all participants in the centro-parietal regions. Shaded areas represent standard deviation. The peak of each group was determined after applying a Gaussian fit. (B) Half violin plot and boxplot showing the distribution and quantiles of individual FFT peaks after Gaussian fitting in both groups. No between-group difference was found using a two-way ANOVA controlled for sex.

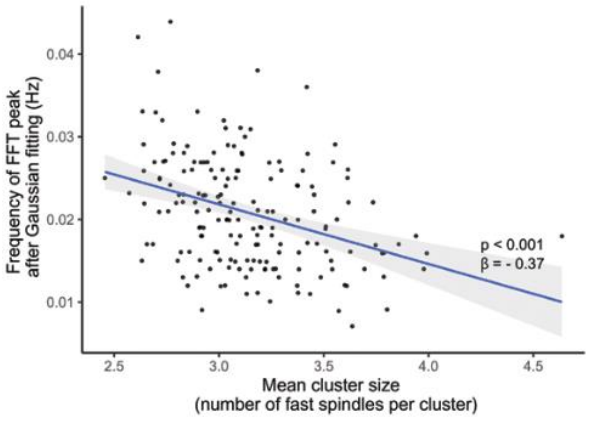


Figure 3. Association between the frequency of the infraslow oscillation and fast spindle clustering. Scatter plot depicting the individual FFT peak after Gaussian fitting according to mean spindle cluster size. Analyses were performed on C3 and C4 and then averaged as they were the only electrodes available for all participants in the centro-parietal regions. Each black dot represents an individual (young-middle aged or older adult). The blue curve represents the linear-fit of data, with surrounding grey shaded area depicting 95% confidence intervals.

Fast spindle amplitude ($F(4,712) = 190.4$, $p < .001$) and duration ($F(4,712) = 710.0$, $p < .001$) increased with their clustering level while, to a lesser extent, their frequency ($F(4,712) = 9.6$, $p < .001$) decreased. Fast spindles in clusters of at least 5 spindles showed a 6% increase in amplitude and a 14% increase in duration compared to isolated fast spindles. In contrast, their frequency decreased by 0.2%.

We also investigated whether aging impacted the effect of clustering level on fast spindle characteristics. After correction for multiple comparisons, a significant interaction between age group and clustering level was observed only for the relative difference in duration ($p = .012$), but not for amplitude ($p = .49$) and frequency ($p = .21$) of fast spindles. Thus, a greater increase in fast spindle duration was observed in young-middle aged compared to old participants, even after considering sex as a confounder (Figure 4).

Age reduces fast spindle clustering

We next investigated the impact of age on fast spindle clustering. Compared to young-middle aged participants, the proportion of clustered fast spindles was reduced in older adults (Table 1) ($p < .001$). Both linear and non-linear (second order polynomial) adjustments significantly predicted the relationship between the proportion of clustered fast spindles and age, even after controlling for sex (all p-values $p < .001$). However, all approaches used to compare the two models (ANOVA, LRT, AIC, and BIC) confirmed that the second order polynomial model fitted better our data. This non-linear relationship between age and the proportion of clustered fast spindles showed that this proportion remained relatively stable from 20 to about 50 years but decreased drastically at older ages (Figure 5, A). Accordingly, a linear relationship between age and the proportion of clustered fast spindles was found in the older group ($p < .001$) while no relationship was found in the young-middle aged group ($p = .47$). Of note, greater inter-individual variability in the proportion of clustered fast spindles was observed in older adults compared to young-middle aged ones ($p = .023$). To better characterize the impact of age on fast spindle clustering, we compared the proportion of fast spindles between young-middle aged and older adults for each clustering level (Figure 5, B). Age affected the clustering level ($F(4,884) = 52.3$, $p < .001$). Post-hoc tests revealed that older adults had mostly less clustered fast

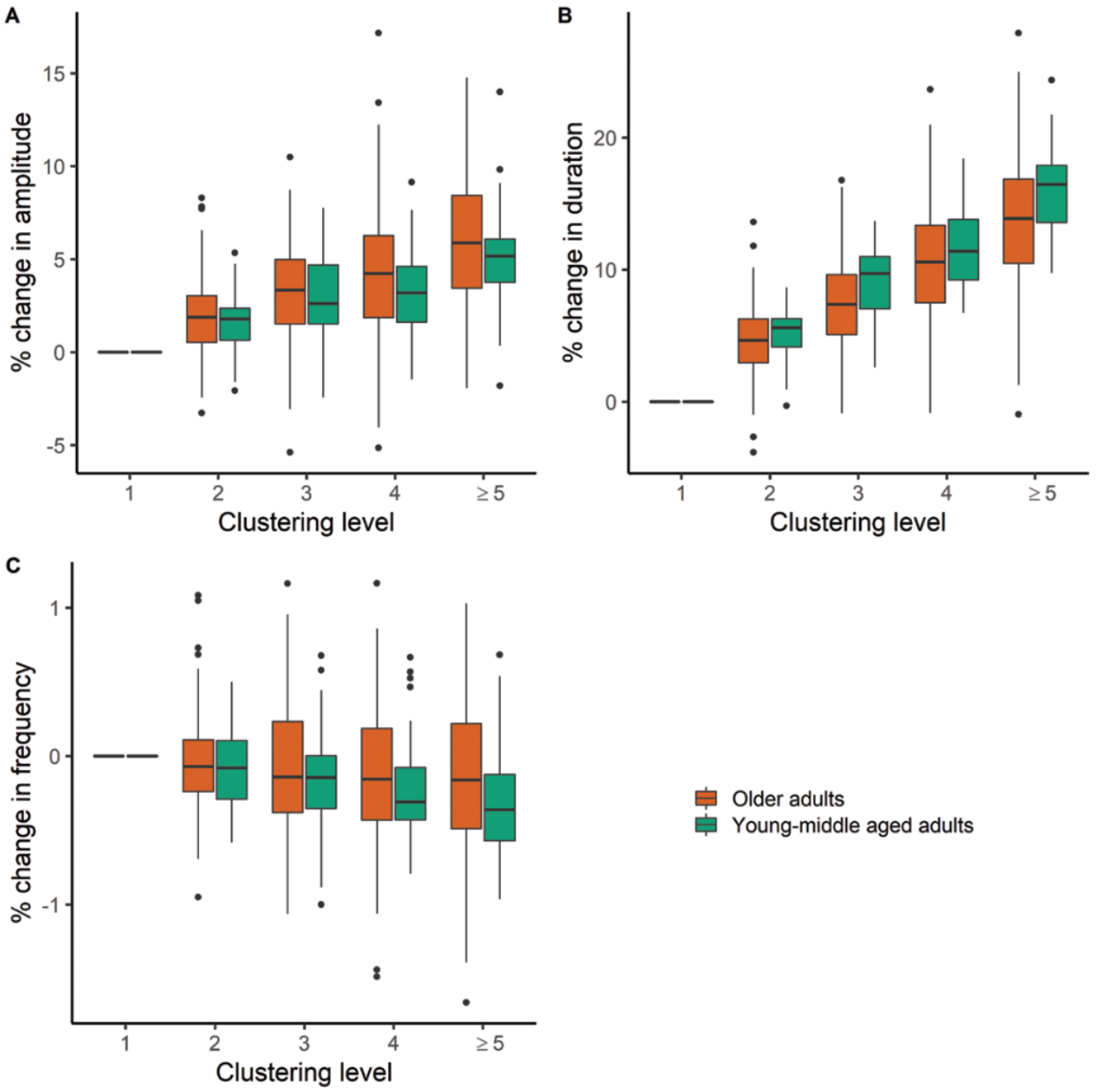


Figure 4. Associations between clustering level and modulations of fast spindle characteristics in young-middle aged and older adults. Boxplots representing the percent differences in amplitude (A), duration (B) and frequency (C) of clustered fast spindles relative to that of isolated fast spindles (i.e. with clustering level = 1) in young-middle aged (green) and older (orange) adults. The analysis was performed for each clustering level (number of fast spindles clustered) on C3 and C4 and then averaged as they were the only electrodes available for all participants in the centro-parietal regions. Linear mixed models were used to evaluate the effect of clustering level on percent change for each fast spindle characteristic (amplitude, duration and frequency). Analyses were controlled for age and sex. Fast spindles with clustering level ≥ 5 were gathered.

spindles compared to young-middle aged participants, that is more isolated ($p < .001$) or short clusters of 2 fast spindles ($p < .001$) but fewer long clusters of 4 ($p < .05$) or of more than 5 spindles ($p < .001$). To ensure that this result was not due to the unbalanced sex-ratio of our groups, we replicated our analyses using a subset of the older participants sex-balanced with the young-middle aged participants and obtained similar results to those with the entire cohort.

As sleep fragmentation increases with age, mediation analyses were performed to assess whether the negative association between age and the proportion of clustered fast spindles was mediated by NREM sleep fragmentation (number of micro-arousals per hour of NREM sleep). This relationship was not mediated by NREM sleep fragmentation, age had only a direct effect on the proportion of clustered fast spindles (Figure 6, model 1). Besides, the non-linear association between the proportion of clustered fast spindles and age remained significant after adding NREM sleep fragmentation to the covariates ($p < .001$). Linear and non-linear analyses were also performed with the mean cluster size. A similar non-linear association between age and the mean cluster size was found ($p < .001$). However, the relationship between age and the mean cluster size was fully mediated by

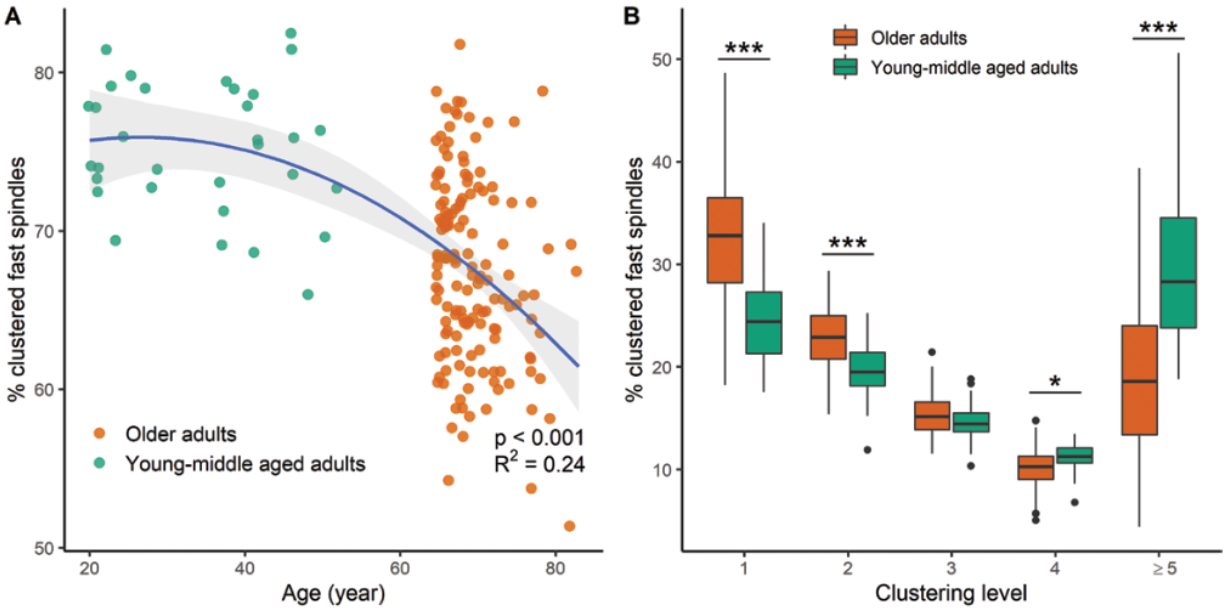


Figure 5. Impact of age on fast spindle clustering. (A) Scatter plot depicting the clustered fast spindle proportion according to age. Green and orange dots represent young-middle aged and older participants respectively. Analyses were performed on C3 and C4 and then averaged as they were the only electrodes available for all participants in the centro-parietal regions. The blue curve represents the 2nd order polynomial model that best describe our data, with surrounding grey shaded area depicting 95% confidence intervals. The R2 quantifies the overall variance proportion of spindle clustering explained by age in the 2nd order polynomial model. (B) The proportion of fast spindle was compared between young-middle aged (green) and older groups (orange) for each clustering level (averaged across C3 and C4). Linear mixed model controlled for sex revealed a significant group x clustering level interaction. Post-hoc pairwise Wilcoxon tests with Bonferroni correction were used to assess between-group differences in proportion of fast spindles for each clustering level. Stars represent significant differences. *:p <.05, ***:*p* <.001.

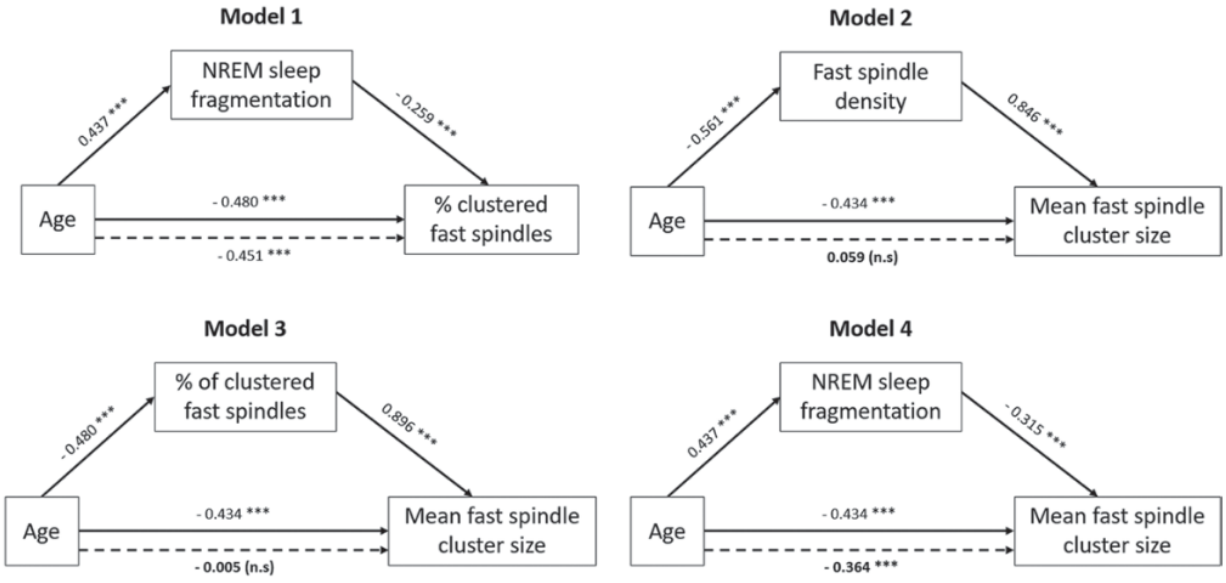


Figure 6. Mediation analyses of the associations between age and fast spindle clustering. Arrows represent simple regressions between variables (filled arrows with standardized regression coefficients) and multiple regression with both predictor and mediator added in the model (dotted arrow with partial correlation coefficient). All regressions were adjusted for sex. Analyses were performed on C3 and C4 and then averaged as they were the only electrodes available for all participants in the centro-parietal regions. Values in bold represent full (models 2 and 3) and partial (model 4) mediations. n.s: non-significant, ***p <.001.

fast spindle density (Figure 6, model 2), the proportion of clustered fast spindles (Figure 6, model 3) and partially mediated by NREM sleep fragmentation (Figure 6, model 4). Direct and indirect effects of these models are reported in Table 2.

Dynamics of fast spindle clustering across the night

We examined the dynamics of fast spindle clustering across the night. We first compared the proportion of clustered fast spindles in the first and last half of the night in young-middle aged

Table 2. Detailed statistics of mediation analyses

Model	ADE			ACME		
	Estimate	95% CI	P	Estimate	95% CI	P
1	−0.195	−0.256; −0.140	**<.001**	−0.013	−0.039; 0.017	.38
2	0.001	−0.0008; 0.0035	.21	−0.011	−0.014; −0.010	**<.001**
3	−0.0001	−0.0019; 0.0015	.89	−0.009	−0.012; −0.007	**<.001**
4	−0.008	−0.012; −0.005	**<.001**	−0.002	−0.003; 0.001	**.019**

The independent variable was age in all models. The dependent variables were the proportion of clustered fast spindles (model 1) and the mean cluster size (models 2, 3, and 4). The mediators were NREM sleep fragmentation (models 1 and 4), fast spindle density (model 2), and the proportion of clustered fast spindles (model 3). P-values of significant models are presented in bold.
Abbreviations: ACME (Average Causal Mediation Effect), ADE (Average Direct Effect), CI (Confidence Interval).

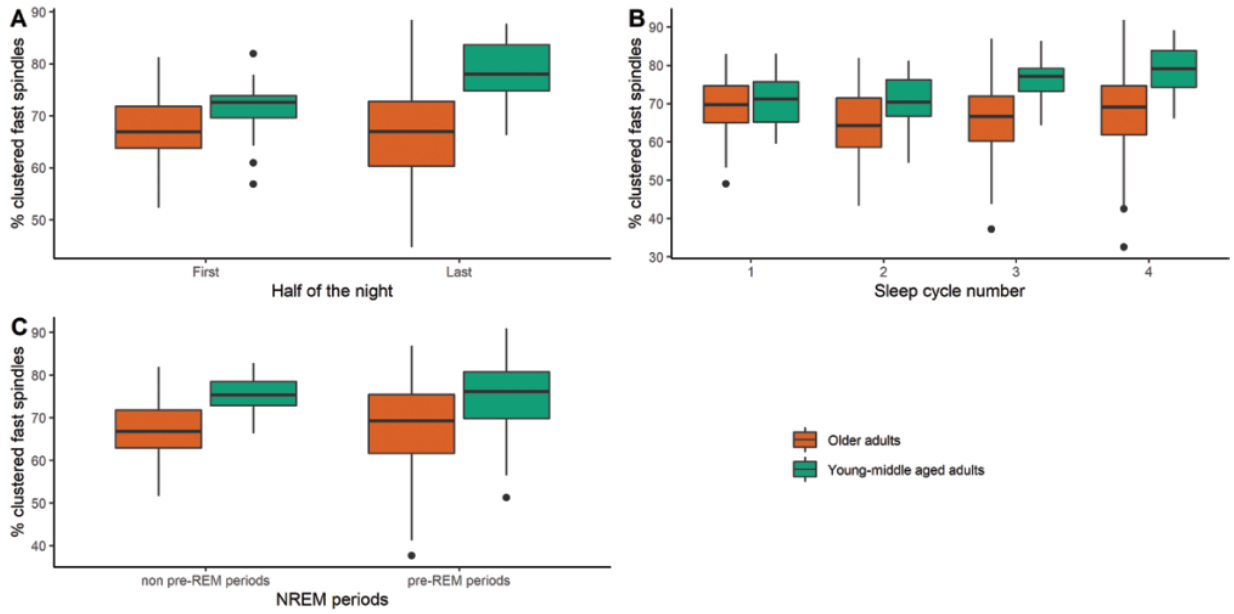


Figure 7. Dynamics of fast spindle clustering across the night. The effects of the half of the night (A), sleep cycles (B) and transitions to REM sleep (C) on the proportion of clustered fast spindles were investigated in young-middle aged (green) and older (orange) participants using linear mixed models. Analyses were performed on C3 and C4 and then averaged as they were the only electrodes available for all participants in the centro-parietal regions.

Table 3. Learning and recall performance at the memory task

	Older adults (*n* = 77)
Number of participants achieving the learning criterion	66
Number of trials needed to reach the learning criterion	7.6 ± 2.8
Learning score (% correct answers)	71.8 ± 7.3
Recall score (% correct answers)	52.5 ± 13.6
Overnight change in performance (%)	−26.3 ± 20.7

Data are presented as mean ± SD. The task was performed by a subgroup of 77 older adults (see Material and Methods Section). The overnight change in performance was calculated as follows: 100 × (recall score−learning score)/learning score.

and older adults (Figure 7, A). We found a significant effect of age group ($F(1,173) = 41.1$, $p < .001$) and of the half of the night ($F(1,174) = 15.8$, $p = .001$). Moreover, we found a significant age group × half of the night interaction ($F(1,174) = 21.9$, $p < .001$), such that the proportion of clustered fast spindles increased in the last

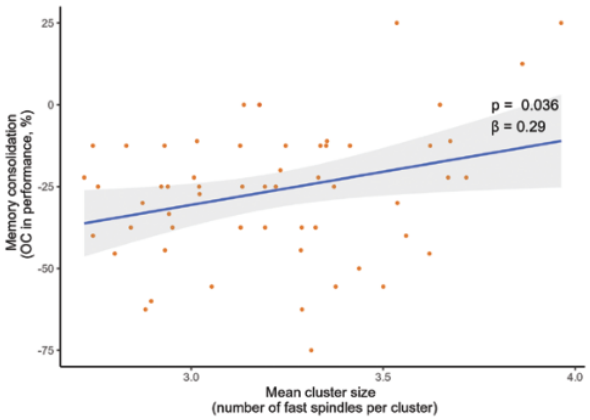


Figure 8. Positive association between overnight change in memory performance and mean cluster size in older adults. Scatter plot depicting overnight change (OC) in memory performance according to mean spindle cluster size. Analyses were performed on C3, CZ, C4, P3, PZ and P4 and then averaged as these centro-parietal electrodes were available for all participants who performed the memory task. Each orange dot represents an older participant. The blue curve represents the linear-fit of data, with surrounding grey shaded area depicting 95% confidence intervals.

Table 4. Replication of the associations between mean fast spindle cluster size, memory consolidation, and NREM sleep fragmentation using different minimum spindle cluster sizes

Spindle cluster sizes	Mean spindle cluster size ~ memory consolidation	Mean spindle cluster size ~ NREM sleep fragmentation
≥2 spindles	β = 0.29; p = .036	β = –0.16; p = .033
≥3 spindles	β = 0.28; p = .043	β = –0.21; p = .0052
≥4 spindles	β = 0.28; p = .049	β = –0.22; p = .0036
≥5 spindles	β = 0.31; p = .030	β = –0.20; p = .0060

Sensitivity analyses were performed to evaluate the robustness of the associations between mean cluster size, memory consolidation, and NREM sleep fragmentation obtained using the criteria proposed by Boutin and Doyon [29] (≥2 spindles). Different minimum spindle cluster sizes were tested. Analyses were controlled for age and sex, and the standardized regression coefficients β are reported.

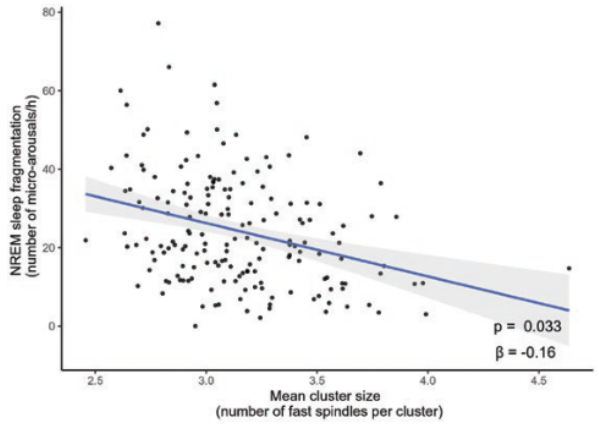


Figure 9. Negative association between NREM sleep fragmentation and mean cluster size. Scatter plot depicting density of micro-arousals during NREM sleep according to mean spindle cluster size. Analyses were performed on C3 and C4 and then averaged as they were the only electrodes available for all participants in the centro-parietal regions. Each black dot represents an individual (young-middle aged or older adult). The blue curve represents the linear-fit of data, with surrounding grey shaded area depicting 95% confidence intervals.

half of the night compared to the first one in young-middle aged adults, while it remained constant in older adults. Similar results were found when considering the different sleep cycles (Figure 7, B), with significant main effects of age group ($F(1,172) = 33.6$, $p < .001$) and of sleep cycle number ($F(3,501) = 12.2$, $p < .001$), and a significant age group × sleep cycle number interaction ($F(3,501) = 12.7$, $p < .001$).

We also analyzed the effect of transitions from NREM sleep to REM in both groups (Figure 7, C). We compared fast spindle clustering in the last five minutes of N2–N3 before each transition to REM sleep (pre-REM periods) to the rest of N2–N3 (non pre-REM periods). We found no significant effect of the pre-REM period ($F(1,171) = 0.11$, $p = .74$) and no significant age group × pre-REM period interaction ($F(1,171) = 0.04$, $p = .84$).

Association between size of fast spindle clusters and memory consolidation

We investigated the link between fast spindle clustering and the overnight change in memory performance. Memory performance is summarized in Table 3. We focused our analyses on the mean cluster size and the three parameters that mediate the effects of age on the mean cluster size (fast spindle density, proportion of clustered fast spindles, and NREM sleep fragmentation). Overnight change in memory performance was not associated with fast spindle density ($p = .24$), proportion of clustered fast spindles ($p = .13$), or NREM sleep fragmentation ($p = .84$). However, better overnight consolidation was associated with a higher number of fast spindles per cluster (β = 0.29, $p = .036$; Figure 8). Importantly, this correlation remained significant after controlling for age and sex. To ensure the robustness of the results, we performed sensitivity analyses with different minimal number of fast spindles to define spindle clusters. The association remained significant for all the size of spindle clusters tested (Table 4). Of note, when considering the first and last half of the night, the association was only significant for the last half of the night (β = 0.33, $p = .017$).

Association between size of fast spindle clusters and NREM sleep stability

As sleep spindles are also an index of sleep stability, we assessed the link between fast spindle clustering and NREM sleep fragmentation, estimated by the number of micro-arousals per hour of NREM sleep. Following the procedure used for the memory analysis, we focused our analyses on fast spindle density, proportion of clustered fast spindles, and the mean cluster size. NREM sleep fragmentation was not associated with fast spindle density ($p = .21$) or the proportion of clustered fast spindles ($p = .36$) after controlling for age and sex. However, we found that greater NREM sleep fragmentation was significantly associated with fewer fast spindles per cluster (β = –0.16, $p = .033$; Figure 9). Importantly, this result remained significant after controlling for age and sex and was independent of the number of spindles considered to define the clusters (Table 4).

Besides, we also tested the association between self-reported sleep variables (PSQI, ISI, and self-reported sleep quality and depth during the polysomnography night) and fast spindle clustering parameters (proportion of clustered fast spindles and mean cluster size). We found no association between self-reported sleep parameters and fast spindle clustering (all p-values > .05).

Discussion

Recent findings in rodents and young adults have brought to light a fluctuation of the fast spindle band power at an infraslow scale of ~0.02 Hz during NREM sleep, due to periodic alternation between high sigma power periods (dense in spindles) and low sigma power periods (with scarce spindles). In the present study, we replicated these findings in young-middle aged adults and expanded them to cognitively normal older adults. We also provided the first evidence of a non-linear decrease of the proportion of clustered fast spindles with age. Our data suggest that this proportion remains stable from 20 to approximately 50 years, before dropping at more advanced ages. Importantly, this effect of age on the proportion of clustered fast spindles was not mediated by NREM sleep fragmentation. Interestingly, young-middle

aged adults exhibited an increase of the proportion of clustered fast spindles across the night, but this temporal dynamics was not present in older adults. Besides, fast spindle characteristics were modulated by their clustering level, such that isolated fast spindles exhibited the lowest duration and amplitude while those organized in clusters of at least 5 fast spindles had the highest duration and amplitude. This modulation of fast spindle duration appeared to be slightly attenuated in older adults. Finally, we found that the mean number of fast spindles within a cluster was positively associated with overnight change in memory performance and negatively associated with NREM sleep fragmentation.

Fast spindle clusters, windows for stable sleep and efficient memory consolidation

We found a positive association between the mean cluster size and the overnight change in visuospatial memory performance, while fast spindle density and the proportion of clustered fast spindles were not significantly correlated with memory performance. This result suggests that spindle quantity and clustering (i.e. their temporal organization) may together constitute key factors for memory consolidation. According to the active system consolidation view [57], reactivations of recent, labile memory traces during hippocampal ripples, coordinated with sleep spindles, play a key role in sleep memory consolidation [1]. Indeed, ripples coincide with memory trace reactivations and allow the reorganization of brain regions subserving memory retrieval, with a greater involvement of neocortical areas over time [1]. Besides, hippocampo-neocortical functional connectivity increases during sleep spindles in humans [13] and some cortical regions activated during declarative learning are reactivated during spindles, especially during fast spindles [58]. Sleep spindles are thought to promote synaptic plasticity [4], potentially through changes in calcium activity [59]. Interestingly, it has been shown that calcium activity in dendrites [60] and the occurrence of hippocampal ripples [3] also fluctuate during sleep in rodents, all these events occurring in synchrony with spindle band power variations. Moreover, according to the sequential hypothesis, the succession of NREM and REM sleep would be essential for memory consolidation ([61], see Ref. [62] for review). As the cycling organization of sleep stages is considered to optimize information and memory processing [63, 64], repetitive and synchronized fluctuations of spindles-ripples-calcium activity may structure and optimize neuronal plasticity and memory consolidation. In a consistent manner, it has been shown that the effect of NREM sleep disruptions on memory consolidation depends on the periodicity of the disruptions. Using optogenetics to activate arousal-related nuclei, Rolls et al. [65] were able to fragment mice sleep every 60, 120, or 240 s without affecting its overall quantity and quality. Only disruptions every 60 s (i.e. approximately at the infraslow time scale) appear to reduce sleep benefit on memory consolidation [65]. Such disruptions would systematically interrupt periods with high spindle power, impairing memory consolidation, while sleep disruptions at longer intervals would still leave some high spindle power periods undisturbed. In this perspective, the correlation observed between mean spindle cluster size and the overnight change in memory performance suggests that the efficiency of memory consolidation requires sufficiently spindle-dense uninterrupted periods. By periodically offering ideal neural conditions for synaptic plasticity, the organization of sleep spindles into clusters would be a major component of the memory consolidation process.

Modulation of fast spindle characteristics contributes to the 0.02-Hz infraslow oscillation

We also found that the clustering of fast spindles (*inter-spindle* parameter) is associated with fine modulations of *intra-spindle* characteristics (amplitude, duration, and frequency). The greater the temporary spindle density (i.e. high clustering level), the higher the amplitude, and duration of each fast spindles within this cluster. Similar results were reported in a recent study conducted in a small sample of 10 young adults [30]. Despite a slight attenuation of fast spindle duration in older adults, this modulation was present in both young-middle aged and older adults in our study and adds a new degree of complexity to the model proposed by Lecci et al. [3]. First, NREM sleep periods with high fast spindle band power would constitute a local increase of fast spindle density (*inter-spindle* modulation). Second, the clustered fast spindles in these periods would have a greater amplitude and longer duration (*intra-spindle* modulation). These two levels (inter and intra-spindle parameters) may both participate to a clear distinction between environment monitoring and off-line processing periods that would alternate during NREM sleep.

Fast spindle declustering in aging

Our results showed a decrease in the proportion of clustered fast spindles with age. As sleep fragmentation increases with age, it could be argued that more fragmented sleep would necessarily lead to reduced proportion of clustered spindles in older adults. However, mediation analyses revealed that age had a *direct* effect on the proportion of clustered fast spindles: NREM sleep fragmentation did not mediate the relationship between these two variables (model 1). Spindle cluster size integrates several aspects as it depends on *spindle density* (more spindles during the night favor longer spindle clusters), *proportion of clustered spindles* (a reduced proportion of isolated spindles favors longer clusters at a fixed spindle density) and *NREM sleep fragmentation* (micro-arousals could interrupt and shorten spindle clusters). Mediation analyses revealed that these 3 parameters mediated the effects of age on mean cluster size (models 2–4). Fast spindle clusters become shorter with age because older adults have less fast spindles, their spindles are more often isolated, and they have more micro-arousals that can potentially interrupt the ongoing spindle activity. This age-related reduction of fast spindle cluster size could shorten the windows allowing efficient memory consolidation in older adults. However, it may be less relevant to explain the decrease in self-reported sleep quality during aging as no association was found with sleep questionnaires.

Besides, while the proportion of clustered fast spindles was high for almost all young-middle aged adults, substantial inter-individual variability in older adults was observed. This suggests that brain aging may affect the clustering of fast spindles with a different magnitude for each participant. This result also raises the question of the neural underpinnings of fast spindle declustering. Fast sleep spindles are known to be generated by the thalamic reticular nucleus (TRN) (see Ref. [4] for review). Recent data suggest that their clustering may be orchestrated by the locus coeruleus (LC) [66]. The LC is a small nucleus located in the brainstem and a key structure of the noradrenergic system (see Ref. [67] for review). Osorio-Forero et al. [66] found that thalamic norepinephrine (NE) level during NREM sleep in mice fluctuates in an anticorrelated manner with

spindle clustering, at a periodicity of about 50 s (i.e. at a 0.02-Hz infraslow scale). Using an optogenetic modulation of LC activity, they could inhibit or favor spindle clustering and causally demonstrated a role of noradrenergic thalamic modulation by LC in spindle clustering. Furthermore, it has been shown that micro-arousals also follow NE oscillations, and are more frequent during the peaks of LC activity [68]. Then, LC periodic activity appears to be crucial for shaping sleep micro-architecture, with spindle-enriched sleep periods when LC is silent and spindle-scarce sleep periods more prone to micro-arousals when LC releases NE.

Interestingly, MRI studies in humans have shown that LC integrity decreases in aging [69, 70]. Lower LC integrity has been associated with a higher number of self-reported nocturnal awakenings in cognitively unimpaired older adults [71]. Therefore, age-related atrophy of the LC may explain the spindle declustering observed in older adults and result in greater sleep fragmentation and poorer memory consolidation, but this hypothesis requires further investigation.

It is noteworthy that LC alterations (neuronal loss, neurofibrillary tangles) (see Ref. [72] for review) and spindle changes (density, amplitude, and duration reduction) [73, 74] have also been described in some neurodegenerative pathologies such as Alzheimer's disease. Further research focusing on spindle dynamics is needed to better characterize the specific spindle alterations in these disorders and understand their impact on memory.

Dynamics of fast spindle clustering across the night

Previous studies have reported an increase in spindle activity throughout sleep cycles which appears to be attenuated with age [37, 38, 75, 76]. More specifically, Purcell et al. [37] found, in a large cohort of 11 630 individuals, that fast spindle density increases throughout the night in adults under 40 years old while it remains constant in adults above 40 years. We provide evidence that fast spindle clustering follows similar dynamics across the night. The proportion of clustered fast spindles increases across the night in young-middle aged adults but remains quite stable in older adults. Interestingly, the link between memory consolidation and fast spindle cluster size was driven by clusters occurring in the last half of the night. Then, the increase of fast spindle clustering across the night may be relevant for memory consolidation but is impaired with age.

Besides, previous studies had also reported an increase in spindle density in the last minutes of NREM sleep before the transitions to REM sleep in both animals [77, 78] and humans [37]. More precisely, fast spindle density appears to increase in the last 5 minutes before the NREM–REM transition in humans [37]. Our results suggest that fast spindle clustering may not be affected by these transitions as the proportion of clustered fast spindles remained stable in the last 5 min before transitions to REM sleep in both age groups.

Strengths and limitations

To the best of our knowledge, this study is the first to investigate infraslow oscillation in fast spindle band and fast spindle clustering in older adults. One of the strengths of this work is the wide age range of participants, allowing to assess age-related changes in spindle clustering during most of the adult lifespan, that is from 20 to more than 80 years old. Another asset of the study is the homogeneity of the manual artifact rejection which was performed by a single sleep specialist for all participants.

However, some limitations must be acknowledged. First, as we used polysomnography data collected in different cohorts, acquisition parameters were not strictly the same for all participants (acquisition device, presence or not of an adaptation night and of sleep questionnaires, number of EEG electrodes, sampling rate). Although all the centro-parietal region was well-covered in the memory consolidation analysis (C3, C4, CZ, P3, P4, PZ), we had to restrict the analyses of age-related changes to C3 and C4 channels. Besides, we had to limit our analyses to fast spindles as almost half of the young-middle aged adults did not have frontal EEG channels and slow spindle power peak was not clearly visible in the remaining participants. The sample size of the young-middle aged group was also moderate. Further studies are needed to replicate our findings and to investigate age-related changes in slow spindle clustering. Moreover, the lack of participants between 52 and 65 years old limits investigations in the first decade following the start of the decrease in fast spindle clustering. However, the large size of the group of older adults allowed us to confirm the negative association between age and the proportion of clustered fast spindle in the 65–83 years old range. Finally, sex ratio was different between the groups of young-middle aged and older adults. Given the evidence for sex differences in spindle characteristics (see Ref. [4] for review) and although we have statistically addressed this issue, we cannot rule out residual influences on group differences arising from these biases. However, we replicated our results about age-related changes in fast spindle clustering in sex-balanced subgroups. Besides, given that women tend to show higher spindle density and EEG power, and that the proportion of women was higher in the older adults group, sex bias seems an unlikely explanation for the effects of age on spindle characteristics and clustering reported here.

Conclusion

Overall, our results support the idea that fast spindle organization at an infraslow scale may be a mechanism allowing to maintain a balance between environment monitoring and off-line processing states during NREM sleep. This balance appears to be impaired in older adults, although the switching state periodicity is preserved. Age-related reduction of fast spindle clustering was associated with NREM sleep fragmentation and may affect sleep-dependent memory consolidation. Further studies are needed to better understand the dynamic aspects of sleep stages, their importance for sleep functions and potential dysregulation in aging, and in various pathological conditions such as neurodegenerative diseases.

Supplementary material

Supplementary material is available at *SLEEP* online.

Acknowledgments

We are grateful to Dr Alison Mary, Sebastien Polvent, Nicolas Oulhaj and Franck Doidy for their help with data acquisition and analysis. We acknowledge all the participants and the members of the Medit-Ageing Research Group (Alexandre Bejanin[1], Léa Chauveau[1], Anne Chocat[1], Fabienne Collette[2,3,4], Sophie Dautricourt[1], Robin De Flores[1], Marion Delarue[1], Harriet Demnitz-King[5], Hélène Espérou[6], Séverine Fauvel[1], Francesca

Felisatti[1], Eglantine Ferrand Devouge[1,7,8], Eric Frison[9,10], Julie Gonneaud[1], Sacha Haudry[1], Oriane Hébert[1], Olga Klimecki[11,12], Elizabeth Kuhn[1], Brigitte Landeau[1], Valérie Lefranc[1], Natalie Marchant[5], Florence Mezenge[1], Cassandre Palix[1], Anne Quillard[1], Florence Requier[2], Eric Salmon[13], Edelweiss Touron[1], Anne-Laure Turpin[1], Patrik Vuilleumier[14], Tim Whitfield[5], Miranka Wirth[15,16]). 1. Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders, Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France. 2. GIGA-CRC In Vivo Imaging, Université de Liège, National Fund for Scientific Research (F.R.S-FNRS), Liège, Belgium. 3. Psychology and Neuroscience of Cognition, University of Liège, Liège, Belgium. 4. Fund for Scientific Research FNRS, 1000, Brussels, Belgium. 5. Division of Psychiatry, University College London, London, United Kingdom. 6. Inserm, pôle de recherche clinique, institut de santé publique, 75013 Paris, France. 7. Normandie Univ, UNIROUEN, Department of General Practice, Rouen, France. 8. Rouen University Hospital, CIC-CRB 1404, F 76000, Rouen, France. 9. EUCLID/F-CRIN Clinical Trials Platform, Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Center, Bordeaux, France. 10. CHU Bordeaux, Service d'information médicale, Bordeaux, France. 11. Swiss Center for Affective Sciences, Department of Medicine and Department of Psychology, University of Geneva, Geneva, Switzerland. 12. Clinical Psychology and Behavioral Neuroscience, Faculty of Psychology, Technische Universität Dresden, 01187, Dresden, Germany. 13. Division of Nuclear Medicine, Department of Medical Physics, Cyclotron Research Center, University Hospital of Liège, University of Liège, Liège, Belgium. 14. Swiss Center for Affective Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland; Laboratory for Behavioral Neurology and Imaging of Cognition, Department of Neuroscience, Medical School, University of Geneva, Geneva, Switzerland. 15. Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humbold-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Germany. 16. German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Dresden, Germany. The three cohorts analyzed in this work came from several protocols.

Funding

The Age-Well randomized controlled trial is funded by the European Union's Horizon 2020 program (grant agreement no. 667696), Inserm, Région Normandie, Fondation d'entreprise

MMA des Entrepreneurs du Futur and by the Association France Alzheimer (grant 1714). Complementary funding was obtained from the Fondation LECMA-Vaincre Alzheimer (grant no. 13732) and the Fondation Therese et Rene Planiol. The second protocol was supported by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM; no grant number), the French National Agency for Research (ANR ALCOBRAIN), and Région Normandie (no grant number). The last one was funded by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM; no grant number). Funding sources were not involved in the study design, data acquisition, analysis, interpretation or manuscript writing. PC was funded by a PhD grant (Contrat Doctoral Spécifique Normalien).

Disclosure Statements

Financial Disclosure. None.

Non-financial Disclosure. None.

Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest.

References

1. Rasch B, *et al.* About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;**93**(2):681–766. doi:10.1152/physrev.00032.2012
2. Samson DR, *et al.* Sleep intensity and the evolution of human cognition: sleep intensity and the evolution of human cognition. *Evol Anthropol Issues News Rev.* 2015;**24**(6):225–237. doi:10.1002/evan.21464.
3. Lecci S, *et al.* Coordinated infraslow neural and cardiac oscillations mark fragility and offline periods in mammalian sleep. *Sci Adv.* 2017;**3**(2):e1602026. doi:10.1126/sciadv.1602026.
4. Fernandez LMJ, *et al.* Sleep spindles: mechanisms and functions. *Physiol Rev.* 2020;**100**(2):805–868. doi:10.1152/physrev.00042.2018.
5. Gais S, *et al.* Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci.* 2002;**22**(15):6830–6834. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-15-06830.2002.
6. Clemens Z, *et al.* Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience.* 2005;**132**(2):529–535. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.01.011.
7. Schabus M, *et al.* Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep.* 2004;**27**(8):1479–1485. doi:10.1093/sleep/27.7.1479.
8. 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.* 2014;**23**(2):159–167. doi:10.1111/jsr.12108.
9. Fogel SM, *et al.* Learning-dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep. *J Sleep Res.* 2006;**15**(3):250–255. doi:10.1111/j.1365-2869.2006.00522.x.
10. Boutin A, *et al.* Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *NeuroImage.* 2018;**169**:419–430. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.066.
11. Cairney SA, *et al.* Memory consolidation is linked to spindle-mediated information processing during sleep. *Curr Biol.* 2018;**28**(6):948–954.e4. doi:10.1016/j.cub.2018.01.087.
12. Antony JW, *et al.* Sleep spindle refractoriness segregates periods of memory reactivation. *Curr Biol.* 2018;**28**(11):1736–1743.e4. doi:10.1016/j.cub.2018.04.020.
13. Andrade KC, *et al.* Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *J Neurosci.* 2011;**31**(28):10331–10339. doi:10.1523/JNEUROSCI.5660-10.2011.
14. Bergmann TO, *et al.* Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *NeuroImage.* 2012;**59**(3):2733–2742. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.036.
15. Elton M, *et al.* Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *J Sleep Res.* 1997;**6**(2):78–83. doi:10.1046/j.1365-2869.1997.00033.x.
16. Dang-Vu TT, *et al.* Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Curr Biol.* 2010;**20**(15):R626–R627. doi:10.1016/j.cub.2010.06.032.
17. 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.* 2012;**3**:40. doi:10.3389/fneur.2012.00040.
18. Wimmer RD, *et al.* Sustaining sleep spindles through enhanced SK2-channel activity consolidates sleep and elevates arousal

threshold. *J Neurosci.* 2012;**32**(40):13917–13928. doi:10.1523/JNEUROSCI.2313-12.2012.
19. Werth E, *et al.* Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;**103**(5):535–542. doi:10.1016/s0013-4694(97)00070-9.
20. Schabus M, *et al.*Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;**104**(32):13164–13169. doi:10.1073/pnas.0703084104.
21. Andrillon T, *et al.* Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci.* 2011;**31**(49):17821–17834. doi:10.1523/JNEUROSCI.2604-11.2011.
22. Dehghani N, *et al.* Topographical frequency dynamics within EEG and MEG sleep spindles. *Clin Neurophysiol.* 2011;**122**(2):229–235. doi:10.1016/j.clinph.2010.06.018.
23. Cox R, *et al.* Individual differences in frequency and topography of slow and fast sleep spindles. *Front Hum Neurosci.* 2017;**11**:433. doi:10.3389/fnhum.2017.00433.
24. Zeitlhofer J, *et al.* Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *J Sleep Res.* 1997;**6**(3):149–155. doi:10.1046/j.1365-2869.1997.00046.x.
25. Mölle M, *et al.* Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep.* 2011;**34**(10):1411–1421. doi:10.5665/SLEEP.1290.
26. Cowan E, *et al.* Sleep spindles promote the restructuring of memory representations in ventromedial prefrontal cortex through enhanced hippocampal–cortical functional connectivity. *J Neurosci.* 2020;**40**(9):1909–1919. doi:10.1523/JNEUROSCI.1946-19.2020.
27. Lázár ZI, *et al.* Infraslow oscillations in human sleep spindle activity. *J Neurosci Methods.* 2019;**316**:22–34. doi:10.1016/j.jneumeth.2018.12.002.
28. Weber FD, *et al.* Coupling of gamma band activity to sleep spindle oscillations – a combined EEG/MEG study. *NeuroImage.* 2021;**224**:117452. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117452.
29. Boutin A, *et al.* A sleep spindle framework for motor memory consolidation. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2020;**375**(1799):20190232. doi:10.1098/rstb.2019.0232
30. Solano A, *et al.* Visuomotor adaptation modulates the clustering of sleep spindles into trains. *Front Neurosci.* 2022;**16**:803387–803387. doi:10.3389/fnins.2022.803387.
31. Scullin MK, *et al.* Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect Psychol Sci.* 2015;**10**(1):97–137. doi:10.1177/1745691614556680.
32. Muehlroth BE, *et al.* Episodic memory consolidation during sleep in healthy aging. *Sleep Med Rev.* 2020;**52**:101304. doi:10.1016/j.smrv.2020.101304.
33. Aly M, *et al.* The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memory.* 2010;**18**(3):327–334. doi:10.1080/09658211003601548.
34. Wilson JK, *et al.* Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiol Aging.* 2012;**33**(5):991–1000. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.029.
35. Nicolas A, *et al.* Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol.* 2001;**112**(3):521–527. doi:10.1016/s1388-2457(00)00556-3.
36. Martin N, *et al.* Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging.* 2013;**34**(2):468–476. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020.
37. Purcell SM, *et al.* Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat Commun.* 2017;**8**(1):15930. doi:10.1038/ncomms15930.
38. Guazzelli M, *et al.* Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;**63**(6):526–539. doi:10.1016/0013-4694(86)90140-9.
39. Bódizs R, *et al.* Sleep-spindle frequency: overnight dynamics, afternoon nap effects, and possible circadian modulation. *J Sleep Res.* 2022;**31**(3):e13514. doi:10.1111/jsr.13514.
40. Poisnel G, *et al.* The age-well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2018;**4**:714–723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011.
41. Folstein MF, *et al.* Mini-mental state. *J Psychiatr Res.* 1975;**12**(3):189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
42. Berry RB, *et al.* AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med.* 2017;**13**(05):665–666. doi:10.5664/jcsm.6576.
43. Oostenveld R, *et al.* FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci.* 2011;**2011**:1–9. doi:10.1155/2011/156869.
44. Muehlroth BE, *et al.* Understanding the interplay of sleep and aging: methodological challenges. *Psychophysiology.* 2020;**57**(3):e13523. doi:10.1111/psyp.13523.
45. Buysse DJ, *et al.* The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;**28**(2):193–213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4.
46. Bastien CH, *et al.* Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;**2**(4):297–307. doi:10.1016/s1389-9457(00)00065-4.
47. Ellis BW, *et al.* The St. Mary's Hospital Sleep Questionnaire: a study of reliability. *Sleep.* 1981;**4**(1):93–97. doi:10.1093/sleep/4.1.93.
48. Alfonsi V, *et al.* Spatiotemporal dynamics of sleep spindle sources across NREM sleep cycles. *Front Neurosci.* 2019;**13**:727. doi:10.3389/fnins.2019.00727.
49. Klinzing JG, *et al.* Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *NeuroImage.* 2016;**134**:607–616. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.04.031.
50. Pereira SIR, *et al.* Tactile stimulation during sleep alters slow oscillation and spindle densities but not motor skill. *Physiol Behav.* 2017;**169**:59–68. doi:10.1016/j.physbeh.2016.11.024.
51. Rudzik F, *et al.* Sleep spindle characteristics and arousability from nighttime transportation noise exposure in healthy young and older individuals. *Sleep.* 2018;**41**(7). doi:10.1093/sleep/zsy077.
52. Mölle M, *et al.* Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci.* 2002;**22**(24):10941–10947. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-24-10941.2002.
53. Buckelmüller J, *et al.* Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience.* 2006;**138**(1):351–356. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.11.005.
54. Thürer B, *et al.* Variable training but not sleep improves consolidation of motor adaptation. *Sci Rep.* 2018;**8**(1):15977. doi:10.1038/s41598-018-34225-w.
55. Rasch B, *et al.* Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science.* 2007;**315**(5817):1426–1429. doi:10.1126/science.1138581.
56. Cherdieu M, *et al.* Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *J Sleep Res.* 2014;**23**(1):53–60. doi:10.1111/jsr.12100.
57. Buzsáki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex.* 1996;**6**(2):81–92. doi:10.1093/cercor/6.2.81.

58. Jegou A, *et al*. Cortical reactivations during sleep spindles following declarative learning. *NeuroImage*. 2019;**195**:104–112. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.03.051.
59. Watson BO. Cognitive and physiologic impacts of the infraslow oscillation. *Front Syst Neurosci*. 2018;**12**:44. doi:10.3389/fnsys.2018.00044.
60. Seibt J, *et al*. Cortical dendritic activity correlates with spindle-rich oscillations during sleep in rodents. *Nat Commun*. 2017;**8**(1):684. doi:10.1038/s41467-017-00735-w.
61. Giuditta A, *et al*. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res*. 1995;**69**(1-2):157–166. doi:10.1016/0166-4328(95)00012-i.
62. Giuditta A. Sleep memory processing: the sequential hypothesis. *Front Syst Neurosci*. 2014;**8**:219. doi:10.3389/fnsys.2014.00219.
63. Watson BO, *et al*. Sleep, memory & brain rhythms. *Daedalus*. 2015;**144**(1):67–82. doi:10.1162/DAED_a_00318.
64. Navarro-Lobato I, *et al*. The up and down of sleep: from molecules to electrophysiology. *Neurobiol Learn Mem*. 2019;**160**:3–10. doi:10.1016/j.nlm.2018.03.013
65. Rolls A, *et al*. Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;**108**(32):13305–13310. doi:10.1073/pnas.1015633108.
66. Osorio-Forero A, *et al*. Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. *Curr Biol*. 2021;**31**(22):5009–5023.e7. doi:10.1016/j.cub.2021.09.041.
67. Van Egroo M, *et al*. Importance of the locus coeruleus-norepinephrine system in sleep-wake regulation: Implications for aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2022;**62**:101592. doi:10.1016/j.smrv.2022.101592.
68. Kjaerby C, *et al*. Memory-enhancing properties of sleep depend on the oscillatory amplitude of norepinephrine. *Nat Neurosci*. 2022; **25**:1059–1070. doi:10.1038/s41593-022-01102-9.
69. Betts MJ, *et al*. In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *NeuroImage*. 2017;**163**:150–159. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.09.042.
70. Liu KY, *et al*.; Cam-CAN. In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiol Aging*. 2019;**74**:101–111. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014.
71. Van Egroo M, *et al*. Associations between locus coeruleus integrity and nocturnal awakenings in the context of Alzheimer's disease plasma biomarkers: a 7T MRI study. *Alzheimers Res Ther*. 2021;**13**(1):159. doi:10.1186/s13195-021-00902-8.
72. Satoh A, *et al*. Roles of tau pathology in the locus coeruleus (LC) in age-associated pathophysiology and Alzheimer's disease pathogenesis: Potential strategies to protect the LC against aging. *Brain Res*. 2019;**1702**:17–28. doi:10.1016/j.brainres.2017.12.027.
73. Gorgoni M, *et al*. Parietal fast sleep spindle density decrease in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Neural Plast*. 2016;**2016**:1–10. doi:10.1155/2016/8376108.
74. Rauchs G, *et al*. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *NeuroReport*. 2008;**19**(11):1159–1162. doi:10.1097/wnr.0b013e32830867c4.
75. Landolt HP, *et al*. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res*. 1996;**738**(2):205–212. doi:10.1016/s0006-8993(96)00770-6.
76. Carrier J, *et al*. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*. 2001;**38**(2):232–242. doi:10.1111/1469-8986.3820232.
77. Vyazovskiy V, *et al*. The dynamics of spindles and EEG slow-wave activity in NREM sleep in mice. *Arch Ital Biol*. 2004;**142**(4):511–523. doi:10.4449/aib.v142i4.422.
78. Bandarabadi M, *et al*. A role for spindles in the onset of rapid eye movement sleep. *Nat Commun*. 2020;**11**(1):5247. doi:10.1038/s41467-020-19076-2.

Supplementary Material

Supplementary material 1. STROBE statement.

Supplementary material 2. List of members of the Medit-Ageing Research Group.

Supplementary material 1. STROBE Statement.
Checklist of items that should be included in reports of observational studies.
Manuscript Number: **SLEEP-2022-0492.R1**

	Item No	Recommendation	Indicate page number (or n/a if not applicable)
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Not done as the study combines data from 3 different studies.
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	4,5,6
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	6
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	6,7,8,9,10,11,12
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6,7

Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	see Poisnel et al. (2018) describing the Age-Well randomized controlled trial
		Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	n/a
		Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	see Poisnel et al. (2018) describing the Age-Well randomized controlled trial
		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	n/a
		Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	n/a
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	7,8,9,10,11,12
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	7,8,9,10,11,12
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	n/a
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	see Poisnel et al. (2018) describing the Age-Well randomized controlled trial
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	7,8,9,10,11,12
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	12,13,14
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	12,13,14

		(*c*) Explain how missing data were addressed	n/a
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	n/a
		Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	n/a
		Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	n/a
		(*e*) Describe any sensitivity analyses	n/a
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	Table 1
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	6,7,11,12
		(c) Consider use of a flow diagram	n/a
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	14; Table 1
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	n/a
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	n/a
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time	n/a
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	n/a
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	n/a
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	14,15,16,17,18, 19; Tables 2 & 4; Fig. 3,5,8,9
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized	n/a
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	n/a
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	18

Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	19
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	24,25
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	20,21,22,23,24
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	24,25
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	26,27

Supplementary material 2. List of members of the Medit-Ageing Research Group.

Name	First Name	Highest degree	Organisation Name	Location	Email
Allais	Florence	BA	EUCLID/F-CRIN clinical trials platform	France	florence.allais@u-bordeaux.fr
André	Claire	PhD	U1237 - INSERM	France	andre@cyceron.fr
Baez Lugo	Sebastian	MSc	UNIVERSITE DE GENEVE	Switzerland	sebastian.baez@etu.unige.ch
Bahri	Mohamed	PhD	UNIVERSITE DE LIEGE	Belgique	m.bahri@uliege.be
Champetier	Pierre	MSc	U1237 - INSERM	France	champetier@cyceron.fr
Chauveau	Léa	MSc	U1237 - INSERM	France	chauveau@cyceron.fr
Chételat	Gaël	PhD	U1237 - INSERM	France	chetelat@cyceron.fr
Chocat	Anne	MD	U1237 - INSERM	France	annechocat@orange.fr
Collette	Fabienne	PhD	UNIVERSITE DE LIEGE	Belgium	f.collette@uliege.be
Dautricourt	Sophie	MD,PhD	U1237 - INSERM	France	sophie.dautricourt@gmail.com
De Flores	Robin	PhD	U1237 - INSERM	France	deflores@cyceron.fr
De La Sayette	Vincent	MD, PhD	CHU CAEN	France	delasayette-v@chu-caen.fr
Delarue	Marion	MSc	U1237 - INSERM	France	delarue@cyceron.fr

Espérou	Hélène	MD	PRC Inserm	France	helene.esperou@inserm.fr
Fauvel	Séverine	BA	U1237 - INSERM	France	sfauvel@cyceron.fr
Felisatti	Francesca	MSc	U1237 - INSERM	France	felisatti@cyceron.fr
Ferrand Devouge	Eglantine	MD, MSc	U1237 - INSERM Rouen University Hospital	France	eglantine.ferrand-devouge@univ-rouen.fr
Frison	Eric	MD, PhD	EUCLID/F-CRIN clinical trials platform	France	Eric.Frison@isped.u-bordeaux2.fr
Gonneaud	Julie	PhD	U1237 - INSERM	France	gonneaud@cyceron.fr
Haudry	Sacha	MSc	U1237 - INSERM	France	shaudry@cyceron.fr
Hébert	Oriane	MSc	U1237 - INSERM	France	ohebert@cyceron.fr
Klimecki	Olga	PhD	UNIVERSITE DE GENEVE	Switzerland	Olga.Klimecki@unige.ch
Kuhn	Elizabeth	PhD	U1237 - INSERM	France	kuhn@cyceron.fr
Landeau	Brigitte	MSc	U1237 - INSERM	France	landeau@cyceron.fr
Lefranc	Valérie	BA	U1237 - INSERM	France	lefranc@cyceron.fr
Lutz	Antoine	PhD	U1028 - INSERM	France	antoine.lutz@inserm.fr
Marchant	Natalie	PhD	University College London	United-Kingdom	n.marchant@ucl.ac.uk
Mezenge	Florence	BA	U1237 - INSERM	France	mezenge@cyceron.fr
Ourry	Valentin	PhD	U1237 - INSERM	France	ourry@cyceron.fr
Palix	Cassandre	MSc	U1237 - INSERM	France	palix@cyceron.fr
Poisnel	Géraldine	PhD	U1237 - INSERM	France	poisnel@cyceron.fr
Quillard	Anne	MD	U1237 - INSERM	France	anne.quillard@free.fr
Rauchs	Géraldine	PhD	U1237 - INSERM	France	rauchs@cyceron.fr
Requier	Florence	MSc	UNIVERSITE DE LIEGE	Belgium	Florence.Requier@student.uliege.be
Salmon	Eric	MD, PhD	UNIVERSITE DE LIEGE	Belgium	eric.salmon@uliege.be
Touron	Edelweiss	MSc	U1237 - INSERM	France	touron@cyceron.fr
Vivien	Denis	PhD	U1237 - INSERM	France	vivien@cyceron.fr
Vuilleumier	Patrik	MD	UNIVERSITE DE GENEVE	Switzerland	patrik.vuilleumier@unige.ch
Ware	Caitlin	MSc	U1237 - INSERM	France	caitlin.ware@gmail.com / ware@cyceron.fr
Wirth	Miranka	PhD	German Center for Neurodegenerative Diseases	Germany	miranka.wirth@dzne.de

2.4 - Etude 2 : Rythme delta du sommeil lent et altérations cérébrales

Si dans la première étude nous nous sommes intéressés à la puissance sigma et aux fuseaux de sommeil, cette deuxième étude se focalise sur un autre rythme cérébral majeur du sommeil lent : le rythme delta (0,5-4 Hz). Comme nous l'avons vu dans l'introduction, plusieurs travaux de recherche ont mis en évidence une réduction de l'activité delta, aussi appelée SWA (*Slow Wave Activity*), lors du sommeil lent au cours du vieillissement. Cette réduction serait liée à une atrophie cérébrale dans les régions frontales particulièrement impliquées dans la génération des ondes lentes. Plusieurs études ont rapporté des associations positives entre la SWA et l'intégrité des régions frontales au cours du vieillissement. Ainsi, une SWA élevée au cours du sommeil lent chez des sujets âgés serait associée à une meilleure préservation de la substance grise (Latreille et al., 2019; Mander et al., 2013; Varga et al., 2016) et du métabolisme (Wilckens et al., 2016) des régions fronto-cingulaires, ainsi qu'à une réduction de la charge amyloïde (Lucey et al., 2019; Mander et al., 2015; Winer et al., 2019) notamment dans les régions frontales (Mander et al., 2015). Cependant, aucun de ces résultats n'a été montré sur une seule et même cohorte, et les effectifs de certaines de ces publications étaient parfois limités. Par ailleurs, la littérature sur la SWA et la charge amyloïde évaluée par TEP est peu fournie, avec seulement 4 articles publiés, (Chylinski et al., 2022; Lucey et al., 2019; Mander et al., 2015; Winer et al., 2019) et suggère des liens plus complexes en fonction de la bande de fréquence considérée. L'objectif de cette deuxième étude a donc été d'investiguer en imagerie multimodale les liens entre le rythme delta (incluant les différentes sous-bandes) au cours du sommeil lent et l'intégrité cérébrale au sein d'une unique et large cohorte.

Cent vingt-sept sujets âgés sains de la cohorte *Age-Well* ont été inclus (données de *baseline*). Les participants ont bénéficié d'une IRM structurale permettant de mesurer le volume de la substance grise, d'un examen TEP couplé au florbetapir permettant de mesurer les dépôts amyloïdes (acquisition tardive) et d'estimer la perfusion cérébrale (acquisition précoce). Le sommeil de chaque

participant a été évalué par polysomnographie, et la puissance spectrale dans la bande de fréquence delta totale (0,5-4 Hz) et ses sous-bandes (0,5-1 Hz et 1-4 Hz) durant le sommeil lent ont été calculées. Des analyses de régression multiple sur l'ensemble du cerveau (analyses *voxel-wise)* ont été réalisées entre les puissances spectrales et les données de neuroimagerie (volume, perfusion et charge amyloïde), en contrôlant pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le statut ApoE4 et l'IAH.

Les analyses *voxel-wise* révèlent qu'une puissance spectrale delta réduite au cours du sommeil lent est associée à une atrophie dans plusieurs aires cérébrales incluant les régions fronto-cingulaires. De manière intéressante, une faible activité dans la sous-bande 0,5-1 Hz corrèle plus spécifiquement avec une atrophie et une hypoperfusion au niveau du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire antérieur. A l'inverse, une activité élevée dans la sous-bande 1-4 Hz, corrèle avec une atrophie de ces régions. Un faible ratio activité (0,5-1 Hz) / activité (1-4 Hz) est également associé à une atrophie et une hypoperfusion de ces mêmes régions. En revanche, aucune association n'a été observée entre la charge amyloïde et la puissance spectrale delta totale, ses sous-bandes ou le ratio des sous-bandes. Ce résultat négatif a été confirmé en réalisant les analyses spectrales uniquement en sommeil lent profond (N3), ainsi qu'en analysant une sous-cohorte excluant les participants présentant des apnées sévères (IAH ≥ 30/h). Malgré une cohorte de sujets 3 à 5 fois plus importante que celles des études rapportant des associations entre puissance spectrale delta en sommeil lent et charge amyloïde (Lucey et al., 2019; Mander et al., 2015; Winer et al., 2019), nous ne répliquons pas ce résultat. Une autre étude récente, réalisée sur 100 individus sains âgés de 50 à 70 ans, n'a également pas répliqué l'association entre la charge amyloïde et la puissance spectrale delta ou ses sous-bandes (Chylinski et al., 2022).

Nos résultats confirment donc le lien entre activité delta en sommeil lent et intégrité structurelle (volume de substance grise) et fonctionnelle (perfusion) des régions fronto-cingulaires chez les seniors et révèlent des relations plus complexes, avec des associations opposées selon la sous-bande de fréquence considérée. En revanche, d'autres études, avec des résultats positifs ou négatifs, sont

nécessaires afin de mieux comprendre le lien entre l'activité delta en sommeil lent et la charge amyloïde mesurée par TEP.

Cette étude, réalisée en tant que co-premier auteur avec le Dr Claire André, est actuellement en préparation pour publication.

Multimodal neuroimaging correlates of spectral power in NREM sleep delta sub-bands in cognitively unimpaired older adults

Pierre Champetier*[1,2], Claire André*[1], Stéphane Rehel[1,2], Valentin Ourry[1], Brigitte Landeau[1], Florence Mézenge[1], Daniel Roquet[1], Denis Vivien[1,4], Vincent de La Sayette[3], Gaël Chételat[1], Géraldine Rauchs[1], and the Medit-Ageing Research Group.

[1] Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", NeuroPresage team, Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, GIP Cyceron, 14000 Caen, France.

[2] Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, 14000 Caen, France.

[3] Service de Neurologie, CHU de Caen, Caen, France.

[4] Département de Recherche Clinique, CHU Caen-Normandie, Caen, France.

* Equal contribution as first authors.

Corresponding author:

Dr Géraldine Rauchs,
Inserm U1237, PhIND,
Team NeuroPresage,
GIP Cyceron,
Bd Henri Becquerel, BP 5229,
14074 Caen cedex 5,
France
+33 (0)2 31 47 01 34
geraldine.rauchs@inserm.fr

Declarations of interest: none.

Abstract

Age-related decline in NREM sleep delta activity (0.5-4 Hz) has been associated with grey matter (GM) atrophy and hypometabolism within frontal regions. Few studies have also reported associations between amyloid burden measured using Positron Emission Tomography (PET) and specific sub-bands of delta activity during NREM sleep. Our objective was to better understand the relationships between NREM sleep delta activity and brain integrity by investigating the correlates of delta power and of its sub-bands using multimodal neuroimaging.

Sleep of 127 cognitively unimpaired older adults (mean age ± SD: 69.0 ± 3.8 years) was monitored using at-home polysomnography. NREM sleep EEG power was calculated in whole delta (0.5-4 Hz), slow delta (0.5-1 Hz) and fast delta (1-4 Hz) bands. Participants also underwent MRI and Florbetapir-PET (early and late acquisitions) scans to assess GM volume, brain perfusion and amyloid burden respectively.

Voxel-wise analyses revealed that higher delta (0.5-4 Hz) activity was associated with higher GM volume in various areas including fronto-cingular regions. Interestingly, higher slow delta (0.5-1 Hz) power was associated with higher GM volume and perfusion in the medial orbitofrontal and anterior cingulate cortices while higher fast delta (1-4 Hz) power correlated with atrophy within the same regions. No association was found between NREM sleep delta power and amyloid burden, whatever the frequency band considered.

Overall, our results reinforce current knowledge of the structural (GM volume) and functional (perfusion) correlates of NREM sleep delta power in older adults and suggest more complex relationships, with opposite associations when considering the different frequency sub-bands. This highlights the importance of analyzing delta power sub-bands to better understand the impact of sleep quality on brain integrity. Importantly, we did not find any association between amyloid burden measured using PET and NREM sleep delta activity (or its sub-bands) using a larger cohort than in

previous publications. Further investigations are needed to disentangle the associations between sleep and amyloid pathology.

Introduction

Sleep is known to undergo substantial changes with increasing age [1], becoming lighter and more fragmented. Slow wave sleep, the deepest NREM sleep stage, is particularly altered by the aging process [2–4]. Beyond normal aging, recent studies suggest that poor sleep quality is associated with Alzheimer's disease (AD) pathophysiological processes [5]. For instance, amyloid-beta (Aβ) peptide levels underlying AD pathology, are modulated by sleep. They fluctuate according to the sleep-wake cycle in mice and humans, with an increase during wake periods followed by a decrease during sleep [6–8]. Cerebrospinal fluid (CSF) inflows are thought to play a major role in the clearance of brain toxic waste such as Aβ peptide during sleep [9] and have been associated with slow oscillations in both mice [10] and humans [11]. Slow oscillations are generated in prefrontal, anterior cingulate and insular regions and propagate along the antero-posterior axis [12,13]. Their contribution to the EEG signal can be quantified by analyzing spectral power in the delta frequency band (0.5-4 Hz), also referred to as slow wave activity (SWA). In healthy populations, delta power during NREM sleep is reduced with aging [14–16], notably in frontal regions [17] and during the first sleep cycles [18]. Interestingly, this age-related decrease in delta power has been associated with grey matter (GM) atrophy [15,17,19,20] and hypometabolism [21] in frontal and prefrontal regions. Recent studies have also reported associations between reduced delta power and Aβ increases in CSF in older adults [22–24], suggesting that disruption of slow wave sleep might affect Aβ release and/or clearance. Few studies have investigated the links between delta power during NREM sleep and amyloid burden measured using Positron Emission Tomography (PET), but provided inconsistent results. A pioneering study has shown that higher relative power in the 0.6-1 Hz frequency band during N3 sleep was significantly related to lower prefrontal amyloid burden in 26 cognitively unimpaired older adults,

while higher 1-4 Hz relative power was correlated with greater amyloid burden [25]. The relationship between 0.6-1 Hz power during N3 and amyloid burden was also reported by Winer et al. [26] in 31 seniors but the cohorts used in these two studies partly overlap. In another study conducted in 38 older adults, no significant association was revealed between 1-4.5 Hz power and mean cortical amyloid burden [27]. However, decreased 1-2 Hz power was associated with greater mean cortical amyloid burden. Of note, only power above 1 Hz was analyzed in this study, due to hardware limitations. A more recent study conducted in a larger sample of 100 adults aged between 50 and 70 years found no association between delta power sub-bands or their ratio and amyloid burden [28].

Overall, the current literature have unveiled the structural (GM volume) and functional (metabolism) correlates of NREM sleep delta power in older adults, and few studies suggest opposite associations between delta power sub-bands and amyloid burden measured using PET. However, the structural and functional correlates of delta power sub-bands have not been investigated so far. In this context, our objective was to better understand the relationships between spectral power in the different delta sub-bands (during both N3 and NREM sleep) and brain integrity by combining several neuroimaging measures (GM volume, perfusion and amyloid burden) in a large sample of community-dwelling cognitively unimpaired older adults.

Materials & Methods

Participants

One hundred and thirty-seven cognitively unimpaired older participants were enrolled in the baseline of the Age-Well randomized controlled trial (RCT) of the Medit-Ageing European Project, sponsored by the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM). The protocol is fully described in Poisnel et al. [29]. These community-dwelling participants were all aged over 65 years old, performed in the normal range for their age and education level on standardized cognitive tests of a neuropsychological diagnostic battery. Within a maximum interval of 3 months, they underwent a comprehensive neuropsychological assessment, an ambulatory polysomnography (PSG) recording,

structural MRI and ^{18}F-Florbetapir PET scans, and Apolipoprotein E (ApoE) genotyping. All neuroimaging examinations were performed at the Cyceron Center (Caen, France) on the same MRI and PET cameras (Philips Achieva 3.0T and a GE Healthcare Discovery RX VCT 64 PET-CT scanners, respectively). Participants with contraindications in relation to MRI or PET scanning, evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebrovascular disease, presence of a chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication that may interfere with cognitive functioning were not included. From the 137 participants enrolled, 127 were analyzed (Figure 1) and their characteristics are summarized in Table 1. All participants gave their written informed consent prior to the examinations, and the Age-Well RCT was approved by the ethics committee (CPP Nord-Ouest III, Caen; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819).

Polysomnography recording

Participants underwent an ambulatory PSG recording at home using a Siesta® device (Compumedics, Australia). Eighty-one participants over 121 (67% of the sample) benefited from a habituation night at the beginning of the protocol, which was not included in the analyses. The PSG consisted in recording the electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG), electrocardiogram (ECG), chin electromyogram (EMG), respiratory movements using thoracic and abdominal belts, respiratory airflow using nasal and oral thermistors, and oxygen saturation using a finger pulse oximeter. For the EEG recording, we placed 20 electrodes over the scalp according to the international 10-20 system (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, O1, O2, vertex ground, and a bi-mastoid reference), with impedances kept below 5 kΩ. The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 256 Hz, high-pass and low-pass filters were applied, respectively at 0.3 Hz, and 35 Hz. Recordings were visually scored in 30-second epochs according to the rules of the American Academy of Sleep Medicine [30], allowing the computation of standard sleep parameters and respiratory parameters, including the apnea-hypopnea index (AHI, sum of apneas and hypopneas per hour of sleep).

Spectral analyses

Spectral analyses were performed on all artefact-free N2 and N3 sleep epochs using Matlab R2018b (Mathworks, Natick, USA) and the free open-source toolbox Sleeptrip (https://github.com/Frederik-D-Weber/sleeptrip; RRID: SCR_017318) based on FieldTrip functions (http://fieldtriptoolbox.org; RRID: SCR_004849) [31]. An independent component analysis (ICA) was carried out for 2 subjects to remove ECG artefacts on EEG data, and the resulting EEG signals were visually inspected for quality check purposes. Data were then epoched into 5-s bins and those containing manually identified EEG artefacts or movement arousals were rejected. Channels with artefacts affecting a majority of the recording were also removed. Power spectral analyses were performed on continuous 4-s segments (50% overlap) and were tapered using a Hanning window. A fast Fourier Transform was applied. The power spectra were averaged across all segments (Welch's method) and normalized by the effective noise bandwidth to obtain power spectral density estimates for the whole data. For each electrode, mean power was calculated in whole delta (0.5-4 Hz), slow delta (0.5-1 Hz) and fast delta (1-4 Hz) frequency bands, normalized by total power to account for potential individual differences in absolute spectral power. A ratio between slow and fast delta power was also computed. Power values of the channels located within the same scalp region were then averaged to obtain topographically-specific power values: frontal (F3, Fz, F4), central (C3, Cz, C4), parietal (P3, Pz, P4), temporal (T3, T4), and occipital (O1, O2). As delta activity is particularly reduced in frontal areas with age, we focused the main analyses on frontal delta power, and other regions were used for replication purpose. Consistently with recent recommendations for sleep research in older adults [32], spectral power was computed on N2 and N3 sleep epochs (referred as NREM sleep), but sensitivity analyses were also performed using only N3 epochs.

Structural MRI

A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired using a 3D fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal, repetition time = 7.1 ms, echo time = 3.3 ms, flip angle = 6°, 180 slices with no

gap, slice thickness = 1mm, field of view = 256 x 256 mm^2, in-plane resolution= 1 x 1 x 1 mm^3). During the MRI session, subjects were equipped with earplugs and their head was stabilized with foam pads to minimize head motion. T1-weighted images were segmented using FLAIR images (3D-IR sagittal, TR/TE/TI = 4800/272/1650 ms ; flip angle = 40°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 250 x 250 mm^2; in-plane resolution = 0.98 x 0.98 mm^2), spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) template, modulated using the SPM12 segmentation procedure (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk) and smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian filter. Images were then masked to exclude non-grey matter voxels from the analyses.

PET imaging

Florbetapir-PET scans were acquired in two separate sessions with a resolution of 3.76 × 3.76 × 4.9 mm^3 (field of view = 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of 1.95 × 1.95 × 3.27 mm^3. A transmission scan was performed for attenuation correction before the PET acquisition. Each participant underwent a 10 min PET scan beginning at the intravenous injection of ~4 MBq/Kg of Florbetapir, and another 10 min scan beginning 50 min after the injection. Early Florbetapir-PET, reflecting brain perfusion, was reconstructed from 1 to 5 min. Late-Florbetapir acquisition reflected brain amyloid burden. PET images were coregistered on their corresponding anatomical MRI and were then normalized to the MNI template using deformation parameters derived from the anatomical MRI. Resulting images were scaled using cerebellar GM as a reference. A smoothing kernel of 10 mm Gaussian filter was applied and images were masked to exclude non-grey matter voxels from the analyses. Normalized and scaled images were also used to extract the individual global cortical amyloid standardized uptake value ratio (SUVR) using a predetermined neocortical mask including the entire GM, except the cerebellum, occipital and sensory motor cortices, hippocampi, amygdala and basal nuclei [33]. Due to an injection issue, early and late PET data were missing for one participant, and late PET data were not available for one participant due to acquisition issues.

Statistical analyses

Voxel-wise multiple regressions were performed between natural log values of frontal delta power during NREM sleep in the different frequency ranges (i.e., whole delta, slow and fast delta) and GM volume, perfusion and amyloid burden, separately. Regressions between neuroimaging data and the ratio between slow and fast delta power were also carried out. Secondary analyses were performed by calculating delta power during NREM sleep over central, parietal, temporal and occipital channels and by analyzing frontal power during N3. Age, sex, education, AHI and the ApoE4 status were included as covariates. Sensitivity analyses were also performed by analyzing frontal delta power during NREM sleep in a subgroup of participants with AHI < 30 whose characteristics are presented in Table 1. The reproducibility of all analyses using frontal EEG channels was tested after adding the presence or not of a habituation night in the covariates. Analyses were carried out using SPM12 and results were considered significant at a $p < 0.005$ (uncorrected) threshold combined with an analysis-specific minimum cluster size (Supplementary Table 1) determined by Monte-Carlo simulations using the AlphaSim program to achieve a corrected statistical significance of $p < 0.05$.

Results

GM volume

We first assessed voxel-wise associations between frontal delta power and GM volume. Higher whole delta (0.5-4 Hz) power during NREM sleep was associated with higher GM volume in diffuse brain regions including the medial orbitofrontal cortex (mOFC), bilateral middle frontal gyrus and anterior and middle cingulate gyri (Figure 2A, Table 2). Furthermore, higher slow delta (0.5-1 Hz) power was notably associated with higher GM volume in the mOFC and the anterior cingulate cortex (ACC) (Figure 2B, Table 2). Interestingly, an opposite association was found with fast delta (1-4 Hz), such that higher fast delta power was associated with atrophy in the mOFC and bilateral ACC (Figure 2C, Table 2). Lower GM volume in the mOFC and bilateral ACC was also associated with lower ratio between slow and fast delta power (Figure 2D, Table 2).

Secondary analyses revealed similar patterns of results when calculating delta power over central, parietal, temporal or occipital channels, except with fast delta as clusters did not survive the cluster size correction (Supplementary Figure 1). Computing delta power only in N3 epochs also led to similar results (Figure 3, Table 3). Sensitivity analyses conducted on a subsample of participants with an AHI below 30 yielded similar results (Supplementary Figure 2A). Finally, adding the presence or absence of a habituation night to the covariates did not change the results.

Brain perfusion

We then investigated voxel-wise associations between frontal delta power and brain perfusion. No significant association was found between frontal whole delta power and brain perfusion (Figure 2A). However, secondary analyses revealed that parietal and occipital whole delta power were positively associated with brain perfusion in the right middle frontal gyrus (Supplementary Figure 3).

When considering delta sub-bands, higher frontal slow delta (0.5-1 Hz) power was associated with higher brain perfusion in the mOFC and bilateral ACC (Figure 2B, Table 2). The same pattern of results was obtained whatever the channels considered (Supplementary Figure 3) and overlap with the

cluster found in the GM volume analysis (Figure 2B). No significant association was found between fast delta (1-4 Hz) power and brain perfusion (Figure 2C). However, lower ratio between slow and fast delta power was associated with lower brain perfusion in the mOFC and bilateral ACC (Figure 2D, Table 2).

When spectral analyses were restricted to N3 sleep, similar results were obtained with whole, slow and fast delta power but the cluster with the ratio between slow and fast delta power did not survive the cluster size correction (Figure 3, Table 3). Similarly, the pattern of results was confirmed in the subgroup of participants with an AHI below 30, except for the ratio between slow and fast delta power (Supplementary Figure 2B). Again, adding the presence or absence of a habituation night to the covariates provided similar results, with the exception of the cluster in the analysis with fast delta power during NREM sleep in the entire cohort that became significant.

Amyloid deposition

Lastly, no significant associations between amyloid burden and whole, slow, fast delta power nor with their ratio during NREM (Figure 2) or N3 sleep (Figure 3) was observed. Similar results were obtained regardless of the EEG channels used to calculate delta power and in the subgroup of participants with AHI < 30 (Supplementary Figure 2C). Adding the presence or absence of a habituation night to the covariates also yielded similar results.

Discussion

The main objective of this work was to investigate, using multimodal neuroimaging, the neural correlates of NREM delta power sub-bands in cognitively unimpaired older adults. We revealed opposite associations between delta power sub-bands and GM volume and brain perfusion. Indeed, while higher slow delta power was associated with higher GM volume and perfusion in the mOFC and bilateral ACC, higher fast delta power was related to atrophy GM volume in the same areas. Interestingly, a lower ratio between slow and fast delta power also correlated with lower GM volume

and brain perfusion in the mOFC and bilateral ACC and appeared to be more specific to the integrity of these regions compared to the other variables analyzed. However, no significant association was found between delta power and amyloid deposition, even when considering delta power sub-bands or their ratio.

Opposite relationships between NREM sleep delta sub-bands activities and GM volume and brain perfusion

Slow oscillations, which mainly contribute to delta activity, are known to originate from medial prefrontal and anterior cingulate areas [13], and to propagate along an antero-posterior axis [12]. Numerous studies have shown that delta power decreases with age [2,14,16,18,20]. Interestingly, lower delta power has been associated with impaired sleep-dependent memory consolidation [15,17] and a greater risk of cognitive impairment [34]. This age-related decrease in delta activity is subserved by the atrophy of brain regions involved in slow oscillation generation and propagation [17,19,20]. Here, we confirmed and extended these results by showing that higher NREM sleep whole delta (0.5-4 Hz) power is associated with greater GM volume notably in fronto-cingulate regions. However, the association with brain perfusion may not be strong given that it is observed only with parietal and occipital channels, and only in the right hemisphere. Some authors have proposed to subdivide the delta band into a slow and a fast sub-band which might have different physiological properties [35]. For instance, only the fast component of delta activity increases after sleep deprivation in both mice [36] and humans [37]. These different homeostatic response suggest that slow and fast delta activities may play distinct functional roles. To our knowledge, this is the first time that associations between delta power sub-bands and GM volume and perfusion have been studied. We show that these associations vary according to the frequencies considered. Higher slow delta sub-band (0.5-1 Hz) is associated with higher GM volume and brain perfusion notably in the mOFC and bilateral ACC, while an opposite pattern, at least with GM volume, is found with fast delta power (1-4 Hz). This observation suggests that the positive associations previously reported in the

literature between whole delta power and GM volume [15,17,20] and brain metabolism [21] are likely driven by the slower component of delta activity. Interestingly, a higher ratio between slow and fast delta power is also correlated with higher GM volume and perfusion in the mOFC and bilateral ACC and appears to be more specifically related to the integrity of these regions than power values considered individually. Age-related structural and/or functional changes in these areas may particularly affect the ability of the brain to generate the slowest EEG rhythms during NREM sleep, leading to a shift towards faster delta frequencies and an increase of the relative contribution of fast delta power. Interestingly, opposite relationships between slow and fast delta activities and amyloid burden have been previously reported [25]. Another study has also described that the strength of the associations between spectral power in the 1-4 Hz range and amyloid and tau burden vary according to frequency sub-bands, with maximum correlation strength when considering the slower sub-band (1-2 Hz) [27]. Lastly, it has been shown that increasing the frequency of slow oscillations from 0.6 Hz to 1.2 Hz (i.e. inducing faster delta power) for 1 month using optogenetics exacerbates amyloid peptide accumulation in a transgenic mice model of Alzheimer's disease [38]. Altogether, these observations are consistent with the hypothesis that faster delta power is associated with neurodegeneration and higher pathological burden, notably in frontal regions which are known to be particularly vulnerable to Alzheimer's disease pathological processes [39,40]. This highlights the importance of considering delta sub-bands to better understand the impact of age-related changes in NREM sleep on brain integrity

Lack of association between NREM sleep delta power and amyloid burden measured using PET

We expected delta power, especially in the slow frequency band, to be significantly associated with amyloid deposition. However, we did not replicate previous findings showing that slow delta power is negatively associated with amyloid burden [25–27], even when considering specifically delta power during N3 sleep. A substantial part of studies reporting significant associations between sleep and

amyloid burden assessed using PET have used self-reported sleep measures [41–45], and have not always been replicated, even in large cohorts (see for instance (Gabelle et al. 2019) for a study on sleep duration). Importantly, self-reported sleep parameters are known to frequently differ from objective sleep measures, especially in older populations [47–49]. When considering objectively-measured sleep quality, associations between slow wave sleep and amyloid levels have mainly been demonstrated by quantifying amyloid in the CSF [22–24,50]. Amyloid burden measured using PET (that reflects the accumulation of the amyloid peptide over a long period) has been previously associated with several sleep parameters derived from polysomnography including slow delta power [25–27], coupling between sleep spindles and a subtype of slow waves [28] and specific subtypes of sleep arousals (depending on their propensity to trigger sleep stage transition and the concomitant EMG activity) [51]. Regarding delta power, two studies reported similar negative associations between 0.6-1 Hz power and frontal amyloid burden but used partly overlapping cohorts [25,26]. Another study reported that delta power in the 1-2 Hz range was most strongly associated with tau burden than amyloid levels [27]. Finally, a recent study conducted in a large sample of 100 adults aged between 50 and 70 years did not reported any association between delta power sub-bands or the ratio between slow and fast power and amyloid burden [28]. In the present study, despite a sample size from 3 to 5 times larger than in most published studies (except [28]), we did not find any association between PET-measured amyloid burden and delta power or its sub-bands in N3 and NREM sleep. This discrepant result could be due, at least partly, to important differences between cohorts, including the presence of participants with sleep apnea and the proportion of amyloid-positive participants. As sleep-disordered breathing has been associated with several brain alterations such as greater amyloid burden [52], this potential confounder was taken into account by adding the AHI to the covariates in voxel-wise analyses. We also performed our analyses in a subgroup of participants excluding all individuals with an AHI > 30/h, and obtained similar results. Importantly, the proportion of amyloid-positive participants in our cohort (21%) was substantially lower compared to previous studies (45% in [27] and 61% in [26]). It cannot be ruled out that the

relationship between delta power and amyloid burden might be non-linear. These observations suggest a complex relationship between these two measures and further studies are needed to clarify it.

Strengths and limitations

Our study has several strengths. First, instead of limiting the analyses to whole delta power, we also computed slow and fast delta activities and their ratio to finely investigate the neural correlates of delta activity. In addition, we combined three complementary neuroimaging measures (GM volume, brain perfusion, and amyloid burden) in a relatively large sample of cognitively unimpaired individuals. Moreover, we tested these associations in both N3 and NREM sleep. Analyses were controlled for multiple confounders, including sleep apnea and the ApoE4 status. Sensitivity analyses were also performed in a subgroup of participants with AHI < 30 to rule out the possibility that the results reported were influenced by the presence of participants with severe sleep apnea. One limitation of this study is that all participants did not have a habituation night, but we replicated our findings after controlling for this variable. Future studies will need to use longitudinal designs to investigate the associations between spectral power in delta sub-bands and the accumulation of amyloid over time.

Conclusion

Overall, our results suggest that the previously reported relationships between reduced NREM sleep delta activity and altered brain integrity in fronto-cingulate regions are mainly driven by the EEG activity below 1 Hz. Slow (0.5-1 Hz) and fast (1-4 Hz) delta power appear to show opposite associations with fronto-cingulate GM volume and perfusion. However, our data did not reveal any significant associations between delta activity and amyloid burden, whatever the frequency band used and despite a larger sample size than in previous publications. Studies reporting significant associations between NREM sleep delta power and PET-measured amyloid burden are scarce and

further studies, with positive or negative results, are warranted to better characterize the complex interplay between sleep and amyloid pathology.

Acknowledgements

The authors would like to thank all the members of the Medit-Ageing Research Group, as well as the participants of the study for their contribution. We also acknowledge Franck Doidy, Sébastien Polvent and Dr Alison Mary for their help with polysomnography acquisition and scoring. We are grateful to the Cyceron MRI-PET staff for their help with recruitment and neuroimaging data acquisition, and to Aurélia Cognet for her administrative support.

Fundings

The Age-Well RCT is part of the Medit-Ageing project funded through the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement n° 667696), Inserm, Region Normandie, and Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur. PC was funded by a PhD grant (Contrat Doctoral Spécifique Normalien). CA was funded by INSERM, Région Normandie, and the Fonds Européen de Développement Régional (FEDER). Complementary funding sources were obtained from Association France Alzheimer (grant n° 1714), Fondation LECMA-Vaincre Alzheimer (grant n° 13732) and Fondation Thérèse et René Planiol. Funding sources were not involved in the study design, data acquisition, analysis, interpretation or manuscript writing.

References

1. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron*. 2017;94(1):19-36. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.004
2. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*. 2001;38(2):232-242. doi:10.1111/1469-8986.3820232
3. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-1273. doi:10.1093/sleep/27.7.1255
4. Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *Journal of Psychosomatic Research*. 2004;56(5):487-496. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.02.001
5. Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115-119. doi:10.1038/nrneurol.2013.269
6. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-β Dynamics are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle. *Science*. 2009;326(5955):1005-1007. doi:10.1126/science.1180962
7. Roh JH, Huang Y, Bero AW, et al. Disruption of the Sleep-Wake Cycle and Diurnal Fluctuation of β-Amyloid in Mice with Alzheimer's Disease Pathology. *Science Translational Medicine*. 2012;4(150):150ra122-150ra122. doi:10.1126/scitranslmed.3004291
8. Huang Y, Potter R, Sigurdson W, et al. Effects of Age and Amyloid Deposition on Aβ Dynamics in the Human Central Nervous System. *Archives of Neurology*. 2012;69(1):51-58. doi:10.1001/archneurol.2011.235
9. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi:10.1126/science.1241224

10. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Science Advances*. 2019;5(2):eaav5447. doi:10.1126/sciadv.aav5447

11. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019;366(6465):628-631. doi:10.1126/science.aax5440

12. Massimini M. The Sleep Slow Oscillation as a Traveling Wave. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(31):6862-6870. doi:10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004

13. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G. Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(5):1608-1613. doi:10.1073/pnas.0807933106

14. Landolt HP, Borbély AA. Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112(2):369-377. doi:10.1016/S1388-2457(00)00542-3

15. Varga AW, Ducca EL, Kishi A, et al. Effects of aging on slow-wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation. *Neurobiology of Aging*. 2016;42:142-149. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.008

16. Gao C, Scullin MK. Longitudinal trajectories of spectral power during sleep in middle-aged and older adults. *Aging Brain*. 2023;3:100058. doi:10.1016/j.nbas.2022.100058

17. Mander BA, Rao V, Lu B, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*. 2013;16(3):357-364. doi:10.1038/nn.3324

18. Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbély AA. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research*. 1996;738(2):205-212. doi:10.1016/S0006-8993(96)00770-6

19. Dube J, Lafortune M, Bedetti C, et al. Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(20):7795-7807. doi:10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015

20. Latreille V, Gaubert M, Dubé J, Lina JM, Gagnon JF, Carrier J. Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiology of Aging*. 2019;76:106-114. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.012

21. Wilckens KA, Aizenstein HJ, Nofzinger EA, et al. The role of non-rapid eye movement slow-wave activity in prefrontal metabolism across young and middle-aged adults. *Journal of Sleep Research*. 2016;25(3):296-306. doi:10.1111/jsr.12365

22. Varga AW, Wohlleber ME, Giménez S, et al. Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid Aβ42 Levels in Cognitively Normal Elderly. *Sleep*. 2016;39(11):2041-2048. doi:10.5665/sleep.6240

23. Ju YES, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-β levels. *Brain*. 2017;140(8):2104-2111. doi:10.1093/brain/awx148

24. Ju YES, Zangrilli MA, Finn MB, Fagan AM, Holtzman DM. Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid-β. *Annals of Neurology*. 2019;85(2):291-295. doi:10.1002/ana.25408

25. Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β-amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience*. 2015;18(7):1051-1057. doi:10.1038/nn.4035

26. Winer JR, Mander BA, Helfrich RF, et al. Sleep as a Potential Biomarker of Tau and β-Amyloid Burden in the Human Brain. *J Neurosci*. 2019;39(32):6315-6324. doi:10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019

27. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, et al. Reduced non–rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2019;11(474):eaau6550. doi:10.1126/scitranslmed.aau6550

28. Chylinski D, Van Egroo M, Narbutas J, et al. Timely coupling of sleep spindles and slow waves linked to early amyloid-β burden and predicts memory decline. *eLife*. 2022;11:e78191. doi:10.7554/eLife.78191

29. Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, et al. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018;4:714-723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011

30. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(05):665-666. doi:10.5664/jcsm.6576

31. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2011;2011:1-9. doi:10.1155/2011/156869

32. Muehlroth BE, Werkle-Bergner M. Understanding the interplay of sleep and aging: Methodological challenges. *Psychophysiology*. 2020;57(3). doi:10.1111/psyp.13523

33. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage: Clinical*. 2013;3:155-162. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.007

34. Taillard J, Sagaspe P, Berthomier C, et al. Non-REM Sleep Characteristics Predict Early Cognitive Impairment in an Aging Population. *Frontiers in Neurology*. 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00197

35. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*. 2006;137(4):1087-1106. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.10.029

36. Hubbard J, Gent TC, Hoekstra MMB, et al. Rapid fast-delta decay following prolonged wakefulness marks a phase of wake-inertia in NREM sleep. *Nat Commun*. 2020;11(1):3130. doi:10.1038/s41467-020-16915-0

37. Bersagliere A, Pascual-Marqui RD, Tarokh L, Achermann P. Mapping Slow Waves by EEG Topography and Source Localization: Effects of Sleep Deprivation. *Brain Topogr*. 2018;31(2):257-269. doi:10.1007/s10548-017-0595-6

38. Kastanenka KV, Calvo-Rodriguez M, Hou SS, et al. Frequency-dependent exacerbation of Alzheimer's disease neuropathophysiology. *Sci Rep*. 2019;9(1):8964. doi:10.1038/s41598-019-44964-z

39. Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, et al. Longitudinal Evaluation of Both Morphologic and Functional Changes in the Same Individuals with Alzheimer's Disease. *J Nucl Med*. 2002;43(3):304.

40. Sepulcre J, Sabuncu MR, Becker A, Sperling R, Johnson KA. In vivo characterization of the early states of the amyloid-beta network. *Brain*. 2013;136(7):2239-2252. doi:10.1093/brain/awt146

41. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-Reported Sleep and β-Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1537-1543. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258

42. Branger P, Arenaza-Urquijo EM, Tomadesso C, et al. Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiology of Aging*. 2016;41:107-114. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009

43. Brown BM, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, et al. The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*. 2016;39(5):1063-1068. doi:10.5665/sleep.5756

44. Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman DS, et al. Association of Excessive Daytime Sleepiness With Longitudinal β-Amyloid Accumulation in Elderly Persons Without Dementia. *JAMA Neurology*. 2018;75(6):672. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0049

45. You JC, Jones E, Cross DE, et al. Association of β-Amyloid Burden With Sleep Dysfunction and Cognitive Impairment in Elderly Individuals With Cognitive Disorders. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1913383-e1913383. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.13383

46. Gabelle A, Gutierrez LA, Jaussent I, et al. Absence of Relationship Between Self-Reported Sleep Measures and Amyloid Load in Elderly Subjects. *Front Neurol*. 2019;10:989. doi:10.3389/fneur.2019.00989

47. Van Den Berg JF, Van Rooij FJA, Vos H, et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons*. *Journal of Sleep Research*. 2008;17(3):295-302. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00638.x

48. Landry G, Best J, Liu-Ambrose T. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2015;7:166-166. doi:10.3389/fnagi.2015.00166

49. Åkerstedt T, Schwarz J, Gruber G, Lindberg E, Theorell-Haglöw J. The relation between polysomnography and subjective sleep and its dependence on age – poor sleep may become good sleep. *Journal of Sleep Research*. 2016;25(5):565-570. doi:10.1111/jsr.12407

50. Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics: Disrupted Sleep and Amyloid β. *Ann Neurol*. 2018;83(1):197-204. doi:10.1002/ana.25117

51. Chylinski DO, Van Egroo M, Narbutas J, et al. Heterogeneity in the links between sleep arousals, amyloid-β, and cognition. *JCI Insight*. 2021;6(24):e152858. doi:10.1172/jci.insight.152858

52. André C, Rehel S, Kuhn E, et al. Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):716. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0311

Figures and tables

Table 1. Participant characteristics

	Full cohort (n = 127)	Sub-cohort AHI < 30 (n = 91)
Demographic		
Age (years)	69.0 ± 3.8	68.7 ± 3.3
Sex (M/F)	47/80	28/63
Education (year)	13.0 ± 3.1	13.1 ± 3.2
MMSE	29.0 ± 1.0	29.1 ± 1.0
GDS	1.3 ± 1.8	1.3 ± 1.9
State-Trait Inventory form B total score	34.5 ± 7.0	34.7 ± 7.2
BMI (kg/m^2)	26.2 ± 4.3	26.0 ± 4.5
Florbetapir standard uptake value ratio*	1.24 ± 0.16	1.23 ± 0.14
Amyloid positive*	26/100	74/16
ApoE 4 carriers/non carriers	34/93	23/68
Sleep		
Total sleep time (min)	360.0 ± 64.6	368.9 ± 63.9
Sleep efficiency (%)	77.0 ± 10.0	77.8 ± 10.2
Sleep latency (min)	20.9 ± 13.8	20.7 ± 15.0
WASO (min)	87.0 ± 47.8	85.1 ± 48.1
AHI (/h)	25.3 ± 14.8	17.6 ± 7.2
% N1	13.6 ± 7.3	12.0 ± 5.6
% N2	48.3 ± 8.8	47.1 ± 8.3
% N3	19.8 ± 9.6	21.6 ± 9.5
% REM	18.3 ± 5.6	19.3 ± 5.0

*Data are presented as mean ± SD. Proportion of sleep stages are indicated as % of total sleep time. One participant had no N3 and was removed from the analyses in this specific sleep stage. *: missing data of late PET acquisition for one participant. Abbreviations: AHI (Apnea-Hypopnea Index), BMI (Body Mass Index), F (female), GDS (Geriatric Depression Scale), M (male), MMSE (Mini-Mental State Examination), SD (standard deviation), WASO (wake after sleep onset).*

Table 2. Results of voxel-wise multiple regression analyses between neuroimaging data and NREM sleep delta power calculated on frontal channels.

Frequency band	Corr	Brain areas	Cluster extent		MNI coordinates			T-values
			Nb of voxels	mm^3	x	y	z	
		GM volume						
Whole delta (0.5-4 Hz)	+	L pre and post central gyri	979	3304	-52	-4	32	5.09
		L middle cingulate cortex	1034	3490	-9	-39	36	5.02
		L inferior parietal lobule	313	1056	-52	-44	39	4.81
		R middle frontal gyrus	857	2892	27	42	33	4.76
		L ACC	769	2595	-8	40	18	4.62
		R lingual gyrus	652	2201	10	-75	-6	4.32
		L fusiform gyrus and L hippocampus	793	2676	-32	-50	-8	4.29
		L middle occipital and temporal gyri	645	2177	-39	-76	30	4.26
		B mOFC, R rectus and L ACC	1968	6642	-6	21	-15	4.24
		L middle frontal gyrus	447	1509	-38	20	44	3.94
		L lingual gyrus	452	1526	-8	-68	-2	3.67
		R middle and inferior temporal gyrus	338	1141	63	-24	-16	3.66
Slow delta (0.5-1 Hz)	+	L hippocampus and L amygdala	597	2015	-18	-2	-10	4.54
		B ACC and mOFC	1191	4020	-4	26	-10	4.28
Fast delta (1-4 Hz)	-	B ACC and mOFC	352	1188	3	32	-8	3.59
Ratio $\frac{\text{slow delta}}{\text{fast delta}}$	+	B ACC and mOFC	723	2440	3	32	-8	4.07
		Brain perfusion						
Slow delta (0.5-1 Hz)	+	B ACC and mOFC	2806	9470	6	38	-2	3.96
Ratio $\frac{\text{slow delta}}{\text{fast delta}}$	+	B ACC and mOFC	1119	3777	4	36	-3	3.54

All significant correlations were positive (+) for whole, slow delta and ratio between slow and fast delta power, and negative (-) for fast delta power. T-values and MNI coordinates are indicated for the peak of each cluster. Cluster p-values are presented at the $p < 0.005$ (uncorrected) level combined with a minimum cluster size to achieve a corrected statistical significance of $p < 0.05$ after controlling for age, sex, education, AHI and ApoE4 status. Abbreviations: ACC (Anterior Cingulate Cortex), B (bilateral), L (left), MNI (Montreal Neurological Institute), mOFC (medial OrbitoFrontal Cortex), R (Right).

Table 3. Results of voxel-wise multiple regression analyses between neuroimaging data and N3 delta power calculated on frontal channels.

Frequency band	Corr	Brain areas	Cluster extent		MNI coordinates			T-values
			Nb of voxels	mm^3	x	y	z	
		GM volume						
Whole delta (0.5-4 Hz)	+	L inferior parietal cortex	266	898	-33	-48	40	4.66
		L superior frontal gyrus	247	834	-18	22	54	4.51
		L middle cingulate cortex	1237	4175	-8	-38	36	4.41
		L middle frontal gyrus	268	905	-36	20	42	4.22
		L middle temporal and occipital gyri, angular gyrus	557	1880	-42	-64	18	4.15
		B rectus and mOFC	621	2096	3	34	-24	4.00
		L pre and post central gyri	368	1242	-50	-6	32	3.98
		L lingual and fusiform gyri	334	1127	-30	-54	-6	3.89
		R frontal superior gyrus	473	1596	27	42	32	3.82
		L hippocampus	545	1839	-28	-15	-14	3.76
		R lingual and fusiform gyri	503	1698	27	-56	-9	3.60
Slow delta (0.5-1 Hz)	+	L hippocampus and amygdala	527	1779	-18	-2	-10	4.33
		R hippocampus, amygdala and putamen	638	2153	34	-20	-12	3.88
		B ACC and mOFC	728	2457	3	33	-8	3.85
Fast delta (1-4 Hz)	-	B ACC and R mOFC	399	1347	3	32	-8	3.59
Ratio $\frac{\text{slow delta}}{\text{fast delta}}$	+	B ACC and mOFC	566	1910	3	33	-8	3.93
		Brain perfusion						
Slow delta (0.5-1 Hz)	+	B ACC and mOFC	1777	5997	8	38	4	3.54

All significant correlations were positive (+) for whole, slow delta and ratio between slow and fast delta power, and negative (-) for fast delta power. T-values and MNI coordinates are indicated for the peak of each cluster. Cluster p-values are presented at the p < 0.005 (uncorrected) level combined with a minimum cluster size to achieve a corrected statistical significance of p < 0.05 after controlling for age, sex, education, AHI and ApoE4 status. Abbreviations: ACC (Anterior Cingulate Cortex), B (bilateral), L (left), MNI (Montreal Neurological Institute), mOFC (medial OrbitoFrontal Cortex), R (Right).

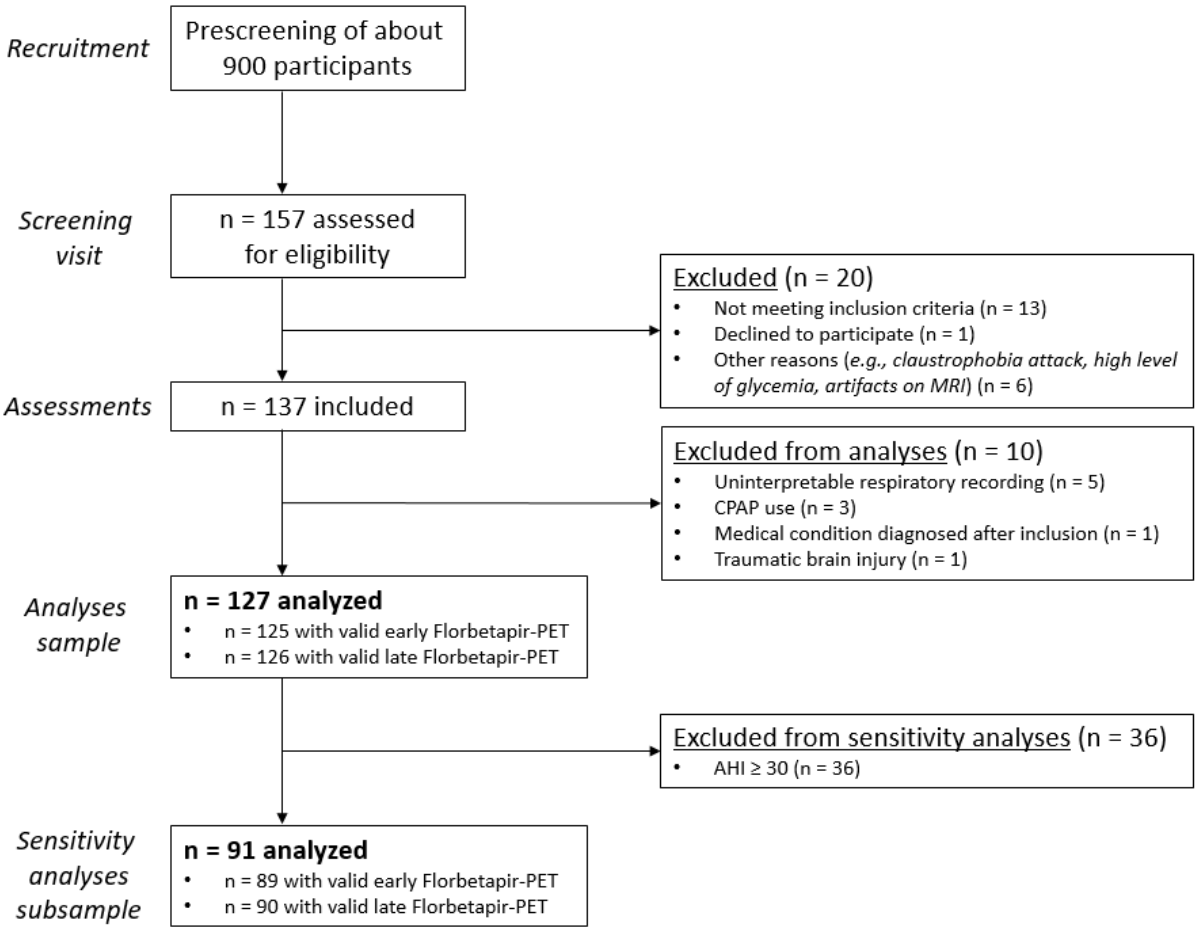


Figure 1. Flowchart of the inclusion process. *Abbreviations: AHI (Apnea-Hypopnea Index), CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), MRI (Magnetic Resonance Imaging), PET (Positron Emission Tomography).*

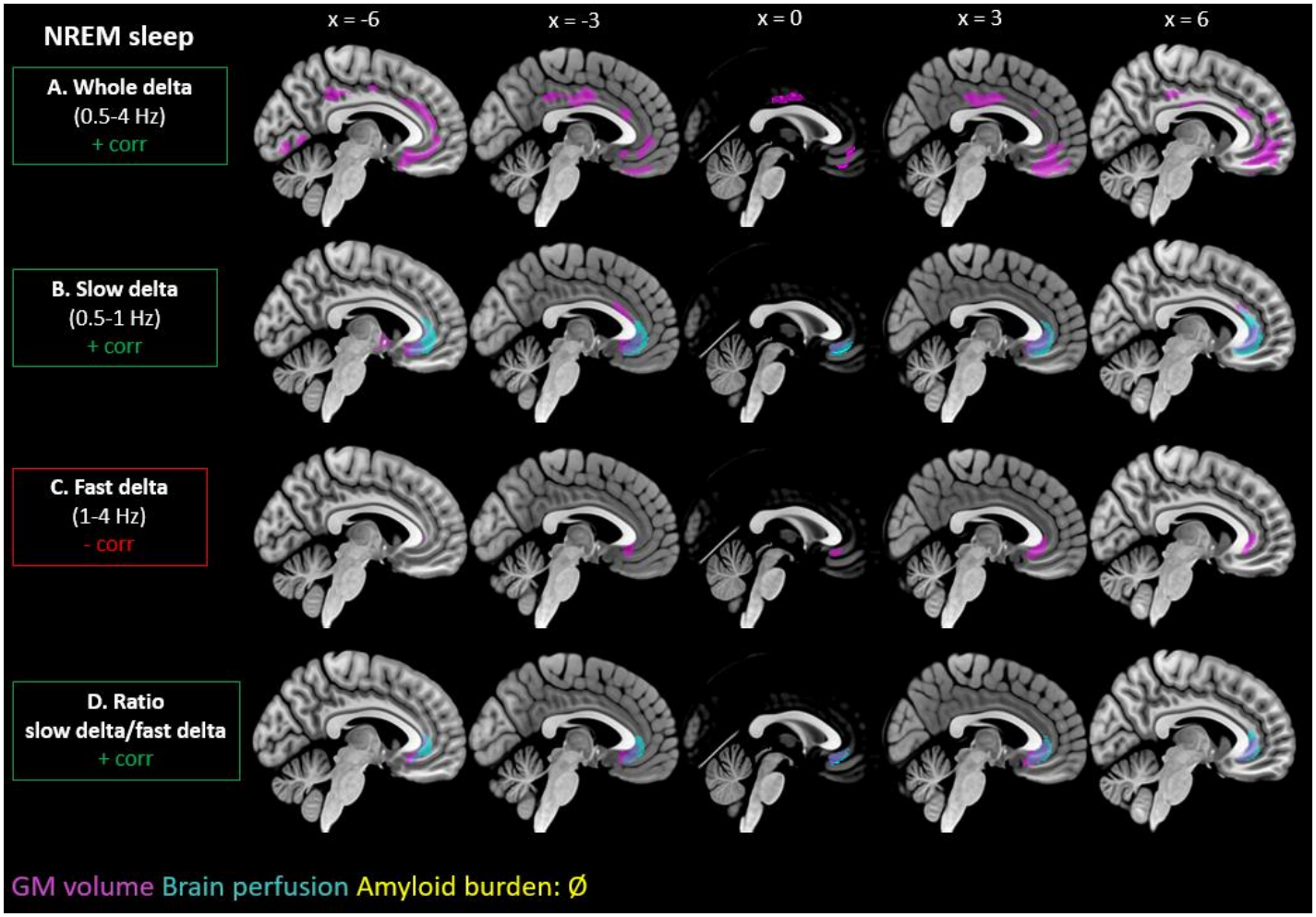


Figure 2. Neuroimaging correlates of NREM sleep delta power. *Results of voxel-wise multiple regressions showing clusters with significant associations between NREM sleep delta activity and GM volume (pink) or brain perfusion (cyan). Coordinates are indicated in the MNI space. All correlations were positive for whole delta, slow delta and ratio between slow and fast delta power (green) and negative for fast delta power (red). No significant cluster was found with the amyloid. Results are presented at the p < 0.005 (uncorrected) level combined with a minimum cluster size to achieve a corrected statistical significance of p < 0.05 after controlling for age, sex, education, AHI and ApoE4 status. Spectral power was calculated in N2 and N3 artefact-free epochs on frontal channels (F3, Fz and F4) separately and the values were averaged across the three channels.*

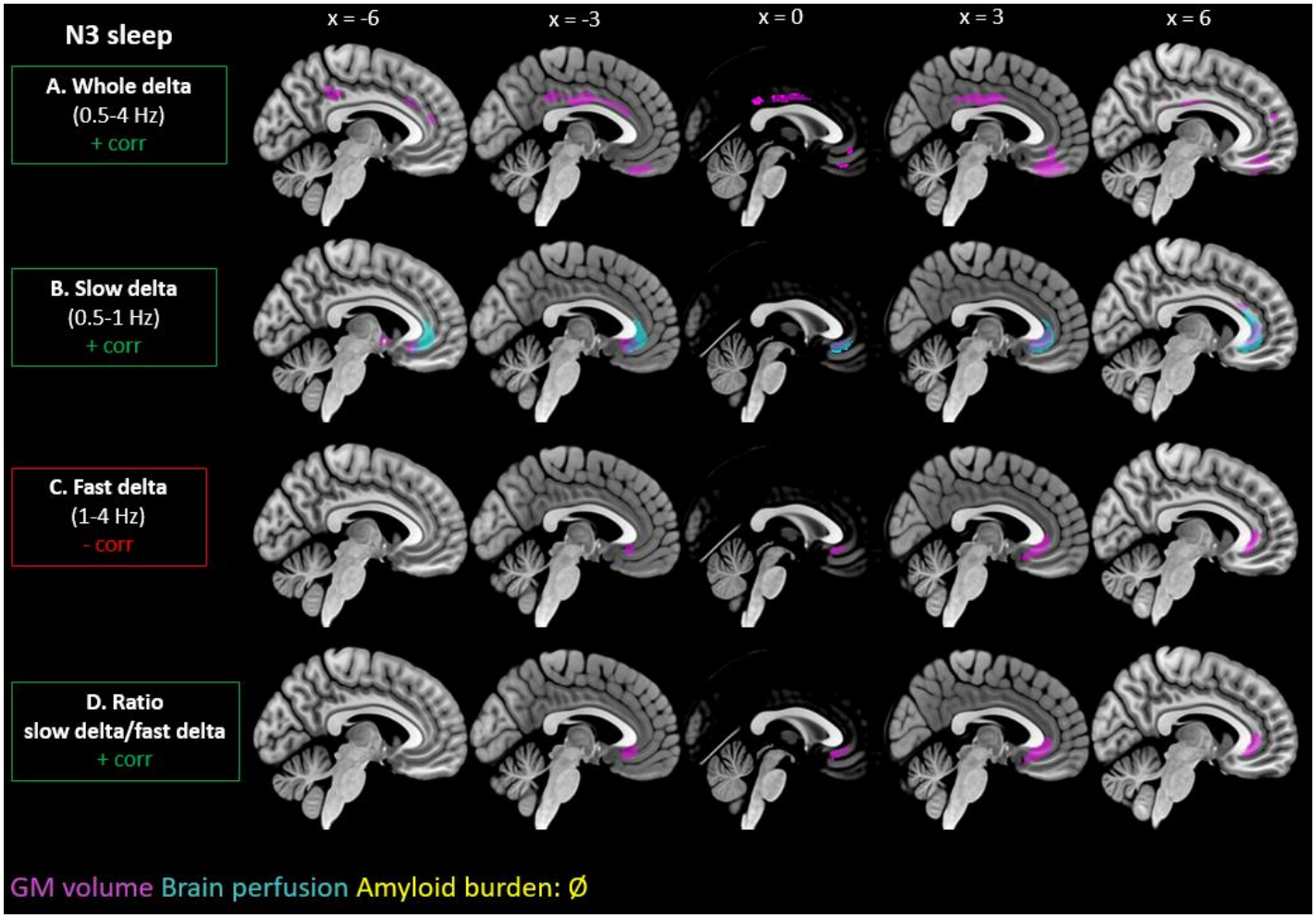
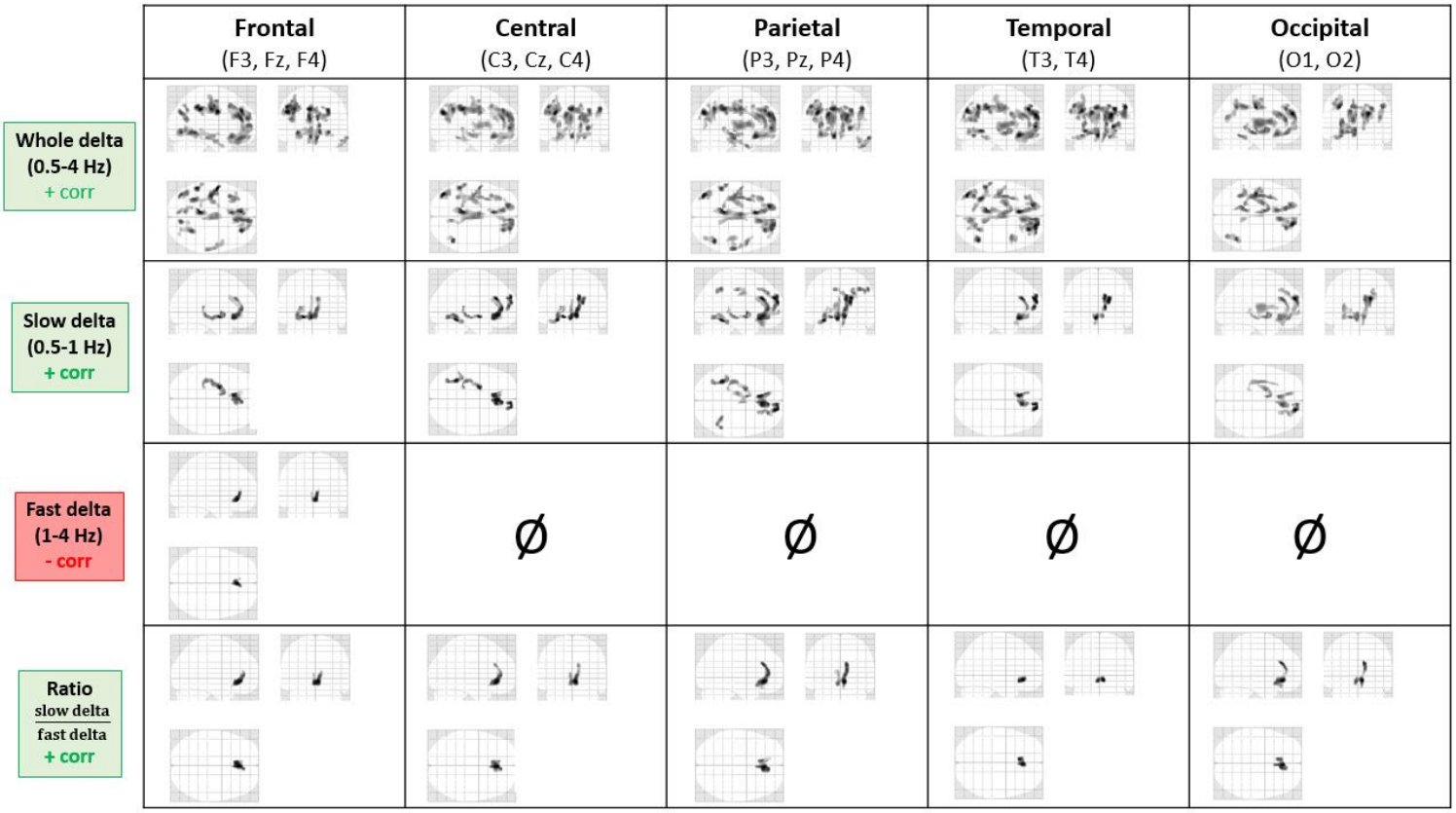


Figure 3. Neuroimaging correlates of N3 delta power. *Results of voxel-wise multiple regressions showing clusters with significant associations between N3 delta activity and GM volume (pink) or brain perfusion (cyan). Coordinates are indicated in the MNI space. All correlations were positive for whole delta, slow delta and ratio between slow and fast delta power (green) and negative for fast delta power (red). No significant cluster was found with the amyloid. Results are presented at the $p < 0.005$ (uncorrected) level combined with a minimum cluster size to achieve a corrected statistical significance of $p < 0.05$ after controlling for age, sex, education, AHI and ApoE4 status. Spectral power was calculated in N3 artefact-free epochs on frontal channels (F3, Fz and F4) separately and the values were averaged across the three channels. Two participants had no N3 epoch and were removed from this specific analysis.*

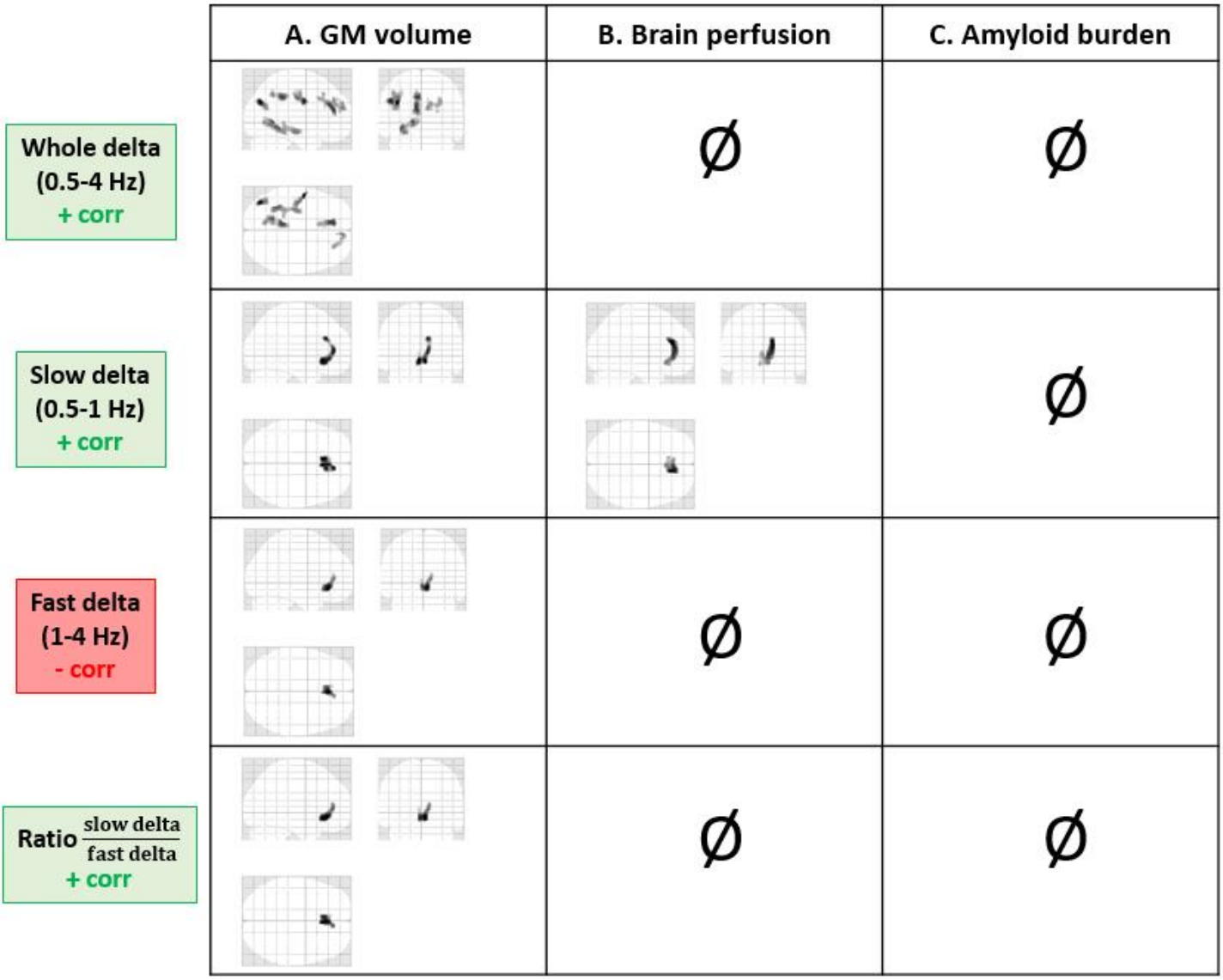
Supplementary Table 1. Determination of minimal cluster sizes for each neuroimaging analyses.

		GM volume	Brain perfusion	Amyloid burden
ENTIRE COHORT (n = 127)	**EEG power during NREM sleep**			
	Frontal EEG channels			
	Whole delta	291	938	2553
	Slow delta	293	1025	2578
	Fast delta	262	1089	2630
	Ratio slow delta/fast delta	264	1015	2402
	Central EEG channels			
	Whole delta	297	888	2621
	Slow delta	260	970	2429
	Fast delta	267	978	2723
	Ratio slow delta/fast delta	266	913	2491
	Parietal EEG channels			
	Whole delta	297	961	2755
	Slow delta	264	903	2431
	Fast delta	304	1113	2746
	Ratio slow delta/fast delta	267	1133	2648
	Temporal EEG channels			
	Whole delta	250	892	2617
	Slow delta	297	907	2549
	Fast delta	267	952	2558
	Ratio slow delta/fast delta	259	911	2737
	Occipital EEG channels			
	Whole delta	259	1128	2560
	Slow delta	268	928	2570
	Fast delta	298	924	2767
	Ratio slow delta/fast delta	263	1058	2669
	EEG power during N3			
	Frontal EEG channels			
	Whole delta	245	905	2606
	Slow delta	302	1137	2522
	Fast delta	302	1137	2444
	Ratio slow delta/fast delta	306	1005	2419
SUBGROUP OF PARTICIPANTS WITH AHI < 30 (n = 91)	**EEG power during NREM sleep**			
	Frontal EEG channels			
	Whole delta	268	905	2819
	Slow delta	271	879	2681
	Fast delta	276	944	2659
	Ratio slow delta/fast delta	269	906	2656

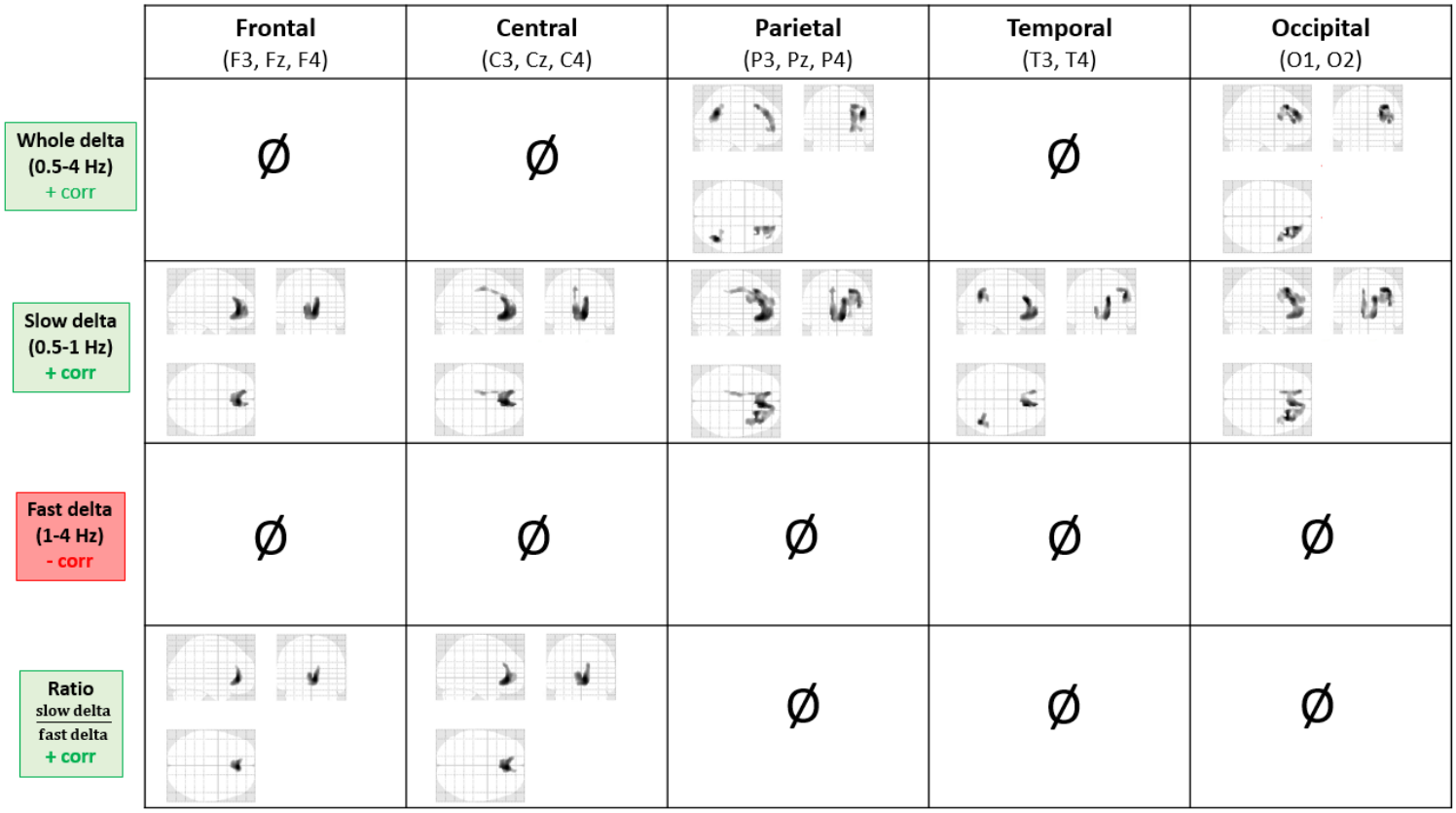
For each multiple regression analysis, minimal cluster size (k voxels) was determined using AlphaSim program, in order to achieve a corrected statistical significance of p < 0.05. The main analyses were performed on the entire cohort using EEG power calculated during NREM sleep on frontal channels (first rows). The other rows correspond to supplementary analyses on other EEG channels or during N3 and sensitivity analyses.



Supplementary Figure 1. Glassbrain projections of voxel-wise analyses between GM volume and NREM sleep delta power calculated on different scalp regions. *GM volume correlates of NREM sleep delta power were analyzed using frontal (F3, Fz, F4), central (C3, Cz, C4), parietal (P3, Pz, P4), temporal (T3, T4) and occipital (O1, O2) EEG channels to calculate delta power. All correlations were positive for whole delta, slow delta and ratio between slow and fast delta power (green) and negative for fast delta power (red). Results are presented at the $p < 0.005$ (uncorrected) level combined with a minimum cluster size determined by Monte-Carlo simulations using the AlphaSim program to achieve a corrected statistical significance of $p < 0.05$ after controlling for age, sex, education, AHI and ApoE4 status.*



Supplementary Figure 2. Glassbrain projections of voxel-wise analyses between neuroimaging and NREM sleep delta power in the subgroup of 91 participants with an AHI below 30. *GM volume (A), brain perfusion (B) and amyloid burden (C) correlates of NREM sleep delta power. All correlations were positive for whole delta, slow delta and ratio between slow and fast delta power (green) and negative for fast delta power (red). Results are presented at the p < 0.005 (uncorrected) level combined with a minimum cluster size determined by Monte-Carlo simulations using the AlphaSim program to achieve a corrected statistical significance of p < 0.05 after controlling for age, sex, education, AHI and ApoE4 status. Spectral power was calculated in N2 and N3 artefact-free epochs on frontal channels (F3, Fz and F4) separately and the values were averaged across the three channels.*



Supplementary Figure 3. Glassbrain projections of voxel-wise analyses between brain perfusion and NREM sleep delta power calculated on different scalp regions. *Brain perfusion correlates of NREM sleep delta power were analyzed using frontal (F3, Fz, F4), central (C3, Cz, C4), parietal (P3, Pz, P4), temporal (T3, T4) and occipital (O1, O2) EEG channels to calculate delta power. All correlations were positive for whole delta, slow delta and ratio between slow and fast delta power (green) and negative for fast delta power (red). Results are presented at the p < 0.005 (uncorrected) level combined with a minimum cluster size determined by Monte-Carlo simulations using the AlphaSim program to achieve a corrected statistical significance of p < 0.05 after controlling for age, sex, education, AHI and ApoE4 status.*

2.5 - Etude 3 : Sommeil et éveil des experts de la méditation

Le troisième volet de cette thèse se focalise sur les effets de la méditation sur le sommeil et l'EEG d'éveil. De nombreux travaux ont étudié l'activité cérébrale mesurée en EEG au cours de l'éveil d'experts méditants. Des modifications ont été rapportées au cours de la pratique méditative, avec notamment une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence alpha et/ou thêta par rapport à l'état de repos (pour revues, Cahn & Polich, 2006; Fell et al., 2010). D'autres études suggèrent également des modifications en dehors de la pratique méditative. Il a par exemple été rapporté une puissance spectrale plus importante dans la bande alpha chez des experts méditants au repos par rapport à des individus non méditants (Aftanas & Golosheikin, 2003; Aftanas & Golosheykin, 2005; Khare & Nigam, 2000). Certains auteurs suggèrent que la méditation pourrait également modifier l'activité cérébrale pendant le sommeil (Dentico et al., 2016; Ferrarelli et al., 2013). La méditation pourrait être bénéfique pour le sommeil en réduisant notamment le stress, l'anxiété et les ruminations (Rusch et al., 2019). Ce type d'intervention pourrait être particulièrement intéressant dans le contexte du vieillissement puisque la quantité et la qualité de sommeil diminuent avec l'âge (pour revue, Mander et al., 2017). Cependant, peu d'études ont investigué le sommeil d'experts méditants, et les résultats ne sont pas toujours concordants. Certains travaux rapportent une proportion de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal plus importante chez des experts méditants par rapport à des individus non méditants (Maruthai et al., 2016; Pattanashetty et al., 2010; Sulekha et al., 2006), alors que d'autres ne rapportent aucune différence concernant la proportion des différents stades de sommeil lors d'une nuit (Dentico et al., 2016; Ferrarelli et al., 2013) ou d'une sieste (Solomonova et al., 2020). D'autres paramètres tels que la latence d'endormissement et la durée d'éveil après endormissement sont réduits chez des experts méditants (Maruthai et al., 2016). Néanmoins, les travaux publiés dans la littérature se limitent souvent aux paramètres d'architecture de sommeil. Les données d'analyses spectrales au cours du sommeil sont

par exemple très rares dans cette population. Une puissance spectrale plus importante dans la bande gamma lors du sommeil lent a été observée chez des experts méditants (Ferrarelli et al., 2013) alors qu'une publication plus ancienne rapporte quant à elle une activité plus élevée dans les bandes thêta et alpha (Mason et al., 1997).

Dans notre étude, nous avons comparé les mesures subjectives et objectives de sommeil ainsi que l'activité EEG au repos (3 min, les yeux fermés) des experts méditants du protocole *Age-Well* à celles des seniors non méditants avant les 18 mois d'intervention. L'enregistrement de l'activité EEG au repos n'étant pas implémenté au tout début du protocole, nous disposons de ces données pour 21 experts méditants et 76 seniors contrôles. Concernant les enregistrements de sommeil, les experts méditants n'ont bénéficié que d'une seule nuit de polysomnographie alors qu'une nuit d'habituation a été rajoutée pour les seniors contrôles au cours du protocole. Afin d'éviter des biais liés à la présence d'une nuit d'habituation uniquement chez certains seniors contrôles, nous n'avons utilisé dans cette étude que les polysomnographies des participants n'ayant pas bénéficié d'une nuit d'habituation, soit 24 experts méditants et 47 seniors contrôles. Outre les paramètres d'architecture de sommeil, nous avons exploré la microstructure du sommeil (fuseaux de sommeil et ondes lentes) et réalisé des analyses spectrales et de complexité du signal EEG en sommeil lent (stades N2 et N3) et en sommeil paradoxal. Les mesures de complexité (complexité de Kolmogorov et permutation d'entropie dans les différentes bandes de fréquence) permettent de quantifier le caractère aléatoire du signal EEG et sont considérées comme un reflet du niveau de conscience (pour revue, Keshmiri, 2020). Les analyses spectrales et de complexité ont également été réalisées sur les enregistrements à l'éveil au repos. Les différentes analyses ont révélé que la qualité subjective de sommeil ne diffère pas entre les experts méditants et les seniors contrôles. En termes d'architecture du sommeil, la durée de sommeil et la proportion de stade N2 sont plus importantes chez les experts méditants comparés aux contrôles. En revanche, la proportion de stade N1 est plus faible chez les experts méditants que chez les seniors contrôles. L'analyse des différents paramètres concernant les fuseaux de sommeil et les ondes lentes n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes.

Concernant les analyses spectrales, nous constatons chez les experts méditants une puissance spectrale relative alpha plus importante en sommeil lent, une puissance spectrale relative thêta plus importante en sommeil paradoxal et une puissance spectrale relative delta inférieure à l'éveil au repos par rapport aux seniors contrôles. Enfin, nos analyses suggèrent une permutation d'entropie plus importante dans la bande thêta au cours du sommeil lent chez les experts méditants. Ces résultats pourraient notamment refléter un effet protecteur de la méditation sur la quantité de sommeil au cours vieillissement, un niveau de conscience plus important lors du sommeil lent et des modifications des processus de régulation émotionnelle ayant lieu au cours du sommeil paradoxal.

Cette étude est actuellement en préparation.

EEG brain rhythms during resting-state wakefulness and sleep in expert meditators

Pierre Champetier[1,2], Anaïs Hamel[1], Claire André[1], Valentin Ourry[1], Tristan Lacroix[1], Stéphane Rehel[1,2], Antoine Lutz[3], Françoise Bertran[1,4], Vincent de la Sayette[2,5], Denis Vivien[1,6], Gaël Chételat[1], Géraldine Rauchs[1], and the Medit-Ageing Research Group.

[1] Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", NeuroPresage team, Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, GIP Cyceron, 14000 Caen, France.

[2] Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, 14000 Caen, France.

[3] Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon 1 University, Lyon, France.

[4] Service d'Exploration et de traitement des troubles du sommeil, CHU Caen-Normandie, Caen, France.

[5] Service de Neurologie, CHU Caen-Normandie, Caen, France.

[6] Département de Recherche Clinique, CHU Caen-Normandie, Caen, France.

Corresponding author:

Dr Géraldine Rauchs, PhD

Inserm U1237, PhIND,

Team NeuroPresage,

GIP Cyceron,

Bd Henri Becquerel, BP 5229,

14074 Caen cedex 5,

France

+33 (0)2 31 47 01 34

geraldine.rauchs@inserm.fr

Declarations of interest: none.

Abstract

A growing number of studies investigate the effects of meditation on brain activity. EEG changes have been described during the practice of meditation (state) using power and complexity metrics. Some studies have also revealed long-lasting EEG changes during wakefulness outside of the meditation practice (trait) but the analyses were often limited to power metrics. Besides, sleep data in expert meditators are scarce, not always consistent and often limited to sleep architecture. We investigated whether long-term meditation practice has an impact (outside of a formal session) on brain activity during resting-state wakefulness and sleep (NREM and REM sleep) using a series of comprehensive EEG metrics.

Resting-state wakefulness EEG activity, polysomnography data and sleep questionnaires were collected in 27 expert meditators (mean age ± SD: 70.7 ± 5.0 years) and compared to a group of meditation naive controls (n = 76 for resting-state wakefulness, n = 47 for polysomnography, n = 135 for sleep questionnaires, mean age ± SD: 69.3 ± 3.8 years). Slow waves and sleep spindles (slow and fast) were automatically detected in NREM sleep artefact-free epochs. Power and complexity analyses were performed during wakefulness, NREM and REM sleep periods.

Subjective sleep quality was equivalent between groups. Sleep architecture was similar, except that expert meditators had a longer sleep duration ($p = 0.023$), a reduced %N1 ($p < 0.001$) and a higher %N2 ($p < 0.001$). The analysis of slow waves and sleep spindles did not reveal any significant difference between the two groups. Using a cluster-based permutation approach, EEG power analyses revealed that expert meditators mainly exhibited higher alpha power during NREM sleep ($p_{cluster\ corrected} = 0.036$), higher theta power during REM sleep ($p_{cluster\ corrected} = 0.033$), and lower delta power during resting-state wakefulness ($p_{cluster\ corrected} = 0.006$) compared to controls. A trend was also found when analysing theta permutation entropy (PE) during NREM sleep suggesting a higher EEG complexity in this specific frequency band during NREM sleep in expert meditators ($p_{corrected} = 0.066$).

Taken together, our results suggest lasting changes in EEG activity in expert meditators, measured outside of formal meditation practice, that manifest during both resting-state wakefulness and sleep.

Introduction

Meditation can be defined as diverse emotional and attentional regulatory training regimes [1] and has received increasing interest in research during the last decades. This type of mental training is often depicted as a promising non-pharmacological intervention to improve well-being, reduce stress and anxiety [2]. Meditation interventions could be particularly relevant in the context of ageing [3,4] and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) [3,5]. A substantial number of studies have investigated electroencephalographic (EEG) modifications during the practice of meditation compared to resting-state (for reviews, [6,7]). Some studies have reported higher gamma power in parietal regions, which could reflect a more conscious and alert state [8–10]. However, the most consistent findings concerned the alpha and/or theta frequency bands. Compared to resting-state, expert meditators exhibit higher power in these frequency bands during meditation practice [11–15]. As the attentional level can fluctuate during a meditation session, some studies have investigated the EEG activity related to self-report of internal mental states. Brandmeyer et al. [16] observed higher theta and alpha power during absorption in meditation compared to reported mind wandering episodes in expert meditators. When comparing mind wandering to breath focused periods in novice or meditation naive participants, similar results have been found regarding the alpha band [17,18] but a higher (instead of lower) theta activity was reported during mind wandering [17–19]. Moreover, EEG complexity (i.e., the degree of randomness in the EEG signal), a metric considered as an index of consciousness level [20], appears to be higher during breath focus states compared to mind wandering in novice practitioners [21]. Besides these effects observed during the formal meditation practice, another major issue is whether regular and long-standing meditation practice also induces lasting changes in EEG activity (i.e., occurring outside of formal meditation practice). These effects have been mainly investigated by comparing resting-state EEG activity

between expert meditators and meditation naive participants. Interestingly, some studies have reported EEG differences similar to those observed when comparing expert meditators at rest and during meditation (for review, [6]). Compared to meditation naive participants, expert meditators exhibit higher alpha power [22–24] and a higher ratio of gamma activity to slow oscillatory activity (4-13 Hz) [8] at rest, but complexity metrics have not been investigated so far.

It has also been proposed that meditation practice could be beneficial for sleep (for reviews, [25,26]). Sleep is essential for well-being, emotion regulation and successful ageing (for reviews, [27,28]) but is impaired by stress, anxiety and ruminations [29]. By improving emotion abilities, meditation could then improve sleep quality. This could be particularly relevant in the context of ageing as sleep quality and quantity decrease with age (for review, [30]) and predict cognitive decline [31]. Indeed, it is estimated that 40 to 70% of older adults have chronic sleep problems [32]. Polysomnography recordings reveal an increase in sleep latency and sleep fragmentation, while deep sleep (N3) and slow waves are reduced [30]. Interestingly, some neuroimaging studies have reported that expert meditators exhibit higher grey matter volume and brain perfusion in the anterior cingulate, frontal and prefrontal cortices [33–35], where sleep slow waves are generated [36]. Studies comparing sleep of expert meditators and meditation naive participants often limit their analyses to sleep architecture, and findings are not always consistent. While some studies have reported a higher proportion or duration of N3 and REM sleep in expert meditators [37–39], other found no differences in the proportion of sleep stages across the night [40,41] or during a nap [42]. Less nocturnal wakefulness estimated using wake after sleep onset and a reduced sleep latency has also been reported [39] but other authors have rather found higher nocturnal wakefulness, no difference in sleep latency and a decrease in total sleep time [40]. Regarding spectral analyses, one study have reported higher parieto-occipital gamma activity during NREM sleep in expert meditators [40]. Overall, studies are very heterogeneous and do not fully explore sleep features. The literature lacks data of subjective sleep assessments and analyses of spectral power, sleep oscillations (such as spindles and slow waves) and EEG complexity.

The aim of the present study was to investigate the effects of a long-term meditation practice on resting-state wakefulness activity and sleep (both NREM and REM sleep) in cognitively unimpaired older adults. We compared sleep quality of expert meditators and meditation naive controls using sleep questionnaires and ambulatory polysomnography allowing to assess sleep architecture and microstructure. Spectral and complexity analyses were also performed during resting-state wakefulness and sleep. We hypothesized that long-lasting meditation practice will induce changes in both resting-state wakefulness and sleep EEG activity. Notably, some of the sleep parameters affected by ageing (such as sleep duration and the proportion of deep sleep) would be preserved in expert meditators compared to controls, leading to fewer sleep complaints.

Material and methods

Participants

Twenty-seven cognitively unimpaired expert meditators ([65-84 years], mean ± SD: 70.7 ± 5.0 years, 10 women) and a group of 135 meditation naive controls cognitively unimpaired ([65–83 years], 69.3 ± 3.8 years, 83 women) were recruited. Meditation naive participants were recruited in Caen and its surroundings. Expert meditators were recruited in Europe and came to Caen to undergo the experiments. All participants were included in the Age-Well randomized clinical trial (RCT) of the Medit-Ageing European project sponsored by the French National Institute of Health and Medical Research ("Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale", Inserm). Only the baseline data of this RCT were analyzed. Detailed inclusion criteria are described in Poisnel et al. [43] and Lutz et al. [44]. In brief, all participants were cognitively unimpaired older individuals (aged ≥ 65 years), with no major neurological or psychiatric disorder, no chronic or acute unstable illness, and no current or recent medication that may interfere with cognitive functioning and sleep quality (including antidepressants, anxiolytics and benzodiazepines). None of the participants had a Mini-Mental State Examination (MMSE [45]) score < 26. Besides, expert meditators have practiced mindfulness

meditation and loving-kindness and compassion meditation for at least 10 000 hours in their lifetime. Their meditation practice had to be regular (i.e., at least 6 days a week for at least 45 minutes) and include at least 6 cumulative months spent in retreat. Participants meeting inclusion criteria performed a cognitive assessment, an EEG resting-state-wakefulness recording and a polysomnography. They also filled questionnaires to assess their depression symptoms (Geriatric Depression Scale (GDS) [46]), anxiety trait (State-Trait Anxiety Inventory B (STAI-B) [47]), subjective sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [48]), insomnia symptoms (Insomnia Severity Index (ISI) [49]), and daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale (ESS) [50]).

All participants gave their written informed consent prior to the examinations, and the Age-Well RCT was approved by the ethics committee (CPP Nord-Ouest III; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819).

Waking and sleep recordings

Recording of resting-state wakefulness EEG activity and polysomnography (PSG) were performed using a portable recording device (Siesta®, Compumedics, Australia). Each participant came to the laboratory in the afternoon. Twenty EEG electrodes were placed over the scalp (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, O1, O2, vertex ground and a bi-mastoid reference) according to the international 10–20 system, with impedances kept below 5 kΩ. Respiratory movements, airflow, and oxygen saturation were recorded respectively with thoracic and abdominal belts, nasal and oral thermistors, and a finger pulse oximeter. Due to technical issues, PSG data were not exploitable for 3 expert meditators.

A 3-min resting-state EEG recording was performed after the placement of PSG electrodes. Participants were instructed to keep their eyes closed, relax and avoid movement without falling asleep during the recording. As this task was implemented in the course of the Age-Well RCT, data are only available for 21 expert meditators and 76 meditation naive controls.

Expert meditators slept at the hotel and controls at home. All came back to the laboratory the next day to remove the PSG device. Due to organizational constraints, all experts had only one night of PSG recording. Forty-seven meditation naive controls had also only one night of PSG recording, and 88 had a habituation night before the PSG recording. To avoid bias and match the sleep recording conditions between the two groups, we only analyzed the data of the 47 meditation naive participants (those who did not have a habituation night).

The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 256 Hz. High-pass and low-pass filters were applied, respectively at 0.3 Hz and 50 Hz.

Waking and sleep analyses

Sleep architecture

Sleep recordings were visually scored in 30-second epochs following the recommended standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine [51]. Standard parameters of sleep architecture were obtained such as sleep latency, total sleep time (TST, in minutes), wake after sleep onset, sleep efficiency (100 x time asleep/time awake), the proportion of each sleep stage (N1, N2, N3 and REM sleep, expressed as % of TST) and the apnea-hypopnea index (AHI, number of respiratory events/hour of sleep).

EEG preprocessing

EEG preprocessing, sleep oscillation detection and power analyses were carried out using Matlab and the free and open-source toolbox Sleeptrip (https://github.com/Frederik-D-Weber/sleeptrip; RRID: SCR_017318) based on FieldTrip functions (http://fieldtriptoolbox.org; RRID: SCR_004849) [52]. In line with some recent recommendations for sleep research in older adults [53], we considered N2 and N3 sleep stages as a continuum. NREM sleep (i.e., N2 and N3), REM sleep and resting-state

wakefulness analyses were performed separately. For REM sleep epochs and resting-state wakefulness recording, an independent component analysis (ICA) was performed for all subjects to remove the ocular artefacts (and ECG artefacts for some subjects) on EEG signals. The EEG data of all subjects were visually checked after the ICA. REM sleep data were not analyzed for one meditation naive control because of important EOG artefact despite the ICA procedure. The resting-state wakefulness data of another meditation naive participant were excluded because of an artefact clearly identifiable on the spectrogram (high peak at 4 Hz). For NREM sleep epochs, an ICA was performed for one expert meditator and two meditation naive older adults to remove the ECG artefacts on EEG signals, and the EEG data of these two subjects were also visually checked after the procedure. Data were then epoched into 5-s bins. All recordings were visually inspected and the 5-s epochs containing manually identified EEG artefacts or arousals were rejected. Channels with artefacts affecting a majority of the recording were removed.

Spindle and slow wave detection

Slow and fast spindles, as well as slow waves were automatically detected in artefact-free NREM sleep epochs using validated algorithms used in previous publications [54–56] and based on the study by Mölle et al. [57].

As spindle frequency can differ between participants [58–60], we used a subject-specific frequency band. NREM sleep power spectra were calculated for all the electrodes of each subject. The individual peak frequency in slow spindle range was visually identified on frontal channels (mean ± SD: 10.3 ± 0.7 Hz) and taken as the slow spindle center frequency. The same procedure was applied for fast spindle using centro-parietal channels (13.6 ± 0.5 Hz). Spindle peaks were clearly identifiable, except for one expert meditator who did not exhibit a clear fast spindle peak and nine participants (five expert mediators and four controls) who did not have a clear slow spindle peak. These participants were removed from the corresponding analyses. To detect slow spindles, the EEG signal

was filtered with a band-pass width of 2 Hz centered on the slow spindle center frequency (two-pass FIR filter). The root mean square (RMS) signal was calculated using 0.2-s windows for the entire recording and smoothed by a moving average (0.2-s window). A slow spindle was detected if the smoothed RMS signal exceeded an individual amplitude threshold (1.5 times the standard deviation of the filtered signal) for 0.5–2 s. The same procedure was applied for fast spindles using the individual fast spindle frequency. Spindles with amplitude higher than 120 µV were excluded. A visual inspection was performed in a subgroup of participants to check the validity of slow and fast spindle detection. Spindle mean peak-to-trough amplitude, duration, average oscillatory frequency, and density (number of spindles per artefact-free N2 and N3 sleep minute) were calculated for each participant and channel. As slow spindles mainly occur in the frontal region and fast spindles in the centro-parietal region [59,61,62], we focused our analyses on the channels covering these areas. Slow spindle measures were calculated separately on the frontal channels (F3, Fz and F4) and the corresponding measures (density, amplitude, duration, frequency and slow spindle trains) were then averaged. The same procedure was applied for fast spindles on centro-parietal channels (C3, Cz, C4, P3, Pz and P4).

Slow wave detection was performed after applying high-pass and low-pass filters at a cut off frequency of 0.5 Hz and 3.5 Hz (- 3 dB cutoff, two-pass 4^{th} order IIR Butterworth). All the consecutive positive-to-negative zero crossings were identified and marked as putative slow wave if their durations corresponded to a frequency between 0.5 and 1.11 Hz. Putative slow wave with a negative down-peak > -15 µV, a positive up-peak < 10 µV or an amplitude > 600 µV were discarded. Only slow waves with a down-peak potential < 1.25 of the mean down-peak potential and an amplitude > 1.25 of the mean amplitude of all other putative slow waves within this channel were kept waves. Regarding the frontal distribution of slow waves [63], we focused our analyses on the channels covering this area (F3, Fz and F4). Slow waves were separately detected on these frontal channels and the corresponding measures (density, amplitude, duration and frequency) were then averaged.

Power analyses

EEG spectral power was computed in artefact-free NREM sleep, REM sleep and resting-state wakefulness epochs. Power spectral analyses were performed on continuous 4-s segments (50% overlap) and were tapered using a Hanning window. A fast Fourier Transform was applied. The power spectra were averaged across all segments (Welch's method) and normalized by the effective noise bandwidth. We calculated mean power in delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), sigma (12-15 Hz), beta (15-25 Hz) and gamma (25-40 Hz) frequency bands during NREM and REM sleep and in delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-25 Hz) and gamma (25-40 Hz) in resting-state wakefulness, and normalized it by total power.

EEG complexity

EEG complexity analyses were carried out using Python, the free and open-source toolbox MNE [64] and NICE tools (https://github.com/nice-tools/nice). Kolmogorov and permutation entropy (PE) were computed in artefact-free NREM sleep, REM sleep and resting-state wakefulness epochs. Kolmogorov (or algorithmic) complexity estimates the overall complexity of a sequence based on its compressibility. PE computes Shannon's entropy of a signal transformed into a sequence of discrete symbols [65]. To do so, sub-vectors of the signal are considered. Sub-vectors are composed of *n* elements separated by *tau* samples. Each sub-vector is associated with a unique symbol, based solely on the ordering of its *n* signal amplitudes. Thus, there are *n*! possible vectors, representing *n*! distinct categories of signal variations. The probability of each symbol is estimated and PE is computed by applying Shannon's formula to the probability distribution of the symbols. As the parameter *tau* is the number of samples between each element of the sub-vectors, it defines a frequency-specific window of sensitivity for the value of PE computed. To compute PE, we chose parameters used in previous publications [66–68] (*n* = 3 and *tau* = [16, 8, 4 or 2 time samples]) that have been shown to be sensitive to frequency ranges overlapping respectively delta, theta, alpha-sigma and beta-gamma

bands. Kolmogorov and PE in each frequency band were calculated for all 5s-epoch of each channels and were then averaged to have a unique value for each measure in each condition (NREM sleep, REM sleep and resting-state wakefulness).

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using R (version 4.1.0; R Project for Statistical Computing; http://www.r-project.org), except for cluster-based permutation approach testing which was performed using FieldTrip in Matlab R2018b. The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$ and was two-tailed. Group comparisons for demographic variables were assessed using a Chi^2 test for categorical variables and a t-test or a non-parametric Wilcoxon signed-rank test for continuous variables depending of their normal distribution evaluated with Shapiro-Wilk test. Between group differences for sleep questionnaires, sleep architecture, sleep microstructure and complexity were tested using two-way type-II ANOVAs to account for age and sex. Between-group differences in spectral power were assessed using a cluster-based permutation approach derived from Maris & Oostenveld [69]. For each analysis (i.e., for each frequency band in each state), the t and p-values were calculated for each electrode. Candidate clusters were defined as neighbouring electrodes with p-value below 0.025 (cluster alpha) and their cluster statistics was defined as the sum of the t-values of all the corresponding electrodes. Data were then shuffled between groups to create 5000 permutated datasets. For each permuted dataset, the candidate cluster with the maximal absolute cluster statistics was identified, forming a null distribution. The cluster statistics of candidate clusters from the real dataset was compared to the null distribution. A Monte Carlo p-value was derived from this comparison. Power and complexity between-group comparisons were Bonferroni-corrected to account for comparisons in the three states (wakefulness, NREM and REM sleep). We also performed comparisons between vigilance states for the different complexity metrics using Tukey tests.

Results

Participants' characteristics

Participants' characteristics are summarized in Table 1. Expert meditators had an extensive practice of formal meditation during their life (median = 28 675 h). Expert meditators and controls did not differ in age, MMSE score, depressive symptoms and trait anxiety (all p-values > 0.05). However, sex ratio was statistically different between the two groups (p = 0.03) with a higher proportion of men in the expert meditator group and more women in the control group. Expert meditators had also a higher education level (p = 0.005).

Sleep questionnaires, sleep architecture and microstructure

Subjective and objective sleep characteristics are summarized in Table 2. Sleep questionnaires revealed no significant difference in subjective rating of sleep quality (PSQI), insomnia symptoms (ISI) and daytime sleepiness (ESS) between expert meditators and controls (all p-values > 0.05). However, some parameters of sleep architecture differed. Compared to meditation naive controls, expert meditators had a higher total sleep time (p = 0.023), a lower proportion of N1 (p < 0.001) and a higher proportion of N2 (p < 0.001). However, sleep latency, wake after sleep onset, sleep efficiency, the AHI and the proportion of N3 and REM sleep did not differ between groups (all p-values > 0.05). Expert meditators and naive controls also did not differ for the density and characteristics (amplitude, duration and frequency) of slow waves, slow and fast spindles (all p-values > 0.05).

Spectral power in sleep and resting-state wakefulness

For each EEG electrode, we compared EEG power between expert meditators and controls during resting-state wakefulness, NREM sleep and REM sleep. As one meditation naive control did not exhibit any epoch of REM sleep, this participant was removed from the analyses concerning this

sleep stage. A cluster-based permutation approach revealed that expert meditators had a lower delta power in a large cluster covering the majority of the scalp ($p_{cluster\ corrected}$ = 0.006) during resting-state wakefulness (Figure 1A). During sleep, expert meditators exhibited higher alpha power during NREM sleep ($p_{cluster\ corrected}$ = 0.036) and higher theta power during REM sleep ($p_{cluster\ corrected}$ = 0.033) in fronto-central clusters (Figure 1B).

Complexity in sleep and resting-state wakefulness

We also analyzed EEG complexity using two complementary algorithms that enabled us to assess complexity with a global approach (using Kolmogorov complexity) and in different canonical frequency band (using PE). As expected, all EEG complexity metrics were lower in NREM sleep compared to REM sleep and wakefulness (all p-values < 0.005), and were lower in REM sleep compared to wakefulness (all p-values < 0.005). After Bonferroni correction for between-group comparisons in each state, only a trend was found in PE in theta band during NREM sleep ($p_{corrected}$ = 0.066, Figure 2 and Table 3), suggesting a potential higher complexity (i.e., a more unpredictable distribution) in this specific frequency band in expert meditators compared to controls.

Discussion

We investigated the trait differences between expert meditators and controls during both wakefulness (resting-state) and sleep (NREM and REM sleep) using a series of comprehensive metrics (sleep questionnaires, architecture, microstructure, EEG power and complexity). While the two groups were similar in terms of subjective sleep assessments, objective measures revealed some differences in sleep architecture (higher total sleep time and %N2, lower %N1 in expert meditators) and spectral power (higher alpha power in NREM sleep and higher theta power in REM sleep). A

trend for theta PE was also found in NREM sleep. Regarding resting-state wakefulness, delta power was significantly lower in expert meditators compared to controls.

Effect of long-term meditation practice on resting-state wakefulness

An increase in alpha activity is the most consistent finding reported when comparing EEG activity at rest and during meditation practice [6,7], potentially reflecting a higher state of internal attention [14]. Previous studies during resting-state wakefulness have also reported a higher alpha power in expert meditators compared to meditation naive controls [22–24], suggesting that regular long-standing meditation may induce enduring changes in EEG activity that persist even outside formal meditation sessions. However, the duration of EEG recordings analyzed in these studies was often very short (24 s in [23,24] and 2 min in [22]) and the participants included were 30 years younger than in our cohort. We investigated between-group differences in alpha power by analyzing 3-min EEG recordings during resting-state wakefulness of seniors older than 65 years. T-values were positive in all channels (reflecting higher values in expert meditators) but these differences were not significant. Interestingly, EEG alpha rhythm at rest appears to be inversely related to delta activity in healthy seniors [70]. Despite no significant between-group differences in the alpha band, we report a lower widespread delta power during resting-state wakefulness in expert meditators compared to meditation naive controls. Growing evidence has revealed the existence of sleep-like slow waves during wakefulness which overlap with the delta and theta frequency bands in rodents [71] and humans [72–75]. Their occurrence increases after sleep deprivation and is temporally associated with errors in several types of task [71–74]. Moreover, sleep-like slow waves predict lapses of attention [75]. During a task, their occurrence correlates with mind-wandering (task unrelated-thoughts) [76] and mind blanking (pause in the flow of thoughts described as a feeling of empty mind) [77]. The awareness and the redirection of the flow of thoughts are central to the practice of mindfulness meditation. Common exercises involve maintaining attention on a chosen object by constantly

monitoring the quality of attention, recognizing when the flow of thoughts wanders and refocusing the attention to the chosen object [1]. As the level of expertise increases, the degree of effort required to maintain this sustained attention during meditation practice decreases. The ability to be mindful of the flow of thoughts outside of formal meditation practice also develops, which could then reduce EEG activity in the frequencies of sleep-like slow waves, including the delta band. Interestingly, delta power at rest increases along the AD continuum [70,78]. In MCI (mild cognitive impairment) and AD patients, cortical sources of resting delta rhythm are negatively related to immediate memory performance requiring focused attention [79] and with frontal white matter volume [80]. Higher delta power at rest is also associated with greater amyloid burden in amyloid positive individuals [81]. Our results suggest that effects of longstanding meditation practice on resting-state EEG could be more prominent in the delta band in expert meditators older than 65 years. Lower delta activity during resting-state wakefulness in this population might then reflect a protective effect of long-term meditation practice against AD pathophysiological processes.

Besides, growing evidence suggest that EEG complexity at rest decreases along the AD continuum (for review, [82]) and low EEG complexity at rest has been associated with greater amyloid burden in amyloid positive individuals [81]. Some studies have also investigated the EEG complexity during meditation. Lu et al. [21] used a paradigm in which novice meditators practiced a breath-focused meditation and were repeatedly interrupted to assess their mental state. Compared to breath-focused state, EEG complexity (assessed using different metrics than used in the present study (e.g., Higuchi's fractal dimension, Lempel-Ziv complexity and sample entropy)) was lower during mind-wandering periods, reflecting an increase in signal predictability. Other studies found an increase in EEG complexity during meditation compared to resting-state [84,85], but opposite results have also been reported [86]. These discrepant results might be explained by the large diversity of complexity metrics used. Of note, the comparison of EEG complexity at rest between expert meditators and meditation naive individuals has never been investigated. Here, we report no significant differences between groups in EEG complexity assessed by Kolmogorov complexity and PE during resting-state

wakefulness. This suggests that the effects of long-term meditation practice on resting-state EEG are most prominent when using spectral power data.

Effect of long-term meditation practice on sleep

Contrary to our hypotheses, we did not observe any difference in subjective sleep quality between expert meditators and controls. However, the analysis of polysomnography data revealed a longer sleep duration and a reduced proportion of N1, the lighter sleep stage. Importantly, ageing is accompanied by a reduction of sleep duration and an increase in N1 sleep [87]. Besides, shorter sleep duration has been associated with greater amyloid burden [88,89] and cortical thinning [90,91]. These results suggest a positive effect of longstanding meditation practice to reduce some age-related sleep changes. Other studies have reported no difference in sleep duration [37–39,41], or even lower objectively measured sleep duration in expert meditators [40,92]. However, the participants included in these studies were 15 to 30 years younger than in our cohort. The potential protective effect of meditation on sleep duration may thus be present only at older ages, when the age-related decrease in sleep duration is more pronounced.

Besides, some studies have reported a higher proportion of N3 and REM sleep in Vipassana practitioners [37–39] but these differences were not replicated in mindfulness and loving-kindness and compassion meditators [40,41]. The lack of between-group differences regarding the proportion of these sleep stages also reported in the present study suggests that the effect of meditation on sleep may depend on the type of meditation practiced. As N3 is defined by the presence of slow waves on the EEG signal, analyzing the density and characteristics of slow waves during NREM sleep may be a more sensitive way to assess NREM sleep depth. To the best of our knowledge, we are the first to have applied this approach in expert meditators. We showed that the density and characteristics (amplitude, duration and frequency) of slow waves were similar in expert meditators

and meditation naive controls. In line with these results, spectral analyses also revealed no significant differences in delta power during NREM sleep. Combined with architectural analyses, these more fine-grained analyses suggest that longstanding meditation practice has no effect on the age-related decrease in N3 and on slow wave characteristics.

Nonetheless, we found a higher relative alpha (8-12 Hz) power during NREM sleep in expert meditators compared to controls. Interestingly, one study reported higher relative power between 6 and 10 Hz during NREM sleep in practitioners of transcendental meditation who reported higher states of consciousness during sleep [93]. Although our study did not include questionnaires about mental state to evaluate consciousness during sleep, we analyzed EEG complexity, which is considered to reflect the level of consciousness (for review, [20]). Indeed, higher neural complexity has been associated with richer phenomenological contents [94,95] while lower neural complexity has been reported in vegetative and minimally conscious state [67], anesthesia [96,97], epileptic seizure [98,99] and sleep [99–102]. For the first time, we performed EEG complexity analyses on sleep data collected in expert meditators. EEG complexity was lower in NREM sleep compared to REM sleep and also lower during REM sleep compared to wakefulness, whatever the metrics used in both expert meditators and controls. Regarding between-group comparisons, a higher EEG complexity in expert meditators during NREM sleep compared to controls could support the hypothesis of a higher level of consciousness in expert meditators during this state. While no between-group differences were found in Kolmogorov complexity and PE during REM sleep, we found a trend in favor of higher PE in theta band in expert meditators during NREM sleep. Interestingly, alpha power and PE in the theta band are indicative of the state of consciousness in vegetative and minimally conscious state [67]. This suggests that the specificity of power and complexity differences found in NREM sleep (if between-group difference in theta PE is confirmed by future studies) may indicate a higher level of consciousness in expert meditators during this state.

We also investigated sleep spindles which are known to play a key role in memory consolidation [103,104] and sleep maintenance [105,106]. These sleep oscillations are altered in older adults [107–109] and in patients with AD [110–112]. No differences in the density and characteristics of slow and fast spindles were found between expert meditators and naive controls. To our knowledge, only the study by Solomonova et al. [42] has investigated the effect of meditation practice on spindle density. They reported a lower density of slow spindles on occipital channels and no differences for fast spindles. However, many aspects of the experimental design and spindle detection differ from the methodology we used (nap paradigm, younger participants with lower meditation expertise, spindle detection only during N2 with fixed frequency bands…) potentially explaining the diverging results.

Finally, spectral analyses during REM sleep revealed a higher fronto-central theta power in expert meditators. Studies in animals suggest a role of hippocampal theta activity during REM sleep in strengthening of emotional memories (for review, [113]). However, the literature on theta activity and its roles during REM sleep in humans is scarcer. Intracranial recordings in epilepsy patients have revealed that theta rhythm during REM sleep is also present in humans in the hippocampus [114] and in several cortical regions, notably the dorsolateral prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex [115]. Some studies have reported a positive association between theta activity over frontal and central EEG channels during REM sleep and emotional memory consolidation in adults [116] and in children [117], i.e. in the same region as our significant cluster. Regulation of emotional content is a major part of meditation practice. A strong expertise in meditation may have improved emotion regulation abilities, strengthening emotional processes occurring during REM sleep and leading to an increase in theta activity. This hypothesis would require further investigation and experimental procedures with emotional material presented before and after the polysomnography night.

Strengths and limitations

To investigate the effects of longstanding meditation training (> 10 000 h of training during lifetime) outside of formal practice, we analyzed EEG data collected during not only resting-state wakefulness but also during NREM and REM sleep. Another strength of this study is that we compared expert meditators to meditation naive participants on a wide range of highly complementary measures (questionnaires, sleep architecture, sleep oscillations detection, spectral power and complexity analyses).

However, this study has a few limitations. The sample size of the expert meditator group was moderate, but this number is still large considering their high level of expertise. The sex ratio differed between expert meditators and meditation naive controls. A longer EEG recording at rest would have also enable to investigate sleep-like slow waves during wakefulness to complement spectral analyses.

Conclusion

Overall, this study revealed reduced delta activity during resting-state wakefulness in expert meditators compared to meditation naive controls. Between-group differences were also observed during sleep. While no differences on subjective sleep assessments were found, objective measurements revealed a longer sleep duration and a lower proportion of light sleep (N1), which could indicate a reduction of age-related effects on these sleep parameters in expert meditators. Finally, greater spectral power in both NREM (alpha band) and REM sleep (theta band) were found in expert meditators compared to meditation naive controls. These spectral differences might reflect a higher level of awareness during sleep and modulations of emotional regulation processes in expert meditators, but further studies are warranted to confirm these hypotheses.

Acknowledgements

We are grateful to Dr Alison Mary, Sébastien Polvent and Franck Doidy for their help with data acquisition and analysis. We acknowledge all the participants and the members of the Medit-Ageing Research Group.

Age-Well is a randomized controlled trial, funded by the European Union's Horizon 2020 program (grant agreement n° 667696), Inserm, Region Normandie, Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur and by the Association France Alzheimer (grant n° 1714). Complementary funding was obtained from the Fondation LECMA-Vaincre Alzheimer (grant n° 13732) and the Fondation Thérèse et René Planiol.

Funding sources were not involved in the study design, data acquisition, analysis, interpretation or manuscript writing.

PC was funded by a PhD grant (Contrat Doctoral Spécifique Normalien).

References

1. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, Davidson RJ. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*. 2008;12(4):163-169. doi:10.1016/j.tics.2008.01.005
2. Sharma M, Rush SE. Mindfulness-Based Stress Reduction as a Stress Management Intervention for Healthy Individuals: A Systematic Review. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2014;19(4):271-286. doi:10.1177/2156587214543143
3. Marciniak R, Sheardova K, Čermáková P, Hudeček D, Šumec R, Hort J. Effect of Meditation on Cognitive Functions in Context of Aging and Neurodegenerative Diseases. *Front Behav Neurosci*. 2014;8. doi:10.3389/fnbeh.2014.00017
4. Chételat G, Lutz A, Arenaza-Urquijo E, Collette F, Klimecki O, Marchant N. Why could meditation practice help promote mental health and well-being in aging? *Alzheimer's Research & Therapy*. 2018;10(1):57. doi:10.1186/s13195-018-0388-5
5. Lutz A, Chételat G, Collette F, Klimecki OM, Marchant NL, Gonneaud J. The protective effect of mindfulness and compassion meditation practices on ageing: Hypotheses, models and experimental implementation. *Ageing Research Reviews*. 2021;72:101495. doi:10.1016/j.arr.2021.101495
6. Cahn BR, Polich J. Meditation States and Traits: EEG, ERP, and Neuroimaging Studies. 2006:32. doi:https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.2.180
7. Fell J, Axmacher N, Haupt S. From alpha to gamma: Electrophysiological correlates of meditation-related states of consciousness. *Medical Hypotheses*. 2010;75(2):218-224. doi:10.1016/j.mehy.2010.02.025
8. Lutz A, Greischar LL, Rawlings NB, Ricard M, Davidson RJ. Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(46):16369-16373. doi:10.1073/pnas.0407401101
9. Cahn BR, Delorme A, Polich J. Occipital gamma activation during Vipassana meditation. *Cognitive Processing*. 2010;11(1):39-56. doi:10.1007/s10339-009-0352-1

10. Berkovich-Ohana A, Glicksohn J, Goldstein A. Mindfulness-induced changes in gamma band activity – Implications for the default mode network, self-reference and attention. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(4):700-710. doi:10.1016/j.clinph.2011.07.048

11. Arambula P, Peper E, Kawakami M, Gibney KH. The Physiological Correlates of Kundalini Yoga Meditation: A Study of a Yoga Master. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2001;26(2):147-153. doi:10.1023/A:1011343307783

12. Baijal S, Srinivasan N. Theta activity and meditative states: spectral changes during concentrative meditation. *Cognitive Processing*. 2010;11(1):31-38. doi:10.1007/s10339-009-0272-0

13. Aftanas L, Golocheikine S. Non-linear dynamic complexity of the human EEG during meditation. *Neuroscience Letters*. 2002;330(2):143-146. doi:10.1016/S0304-3940(02)00745-0

14. Takahashi T, Murata T, Hamada T, et al. Changes in EEG and autonomic nervous activity during meditation and their association with personality traits. *International Journal of Psychophysiology*. 2005;55(2):199-207. doi:10.1016/j.ijpsycho.2004.07.004

15. Lagopoulos J, Xu J, Rasmussen I, et al. Increased Theta and Alpha EEG Activity During Nondirective Meditation. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009;15(11):1187-1192. doi:10.1089/acm.2009.0113

16. Brandmeyer T, Delorme A. Reduced mind wandering in experienced meditators and associated EEG correlates. *Experimental Brain Research*. 2018;236(9):2519-2528. doi:10.1007/s00221-016-4811-5

17. Braboszcz C, Delorme A. Lost in thoughts: Neural markers of low alertness during mind wandering. *NeuroImage*. 2011;54(4):3040-3047. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.008

18. Rodriguez-Larios J, Alaerts K. EEG alpha–theta dynamics during mind wandering in the context of breath focus meditation: An experience sampling approach with novice meditation practitioners. *European Journal of Neuroscience*. 2021;53(6):1855-1868. doi:10.1111/ejn.15073

19. van Son D, De Blasio FM, Fogarty JS, Angelidis A, Barry RJ, Putman P. Frontal EEG theta/beta ratio during mind wandering episodes. *Biological Psychology*. 2019;140:19-27. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.11.003

20. Sarasso S, Casali AG, Casarotto S, Rosanova M, Sinigaglia C, Massimini M. Consciousness and complexity: a consilience of evidence. *Neuroscience of Consciousness*. 2021:niab023. doi:10.1093/nc/niab023

21. Lu Y, Rodriguez-Larios J. Nonlinear EEG signatures of mind wandering during breath focus meditation. *Current Research in Neurobiology*. 2022;3:100056. doi:10.1016/j.crneur.2022.100056

22. Khare K, Nigam S. A study of electroencephalogram in meditators. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000;44(2):173-178.

23. Aftanas L, Golosheikin S. Changes in Cortical Activity in Altered States of Consciousness: The Study of Meditation by High-Resolution EEG. *Human Physiology*. 2003;29(2):143-151. doi:10.1023/A:1022986308931

24. Aftanas L, Golosheykin S. Impact of regular meditation practice on EEG activity at rest and during evoked negative emotions. *International Journal of Neuroscience*. 2005;115(6):893-909. doi:10.1080/00207450590897969

25. Vandekerckhove M, Cluydts R. The emotional brain and sleep: An intimate relationship. *Sleep Medicine Reviews*. 2010;14(4):219-226. doi:10.1016/j.smrv.2010.01.002

26. Rusch HL, Rosario M, Levison LM, et al. The effect of mindfulness meditation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann NY Acad Sci*. 2019;1445(1):5-16. doi:10.1111/nyas.13996

27. Wennberg A, Wu M, Rosenberg P, Spira A. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol*. 2017;37(04):395-406. doi:10.1055/s-0037-1604351

28. Vandekerckhove M, Wang Y lin. Emotion, emotion regulation and sleep: An intimate relationship. *AIMS Neuroscience*. 2018;1(1):1-22. doi:10.3934/Neuroscience.2018.1.1

29. Clancy F, Prestwich A, Caperon L, Tsipa A, O'Connor DB. The association between worry and rumination with sleep in non-clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Review*. 2020;14(4):427-448. doi:10.1080/17437199.2019.1700819

30. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron*. 2017;94(1):19-36. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.004

31. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*. 2013;36(7):1027-1032. doi:10.5665/sleep.2802

32. Miner B, Kryger MH. Sleep in the Aging Population. *Sleep Medicine Clinics*. 2020;15(2):311-318. doi:10.1016/j.jsmc.2020.02.016

33. Lazar SW, Kerr CE, Wasserman RH, et al. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*. 2005;16(17):1893-1897. doi:10.1097/01.wnr.0000186598.66243.19

34. Grant JA, Courtemanche J, Duerden EG, Duncan GH, Rainville P. Cortical thickness and pain sensitivity in zen meditators. *Emotion*. 2010;10(1):43-53. doi:10.1037/a0018334

35. Chételat G, Mézenge F, Tomadesso C, et al. Reduced age-associated brain changes in expert meditators: a multimodal neuroimaging pilot study. *Sci Rep*. 2017;7. doi:10.1038/s41598-017-07764-x

36. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G. Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(5):1608-1613. doi:10.1073/pnas.0807933106

37. Sulekha S, Thennarasu K, Vedamurthachar A, Raju TR, Kutty BM. Evaluation of sleep architecture in practitioners of Sudarshan Kriya yoga and Vipassana meditation. *Sleep Biol Rhythms*. 2006;4(3):207-214. doi:10.1111/j.1479-8425.2006.00233.x

38. Pattanashetty R, Sathiamma S, Talakkad S, Nityananda P, Trichur R, Kutty BM. Practitioners of vipassana meditation exhibit enhanced slow wave sleep and REM sleep states across

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

different age groups. *Sleep and Biological Rhythms*. 2010;8(1):34-41. doi:10.1111/j.1479-8425.2009.00416.x

39. Maruthai N, Nagendra RP, Sasidharan A, et al. Senior Vipassana Meditation practitioners exhibit distinct REM sleep organization from that of novice meditators and healthy controls. *International Review of Psychiatry*. 2016;28(3):279-287. doi:10.3109/09540261.2016.1159949

40. Ferrarelli F, Smith R, Dentico D, et al. Experienced Mindfulness Meditators Exhibit Higher Parietal-Occipital EEG Gamma Activity during NREM Sleep. *PLoS One*. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0073417

41. Dentico D, Ferrarelli F, Riedner BA, et al. Short Meditation Trainings Enhance Non-REM Sleep Low-Frequency Oscillations. *PLoS One*. 2016;11(2). doi:10.1371/journal.pone.0148961

42. Solomonova E, Dubé S, Blanchette-Carrière C, et al. Different Patterns of Sleep-Dependent Procedural Memory Consolidation in Vipassana Meditation Practitioners and Non-meditating Controls. *Front Psychol*. 2020;10:3014. doi:10.3389/fpsyg.2019.03014

43. Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, et al. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018;4:714-723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011

44. Lutz A, Klimecki OM, Collette F, et al. The Age-Well observational study on expert meditators in the Medit-Ageing European project. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018;4:756-764. doi:10.1016/j.trci.2018.11.002

45. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6

46. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*. 1986;5:165-173. doi:10.1300/J018v05n01_09

47. Spielberger CD, Gonzalez-Reigosa F, Martinez-Urrutia A, Natalicio LF, Natalicio DS. The state-trait anxiety inventory. *Revista Interamericana de Psicologia/Interamerican Journal of Psychology*. 1971;5(3 & 4).

48. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4

49. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*. 2001;2(4):297-307. doi:10.1016/S1389-9457(00)00065-4

50. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540

51. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(05):665-666. doi:10.5664/jcsm.6576

52. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2011;2011:1-9. doi:10.1155/2011/156869

53. Muehlroth BE, Werkle-Bergner M. Understanding the interplay of sleep and aging: Methodological challenges. *Psychophysiology*. 2020;57(3). doi:10.1111/psyp.13523

54. Klinzing JG, Mölle M, Weber F, et al. Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *NeuroImage*. 2016;134:607-616. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.04.031

55. Pereira SIR, Beijamini F, Weber FD, Vincenzi RA, da Silva FAC, Louzada FM. Tactile stimulation during sleep alters slow oscillation and spindle densities but not motor skill. *Physiology & Behavior*. 2017;169:59-68. doi:10.1016/j.physbeh.2016.11.024

56. Rudzik F, Thiesse L, Pieren R, et al. Sleep spindle characteristics and arousability from nighttime transportation noise exposure in healthy young and older individuals. *Sleep*. 2018;41(7). doi:10.1093/sleep/zsy077

57. Mölle M, Bergmann TO, Marshall L, Born J. Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*. 2011;34(10):1411-1421. doi:10.5665/SLEEP.1290

58. Werth E, Achermann P, Dijk DJ, Borbely AA. Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1997;103(5):535-542. doi:https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00070-9

59. Cox R, Schapiro AC, Manoach DS, Stickgold R. Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:433. doi:10.3389/fnhum.2017.00433

60. Buckelmüller J, Landolt HP, Stassen HH, Achermann P. Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*. 2006;138(1):351-356. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.11.005

61. Dehghani N, Cash SS, Halgren E. Topographical frequency dynamics within EEG and MEG sleep spindles. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(2):229-235. doi:10.1016/j.clinph.2010.06.018

62. Zeitlhofer J, Gruber G, Anderer P, Asenbaum S, Schimicek P, Saletu B. Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *Journal of Sleep Research*. 1997;6(3):149-155. doi:10.1046/j.1365-2869.1997.00046.x

63. Finelli LA, Borbély AA, Achermann P. Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*. 2001;13(12):2282-2290. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01597.x

64. Gramfort A, Luessi M, Larson E, et al. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Frontiers in Neuroscience*. 2013;7. doi:10.3389/fnins.2013.00267

65. Bandt C, Pompe B. Permutation Entropy: A Natural Complexity Measure for Time Series. *Phys Rev Lett*. 2002;88(17):174102. doi:10.1103/PhysRevLett.88.174102

66. King JR, Sitt JD, Faugeras F, et al. Information Sharing in the Brain Indexes Consciousness in Noncommunicative Patients. *Current Biology*. 2013;23(19):1914-1919. doi:10.1016/j.cub.2013.07.075

67. Sitt JD, King JR, El Karoui I, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*. 2014;137(8):2258-2270. doi:10.1093/brain/awu141

68. Bourdillon P, Hermann B, Guénot M, et al. Brain-scale cortico-cortical functional connectivity in the delta-theta band is a robust signature of conscious states: an intracranial and scalp EEG study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):14037. doi:10.1038/s41598-020-70447-7

69. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007;164(1):177-190. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.03.024

70. Babiloni C, Ferri R, Noce G, et al. Resting-state electroencephalographic delta rhythms may reflect global cortical arousal in healthy old seniors and patients with Alzheimer's disease dementia. *International Journal of Psychophysiology*. 2020;158:259-270. doi:10.1016/j.ijpsycho.2020.08.012

71. Vyazovskiy VV, Olcese U, Hanlon EC, Nir Y, Cirelli C, Tononi G. Local sleep in awake rats. *Nature*. 2011;472(7344):443-447. doi:10.1038/nature10009

72. Hung CS, Sarasso S, Ferrarelli F, et al. Local Experience-Dependent Changes in the Wake EEG after Prolonged Wakefulness. *Sleep*. 2013;36(1):59-72. doi:10.5665/sleep.2302

73. Bernardi G, Siclari F, Yu X, et al. Neural and Behavioral Correlates of Extended Training during Sleep Deprivation in Humans: Evidence for Local, Task-Specific Effects. *J Neurosci*. 2015;35(11):4487. doi:10.1523/JNEUROSCI.4567-14.2015

74. Nir Y, Andrillon T, Marmelshtein A, et al. Selective neuronal lapses precede human cognitive lapses following sleep deprivation. *Nat Med*. 2017;23(12):1474-1480. doi:10.1038/nm.4433

75. Andrillon T, Burns A, Mackay T, Windt J, Tsuchiya N. Predicting lapses of attention with sleep-like slow waves. *Nat Commun*. 2021;12(1):3657. doi:10.1038/s41467-021-23890-7

76. Smallwood J, Schooler JW. The Science of Mind Wandering: Empirically Navigating the Stream of Consciousness. *Annu Rev Psychol*. 2015;66(1):487-518. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015331

77. Ward A, Wegner D. Mind-blanking: when the mind goes away. *Frontiers in Psychology*. 2013;4. doi:10.3389/fpsyg.2013.00650

78. D'Atri A, Scarpelli S, Gorgoni M, et al. EEG alterations during wake and sleep in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *iScience*. 2021;24(4):102386. doi:10.1016/j.isci.2021.102386

79. Babiloni C, Cassetta E, Binetti G, et al. Resting EEG sources correlate with attentional span in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2007;25(12):3742-3757. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05601.x

80. Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, et al. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(5):1113-1129. doi:10.1016/j.clinph.2006.01.020

81. Gaubert S, Raimondo F, Houot M, et al. EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2019;142(7):2096-2112. doi:10.1093/brain/awz150

82. Sun J, Wang B, Niu Y, et al. Complexity Analysis of EEG, MEG, and fMRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Review. *Entropy*. 2020;22(2). doi:10.3390/e22020239

83. Engels MMA, van der Flier WM, Stam CJ, Hillebrand A, Scheltens Ph, van Straaten ECW. Alzheimer's disease: The state of the art in resting-state magnetoencephalography. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(8):1426-1437. doi:10.1016/j.clinph.2017.05.012

84. Martínez Vivot R, Pallavicini C, Zamberlan F, Vigo D, Tagliazucchi E. Meditation Increases the Entropy of Brain Oscillatory Activity. *Neuroscience*. 2020;431:40-51. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.01.033

85. Kumar GP, Sharma K, Ramakrishnan AG, Adarsh A. Increased Entropy of Gamma Oscillations in the Frontal Region during Meditation. In: *2021 43rd Annual International Conference of*

the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). IEEE; 2021:787-790. doi:10.1109/EMBC46164.2021.9629633

86. Young JH, Arterberry ME, Martin JP. Contrasting Electroencephalography-Derived Entropy and Neural Oscillations With Highly Skilled Meditators. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:628417. doi:10.3389/fnhum.2021.628417

87. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-1273. doi:10.1093/sleep/27.7.1255

88. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-Reported Sleep and β-Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1537-1543. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258

89. Winer JR, Deters KD, Kennedy G, et al. Association of Short and Long Sleep Duration With Amyloid-β Burden and Cognition in Aging. *JAMA Neurology*. 2021;78(10):1187-1196. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2876

90. Lo JC, Loh KK, Zheng H, Sim SKY, Chee MWL. Sleep Duration and Age-Related Changes in Brain Structure and Cognitive Performance. *Sleep*. 2014;37(7):821-821. doi:10.5665/sleep.3832

91. Spira AP, Gonzalez CE, Venkatraman VK, et al. Sleep Duration and Subsequent Cortical Thinning in Cognitively Normal Older Adults. *Sleep*. 2016;39(5):1121-1128. doi:10.5665/sleep.5768

92. Kaul P, Passafiume J, Sargent RC, O'Hara BF. Meditation acutely improves psychomotor vigilance, and may decrease sleep need. *Behavioral and Brain Functions*. 2010;6(1):47. doi:10.1186/1744-9081-6-47

93. Mason LI, Alexander CN, Travis FT, et al. Electrophysiological Correlates of Higher States of Consciousness During Sleep in Long-Term: Practitioners of the Transcendental Meditation Program. *Sleep*. 1997;20(2):102-110. doi:10.1093/sleep/20.2.102

94. Schartner MM, Carhart-Harris RL, Barrett AB, Seth AK, Muthukumaraswamy SD. Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Scientific Reports*. 2017;7(1):46421. doi:10.1038/srep46421

95. Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*. 2018;142:167-178. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.03.010

96. Li X, Cui S, Voss LJ. Using Permutation Entropy to Measure the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology*. 2008;109(3):448-456. doi:10.1097/ALN.0b013e318182a91b

97. Schartner M, Seth A, Noirhomme Q, et al. Complexity of Multi-Dimensional Spontaneous EEG Decreases during Propofol Induced General Anaesthesia. Chialvo DR, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0133532. doi:10.1371/journal.pone.0133532

98. Gu F, Meng X, Shen E, Cai Z. Can we measure consciousness with EEG complexities? *Int J Bifurcation Chaos*. 2003;13(03):733-742. doi:10.1142/S0218127403006893

99. Mateos DM, Guevara Erra R, Wennberg R, Perez Velazquez JL. Measures of entropy and complexity in altered states of consciousness. *Cognitive Neurodynamics*. 2018;12(1):73-84. doi:10.1007/s11571-017-9459-8

100. Mariani S, Borges AFT, Henriques T, et al. Analysis of the sleep EEG in the complexity domain. In: *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE; 2016:6429-6432. doi:10.1109/EMBC.2016.7592200

101. Tosun PD, Dijk DJ, Winsky-Sommerer R, Abasolo D. Effects of Ageing and Sex on Complexity in the Human Sleep EEG: A Comparison of Three Symbolic Dynamic Analysis Methods. *Complexity*. 2019;2019:1-12. doi:10.1155/2019/9254309

102. Schartner M, Pigorini A, Gibbs SA, et al. Global and local complexity of intracranial EEG decreases during NREM sleep. *Neurosci Conscious*. 2017:niw022. doi:10.1093/nc/niw022

103. Cairney SA, Guttesen A á V, El Marj N, Staresina BP. Memory Consolidation Is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep. *Current Biology*. 2018;28(6):948-954.e4. doi:10.1016/j.cub.2018.01.087

104. Antony JW, Piloto L, Wang M, Pacheco P, Norman KA, Paller KA. Sleep Spindle Refractoriness Segregates Periods of Memory Reactivation. *Current Biology*. 2018;28(11):1736-1743.e4. doi:10.1016/j.cub.2018.04.020

105. Dang-Vu TT, McKinney SM, Buxton OM, Solet JM, Ellenbogen JM. Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current Biology*. 2010;20(15):R626-R627. doi:10.1016/j.cub.2010.06.032

106. Lecci S, Fernandez LMJ, Weber FD, et al. Coordinated infraslow neural and cardiac oscillations mark fragility and offline periods in mammalian sleep. *Sci Adv*. 2017;3(2):e1602026. doi:10.1126/sciadv.1602026

107. Nicolas A, Petit D, Rompré S, Montplaisir J. Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112(3):521-527. doi:10.1016/S1388-2457(00)00556-3

108. Martin N, Lafortune M, Godbout J, et al. Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of Aging*. 2013;34(2):468-476. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020

109. Purcell SM, Manoach DS, Demanuele C, et al. Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat Commun*. 2017;8(1):15930. doi:10.1038/ncomms15930

110. Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, et al. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *NeuroReport*. 2008;19(11). doi:10.1097/WNR.0b013e32830867c4

111. Gorgoni M, Lauri G, Truglia I, et al. Parietal Fast Sleep Spindle Density Decrease in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neural Plasticity*. 2016;2016:1-10. doi:10.1155/2016/8376108

112. Weng YY. Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease: a systematic mini-review. *Sleep Medicine*. 2020;75:37-44. doi:10.1016/j.sleep.2020.07.044

113. Hutchison IC, Rathore S. The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Frontiers in Psychology*. 2015;6. doi:10.3389/fpsyg.2015.01439

114. Cantero JL, Atienza M, Stickgold R, Kahana MJ, Madsen JR, Kocsis B. Sleep-Dependent θ Oscillations in the Human Hippocampus and Neocortex. *J Neurosci*. 2003;23(34):10897. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-34-10897.2003

115. Vijayan S, Lepage KQ, Kopell NJ, Cash SS. Frontal beta-theta network during REM sleep. Watanabe T, ed. *eLife*. 2017;6:e18894. doi:10.7554/eLife.18894

116. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. REM Sleep, Prefrontal Theta, and the Consolidation of Human Emotional Memory. *Cerebral Cortex*. 2009;19(5):1158-1166. doi:10.1093/cercor/bhn155

117. Prehn-Kristensen A, Munz M, Molzow I, Wilhelm I, Wiesner CD, Baving L. Sleep Promotes Consolidation of Emotional Memory in Healthy Children but Not in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e65098. doi:10.1371/journal.pone.0065098

Figures and tables

Table 1. Demographic characteristics and between-group differences.

	Expert meditators	**Meditation naive controls**	**P value**	**Effect size**
Age (year)	70.7 ± 5.0	69.3 ± 3.8	0.17	0.34 [a]
Sex ratio (M/F)	17/10	52/83	**0.03**	**2.7** [b]
Education	15.2 ± 3.3	13.16 ± 3.1	**0.005**	**0.65**[a]
STAI-B	32.2 ± 8.3	34.6 ± 7.0	0.12	0.32[a]
GDS	1.22 ± 1.25	1.28 ± 1.74	0.67	0.035[a]
MMSE	28.9 ± 1.0	29.0 ± 1.0	0.55	0.11 [a]
Median formal meditation practice in life (h)	28 675	N/A	N/A	N/A
Range of formal meditation practice in life (h) [min – max]	[10 184 – 164 250]	N/A	N/A	N/A

Demographic data are presented as mean ± SD for the 27 expert meditators and the 135 meditation naive controls. Between-group differences were evaluated using non-parametric Wilcoxon signed-rank test for continuous variables not normally distributed (age, education, GDS and MMSE), parametric Student t test for continuous variable normally distributed (STAI-B) and with Chi2 test for categorical variable (sex). Effect sizes were estimated with [a]Cohen's d (for age, education, STAI-B, GDS and MMSE) and [b]odd-ratio (for sex). Abbreviations: F (female), GDS (Geriatric Depression Scale), M (male), MMSE (Mini-Mental State Examination), N/A (not applicable), SD (standard deviation), STAI-B (State-Trait Anxiety Inventory, part B).

Table 2. Subjective and objective sleep characteristics and between-group differences.

	Expert meditators	Meditation naive controls	P value	Effect size
Sleep questionnaires †				
PSQI	4.6 ± 2.8	4.9 ± 3.1	0.79	0.0005
ESS	6.1 ± 3.5	5.2 ± 3.3	0.16	0.012
ISI	6.9 ± 5.6	6.7 ± 5.0	0.49	0.003
Sleep architecture ‡				
TST (min)	396.8 ± 57.4	361.5 ± 68.6	**0.023**	**0.075**
Sleep latency (min)	15.2 ± 11.6	20.1 ± 12.7	0.17	0.029
WASO (min)	97.9 ± 57.2	94.4 ± 52.6	0.31	0.016
Sleep efficiency (%)	78.2 ± 10.7	80.0 ± 10.4	0.33	0.014
AHI (nb/h)	22.3 ± 10.3	24.8 ± 17.1	0.27	0.021
N1 (% of TTS)	9.5 ± 3.8	16.6 ± 9.9	**< 0.001**	**0.20**
N2 (% of TTS)	56.9 ± 7.7	48.8 ± 7.8	**< 0.001**	**0.18**
N3 (% of TTS)	15.1 ± 5.9	17.5 ± 9.6	0.49	0.007
REM sleep (% of TTS)	18.5 ± 5.6	17.1 ± 6.6	0.18	0.027
Sleep microstructure ‡				
Slow wave density (/NREM sleep min)	2.18 ± 0.80	2.31 ± 0.85	0.95	<0.0001
Slow wave amplitude (µV)	115.3 ± 30.5	112.9 ± 24.4	0.20	0.024
Slow wave duration (s)	1.23 ± 0.05	1.26 ± 0.07	0.17	0.028
Slow wave frequency (Hz)	0.81 ± 0.03	0.80 ± 0.05	0.21	0.023
Slow spindle density (/NREM sleep min)	3.63 ± 0.61	3.53 ± 0.71	0.66	0.003
Slow spindle amplitude (µV)	25.6 ± 8.0	23.1 ± 6.5	0.07	0.054
Slow spindle duration (s)	0.78 ± 0.05	0.76 ± 0.04	0.13	0.038
Slow spindle frequency (Hz)	9.89 ± 0.57	10.03 ± 0.79	0.41	0.011
Fast spindle density (/NREM sleep min)	4.16 ± 0.9	4.31 ± 0.7	0.48	0.008
Fast spindle amplitude (µV)	19.61 ± 6.74	18.47 ± 5.25	0.16	0.030
Fast spindle duration (s)	0.76 ± 0.04	0.75 ± 0.04	0.34	0.014
Fast spindle frequency (Hz)	13.15 ± 0.55	13.31 ± 0.46	0.16	0.029

Data are presented as mean ± SD. Sleep questionnaire † data are given for the 27 expert meditators and the 135 meditation naive controls. Sleep architecture ‡ and sleep microstructure ‡ data are given for the 24 expert meditators and the 47 meditation naive controls without habituation PSG night. Between-group differences for sleep architecture were tested using two-way ANOVA to account for age and sex. TST was also added as a covariate for WASO as it is expressed in minutes and TST differ between groups. Effect sizes were estimated with partial eta squared. Abbreviations: AHI (apnea-hypopnea index), SD (standard deviation), TST (total sleep time), WASO (wake after sleep onset).

Table 3. Complexity measures and between-group differences.

	Expert meditators	Meditation naive controls	P value corrected	Effect size
Resting-state wakefulness				
Kolmogorov complexity	0.582 ± 0.015	0.581 ± 0.016	1	0.002
PE delta	0.930 ± 0.012	0.923 ± 0.010	0.11	0.048
PE theta	0.969 ± 0.013	0.965 ± 0.015	1	0.007
PE alpha-sigma	0.913 ± 0.029	0.925 ± 0.024	0.19	0.038
PE beta-gamma	0.889 ± 0.032	0.889 ± 0.034	1	0.005
REM sleep				
Kolmogorov complexity	0.507 ± 0.012	0.509 ± 0.012	1	0.004
PE delta	0.929 ± 0.005	0.926 ± 0.006	0.68	0.022
PE theta	0.925 ± 0.010	0.923 ± 0.012	1	0.003
PE alpha-sigma	0.892 ± 0.015	0.895 ± 0.013	1	0.013
PE beta-gamma	0.858 ± 0.024	0.863 ± 0.019	1	0.013
NREM sleep				
Kolmogorov complexity	0.466 ± 0.011	0.463 ± 0.015	1	0.005
PE delta	0.908 ± 0.007	0.905 ± 0.009	0.71	0.021
PE theta	0.908 ± 0.013	0.899 ± 0.015	0.066	0.076
PE alpha-sigma	0.855 ± 0.016	0.853 ± 0.016	1	< 0.001
PE beta-gamma	0.812 ± 0.019	0.817 ± 0.027	0.99	0.014

Data are presented as mean ± SD. For all participants, each complexity metric was averaged across all channels. Parameters used to calculate PE were n = 3 and tau = [16, 8, 4 or 2 time samples] that have been shown to be sensitive to frequency ranges overlapping respectively delta, theta, alpha-sigma and beta-gamma bands [66,67]*. Between-group differences were tested using two-way ANOVA to account for age and sex. Effect sizes were estimated with partial eta squared and p-values are presented after Bonferroni correction to account for comparisons in three states (wakefulness, NREM and REM sleep). Abbreviations: SD (standard deviation), PE (permutation entropy).*

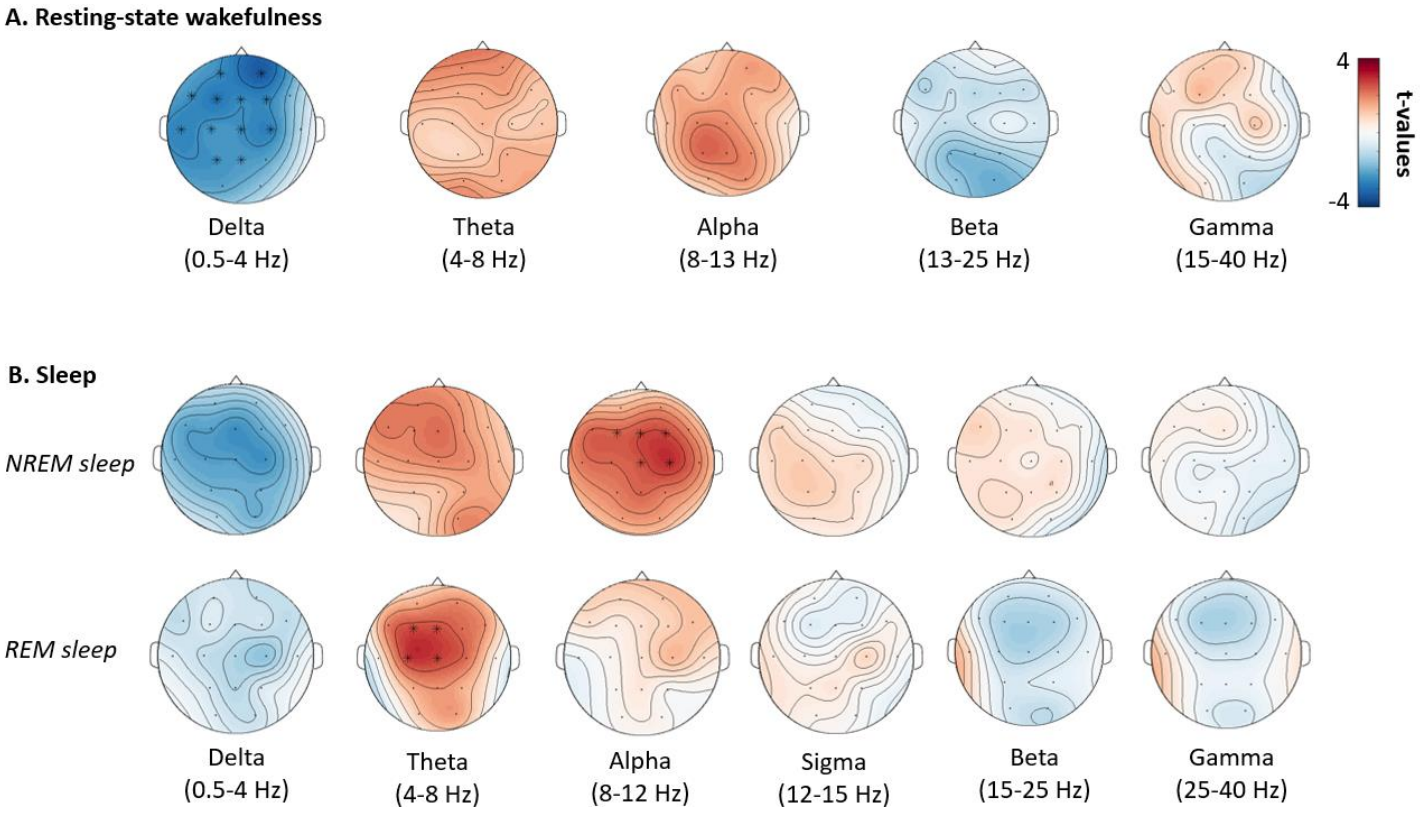


Figure 1. EEG relative power differences between expert meditators and meditation naive controls. *Statistical maps (t-values) of the between-group differences on spectral power during resting-state wakefulness (A), and sleep (B). Red represents a higher relative power in the expert meditators compared to meditation naive controls, and blue a lower relative power. Stars denote significant clusters of electrodes ($p_{cluster\ corrected} < 0.05$) after applying a two-tailed cluster-based permutation approach combined with Bonferroni correction to account for comparisons in three states (resting-state wakefulness, NREM and REM sleep).*

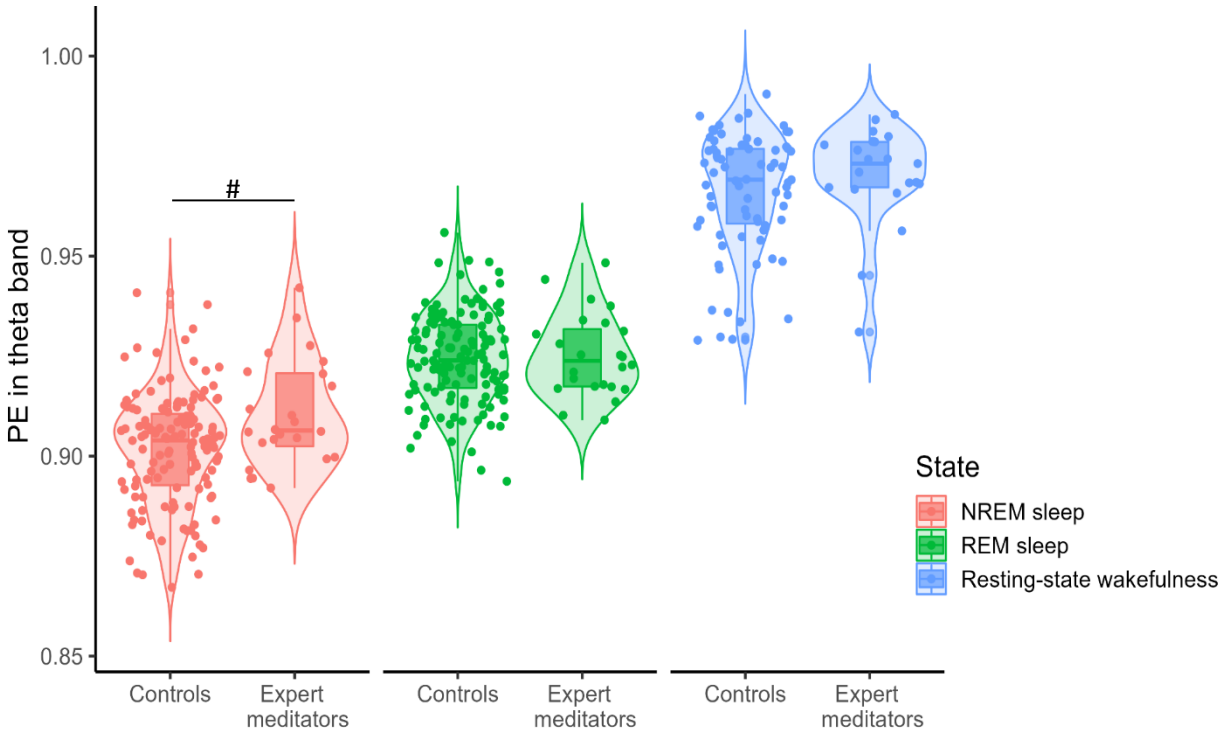


Figure 2. PE in theta band in expert meditators and meditation naive controls during the three vigilant states. *PE in theta band averaged across all channels in NREM sleep (red), REM sleep (green) and resting-state wakefulness (blue). Between-group comparisons were Bonferroni-corrected to account for comparisons in the three states. #:* $p_{corrected} = 0.066$.

3. DISCUSSION

3.1 - Synthèse des résultats

Ce travail de thèse avait pour objectifs (1) de mieux comprendre les altérations des fuseaux de sommeil au cours du vieillissement, (2) de mieux caractériser les associations entre le rythme delta en sommeil lent et l'intégrité cérébrale, ainsi que (3) d'évaluer les effets de la méditation sur la qualité du sommeil. Dans ce but, nous avons principalement utilisé des données de sommeil et d'imagerie multimodale acquises lors de la visite initiale des participants (i.e. avant intervention) inclus dans le protocole *Age-Well*. La figure 19 résume les principaux résultats de cette thèse. Nous avons ainsi montré que :

1) La puissance spectrale dans la bande de fréquence sigma fluctue avec la même période d'environ 50 s chez les personnes âgées et les sujets jeunes au cours du sommeil lent. Cette fluctuation est liée au regroupement des fuseaux de sommeil en trains. Nous avons montré que la proportion de fuseaux de sommeil regroupés en trains diminue avec l'âge. De plus, le nombre moyen de fuseaux de sommeil par train est corrélé positivement aux performances mnésiques des participants et négativement à la fragmentation de leur sommeil lent.

2) Une faible puissance spectrale relative dans la bande de fréquence delta (0,5-4 Hz) lors du sommeil lent est associée à une atrophie de la substance grise dans diverses régions cérébrales incluant les régions fronto-cingulaires. L'analyse des différentes composantes de la bande delta révèle des associations plus complexes selon les fréquences considérées. En effet, une faible puissance spectrale relative dans la bande 0,5-1 Hz est associée à une atrophie et une hypoperfusion au niveau du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire antérieur, alors qu'une puissance spectrale relative élevée dans la bande 1-4 Hz corrèle avec une atrophie de ces régions. En revanche, aucun lien avec la charge amyloïde n'a été mis en évidence.

3) La qualité de sommeil subjective et la microstructure du sommeil d'experts méditants ne diffèrent pas de celles de seniors non méditants du même âge. L'architecture du sommeil est également très similaire entre les deux groupes, mais les experts méditants ont une durée de sommeil et une proportion de stade N2 plus importante ainsi qu'une proportion de stade N1 inférieure. Par ailleurs, l'EEG des experts méditants possède une puissance relative alpha plus importante au cours du sommeil lent, une puissance relative thêta plus importante lors du sommeil paradoxal et une puissance relative delta réduite lors de l'éveil au repos, comparé à celui des seniors non méditants. Concernant les mesures de complexité du signal EEG, seule la permutation d'entropie dans la bande thêta au cours du sommeil lent semble être plus importante chez les experts méditants.

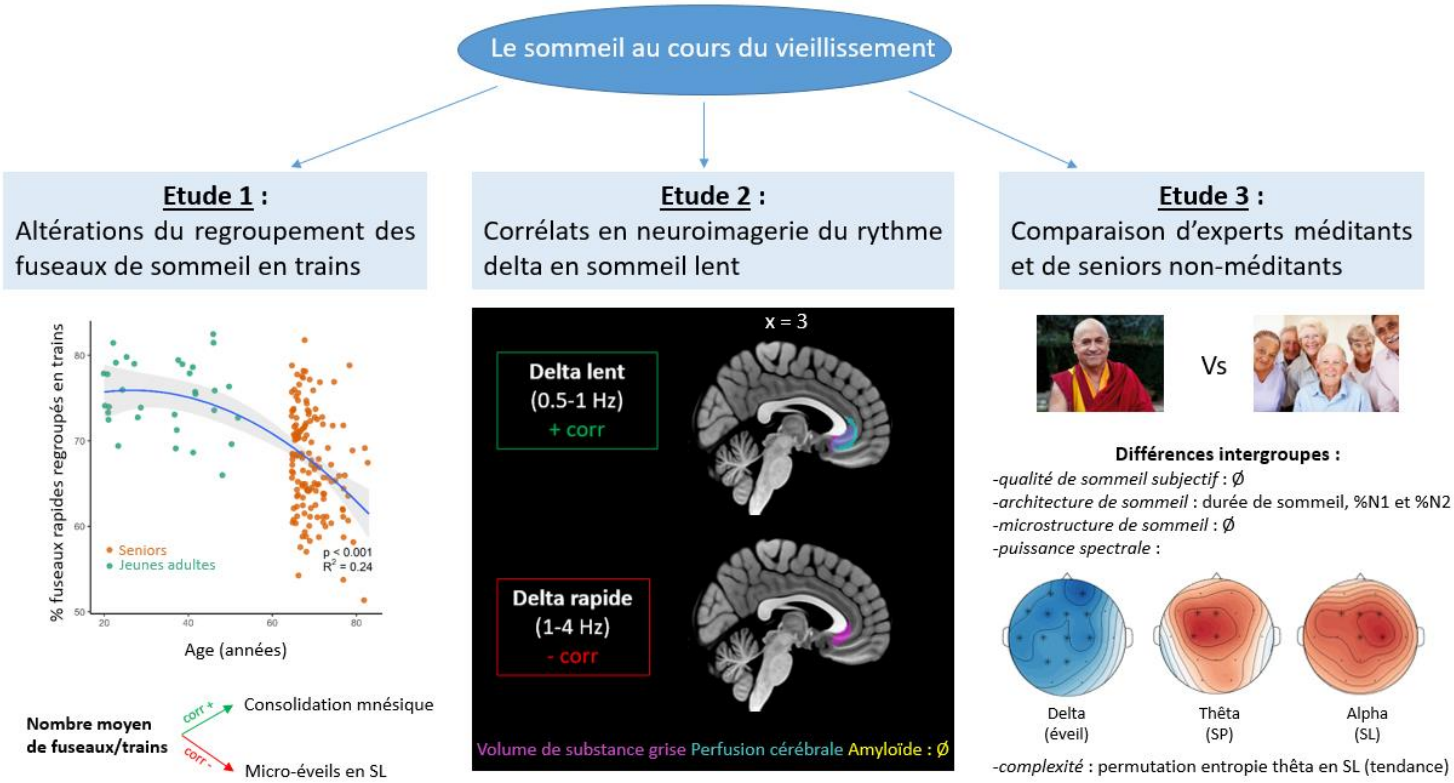


Figure 19. Résumé des principaux résultats des travaux de thèse. *Abréviations : SL = sommeil lent, SP = sommeil paradoxal.*

3.2 - Les visages de Janus du sommeil lent et du sommeil paradoxal

Comme nous l'avons décrit dans la première étude de cette thèse, le sommeil est un état risqué d'un point de vue évolutif. En effet, bien que de le sommeil assure de nombreuses fonctions nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, le niveau de vigilance est considérablement réduit au cours du sommeil rendant l'individu endormi plus vulnérable aux menaces extérieurs. Un équilibre entre une analyse des stimuli de l'environnement et la réalisation de processus internes (tels que la consolidation mnésique) semble donc nécessaire.

Au cours du sommeil lent, les fluctuations de la puissance sigma (avec une périodicité de 50 s environ) pourraient permettre l'alternance de périodes où la réactivité aux stimuli de l'environnement est élevée (périodes avec une faible puissance sigma et peu de fuseaux de sommeil) et de périodes dédiées à la réalisation de processus internes comme la consolidation mnésique (périodes avec une puissance sigma élevée et riches en fuseaux regroupés en trains) (pour revue, Fernandez & Lüthi, 2020). Cette alternance entre ces deux états se ferait environ toutes les 25 s. Notre étude 1 est la première à avoir exploré ces aspects dynamiques du sommeil lent au cours du vieillissement. Nos résultats suggèrent que l'avancée en âge n'altère pas seulement la densité de fuseaux et certaines de leurs caractéristiques intrinsèques (notamment l'amplitude et la durée) mais également leur distribution temporelle (regroupement en trains). Par ailleurs, une méta-analyse récente remet en question les associations entre la consolidation mnésique et les mesures classiques de fuseaux de sommeil (densité, amplitude, durée…) (Ujma, 2022). Nous montrons que la consolidation en mémoire épisodique après une nuit de sommeil n'est pas corrélée à la densité des fuseaux de sommeil mais est associée positivement à leur nombre moyen par train. Ces résultats suggèrent que la prise en compte de la distribution temporelle des fuseaux serait un facteur important à prendre en compte pour expliquer leur implication dans la consolidation des informations en mémoire épisodique. Des études récentes rapportent également un rôle important

de la distribution des fuseaux de sommeil (notamment durant le stade N2) dans la consolidation d'apprentissages moteurs (Boutin et al., 2018, 2022; Conessa et al., 2022). Des enregistrements EEG couplés à de l'IRM fonctionnelle ont révélé lors des fuseaux de sommeil des réactivations spécifiques dans des structures cérébrales impliquées dans l'apprentissage de tâches déclaratives (Jegou et al., 2019) et motrices (Boutin et al., 2018) réalisées avant la période de sommeil. Toutefois, le réseau réactivé lors des trains de fuseaux est plus vaste et serait plus bénéfique à la consolidation mnésique que lors des fuseaux isolés (Boutin et al., 2022). Les trains de fuseaux seraient ainsi des périodes particulièrement propices à la consolidation mnésique. L'altération de ce regroupement en trains pourrait ainsi contribuer à expliquer pourquoi la consolidation mnésique au cours du sommeil chez les personnes âgées est moins efficace que chez les jeunes adultes.

De nombreuses questions restent encore à élucider. Le premier aspect concerne l'origine de cette altération du regroupement des fuseaux de sommeil en trains. Nous avons réalisé, de manière exploratoire, des analyses *voxel-wise* utilisant les données d'IRM structurale. Nous n'avons pas mis en évidence de liens entre le volume de substance grise (par exemple au niveau du thalamus, structure clé dans la génération des fuseaux de sommeil) et des paramètres de regroupement des fuseaux en trains (proportion de fuseaux regroupés en trains et nombre moyen de fuseaux par train). Une étude récente menée chez le rongeur suggère que le regroupement des fuseaux de sommeil serait contrôlé par un petit noyau du tronc cérébral : le locus coeruleus (Osorio-Forero et al., 2021). Les auteurs de cette étude ont montré que les niveaux thalamiques de noradrénaline fluctuent eux aussi avec une périodicité d'environ 50 s pendant le sommeil lent chez le rongeur, et que ces fluctuations sont en antiphase avec les fluctuations de la puissance sigma. Des trains de fuseaux de sommeil sont ainsi observés lorsque les niveaux thalamiques de noradrénaline sont bas, alors que les fuseaux de sommeil ont plutôt tendance à être isolés lorsque les niveaux thalamiques de noradrénaline sont élevés. La principale source cérébrale de noradrénaline est le locus coeruleus. En activant ou inhibant par optogénétique l'activité du locus coeruleus, les auteurs ont pu supprimer ou favoriser le regroupement des fuseaux en trains. Chez l'homme, de nouvelles séquences IRM

permettent de quantifier *in vivo* l'intégrité du locus coeruleus (pour revue, Galgani et al., 2020), donnant la possibilité d'investiguer les liens entre l'altération du regroupement des fuseaux de sommeil chez les seniors et l'intégrité du locus coeruleus. De manière intéressante, des altérations très marquées du locus coeruleus (pertes neuronales et dégénérescences neurofibrillaires) (pour revue, Satoh & Iijima, 2019) et des fuseaux de sommeil (densité, amplitude, durée) (pour revue, Weng et al., 2020) sont retrouvées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cependant, le regroupement des fuseaux en trains n'a encore jamais été étudié dans cette population.

Par ailleurs, il semble intéressant de mettre en lien les résultats de notre première étude et les données obtenues lors de l'étude 3 montrant une puissance spectrale relative alpha au cours du sommeil lent plus importante chez les experts méditants comparés à des seniors non méditants. De plus, les analyses de complexité suggèrent une plus grande permutation d'entropie du signal EEG dans la bande thêta durant ce stade chez les experts méditants (tendance après correction de Bonferroni). Ces résultats pourraient indiquer un niveau de conscience plus élevé chez les experts méditants durant le sommeil lent, mais cette hypothèse reste encore spéculative à ce jour. Si la fluctuation de la puissance sigma et la dynamique des fuseaux lors du sommeil lent jouent effectivement un rôle dans l'équilibre entre surveillance des stimuli de l'environnement et réalisation de processus internes (tels que la consolidation mnésique), il semble pertinent de comparer le regroupement des fuseaux de sommeil des experts méditants et des seniors non méditants. Outre l'absence de différence sur les paramètres classiques des fuseaux (densité, amplitude, durée et fréquence) et la puissance sigma en sommeil lent rapportée dans l'étude 3, des analyses complémentaires n'ont pas révélé de différence du nombre moyen de fuseaux par train ou de proportion de fuseaux regroupés en trains entre les experts méditants et les seniors naïfs de cette pratique.

Enfin, si nous nous sommes beaucoup focalisés dans le cadre de cette thèse sur le sommeil lent, particulièrement sensible aux effets de l'âge, une prise de recul sur l'ensemble de ces données amène à s'interroger sur le sommeil paradoxal. En effet, si un équilibre dynamique entre analyse des

stimuli de l'environnement et réalisation de processus internes existe en sommeil lent, cet équilibre devrait également exister en sommeil paradoxal. De manière intéressante, un nombre croissant de travaux révèle des aspects dynamiques au cours du sommeil paradoxal. Ce dernier n'est pas un stade homogène mais alterne entre deux sous-stades : le sommeil paradoxal tonique et phasique (pour revue, Simor et al., 2020). Ils se distinguent notamment par les mouvements oculaires rapides qui ne sont présents qu'en sommeil paradoxal phasique. De plus, de brèves contractions musculaires (*twitches*) y sont plus souvent observées et les fréquences cardiaque et respiratoire sont plus variables en sommeil paradoxal phasique. En outre, la réactivité aux stimuli de l'environnement est moins importante en sommeil paradoxal phasique (Ermis et al., 2010) et le traitement de l'information y est moins élaboré (Sallinen et al., 1996; Takahara et al., 2002; Wehrle et al., 2007). Ainsi, comme en sommeil lent, la capacité à analyser la pertinence des stimuli de l'environnement n'est pas homogène au cours du sommeil paradoxal. Celle-ci est partiellement préservée au cours du sommeil (notamment lors des complexe K) mais est supprimée en présence de fuseaux de sommeil et d'ondes lentes en sommeil lent (Ameen et al., 2022; Legendre et al., 2019) et lors de mouvements oculaires rapides en sommeil paradoxal (Koroma et al., 2020). Par ailleurs, comparée au sommeil paradoxal phasique, l'activité corticale enregistrée en EEG du sommeil paradoxal tonique est également plus proche de celle de l'éveil (Simor et al., 2019). Ainsi, le sommeil paradoxal phasique pourrait être dédié à des processus internes tels que la régulation émotionnelle et la consolidation mnésique alors que le sommeil paradoxal tonique serait un état plus vigilant (Simor et al., 2020). Les travaux investiguant la périodicité d'alternance entre sommeil paradoxal phasique et tonique sont encore très rares. Il semblerait que la densité de mouvements oculaires fluctue durant le sommeil paradoxal avec une périodicité d'environ 2 min (Ktonas et al., 2003). Cependant, cette étude n'a été réalisée que sur 5 participants. Plus récemment, les résultats d'un *preprint* suggèrent que les rythmes cardiaque et respiratoire, ainsi que les puissances spectrales thêta et bêta 2 (20-30 Hz) fluctuent pendant le sommeil paradoxal avec une périodicité légèrement supérieure à la minute chez l'homme (Bueno-Junior et al., 2022). De manière intéressante, les mouvements oculaires coïncideraient avec

le pic des fluctuations cardiaques, respiratoires et thêta ainsi qu'avec le minimum d'activité bêta 2. Cette étude met donc en évidence des fluctuations continues de paramètres physiologiques au cours du sommeil paradoxal dont les extrêmes coïncideraient avec le sommeil paradoxal tonique et phasique.

Ces propriétés du sommeil paradoxal rappellent celles du sommeil lent avec les fluctuations de la puissance sigma dont les pics se matérialiseraient par des trains de fuseaux de sommeil. Ainsi, un modèle global, à ce jour encore spéculatif, de la dynamique de l'équilibre entre vigilance et processus internes au cours du sommeil lent et paradoxal pourrait être proposé (Figure 20). En sommeil lent comme en sommeil paradoxal, des paramètres physiologiques fluctueraient périodiquement entre deux pôles, deux visages de Janus, l'un propice à l'analyse des stimuli de l'environnement, l'autre à des processus internes. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ce modèle et mieux comprendre les effets du vieillissement sur la dynamique du sommeil lent et paradoxal.

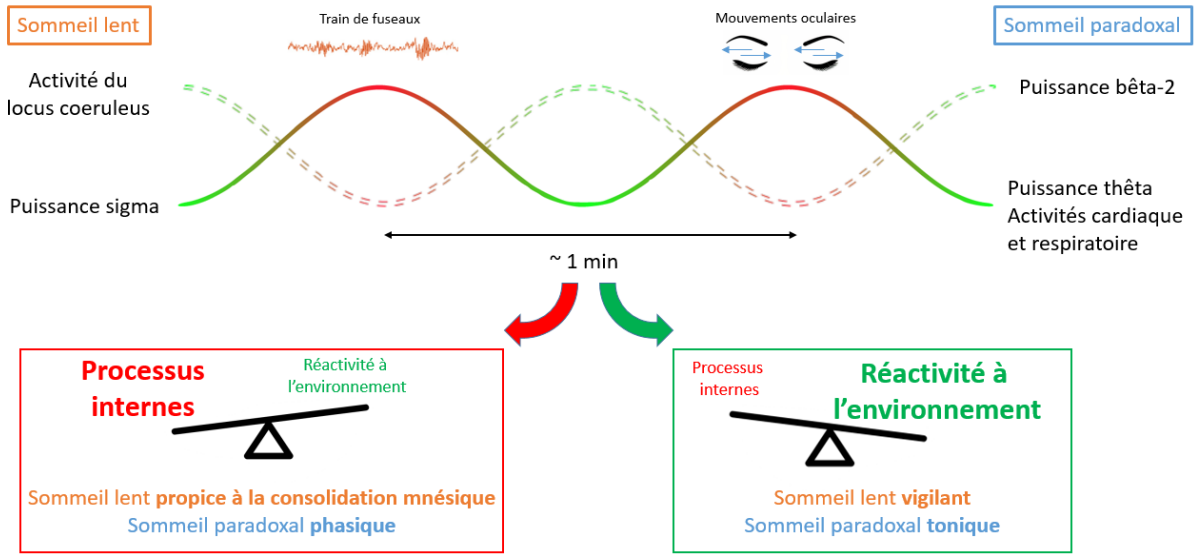


Figure 20. Modèle global de la dynamique du sommeil lent et du sommeil paradoxal. *Durant le sommeil, plusieurs paramètres physiologiques fluctueraient en anti-phase avec une périodicité d'environ 1 min : activité du locus coeruleus et puissance sigma en sommeil lent (orange), puissance bêta-2, thêta et activités cardiaque et respiratoire en sommeil paradoxal (bleu). Ces fluctuations pourraient marquer l'alternance de périodes propices à la réalisation de processus internes (rouge) tels que la consolidation mnésique, et de périodes où la réactivité aux stimuli de l'environnement est plus élevée (vert). Cet équilibre dynamique pourrait ainsi permettre la réalisation de certaines fonctions du sommeil tout en limitant la vulnérabilité de l'organisme endormi.*

3.3 - Intégrité cérébrale et rythmes EEG au cours du sommeil

Dans la deuxième étude de cette thèse, nous nous sommes focalisés sur les liens entre le rythme delta en sommeil lent et l'intégrité cérébrale évaluée par imagerie multimodale. Dans la plupart des études de la littérature, une seule mesure de puissance spectrale dans l'ensemble de la bande delta (0,5-4 Hz) est généralement calculée, et a permis de révéler des associations avec le volume de substance grise (Latreille et al., 2019; Mander et al., 2013; Varga et al., 2016) et le métabolisme (Wilckens et al., 2016) des régions frontales et préfrontales. Nous rapportons également des liens entre la puissance spectrale delta au cours du sommeil lent et le volume de la substance grise, dans diverses régions cérébrales notamment frontales. Par ailleurs, plusieurs travaux suggèrent une différence fonctionnelle entre la composante lente (< 1 Hz) et rapide (> 1 Hz) de la bande delta. En effet, des relations opposées entre d'une part la charge amyloïde frontale et la puissance spectrale de la composante lente de la bande delta, et d'autre part la charge amyloïde frontale et la puissance spectrale de la composante rapide de la bande delta ont été rapportées (Mander et al., 2015; Winer et al., 2019). De plus, la réponse homéostatique des composantes lente et rapide de la bande delta semble différer, puisque seule la puissance spectrale de la composante rapide augmente après une privation de sommeil chez la souris (Hubbard et al., 2020) et l'homme (Bersagliere et al., 2018). A notre connaissance, aucune étude n'a investigué les liens entre la puissance spectrale des composantes lente et rapide de la bande delta au cours du sommeil lent et des données de neuroimagerie autres que la TEP amyloïde. Nos analyses suggèrent que la relation entre la puissance delta en sommeil lent et les données d'imagerie structurale (volume de substance grise) et fonctionnelle (perfusion) diffèrent en fonction de la bande de fréquence considérée. Une faible puissance spectrale relative dans la bande 0,5-1 Hz (composante lente) est ainsi associée à une atrophie et une hypoperfusion du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire antérieur alors qu'une puissance spectrale relative élevée dans la bande 1-4 Hz (composante rapide) est associée à

une atrophie dans ces mêmes régions. Le ratio de puissance spectrale entre ces deux bandes (i.e. activité [0,5-1 Hz] / activité [1-4 Hz]) est également positivement corrélé au volume de substance grise et à la perfusion du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire antérieur. Le vieillissement pourrait altérer de manière non homogène les différentes composantes de la bande delta, modifiant ainsi le ratio composante lente/composante rapide qui semble être un marqueur de l'intégrité cérébrale du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire antérieur. En revanche, nos résultats ne nous permettent pas de confirmer le lien entre la puissance delta (ou ses composantes lente et rapide) et la charge amyloïde quantifiée par TEP. Ceci pourrait en partie s'expliquer par des différences concernant les populations étudiées. En effet, les études rapportant des liens entre l'activité des différentes composantes de la bande delta et la charge amyloïde excluaient les individus avec un IAH ≥ 15/h. Les participants de notre étude n'ont pas été sélectionnés sur ce critère et présentaient pour la majorité un nombre important d'apnées et d'hypopnées : IAH < 15/h (n = 32), 15/h ≤ IAH < 30/h (n = 59), IAH ≥ 30/h (n = 36). Or il existe des liens entre charge amyloïde et apnées du sommeil (André et al., 2020; Sharma et al., 2018). Outre la prise en compte de l'IAH comme covariable dans nos modèles, nous avons réalisé des analyses complémentaires sur un sous-groupe de participants présentant un IAH < 30/h, afin d'exclure les individus présentant des apnées sévères tout en préservant un effectif assez important. Cette analyse a révélé des résultats semblables à ceux obtenus avec l'ensemble des participants. De plus, une autre étude excluant tous les participants avec un IAH ≥ 15/h a elle aussi rapporté une absence de relation entre la puissance delta (ou ses composantes lente et rapide) et la charge amyloïde quantifiée par TEP (Chylinski et al., 2022). Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin de tester la réplicabilité des liens entre l'activité dans les composantes lente et rapide de la bande delta et la charge amyloïde.

D'autres études ont investigué les liens entre les performances cognitives et l'activité des composantes lente et rapide de la bande delta. Une plus grande puissance spectrale dans la bande < 1 Hz et une plus faible puissance spectrale dans la bande 1-4 Hz au cours du sommeil lent ont été

associées à de moins bonnes performances cognitives chez les seniors (Djonlagic et al., 2021). Le sens de ces associations est surprenant compte tenu des associations rapportées avec l'amyloïde (Mander et al., 2015) et de nos résultats avec le volume de substance grise et la perfusion cérébrale. Nous menons actuellement des analyses supplémentaires avec des données de cognition. Des analyses préliminaires avec la tâche du *Memory* utilisée dans l'étude 1 n'ont révélé aucune association entre la consolidation mnésique et la puissance spectrale dans la bande delta ou ses composantes lente et rapide. D'autres analyses sont prévues en utilisant les données de l'évaluation neuropsychologique initiale et celles réalisées lors du suivi des participants. Ces analyses permettront de mieux comprendre les relations entre les composantes lente et rapide de la bande delta et l'évolution des performances cognitives des seniors.

Enfin, bien que le rythme delta soit principalement étudié en sommeil lent, des données récentes révèlent également des associations positives entre l'activité dans cette bande de fréquence en sommeil paradoxal et l'épaisseur corticale (Latreille et al., 2019) ainsi que la perfusion (André et al., 2023) des régions fronto-cingulaires. Dans cette dernière étude récente du laboratoire, à laquelle j'ai contribué, nous avons par ailleurs mis en évidence un lien entre une plus faible puissance spectrale thêta et une charge amyloïde importante et diffuse dans les aires fronto-temporales et pariéto-occipitales (voir annexe 3, André et al., 2023). Le rythme thêta est modulé par des neurones cholinergiques situés au niveau du tronc cérébral (Reinoso-Suárez et al., 2001). L'association entre activité thêta en sommeil paradoxal et dépôts amyloïdes pourrait ainsi être le résultat de la dégénérescence des noyaux cholinergiques du tronc cérébral dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer (Grothe et al., 2012). Si la majorité des études axent leurs investigations sur le sommeil lent, ces données récentes illustrent la nécessité d'explorer également le sommeil paradoxal afin de mieux comprendre les liens entre les altérations du sommeil survenant au cours du vieillissement et l'intégrité cérébrale.

3.4 - Les effets de la méditation sur le sommeil et l'éveil

Il est possible d'étudier les effets de la méditation à l'aide d'analyses comparatives entre des personnes ayant une pratique régulière de méditation et des individus non méditants, ainsi qu'à l'aide d'analyses longitudinales comparant des individus ayant bénéficié ou non d'une intervention de méditation. Le protocole *Age-Well* présente à la fois un suivi longitudinal de seniors avant et après plusieurs types d'intervention (dont une intervention de méditation) et un groupe d'experts méditants ayant eu au cours de leur vie une grande pratique de la méditation. Ce protocole se distingue des autres travaux publiés dans la littérature notamment par le nombre de seniors suivis (n = 135), la durée des interventions (18 mois, plus longue intervention jamais proposée), la grande pratique des experts méditants et par la diversité des mesures réalisées en combinant plusieurs modalités de neuroimagerie (IRM anatomique, IRM fonctionnelle, TEP-FDG, TEP-amyloïde…), des tests neuropsychologiques, des examens biologiques et des mesures subjectives et objectives de sommeil.

Dans la troisième étude de cette thèse, la comparaison des experts méditants et des seniors non méditants nous a permis d'investiguer les effets à long terme de la méditation sur l'EEG d'éveil au repos et sur des mesures subjectives et objectives de sommeil. Concernant les mesures subjectives de sommeil, aucune différence n'a été observée. En termes d'architecture du sommeil, seuls le temps de sommeil et les proportions de N1 et N2 diffèrent entre les groupes. Certains travaux rapportent une proportion de sommeil lent profond (stade N3) plus importante chez des experts méditants comparés à des individus non méditants du même âge (Maruthai et al., 2016; Pattanashetty et al., 2010; Sulekha et al., 2006), mais ces résultats n'ont pas toujours été répliqués (Dentico et al., 2016; Ferrarelli et al., 2013). Les participants de ces études étaient âgés d'environ 50 ans. L'âge des individus inclus dans notre étude était plus élevé, avec un âge moyen de 69,5 ans.

Les effets du vieillissement sur la proportion de sommeil lent profond devraient donc être plus marqués dans notre cohorte, facilitant la mise en évidence d'un potentiel effet protecteur de la méditation sur ce paramètre. Cependant, nous n'avons pas constaté de différence inter-groupe sur la proportion de sommeil lent profond. Des analyses plus fines de la puissance spectrale en sommeil lent et des ondes lentes, qui n'avaient jusqu'à aujourd'hui jamais été étudiées chez des experts méditants, confirment ce constat. Néanmoins, les analyses spectrales révèlent des différences subtiles dans la bande alpha au cours du sommeil lent et dans la bande thêta au cours du sommeil paradoxal. Des analyses supplémentaires comparant les composantes lente et rapide de la bande delta entre les experts méditants et les seniors non méditants n'ont révélé aucune différence entre ces deux groupes. Les études avec des enregistrements polysomnographiques chez des experts se limitent en général aux paramètres d'architecture du sommeil et les analyses spectrales dans cette population sont donc rares. Une étude a rapporté une activité gamma plus importante au niveau pariéto-occipital pendant le sommeil lent chez des experts méditants comparés à des individus contrôles (Ferrarelli et al., 2013). Par ailleurs, une augmentation de l'activité thêta et alpha au cours du sommeil lent d'experts méditants a été observée suite à une retraite intensive de 2 jours de méditation (Dentico et al., 2016). Enfin, nous constatons une plus faible puissance delta à l'éveil au repos chez les experts méditants. De précédents travaux ont quant à eux rapporté une puissance alpha plus importante chez les experts méditants (Aftanas & Golosheikin, 2003; Aftanas & Golosheykin, 2005; Khare & Nigam, 2000), mais la durée des enregistrements EEG analysés était plus limitée (seulement 24 s pour Aftanas & Golosheikin, 2003; Aftanas & Golosheykin, 2005; et 2 min pour Khare & Nigam, 2000). L'hétérogénéité des résultats de la littérature peut sans doute en partie s'expliquer par la grande variabilité des critères d'inclusion selon les études. Outre la diversité des pratiques méditatives et de l'âge des participants, l'expertise de la pratique (souvent quantifiée par le nombre d'heures de méditation) varie grandement selon les études allant d'une centaine d'heures de pratique (Solomonova et al., 2020) à plus de 10 000 h (protocole *Age-Well*).

La méditation a également été proposée comme une approche non pharmacologique pouvant favoriser un vieillissement en bonne santé (Chételat et al., 2018). L'intervention proposée dans le protocole *Age-Well* ne cible pas spécifiquement le sommeil, mais en modulant d'autres paramètres tels que les ruminations ou l'anxiété, ces 18 mois d'intervention pourraient non seulement impacter le bien-être et la santé mentale des seniors mais également leur qualité de sommeil (Figure 21).

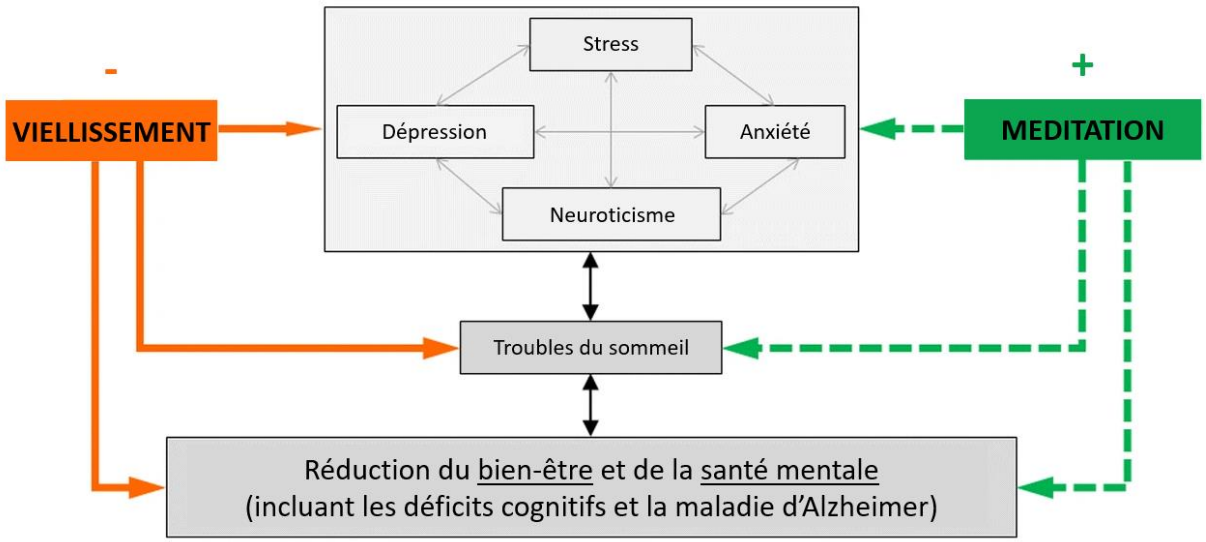


Figure 21. Modifications des effets des facteurs psycho-affectifs sur le bien-être et la santé mentale par le vieillissement et la pratique de la méditation. *Adapté de Chételat et al. 2018.*

Outre les trois études de cette thèse, j'ai également réalisé les premières analyses du suivi longitudinal des données de sommeil du protocole *Age-Well*. Des modèles à effets mixtes ont été utilisés pour comparer les changements longitudinaux des paramètres de sommeil entre le groupe ayant bénéficié de l'intervention de méditation (n = 45), le groupe ayant suivi des cours d'anglais (n = 42) et le groupe contrôle sans intervention (n = 43). Les premières analyses n'ont pas révélé de différence significative pour les questionnaires de sommeil (PSQI, ISI et ESS), l'architecture de sommeil (proportion des stades de sommeil, latence d'endormissement, durée totale de sommeil,

efficacité de sommeil, densité de micro-éveils) et la microstructure du sommeil (fuseaux et ondes lentes) (Figure 22).

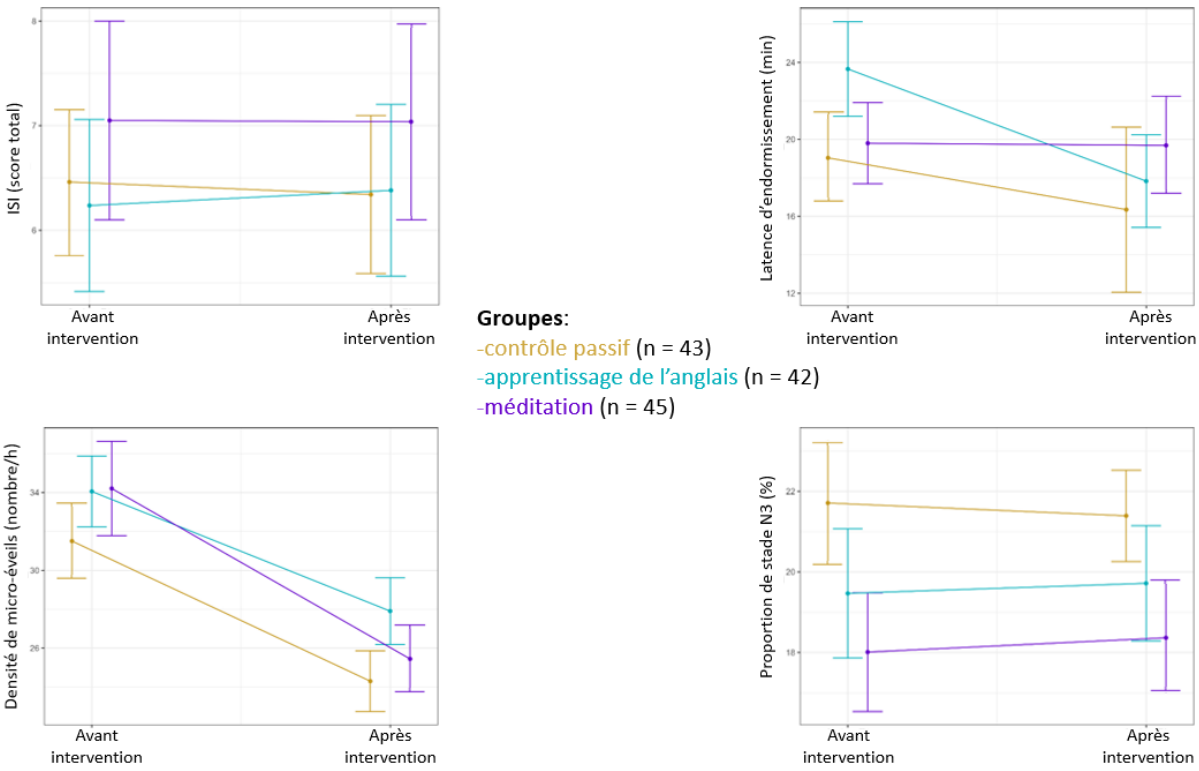
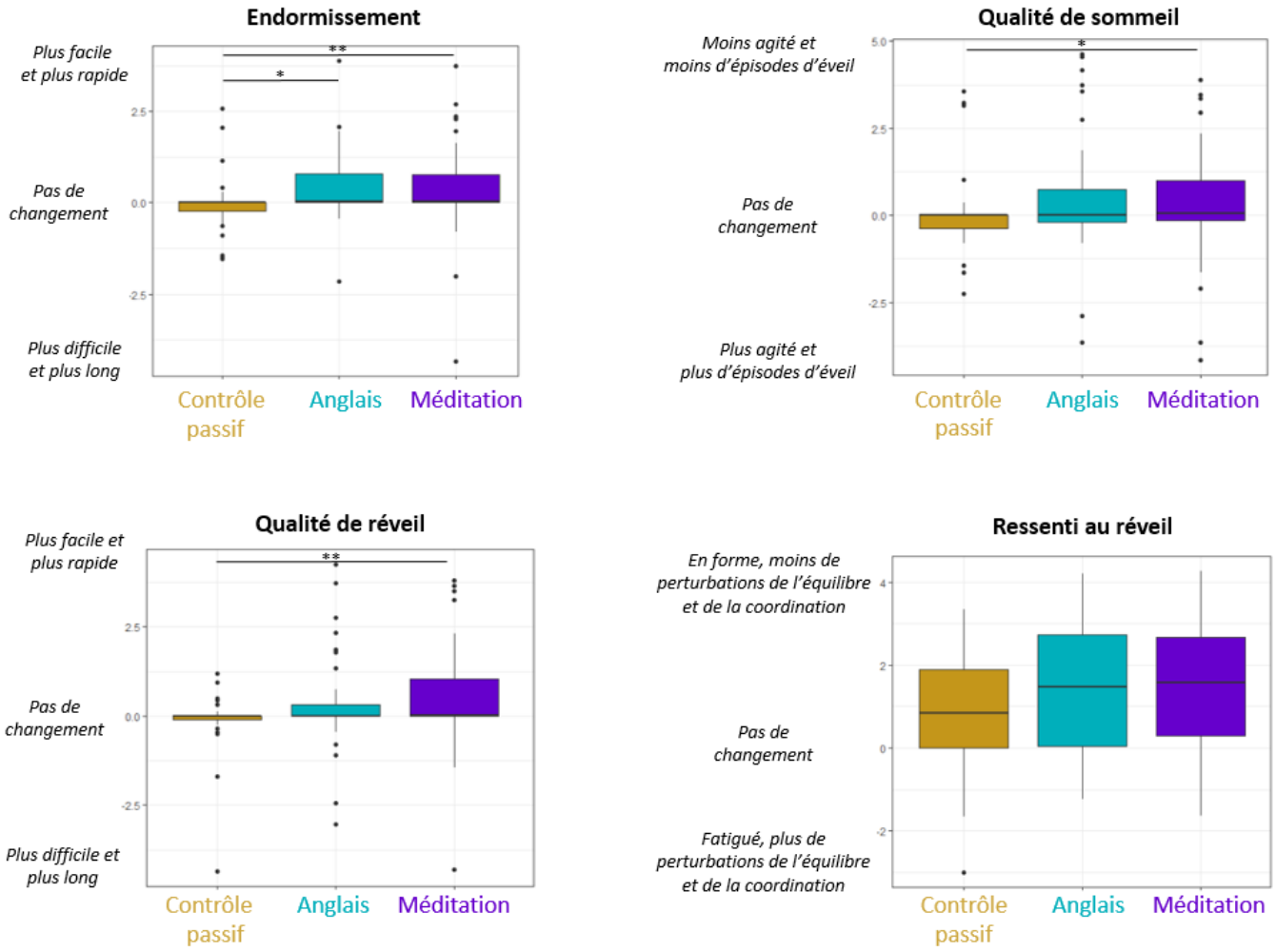


Figure 22. Résultats préliminaires des analyses longitudinales comparant l'évolution des paramètres de sommeil avant et après les 18 mois d'intervention du protocole *Age-Well*. *Des modèles à effets mixtes ont permis de comparer l'évolution des paramètres de sommeil entre les groupes ayant bénéficié d'une intervention de méditation (violet), de cours d'anglais (bleu) ou n'ayant pas modifié ses habitudes (marron clair). Les barres verticales représentent l'erreur standard.*

A l'issue de l'intervention, les participants ont également rempli le questionnaire de LEEDS leur permettant de noter sur une échelle continue de 10 cm les changements de quatre aspects du sommeil (endormissement, qualité de sommeil, qualité du réveil, ressenti au réveil) qu'ils ont perçus par rapport à leur entrée dans l'étude. Un test de Kruskal-Wallis et des tests post-hoc de Dunn révèlent une meilleure évolution de plusieurs composantes du sommeil (endormissement, qualité de sommeil, qualité d'endormissement et ressenti au réveil) dans le groupe méditation en comparaison au groupe sans intervention (Figure 23). Les groupes contrôles passif (sans intervention) et actif (anglais) ne diffèrent pas, sauf pour la composante « endormissement ». Par ailleurs, les groupes

méditation et contrôle actif (anglais) ne diffèrent pas significativement sur les différentes composantes analysées. Il est donc difficile de conclure à un effet de l'intervention sur l'évaluation subjective du sommeil avec ce questionnaire.



<u>Figure 23.</u> Evaluation subjective de l'évolution des paramètres de sommeil avec le questionnaire de LEEDS avant et après les 18 mois d'intervention du protocole *Age-Well*. *Boxplots représentants les résultats au questionnaire de LEEDS (comparant quatre aspects du sommeil avant et après les 18 mois d'intervention sur une échelle de +5 à -5) dans les groupes ayant suivi des cours de méditation (violet), des cours d'anglais (bleu) ou sans intervention (marron clair). Les comparaisons inter-groupes ont été réalisées à l'aide de tests de Kruskal-Wallis et de tests post-hoc de Dunn * : p < 0.05, ** : p < 0.01.*

Les résultats préliminaires de cette intervention de 18 mois sur 135 seniors ne révèlent donc pour l'instant pas de bénéfice majeur de l'intervention de méditation sur la qualité de sommeil, mesurée

subjectivement et objectivement. Des analyses plus fines sont prévues (analyses spectrales, comparaison des sous-groupes répondeurs et non-répondeurs aux interventions de méditation…). La plupart des études investiguant les effets d'interventions de méditation sur le sommeil sont en général réalisées sur de petits groupes de participants, sans groupe contrôle actif, pas toujours randomisées, avec des interventions de 8 semaines et se limitent à des mesures subjectives du sommeil. Or, une partie des exercices de méditation vise à développer notre capacité à accepter les pensées, les émotions, les sensations, les événements de la vie, sans les juger. Les résultats basés uniquement sur des mesures subjectives sont intéressants mais à prendre avec précaution car en l'absence de mesure objective de sommeil, il n'est pas possible de savoir si les améliorations rapportées reflètent une réelle amélioration de la qualité de sommeil, ou une amélioration de sa perception et de la relation des participants avec leurs troubles du sommeil. Nos résultats préliminaires, basés sur des mesures subjectives et objectives, suggèrent que les potentiels effets de telles interventions sur la qualité de sommeil, s'ils existent, seraient très limités. Les designs expérimentaux souvent perfectibles retrouvés dans la littérature et le biais de publication pourraient ainsi refléter une image surestimant les effets de la méditation sur le sommeil.

3.5 - Limites et perspectives

Malgré l'aspect novateur des mesures utilisées dans l'étude 1 de cette thèse, plusieurs limites doivent être mentionnées, ouvrant ainsi de nombreuses perspectives de recherche. Tout d'abord, seules des analyses transversales ont été réalisées. Bien que l'utilisation d'une bande de fréquence adaptée à chaque sujet pour la détection des fuseaux de sommeil limite les variations inter-individuelles, un suivi longitudinal d'une cohorte couvrant les différentes périodes de vie constituerait des données avec un niveau de preuve plus important que de simples analyses transversales. Par ailleurs, les trois protocoles utilisés ne comportaient aucun participant entre 52 et 65 ans, alors que nos analyses suggèrent un déclin du regroupement des fuseaux à partir

d'approximativement 50 ans. Des données d'individus de cette tranche d'âge permettraient de mieux quantifier l'altération du regroupement des fuseaux. Par ailleurs, nous ne disposions pas de données d'électrodes frontales pour l'ensemble des sujets, et avons donc dû nous limiter à l'étude des fuseaux rapides. Des analyses supplémentaires (non présentées dans l'étude 1) avec les participants ayant des électrodes frontales suggèrent toutefois que l'altération du regroupement des fuseaux avec l'avancée en âge ne serait pas spécifique aux fuseaux rapides mais toucherait également les fuseaux lents. De manière intéressante, plusieurs études ont montré que la maladie d'Alzheimer affectait particulièrement les fuseaux rapides (comparés aux fuseaux lents) (Gorgoni et al., 2016; Rauchs et al., 2008), mais leur dynamique et regroupement en trains n'a encore jamais été investigué chez les patients de maladie d'Alzheimer ou ses stades précoces (SCD et MCI). Par ailleurs, les liens avec l'intégrité du locus coeruleus pourraient être envisagés grâce au développement de nouvelles séquences IRM spécifiques de ce noyau. Enfin, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser la dynamique du sommeil paradoxal et sa potentielle altération au cours du vieillissement.

Dans notre deuxième étude, nous avons non seulement quantifié la puissance dans la bande delta, mais également dans ses sous-bandes, au cours du sommeil lent afin de mieux comprendre les liens avec l'intégrité cérébrale par imagerie multimodale dans une large cohorte. Nous avons ainsi pu étudier les liens avec le volume de substance grise, la perfusion cérébrale et la charge amyloïde, mais nous ne disposions pas de mesure de la pathologie tau. De futures études analysant ce marqueur biologique majeur dans la classification ATN de la maladie d'Alzheimer (Jack et al., 2018), permettraient de compléter nos résultats et de combler le manque de données dans la littérature à ce sujet. Par ailleurs, nous nous sommes pour l'instant limités à l'utilisation des données de *baseline* du protocole *Age-Well*, mais nous envisageons de compléter notre étude en investiguant les associations entre l'activité des sous-bandes du rythme delta et l'augmentation de la charge amyloïde ainsi que les performances cognitives et leur évolution lors du suivi longitudinal.

La troisième étude combine de multiples analyses du sommeil et de l'éveil au repos d'experts méditants. Bien que l'effectif de ce groupe de participants ne soit pas très important (n = 27), il est tout de même raisonnable compte tenu de l'expertise de la méditation exigée lors des critères d'inclusion (> 10 000 h de pratique). Il est également à noter que le *sex ratio* entre le groupe d'experts méditants et de seniors contrôles diffère. Une limitation de ce type d'étude réside encore une fois dans l'aspect transversal du protocole expérimental. En effet, ce design expérimental ne permet pas de savoir si les différences avec un groupe contrôle sont bien la cause de la pratique des experts méditants, ou sont par exemple liées à un biais de sélection. Un suivi longitudinal d'experts méditants tout au long de leur vie semble cependant très complexe et sans doute illusoire. Par ailleurs, nous ne disposons que d'enregistrements EEG au repos. Des enregistrements en IRM fonctionnel des experts en méditation ont néanmoins été réalisés et sont analysés dans le cadre d'autres thèses du projet européen *Medit-Ageing*. Concernant le suivi longitudinal, si les effets de l'intervention de méditation semblent très modestes, il serait également intéressant de tester l'effet de ce type d'intervention combiné à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Les TCC de l'insomnie ciblent spécifiquement le sommeil et s'avèrent être efficaces (Koffel et al., 2015). Cependant, environ 1 patient sur 3 n'y répond pas (Morin 2009). Il semble qu'une intervention de méditation puisse améliorer les effets d'une TCC de l'insomnie sur la qualité de sommeil auto-rapportée (Vanhuffel et al., 2018), mais le nombre réduit d'individus inclus dans cette étude ne permet pas de déterminer si ces effets concernent également les patients qui ne répondent pas à une prise en charge incluant uniquement la TCC. Enfin, les participants inclus dans le protocole *Age-Well* sont pour la plupart des seniors relativement actifs et avec un bon niveau d'éducation, et ce malgré l'attention portée au recrutement de participants reflétant au mieux la population générale. Ce problème de représentativité est assez courant en recherche et pose la question de la généralisation des résultats obtenus.

Pour conclure, les travaux de cette thèse ont contribué à mieux comprendre les modifications du sommeil au cours du vieillissement et leurs liens avec l'intégrité cérébrale, et à mieux caractériser les effets de la méditation sur la qualité du sommeil. Ils mettent notamment en lumière l'importance de prendre en considération la dynamique temporelle au cours de la nuit des paramètres de sommeil (tels que les fuseaux ou la puissance spectrale), et d'investiguer l'activité des composantes lente et rapide de la bande delta en sommeil lent pour mieux comprendre les liens entre modifications du sommeil liées à l'âge et atteintes cérébrales. Nous avons vu tout au long de cette thèse la fonction vitale du sommeil pour notre organisme, tant pour le bon fonctionnement cognitif que pour le maintien de l'intégrité cérébrale au cours du vieillissement. Développer des recherches visant à améliorer ou préserver la qualité du sommeil des seniors est donc un champ prometteur dans le domaine de la prévention des démences.

4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aftanas, L., & Golosheikin, S. (2003). Changes in Cortical Activity in Altered States of Consciousness : The Study of Meditation by High-Resolution EEG. *Human Physiology*, *29*(2), 143-151. https://doi.org/10.1023/A:1022986308931

Aftanas, L., & Golosheykin, S. (2005). Impact of regular meditation practice on EEG activity at rest and during evoked negative emotions. *International Journal of Neuroscience*, *115*(6), 893-909. https://doi.org/10.1080/00207450590897969

Ahmadian, N., Hejazi, S., Mahmoudi, J., & Talebi, M. (2018). Review Paper : Tau Pathology of Alzheimer Disease: Possible Role of Sleep Deprivation. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*, *9*(5), 307-316. https://doi.org/10.32598/bcn.9.5.307

Albouy, G., King, B. R., Maquet, P., & Doyon, J. (2013). Hippocampus and striatum : Dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus*, *23*(11), 985-1004. https://doi.org/10.1002/hipo.22183

Alexander, C. N., Chandler, H. M., Langer, E. J., & Newman, R. I. (1989). Transcendental Meditation, Mindfulness, and Longevity : An Experimental Study With the Elderly. *Journal of Personality and Social Psychology*, *57*(6), 950–964. https://doi.org/10.1037//0022-3514.57.6.950

Alperin, N., Wiltshire, J., Lee, S. H., Ramos, A. R., Hernandez-Cardenache, R., Rundek, T., Curiel Cid, R., & Loewenstein, D. (2019). Effect of sleep quality on amnestic mild cognitive impairment vulnerable brain regions in cognitively normal elderly individuals. *Sleep*, *42*(3), zsy254. https://doi.org/10.1093/sleep/zsy254

Aly, M., & Moscovitch, M. (2010). The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memory*, *18*(3), 327-334. https://doi.org/10.1080/09658211003601548

Ameen, M. S., Heib, D. P., Blume, C., & Schabus, M. (2022). The brain selectively tunes to unfamiliar voices during sleep. *The Journal of Neuroscience*, JN-RM-2524-20. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2524-20.2021

André, C., Champetier, P., Rehel, S., Kuhn, E., Touron, E., Ourry, V., Landeau, B., Le Du, G., Mézenge, F., Segobin, S., de la Sayette, V., Vivien, D., Chételat, G., Rauchs, G., & the Medit-Ageing

Research Group. (2023). Rapid-eye-movement sleep, neurodegeneration and amyloid deposition in ageing. *Annals of Neurology*, *n/a*(n/a). https://doi.org/10.1002/ana.26604

André, C., Laniepce, A., Chételat, G., & Rauchs, G. (2021). Brain changes associated with sleep disruption in cognitively unimpaired older adults : A short review of neuroimaging studies. *Ageing Research Reviews*, *66*, 101252. https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101252

André, C., Rehel, S., Kuhn, E., Landeau, B., Moulinet, I., Touron, E., Ourry, V., Le Du, G., Mézenge, F., Tomadesso, C., de Flores, R., Bejanin, A., Sherif, S., Delcroix, N., Manrique, A., Abbas, A., Marchant, N. L., Lutz, A., Klimecki, O. M., … for the Medit-Ageing Research Group. (2020). Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults : A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, *77*(6), 716. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0311

André, C., Tomadesso, C., de Flores, R., Branger, P., Rehel, S., Mézenge, F., Landeau, B., Sayette, V. de la, Eustache, F., Chételat, G., & Rauchs, G. (2019). Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*, 142-150. https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.009

Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., & Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity : Enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*, *37*(7), 1142-1151. https://doi.org/10.1111/ejn.12118

Antony, J. W., Gobel, E. W., O'Hare, J. K., Reber, P. J., & Paller, K. A. (2012). Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nature Neuroscience*, *15*(8), 1114-1116. https://doi.org/10.1038/nn.3152

Arambula, P., Peper, E., Kawakami, M., & Gibney, K. H. (2001). The Physiological Correlates of Kundalini Yoga Meditation : A Study of a Yoga Master. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *26*(2), 147-153. https://doi.org/10.1023/A:1011343307783

Axmacher, N., Elger, C. E., & Fell, J. (2008). Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain*, *131*(7), 1806-1817. https://doi.org/10.1093/brain/awn103

Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression : A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, *135*(1), 10-19. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011

Baijal, S., & Srinivasan, N. (2010). Theta activity and meditative states : Spectral changes during concentrative meditation. *Cognitive Processing*, *11*(1), 31-38. https://doi.org/10.1007/s10339-009-0272-0

Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., Martin, N., Lafortune, M., Karni, A., Ungerleider, L. G., Benali, H., & 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

Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ericson, C., & Spencer, R. M. C. (2012). Processing of Emotional Reactivity and Emotional Memory over Sleep. *Journal of Neuroscience*, *32*(3), 1035-1042. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2532-11.2012

Baran, B., Mantua, J., & Spencer, R. M. C. (2016). Age-related Changes in the Sleep-dependent Reorganization of Declarative Memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *28*(6), 792-802. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00938

Baril, A.-A., Gagnon, K., Arbour, C., Soucy, J.-P., Montplaisir, J., Gagnon, J.-F., & Gosselin, N. (2015). Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, *38*(9), 1439-1449. https://doi.org/10.5665/sleep.4986

Baril, A.-A., Gagnon, K., Brayet, P., Montplaisir, J., De Beaumont, L., Carrier, J., Lafond, C., L'Heureux, F., Gagnon, J.-F., & Gosselin, N. (2017). Gray Matter Hypertrophy and Thickening with Obstructive Sleep Apnea in Middle-aged and Older Adults. *American Journal of Respiratory*

and Critical Care Medicine, *195*(11), 1509-1518. https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1271OC

Baril, A.-A., Martineau-Dussault, M.-È., Sanchez, E., André, C., Thompson, C., Legault, J., & Gosselin, N. (2021). Obstructive Sleep Apnea and the Brain : A Focus on Gray and White Matter Structure. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *21*(3), 11. https://doi.org/10.1007/s11910-021-01094-2

Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, *2*(4), 297-307. https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4

Berger, H. (1933). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *99*(1), 555-574. https://doi.org/10.1007/BF01814320

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

Berkovich-Ohana, A., Glicksohn, J., & Goldstein, A. (2012). Mindfulness-induced changes in gamma band activity – Implications for the default mode network, self-reference and attention. *Clinical Neurophysiology*, *123*(4), 700-710. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.048

Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., & Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *13*(05), 665-666. https://doi.org/10.5664/jcsm.6576

Bersagliere, A., Pascual-Marqui, R. D., Tarokh, L., & Achermann, P. (2018). Mapping Slow Waves by EEG Topography and Source Localization : Effects of Sleep Deprivation. *Brain Topography*, *31*(2), 257-269. https://doi.org/10.1007/s10548-017-0595-6

Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Jessen, F., & Düzel, E. (2017). In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *NeuroImage*, *163*, 150-159. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.042

Black, D. S., O'Reilly, G. A., Olmstead, R., Breen, E. C., & Irwin, M. R. (2015). Mindfulness Meditation and Improvement in Sleep Quality and Daytime Impairment Among Older Adults With Sleep Disturbances. *JAMA internal medicine*, *175*(4), 494-501. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8081

Blackman, J., Stankeviciute, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Suárez-Calvet, M., Sánchez-Benavides, G., Vilor-Tejedor, N., Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Gispert, J. D., Coulthard, E., Grau-Rivera, O., & for the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) Consortium. (2022). Cross-sectional and longitudinal association of sleep and Alzheimer biomarkers in cognitively unimpaired adults. *Brain Communications*, *4*(6), fcac257. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac257

Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Stefanick, M. L., Laffan, A., Stone, K. L., & for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. (2011). Associations Between Sleep Architecture and Sleep-Disordered Breathing and Cognition in Older Community-Dwelling Men : The Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(12), 2217-2225. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03731.x

Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L., Cauley, J. A., Hillier, T. A., Fink, H. A., Stone, K. L., & for the Study of Osteoporotic Fractures Group. (2006). Poor Sleep Is Associated With Impaired Cognitive Function in Older Women : The Study of Osteoporotic Fractures. *The Journals of Gerontology: Series A*, *61*(4), 405-410. https://doi.org/10.1093/gerona/61.4.405

Blagrove, M., Fouquet, N. C., Baird, A. L., Pace-Schott, E. F., Davies, A. C., Neuschaffer, J. L., Henley-Einion, J. A., Weidemann, C. T., Thome, J., McNamara, P., & Turnbull, O. H. (2012). Association of salivary-assessed oxytocin and cortisol levels with time of night and sleep stage. *Journal of Neural Transmission*, *119*(10), 1223-1232. https://doi.org/10.1007/s00702-012-0880-1

Bliwise, D. L. (2004). Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical Cornerstone*, *6*(1), S16-S28. https://doi.org/10.1016/S1098-3597(04)90014-2

Bonanni, E., Maestri, M., Tognoni, G., Fabbrini, M., Nucciarone, B., Manca, M. L., Gori, S., Iudice, A., & Murri, L. (2005). Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. *Journal of Sleep Research*, *14*(3), 311-317. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00462.x

Boutin, A., & Doyon, J. (2020). A sleep spindle framework for motor memory consolidation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *375*(1799), 20190232. https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0232

Boutin, A., Gabitov, E., Pinsard, B., Boré, A., Carrier, J., & Doyon, J. (2022). *Clustering and temporal organization of sleep spindles underlie motor memory consolidation* [Preprint]. Neuroscience. https://doi.org/10.1101/2022.11.29.518200

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*, 419-430. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.066

Braboszcz, C., Cahn, B. R., Levy, J., Fernandez, M., & Delorme, A. (2017). Increased Gamma Brainwave Amplitude Compared to Control in Three Different Meditation Traditions. *PLOS ONE*, *12*(1), e0170647. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170647

Braboszcz, C., & Delorme, A. (2011). Lost in thoughts : Neural markers of low alertness during mind wandering. *NeuroImage*, *54*(4), 3040-3047. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.008

Brandenberger, G., Ehrhart, J., & Buchheit, M. (2005). Sleep Stage 2 : An Electroencephalographic, Autonomic, and Hormonal Duality. *Sleep*, *28*(12), 1535-1540. https://doi.org/10.1093/sleep/28.12.1535

Brandmeyer, T., & Delorme, A. (2018). Reduced mind wandering in experienced meditators and associated EEG correlates. *Experimental Brain Research*, *236*(9), 2519-2528. https://doi.org/10.1007/s00221-016-4811-5

Branger, P., Arenaza-Urquijo, E. M., Tomadesso, C., Mézenge, F., André, C., de Flores, R., Mutlu, J., de La Sayette, V., Eustache, F., Chételat, G., & Rauchs, G. (2016). Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiology of Aging*, *41*, 107-114. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009

Brewer, J. A., Worhunsky, P. D., Gray, J. R., Tang, Y.-Y., Weber, J., & Kober, H. (2011). Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(50), 20254-20259. https://doi.org/10.1073/pnas.1112029108

Britton, W. B., Haynes, P. L., Fridel, K. W., & Bootzin, R. R. (2010). Polysomnographic and Subjective Profiles of Sleep Continuity Before and After Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Partially Remitted Depression. *Psychosomatic Medicine*, *72*(6), 539-548. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181dc1bad

Britton, W. B., Haynes, P. L., Fridel, K. W., & Bootzin, R. R. (2012). Mindfulness-Based Cognitive Therapy Improves Polysomnographic and Subjective Sleep Profiles in Antidepressant Users with Sleep Complaints. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *81*(5), 296-304. https://doi.org/10.1159/000332755

Brown, B. M., Rainey-Smith, S. R., Villemagne, V. L., Weinborn, M., Bucks, R. S., Sohrabi, H. R., Laws, S. M., Taddei, K., Macaulay, S. L., Ames, D., Fowler, C., Maruff, P., Masters, C. L., Rowe, C. C., Martins, R. N., & the AIBL Research Group. (2016). The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*, *39*(5), 1063-1068. https://doi.org/10.5665/sleep.5756

Bruce, H. A., Kochunov, P., Kvarta, M. D., Goldwaser, E. L., Chiappelli, J., Schwartz, A., Lightner, S., Endres, J., Yuen, A., Ma, Y., Van der vaart, A., Hatch, K. S., Gao, S., Ye, Z., Wu, Q., Chen, S., Mitchell, B. D., & Hong, L. E. (2023). Frontal white matter association with sleep quality and the role of stress. *Journal of Sleep Research*, *32*(1), e13669. https://doi.org/10.1111/jsr.13669

Bu, X.-L., Liu, Y.-H., Wang, Q.-H., Jiao, S.-S., Zeng, F., Yao, X.-Q., Gao, D., Chen, J.-C., & Wang, Y.-J. (2015). Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scientific Reports*, *5*(1), 13917. https://doi.org/10.1038/srep13917

Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A. R., Wu, Y., Morgan, D., & Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, *40*(1), zsw032. https://doi.org/10.1093/sleep/zsw032

Bubu, O. M., Pirraglia, E., Andrade, A. G., Sharma, R. A., Gimenez-Badia, S., Umasabor-Bubu, O. Q., Hogan, M. M., Shim, A. M., Mukhtar, F., Sharma, N., Mbah, A. K., Seixas, A. A., Kam, K., Zizi, F., Borenstein, A. R., Mortimer, J. A., Kip, K. E., Morgan, D., Rosenzweig, I., … for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Obstructive sleep apnea and longitudinal Alzheimer's disease biomarker changes. *Sleep*, *42*(6), zsz048. https://doi.org/10.1093/sleep/zsz048

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

Bueno-Junior, L. S., Ruckstuhl, M. S., Lim, M. M., & Watson, B. O. (2022). REM sleep has minute-scale rhythms in mice and humans : A non-binary continuum between phasic and tonic microstates. *bioRxiv*, 2022.07.11.499612. https://doi.org/10.1101/2022.07.11.499612

Buysse, D. J., Monk, T. H., Carrier, J., & Begley, A. (2005). Circadian Patterns of Sleep, Sleepiness, and Performance in Older and Younger Adults. *Sleep*, *28*(11), 1365-1376. https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1365

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index : A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193-213. https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4

Buysse, D. J., Hall, M. L., Strollo, P. J., Kamarck, T. W., Owens, J., Lee, L., Reis, S. E., & Matthews, K. A. (2008). Relationships Between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and Clinical/Polysomnographic Measures in a Community Sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *04*(06), 563-571. https://doi.org/10.5664/jcsm.27351

Cahn, B. R., Delorme, A., & Polich, J. (2010). Occipital gamma activation during Vipassana meditation. *Cognitive Processing*, *11*(1), 39-56. https://doi.org/10.1007/s10339-009-0352-1

Cahn, B. R., Delorme, A., & Polich, J. (2013). Event-related delta, theta, alpha and gamma correlates to auditory oddball processing during Vipassana meditation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(1), 100-111. https://doi.org/10.1093/scan/nss060

Cahn, B. R., & Polich, J. (2006). *Meditation States and Traits : EEG, ERP, and Neuroimaging Studies*. 32. https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.2.180

Cahn, B. R., & Polich, J. (2009). Meditation (Vipassana) and the P3a event-related brain potential. *Central and peripheral nervous system interactions: From mind to brain to body*, *72*(1), 51-60. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.013

Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Martin, N., Barakat, M., Paquet, J., & Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, *33*(4), 758-766. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x

Carvalho, D. Z., St. Louis, E. K., Boeve, B. F., Mielke, M. M., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Machulda, M. M., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Petersen, R. C., Jack, C. R., & Vemuri, P. (2017). Excessive daytime sleepiness and fatigue may indicate accelerated brain aging in cognitively normal late middle-aged and older adults. *Sleep Medicine*, *32*, 236-243. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.023

Carvalho, D. Z., St Louis, E. K., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Lowe, V. J., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Przybelski, S. A., Machulda, M. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., & Vemuri, P. (2018). Association of Excessive Daytime Sleepiness With Longitudinal β-Amyloid Accumulation in

Elderly Persons Without Dementia. *JAMA Neurology*, *75*(6), 672. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0049

Cavaillès, C., Carrière, I., Wagner, M., Dartigues, J.-F., Berr, C., Dauvilliers, Y., & Jaussent, I. (2022). Trajectories of sleep duration and timing before dementia : A 14-year follow-up study. *Age and Ageing*, *51*(8), afac186. https://doi.org/10.1093/ageing/afac186

Cavuoto, M. G., Ong, B., Pike, K. E., Nicholas, C. L., Bei, B., & Kinsella, G. J. (2016). Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *Journal of Sleep Research*, *25*(4), 475-485. https://doi.org/10.1111/jsr.12391

Champetier, P., André, C., Weber, F. D., Rehel, S., Ourry, V., Laniepce, A., Lutz, A., Bertran, F., Cabé, N., Pitel, A.-L., Poisnel, G., de la Sayette, V., Vivien, D., Chételat, G., Rauchs, G., & Medit-Ageing Research Group. (2022). Age-related changes in fast spindle clustering during NREM sleep and their relevance for memory consolidation. *Sleep*, zsac282. https://doi.org/10.1093/sleep/zsac282

Cherdieu, M., Reynaud, E., Uhlrich, J., Versace, R., & Mazza, S. (2014). Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *Journal of Sleep Research*, *23*(1), 53-60. https://doi.org/10.1111/jsr.12100

Chételat, G., Lutz, A., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O., & Marchant, N. (2018). Why could meditation practice help promote mental health and well-being in aging? *Alzheimer's Research & Therapy*, *10*(1), 57. https://doi.org/10.1186/s13195-018-0388-5

Chételat, G., Lutz, A., Klimecki, O., Frison, E., Asselineau, J., Schlosser, M., Arenaza-Urquijo, E. M., Mézenge, F., Kuhn, E., Moulinet, I., Touron, E., Dautricourt, S., André, C., Palix, C., Ourry, V., Felisatti, F., Gonneaud, J., Landeau, B., Rauchs, G., … Medit-Ageing Research Group. (2022). Effect of an 18-Month Meditation Training on Regional Brain Volume and Perfusion in Older Adults : The Age-Well Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, *79*(11), 1165-1174. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3185

Chételat, G., Mézenge, F., Tomadesso, C., Landeau, B., Arenaza-Urquijo, E., Rauchs, G., André, C., de Flores, R., Egret, S., Gonneaud, J., Poisnel, G., Chocat, A., Quillard, A., Desgranges, B., Bloch, J.-G., Ricard, M., & Lutz, A. (2017). Reduced age-associated brain changes in expert meditators : A multimodal neuroimaging pilot study. *Scientific Reports*, *7*. https://doi.org/10.1038/s41598-017-07764-x

Chiesa, A., Calati, R., & Serretti, A. (2011). Does mindfulness training improve cognitive abilities ? A systematic review of neuropsychological findings. *Clinical Psychology Review*, *31*(3), 449-464. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.11.003

Chylinski, D., Van Egroo, M., Narbutas, J., Muto, V., Bahri, M. A., Berthomier, C., Salmon, E., Bastin, C., Phillips, C., Collette, F., Maquet, P., Carrier, J., Lina, J.-M., & Vandewalle, G. (2022). Timely coupling of sleep spindles and slow waves linked to early amyloid-β burden and predicts memory decline. *ELife*, *11*, e78191. https://doi.org/10.7554/eLife.78191

Cirelli, C., & Tononi, G. (2008). Is Sleep Essential? *PLoS Biology*, *6*(8), e216. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216

Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., May, P. C., Schoepp, D. D., Paul, S. M., Mennerick, S., & Holtzman, D. M. (2005). Synaptic Activity Regulates Interstitial Fluid Amyloid-β Levels In Vivo. *Neuron*, *48*(6), 913-922. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.028

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), 52-56. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.04.035

Clemens, Z., Mölle, M., Erőss, L., Barsi, P., Halász, P., & Born, J. (2007). Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain*, *130*(11), 2868-2878. https://doi.org/10.1093/brain/awm146

Conessa, A., Debarnot, U., Siegler, I., & Boutin, A. (2022). *Temporal clustering of sleep spindles for motor skill consolidation and generalizability following learning by physical practice, motor imagery and action observation* [Preprint]. Neuroscience. https://doi.org/10.1101/2022.12.06.519290

Conley, S., Knies, A., Batten, J., Ash, G., Miner, B., Hwang, Y., Jeon, S., & Redeker, N. S. (2019). Agreement between actigraphic and polysomnographic measures of sleep in adults with and without chronic conditions : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *46*, 151-160. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.05.001

Cowan, E., Liu, A., Henin, S., Kothare, S., Devinsky, O., & Davachi, L. (2020). Sleep Spindles Promote the Restructuring of Memory Representations in Ventromedial Prefrontal Cortex through Enhanced Hippocampal–Cortical Functional Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, *40*(9), 1909-1919. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1946-19.2020

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*, 433. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00433

Cross, N. E., Memarian, N., Duffy, S. L., Paquola, C., LaMonica, H., D'Rozario, A., Lewis, S. J. G., Hickie, I. B., Grunstein, R. R., & Naismith, S. L. (2018). Structural brain correlates of obstructive sleep apnoea in older adults at risk for dementia. *European Respiratory Journal*, *52*(1), 1800740. https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2018

Crowley, K. (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

Dahl, C. J., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2015). Reconstructing and deconstructing the self : Cognitive mechanisms in meditation practice. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(9), 515-523. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.07.001

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), R626-R627. https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.06.032

D'Atri, A., Gorgoni, M., Scarpelli, S., Cordone, S., Alfonsi, V., Marra, C., Ferrara, M., Rossini, P. M., & De Gennaro, L. (2021). Relationship between Cortical Thickness and EEG Alterations during Sleep in the Alzheimer's Disease. *Brain Sciences*, *11*(9), 1174. https://doi.org/10.3390/brainsci11091174

D'Atri, A., Scarpelli, S., Gorgoni, M., Truglia, I., Lauri, G., Cordone, S., Ferrara, M., Marra, C., Rossini, P. M., & De Gennaro, L. (2021). EEG alterations during wake and sleep in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *IScience*, *24*(4), 102386. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102386

Dauvilliers, Y., & Billiard, M. (2004). Aspects du sommeil normal. *EMC - Neurologie*, *1*(4), 458-480. https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.05.001

De Gennaro, L. (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

De Gennaro, L., Gorgoni, M., Reda, F., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S., Scarpelli, S., Mangiaruga, A., D'atri, A., Lacidogna, G., Ferrara, M., Marra, C., & Rossini, P. M. (2017). The Fall of Sleep K-Complex in Alzheimer Disease. *Scientific Reports*, *7*(1), 39688. https://doi.org/10.1038/srep39688

de Vivo, L., Bellesi, M., Marshall, W., Bushong, E. A., Ellisman, M. H., Tononi, G., & Cirelli, C. (2017). Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, *355*(6324), 507-510. https://doi.org/10.1126/science.aah5982

Dentico, D., Bachhuber, D., Riedner, B. A., Ferrarelli, F., Tononi, G., Davidson, R. J., & Lutz, A. (2018). Acute effects of meditation training on the waking and sleeping brain : Is it all about homeostasis? *European Journal of Neuroscience*, *48*(6), 2310-2321. https://doi.org/10.1111/ejn.14131

Dentico, D., Ferrarelli, F., Riedner, B. A., Smith, R., Zennig, C., Lutz, A., Tononi, G., & Davidson, R. J. (2016). Short Meditation Trainings Enhance Non-REM Sleep Low-Frequency Oscillations. *PLoS ONE*, *11*(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148961

Di Meco, A., Joshi, Y. B., & Praticò, D. (2014). Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiology of Aging*, *35*(8), 1813-1820. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.011

Dickey, C. W., Verzhbinsky, I. A., Jiang, X., Rosen, B. Q., Kajfez, S., Eskandar, E. N., Gonzalez-Martinez, J., Cash, S. S., & Halgren, E. (2022). Cortical ripples during NREM sleep and waking in humans. *The Journal of Neuroscience*, JN-RM-0742-22. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0742-22.2022

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

Diem, S. J., Blackwell, T. L., Stone, K. L., Yaffe, K., Tranah, G., Cauley, J. A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Spira, A. P., Hillier, T. A., & Ensrud, K. E. (2016). Measures of Sleep–Wake Patterns and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in Older Women. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(3), 248-258. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.12.002

Djonlagic, I., Mariani, S., Fitzpatrick, A. L., Van Der Klei, V. M. G. T. H., Johnson, D. A., Wood, A. C., Seeman, T., Nguyen, H. T., Prerau, M. J., Luchsinger, J. A., Dzierzewski, J. M., Rapp, S. R., Tranah, G. J., Yaffe, K., Burdick, K. E., Stone, K. L., Redline, S., & Purcell, S. M. (2021). Macro and micro sleep architecture and cognitive performance in older adults. *Nature Human Behaviour*, *5*(1), 123-145. https://doi.org/10.1038/s41562-020-00964-y

Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Tahar, A. H., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L. G., & Carrier, J. (2009). Contribution of night and day sleep vs. Simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Experimental Brain Research*, *195*(1), 15-26. https://doi.org/10.1007/s00221-009-1748-y

Drager, L. F., Jun, J. C., & Polotsky, V. Y. (2010). Metabolic consequences of intermittent hypoxia : Relevance to obstructive sleep apnea. *Sleep and Metabolism*, *24*(5), 843-851. https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.011

Drosopoulos, S., Wagner, U., & Born, J. (2005). Sleep enhances explicit recollection in recognition memory. *Learning & Memory*, *12*(1), 44-51. https://doi.org/10.1101/lm.83805

Drummond, S. P. A., Brown, G. G., Gillin, J. C., Stricker, J. L., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (2000). Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature*, *403*(6770), 655-657. https://doi.org/10.1038/35001068

Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J.-M., & Carrier, J. (2015). Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood. *The Journal of Neuroscience*, *35*(20), 7795. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015

Ego-Stengel, V., & Wilson, M. A. (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*, *20*(1), 1-10. https://doi.org/10.1002/hipo.20707

Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Jiang, Y., & Stickgold, R. (2009). The Sleeping Brain's Influence on Verbal Memory : Boosting Resistance to Interference. *PLOS ONE*, *4*(1), e4117. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004117

Ellis, B. W., Johns, M. W., Lancaster, R., Raptopoulos, P., Angelopoulos, N., & Priest, R. G. (1981). The St. Mary's Hospital Sleep Questionnaire : A Study of Reliability. *Sleep*, *4*(1), 93-97. https://doi.org/10.1093/sleep/4.1.93

Emamian, F., Khazaie, H., Tahmasian, M., Leschziner, G. D., Morrell, M. J., Hsiung, G.-Y. R., Rosenzweig, I., & Sepehry, A. A. (2016). The Association Between Obstructive Sleep Apnea

and Alzheimer's Disease : A Meta-Analysis Perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00078

Ermis, U., Krakow, K., & Voss, U. (2010). Arousal thresholds during human tonic and phasic REM sleep : Arousal threshold in tonic and phasic REM. *Journal of Sleep Research*, *19*(3), 400-406. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00831.x

Ettore, E., Bakardjian, H., Solé, M., Levy Nogueira, M., Habert, M.-O., Gabelle, A., Dubois, B., Robert, P., & David, R. (2019). Relationships between objectives sleep parameters and brain amyloid load in subjects at risk for Alzheimer's disease : The INSIGHT-preAD Study. *Sleep*, *42*(9), zsz137. https://doi.org/10.1093/sleep/zsz137

Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. *Neuropsychology Review*, *18*(1), 53-69. https://doi.org/10.1007/s11065-008-9052-3

Fell, J., Axmacher, N., & Haupt, S. (2010). From alpha to gamma : Electrophysiological correlates of meditation-related states of consciousness. *Medical Hypotheses*, *75*(2), 218-224. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.02.025

Felsted, K. F. (2020). Mindfulness, Stress, and Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, *36*(4), 685-696. https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.06.010

Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2020). Sleep Spindles : Mechanisms and Functions. *Physiological Reviews*, *100*(2), 805-868. https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2018

Ferrarelli, F., Smith, R., Dentico, D., Riedner, B. A., Zennig, C., Benca, R. M., Lutz, A., Davidson, R. J., & Tononi, G. (2013). Experienced Mindfulness Meditators Exhibit Higher Parietal-Occipital EEG Gamma Activity during NREM Sleep. *PLoS ONE*, *8*(8), e73417. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073417

Ficca, G., Lombardo, P., Rossi, L., & Salzarulo, P. (2000). Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behavioural Brain Research*, *112*(1), 159-163. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00177-7

Fjell, A. M., Sørensen, Ø., Amlien, I. K., Bartrés-Faz, D., Bros, D. M., Buchmann, N., Demuth, I., Drevon, C. A., Düzel, S., Ebmeier, K. P., Idland, A.-V., Kietzmann, T. C., Kievit, R., Kühn, S., Lindenberger, U., Mowinckel, A. M., Nyberg, L., Price, D., Sexton, C. E., … Walhovd, K. B. (2020). Self-reported sleep relates to hippocampal atrophy across the adult lifespan : Results from the Lifebrain consortium. *Sleep*, *43*(5), zsz280. https://doi.org/10.1093/sleep/zsz280

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/10.1093/sleep/18.6.425

Fox, K. C. R., Nijeboer, S., Dixon, M. L., Floman, J. L., Ellamil, M., Rumak, S. P., Sedlmeier, P., & Christoff, K. (2014). Is meditation associated with altered brain structure ? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *43*, 48-73. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.016

Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(2), 119-130. https://doi.org/10.1038/nrn1607

Froeliger, B., Garland, E. L., Kozink, R. V., Modlin, L. A., Chen, N.-K., McClernon, F. J., Greeson, J. M., & Sobin, P. (2012). Meditation-State Functional Connectivity (msFC) : Strengthening of the Dorsal Attention Network and Beyond. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2012*, 680407. https://doi.org/10.1155/2012/680407

Gabelle, A., Gutierrez, L.-A., Jaussent, I., Ben Bouallegue, F., De Verbizier, D., Navucet, S., Grasselli, C., Bennys, K., Marelli, C., David, R., Mariano-Goulart, D., Andrieu, S., Vellas, B., Payoux, P., Berr, C., & Dauvilliers, Y. (2019). Absence of Relationship Between Self-Reported Sleep Measures and Amyloid Load in Elderly Subjects. *Frontiers in Neurology*, *10*, 989. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00989

Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory*, *13*(3), 259-262. https://doi.org/10.1101/lm.132106

Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density. *The Journal of Neuroscience*, *22*(15), 6830-6834. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06830.2002

Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature Neuroscience*, *3*(12), 1335-1339. https://doi.org/10.1038/81881

Galgani, A., Lombardo, F., Della Latta, D., Martini, N., Bonuccelli, U., Fornai, F., & Giorgi, F. S. (2020). Locus Coeruleus Magnetic Resonance Imaging in Neurological Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *21*(1), 2. https://doi.org/10.1007/s11910-020-01087-7

Gao, C., & Scullin, M. K. (2023). Longitudinal trajectories of spectral power during sleep in middle-aged and older adults. *Aging Brain*, *3*, 100058. https://doi.org/10.1016/j.nbas.2022.100058

Gard, T., Hölzel, B. K., & Lazar, S. W. (2014). The potential effects of meditation on age-related cognitive decline : A systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1307*(1), 89-103. https://doi.org/10.1111/nyas.12348

Georgiou-Karistianis, N., Tang, J., Vardy, Y., Sheppard, D., Evans, N., Wilson, M., Gardner, B., Farrow, M., & Bradshaw, J. (2007). Progressive Age-Related Changes in the Attentional Blink Paradigm. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *14*(3), 213-226. https://doi.org/10.1080/13825580500320681

Gilbert, P. (2009). Introducing compassion-focused therapy. *Advances in Psychiatric Treatment*, *15*(3), 199-208. Cambridge Core. https://doi.org/10.1192/apt.bp.107.005264

Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsáki, G., & Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience*, *12*(10), 1222-1223. https://doi.org/10.1038/nn.2384

Giuditta, A. (2014). Sleep memory processing : The sequential hypothesis. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00219

Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G. G., & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioural Brain Research*, *69*(1-2), 157-166. https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00012-I

Gorgoni, M., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S., Sarasso, S., Scarpelli, S., Mangiaruga, A., D'Atri, A., Tempesta, D., Ferrara, M., Marra, C., Rossini, P. M., & De Gennaro, L. (2016). Parietal Fast Sleep Spindle Density Decrease in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neural Plasticity*, *2016*, 1-10. https://doi.org/10.1155/2016/8376108

Grothe, M., Heinsen, H., & Teipel, S. J. (2012). Atrophy of the Cholinergic Basal Forebrain Over the Adult Age Range and in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Dementia: Circuitry and Behavior*, *71*(9), 805-813. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.019

Hardt, J. V., & Kamiya, J. (1978). Anxiety Change Through Electroencephalographic Alpha Feedback Seen Only in High Anxiety Subjects. *Science*, *201*(4350), 79-81. https://doi.org/10.1126/science.663641

Harrison, Y., & Horne, J. A. (2000). Sleep Loss and Temporal Memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *53*(1), 271-279. https://doi.org/10.1080/713755870

Hasenkamp, W., Wilson-Mendenhall, C. D., Duncan, E., & Barsalou, L. W. (2012). Mind wandering and attention during focused meditation : A fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. *Neuroergonomics: The human brain in action and at work*, *59*(1), 750-760. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.008

Hassainia, F., Petit, D., Nielsen, T., Gauthier, S., & Montplaisir, J. (1997). Quantitative EEG and Statistical Mapping of Wakefulness and REM Sleep in the Evaluation of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *European Neurology*, *37*(4), 219-224. https://doi.org/10.1159/000117446

Helfrich, R. F., Lendner, J. D., Mander, B. A., Guillen, H., Paff, M., Mnatsakanyan, L., Vadera, S., Walker, M. P., Lin, J. J., & Knight, R. T. (2019). Bidirectional prefrontal-hippocampal dynamics

organize information transfer during sleep in humans. *Nature Communications*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-019-11444-x

Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep : Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*, *97*(1), 221-230.e4. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020

Hirotsu, C., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2015). Interactions between sleep, stress, and metabolism : From physiological to pathological conditions. *Sleep Science*, *8*(3), 143-152. https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.09.002

Holth, J. K., Fritschi, S. K., Wang, C., Pedersen, N. P., Cirrito, J. R., Mahan, T. E., Finn, M. B., Manis, M., Geerling, J. C., Fuller, P. M., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2019). The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*, *363*(6429), 880-884. https://doi.org/10.1126/science.aav2546

Holz, J., Piosczyk, H., Feige, B., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Riemann, D., & Nissen, C. (2012). EEG sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation : EEG sigma and SWA and memory consolidation. *Journal of Sleep Research*, *21*(6), 612-619. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01017.x

Huang, X., Tang, S., Lyu, X., Yang, C., & Chen, X. (2019). Structural and functional brain alterations in obstructive sleep apnea : A multimodal meta-analysis. *Sleep Medicine*, *54*, 195-204. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.025

Huang, Y., Potter, R., Sigurdson, W., Santacruz, A., Shih, S., Ju, Y.-E., Kasten, T., Morris, J. C., Mintun, M., Duntley, S., & Bateman, R. J. (2012). Effects of Age and Amyloid Deposition on Aβ Dynamics in the Human Central Nervous System. *Archives of Neurology*, *69*(1), 51-58. https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.235

Hubbard, J., Gent, T. C., Hoekstra, M. M. B., Emmenegger, Y., Mongrain, V., Landolt, H.-P., Adamantidis, A. R., & Franken, P. (2020). Rapid fast-delta decay following prolonged

wakefulness marks a phase of wake-inertia in NREM sleep. *Nature Communications*, *11*(1), 3130. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16915-0

Huber, R., Felice Ghilardi, M., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, *430*(6995), 78-81. https://doi.org/10.1038/nature02663

Hunt, N. J., Rodriguez, M. L., Waters, K. A., & Machaalani, R. (2015). Changes in orexin (hypocretin) neuronal expression with normal aging in the human hypothalamus. *Neurobiology of Aging*, *36*(1), 292-300. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.010

Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., Nagelhus, E. A., & Nedergaard, M. (2012). A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β. *Science Translational Medicine*, *4*(147), 147ra111. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748

Irwin, M. R. (2015). Why Sleep Is Important for Health : A Psychoneuroimmunology Perspective. *Annual Review of Psychology*, *66*(1), 143-172. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205

Ishunina, T. A., van Heerikhuize, J. J., Ravid, R., & Swaab, D. F. (2003). Estrogen receptors and metabolic activity in the human tuberomamillary nucleus : Changes in relation to sex, aging and Alzheimer's disease. *Brain Research*, *988*(1), 84-96. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03347-X

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *14*(4), 535-562. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018

Jegou, A., Schabus, M., Gosseries, O., Dahmen, B., Albouy, G., Desseilles, M., Sterpenich, V., Phillips, C., Maquet, P., Grova, C., & Dang-Vu, T. T. (2019). Cortical reactivations during sleep spindles following declarative learning. *NeuroImage*, *195*, 104-112. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.051

Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, *10*(1), 100-107. https://doi.org/10.1038/nn1825

Johns, M. W. (1991). A New Method for Measuring Daytime Sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545. https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540

Ju, Y.-E. S., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—A bidirectional relationship. *Nature reviews. Neurology*, *10*(2), 115-119. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.269

Ju, Y.-E. S., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2013). Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *70*(5), 587. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334

Ju, Y.-E. S., Ooms, S. J., Sutphen, C., Macauley, S. L., Zangrilli, M. A., Jerome, G., Fagan, A. M., Mignot, E., Zempel, J. M., Claassen, J. A. H. R., & Holtzman, D. M. (2017). Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-β levels. *Brain*, *140*(8), 2104-2111. https://doi.org/10.1093/brain/awx148

Kabat-Zinn, J. (2003). Mindfulness-based stress reduction (MBSR). *Constructivism in the Human Sciences*, *8*, 73-107.

Kam, K., Parekh, A., Sharma, R. A., Andrade, A., Lewin, M., Castillo, B., Bubu, O. M., Chua, N. J., Miller, M. D., Mullins, A. E., Glodzik, L., Mosconi, L., Gosselin, N., Prathamesh, K., Chen, Z., Blennow, K., Zetterberg, H., Bagchi, N., Cavedoni, B., … Osorio, R. S. (2019). Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers : Novel roles for sleep spindles and tau. *Molecular Neurodegeneration*, *14*(1), 10. https://doi.org/10.1186/s13024-019-0309-5

Kamenetz, F., Tomita, T., Hsieh, H., Seabrook, G., Borchelt, D., Iwatsubo, T., Sisodia, S., & Malinow, R. (2003). APP Processing and Synaptic Function. *Neuron*, *37*(6), 925-937. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00124-7

Kang, J.-E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid-β Dynamics are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle. *Science (New York, N.Y.)*, *326*(5955), 1005-1007. https://doi.org/10.1126/science.1180962

Karacan, I., Thornby, J. I., Anch, M., Holzer, C. E., Warheit, G. J., Schwab, J. J., & Williams, R. L. (1976). Prevalence of sleep disturbance in a primarily urban Florida county. *Social Science & Medicine (1967)*, *10*(5), 239-244. https://doi.org/10.1016/0037-7856(76)90006-8

Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. M., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM Sleep of Overnight Improvement of a Perceptual Skill. *Science*, *265*(5172), 679-682. https://doi.org/10.1126/science.8036518

Katsuki, F., Gerashchenko, D., & Brown, R. E. (2022). Alterations of sleep oscillations in Alzheimer's disease : A potential role for GABAergic neurons in the cortex, hippocampus, and thalamus. *Brain Research Bulletin*, *187*, 181-198. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.07.002

Kemmer, P. B., Guo, Y., Wang, Y., & Pagnoni, G. (2015). Network-based characterization of brain functional connectivity in Zen practitioners. *Frontiers in Psychology*, *6*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2015.00603

Keshmiri, S. (2020). Entropy and the Brain : An Overview. *Entropy*, *22*(9), 917. https://doi.org/10.3390/e22090917

Kessler, B. A., Stanley, E. M., Frederick-Duus, D., & Fadel, J. (2011). Age-related loss of orexin/hypocretin neurons. *Neuroscience*, *178*, 82-88. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.031

Khare, K., & Nigam, S. (2000). A study of electroencephalogram in meditators. *Indian J Physiol Pharmacol*, *44*(2), 173-178.

Killgore, W. D. S., Schwab, Z. J., Kipman, M., DelDonno, S. R., & Weber, M. (2012). Voxel-based morphometric gray matter correlates of daytime sleepiness. *Neuroscience Letters*, *518*(1), 10-13. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.029

Klinzing, J. G., Mölle, M., Weber, F., Supp, G., Hipp, J. F., Engel, A. K., & Born, J. (2016). Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *NeuroImage*, *134*, 607-616. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.031

Klöppel, S., Kovacs, G. G., Voigtländer, T., Wanschitz, J., Flicker, H., Hainfellner, J. A., Guentchev, M., & Budka, H. (2001). Serotonergic nuclei of the raphe are not affected in human ageing. *NeuroReport*, *12*(4), 669-671. https://doi.org/10.1097/00001756-200103260-00010

Koffel, E. A., Koffel, J. B., & Gehrman, P. R. (2015). A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, *19*, 6-16. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.05.001

Kondratova, A. A., & Kondratov, R. V. (2012). The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(5), 325-335. https://doi.org/10.1038/nrn3208

Kong, W., Zheng, Y., Xu, W., Gu, H., & Wu, J. (2021). Biomarkers of Alzheimer's disease in severe obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome in the Chinese population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *278*(3), 865-872. https://doi.org/10.1007/s00405-020-05948-2

Koroma, M., Lacaux, C., Andrillon, T., Legendre, G., Léger, D., & Kouider, S. (2020). Sleepers Selectively Suppress Informative Inputs during Rapid Eye Movements. *Current Biology*, *30*(12), 2411-2417.e3. https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.047

Kral, T. R. A., Davis, K., Korponay, C., Hirshberg, M. J., Hoel, R., Tello, L. Y., Goldman, R. I., Rosenkranz, M. A., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2022). Absence of structural brain changes from mindfulness-based stress reduction : Two combined randomized controlled trials. *Science Advances*, *8*(20), eabk3316. https://doi.org/10.1126/sciadv.abk3316

Ktonas, P., Nygren, A., & Frost, J. (2003). Two-minute rapid eye movement (REM) density fluctuations in human REM sleep. *Neuroscience Letters*, *353*(3), 161-164. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.038

Landry, G., Best, J., & Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring sleep quality in older adults : A comparison using subjective and objective methods. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*, 166-166. https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00166

Langella, M., Colarieti, L., Ambrosini, M., & Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. IV. A correlative analysis of sleep variables in learning and nonlearning rats. *Physiology & Behavior*, *51*(2), 227-238. https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90135-O

Latreille, V., Gaubert, M., Dubé, J., Lina, J.-M., Gagnon, J.-F., & Carrier, J. (2019). Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiology of Aging*, *76*, 106-114. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.012

Lazar, S. W., Kerr, C. E., Wasserman, R. H., Gray, J. R., Greve, D. N., Treadway, M. T., McGarvey, M., Quinn, B. T., Dusek, J. A., Benson, H., Rauch, S. L., Moore, C. I., & Fischl, B. (2005). Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*, *16*(17), 1893-1897. PubMed. https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000186598.66243.19

Lázár, Z. I., Dijk, D.-J., & Lázár, A. S. (2019). Infraslow oscillations in human sleep spindle activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *316*, 22-34. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.12.002

Lecci, S., Fernandez, L. M. J., Weber, F. D., Cardis, R., Chatton, J.-Y., Born, J., & Lüthi, A. (2017). Coordinated infraslow neural and cardiac oscillations mark fragility and offline periods in mammalian sleep. *Science Advances*, *3*(2), e1602026. https://doi.org/10.1126/sciadv.1602026

Lee, A. K., & Wilson, M. A. (2002). Memory of Sequential Experience in the Hippocampus during Slow Wave Sleep. *Neuron*, *36*(6), 1183-1194. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01096-6

Legendre, G., Andrillon, T., Koroma, M., & Kouider, S. (2019). Sleepers track informative speech in a multitalker environment. *Nature Human Behaviour*, *3*(3), 274-283. https://doi.org/10.1038/s41562-018-0502-5

Leng, Y., McEvoy, C. T., Allen, I. E., & Yaffe, K. (2017). Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*, *74*(10), 1237-1245. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2180

Leng, Y., Musiek, E. S., Hu, K., Cappuccio, F. P., & Yaffe, K. (2019). Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*, *18*(3), 307-318. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30461-7

Lenze, E. J., Voegtle, M., Miller, J. P., Ances, B. M., Balota, D. A., Barch, D., Depp, C. A., Diniz, B. S., Eyler, L. T., Foster, E. R., Gettinger, T. R., Head, D., Hershey, T., Klein, S., Nichols, J. F., Nicol, G. E., Nishino, T., Patterson, B. W., Rodebaugh, T. L., … Wetherell, J. L. (2022). Effects of Mindfulness Training and Exercise on Cognitive Function in Older Adults : A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *328*(22), 2218-2229. https://doi.org/10.1001/jama.2022.21680

Li, S.-B., Damonte, V. M., Chen, C., Wang, G. X., Kebschull, J. M., Yamaguchi, H., Bian, W.-J., Purmann, C., Pattni, R., Urban, A. E., Mourrain, P., Kauer, J. A., Scherrer, G., & de Lecea, L. (2022). Hyperexcitable arousal circuits drive sleep instability during aging. *Science*, *375*(6583), eabh3021. https://doi.org/10.1126/science.abh3021

Liang, Y., Qu, L.-B., & Liu, H. (2019). Non-linear associations between sleep duration and the risks of mild cognitive impairment/dementia and cognitive decline : A dose–response meta-analysis of observational studies. *Aging Clinical and Experimental Research*, *31*(3), 309-320. https://doi.org/10.1007/s40520-018-1005-y

Liguori, C., Romigi, A., Nuccetelli, M., Zannino, S., Sancesario, G., Martorana, A., Albanese, M., Mercuri, N. B., Izzi, F., Bernardini, S., Nitti, A., Sancesario, G. M., Sica, F., Marciani, M. G., & Placidi, F. (2014). Orexinergic System Dysregulation, Sleep Impairment, and Cognitive Decline

in Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *71*(12), 1498-1505. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2510

Lim, A. S. P., Ellison, B. A., Wang, J. L., Yu, L., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Bennett, D. A., & Saper, C. B. (2014). Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain*, *137*(10), 2847-2861. https://doi.org/10.1093/brain/awu222

Lim, A. S. P., Fleischman, D. A., Dawe, R. J., Yu, L., Arfanakis, K., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2016). Regional Neocortical Gray Matter Structure and Sleep Fragmentation in Older Adults. *Sleep*, *39*(1), 227-235. https://doi.org/10.5665/sleep.5354

Lim, A. S. P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*, *36*(7), 1027-1032. https://doi.org/10.5665/sleep.2802

Lim, A. S. P., Yu, L., Kowgier, M., Schneider, J. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Modification of the Relationship of the Apolipoprotein E ε4 Allele to the Risk of Alzheimer Disease and Neurofibrillary Tangle Density by Sleep. *JAMA Neurology*, *70*(12), 1544. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4215

Lindemann, C., Ahlbeck, J., Bitzenhofer, S. H., & Hanganu-Opatz, I. L. (2016). Spindle activity orchestrates plasticity during development and sleep. *Neural Plasticity*, *2016*. https://doi.org/10.1155/2016/5787423

Liu, K. Y., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Loane, C., Berry, A. J., Betts, M. J., Kievit, R. A., Henson, R. N., Düzel, E., Howard, R., & Hämmerer, D. (2019). In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiology of Aging*, *74*, 101-111. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014

Liu, Y.-R., Fan, D.-Q., Gui, W.-J., Long, Z.-L., Lei, X., & Yu, J. (2018). Sleep-related brain atrophy and disrupted functional connectivity in older adults. *Behavioural Brain Research*, *347*, 292-299. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.032

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., … Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, *396*(10248), 413-446. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6

Lloret, M.-A., Cervera-Ferri, A., Nepomuceno, M., Monllor, P., Esteve, D., & Lloret, A. (2020). Is Sleep Disruption a Cause or Consequence of Alzheimer's Disease? Reviewing Its Possible Role as a Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(3), 1168. https://doi.org/10.3390/ijms21031168

Lo, J. C., Loh, K. K., Zheng, H., Sim, S. K. Y., & Chee, M. W. L. (2014). Sleep Duration and Age-Related Changes in Brain Structure and Cognitive Performance. *Sleep*, *37*(7), 821-821. https://doi.org/10.5665/sleep.3832

Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1935). Potential Rhythms of the Cerebral Cortex During Sleep. *Science*, *81*(2111), 597-598. https://doi.org/10.1126/science.81.2111.597

Lowe, C. J., Safati, A., & Hall, P. A. (2017). The neurocognitive consequences of sleep restriction : A meta-analytic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *80*, 586-604. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010

Lucey, B. P., Hicks, T. J., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Boyd, J., Elbert, D. L., Patterson, B. W., Baty, J., Morris, J. C., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., & Bateman, R. J. (2018). Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. *Annals of Neurology*, *83*(1), 197-204. https://doi.org/10.1002/ana.25117

Lucey, B. P., Mawuenyega, K. G., Patterson, B. W., Elbert, D. L., Ovod, V., Kasten, T., Morris, J. C., & Bateman, R. J. (2017). Associations Between β-Amyloid Kinetics and the β-Amyloid Diurnal Pattern in the Central Nervous System. *JAMA Neurology*, *74*(2), 207-215. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4202

Lucey, B. P., McCullough, A., Landsness, E. C., Toedebusch, C. D., McLeland, J. S., Zaza, A. M., Fagan, A. M., McCue, L., Xiong, C., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., & Holtzman, D. M. (2019). Reduced non–rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, *11*(474), eaau6550. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6550

Luders, E., Kurth, F., Toga, A. W., Narr, K. L., & Gaser, C. (2013). Meditation effects within the hippocampal complex revealed by voxel-based morphometry and cytoarchitectonic probabilistic mapping. *Frontiers in Psychology*, *4*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00398

Luik, A. I., Zuurbier, L. A., Hofman, A., Van Someren, E. J. W., Ikram, M. A., & Tiemeier, H. (2015). Associations of the 24-h activity rhythm and sleep with cognition : A population-based study of middle-aged and elderly persons. *Sleep Medicine*, *16*(7), 850-855. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.03.012

Lutz, A., Greischar, L. L., Rawlings, N. B., Ricard, M., & Davidson, R. J. (2004). Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(46), 16369-16373. https://doi.org/10.1073/pnas.0407401101

Lutz, A., Klimecki, O. M., Collette, F., Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Marchant, N. L., De La Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Vivien, D., & Chételat, G. (2018). The Age-Well observational study on expert meditators in the Medit-Ageing European project. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *4*, 756-764. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.11.002

Lutz, A., Slagter, H. A., Dunne, J. D., & Davidson, R. J. (2008). Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(4), 163-169. https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.005

Mander, B. A., Marks, S. M., Vogel, J. W., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2015). β-amyloid disrupts human NREM slow waves and related

hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 1051-1057. https://doi.org/10.1038/nn.4035

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., & Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, *16*(3), 357-364. https://doi.org/10.1038/nn.3324

Mander, B. A., Santhanam, S., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2011). Wake deterioration and sleep restoration of human learning. *Current Biology*, *21*(5), R183-R184. https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.01.019

Mander, B. A., Winer, J. R., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2016). Sleep : A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends in Neurosciences*, *39*(8), 552-566. https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.05.002

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

Mantua, J., Baran, B., & Spencer, R. M. C. (2016). Sleep benefits consolidation of visuo-motor adaptation learning in older adults. *Experimental Brain Research*, *234*(2), 587-595. https://doi.org/10.1007/s00221-015-4490-7

Marciniak, R., Sheardova, K., Čermáková, P., Hudeček, D., Šumec, R., & Hort, J. (2014). Effect of Meditation on Cognitive Functions in Context of Aging and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00017

Marquié, J.-C., Folkard, S., Ansiau, D., & Tucker, P. (2012). Effects of Age, Gender, and Retirement on Perceived Sleep Problems : Results from the VISAT Combined Longitudinal and Cross-Sectional Study. *Sleep*, *35*(8), 1115-1121. https://doi.org/10.5665/sleep.2000

Marr, D., & Brindley, G. S. (1971). Simple memory : A theory for archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, *262*(841), 23-81. https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0078

Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., Bastien, C., & 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

Martires, J., & Zeidler, M. (2015). The value of mindfulness meditation in the treatment of insomnia: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *21*(6), 547-552. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000207

Maruthai, N., Nagendra, R. P., Sasidharan, A., Srikumar, S., Datta, K., Uchida, S., & Kutty, B. M. (2016). Senior Vipassana Meditation practitioners exhibit distinct REM sleep organization from that of novice meditators and healthy controls. *International Review of Psychiatry*, *28*(3), 279-287. https://doi.org/10.3109/09540261.2016.1159949

Mascetti, L., Foret, A., Schrouff, J., Muto, V., Dideberg, V., Balteau, E., Degueldre, C., Phillips, C., Luxen, A., Collette, F., Bours, V., & Maquet, P. (2013). Concurrent Synaptic and Systems Memory Consolidation during Sleep. *Journal of Neuroscience*, *33*(24), 10182-10190. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0284-13.2013

Mason, L. I., Alexander, C. N., Travis, F. T., Marsh, G., Orme-Johnson, D. W., Gackenbach, J., Mason, D. C., Rainforth, M., & Walton, K. G. (1997). Electrophysiological Correlates of Higher States of Consciousness During Sleep in Long-Term : Practitioners of the Transcendental Meditation Program. *Sleep*, *20*(2), 102-110. https://doi.org/10.1093/sleep/20.2.102

Massimini, M. (2004). The Sleep Slow Oscillation as a Traveling Wave. *Journal of Neuroscience*, *24*(31), 6862-6870. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004

McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex : Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, *102*(3), 419-457. https://doi.org/10.1037/0033-295X.102.3.419

Mednick, S., Nakayama, K., & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning : A nap is as good as a night. *Nature Neuroscience*, *6*(7), 697-698. https://doi.org/10.1038/nn1078

Micallef, J., Frauger, E., & Lapeyre-Mestre, M. (2016). Chapter 102—Misuse of Benzodiazepines in France. In V. R. Preedy (Éd.), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (p. 1101-1111). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00102-3

Miner, B., & Kryger, M. H. (2020). Sleep in the Aging Population. *Sleep Medicine Clinics*, *15*(2), 311-318. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.02.016

Miyata, S., Noda, A., Iwamoto, K., Kawano, N., Okuda, M., & Ozaki, N. (2013). Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *Journal of Sleep Research*, *22*(5), 535-541. https://doi.org/10.1111/jsr.12054

Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation : Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*, *34*(10), 1411-1421. https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290

Muehlroth, B. E., Rasch, B., & Werkle-Bergner, M. (2020). Episodic memory consolidation during sleep in healthy aging. *Sleep Medicine Reviews*, *52*, 101304. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101304

Muehlroth, B. E., & Werkle-Bergner, M. (2020). Understanding the interplay of sleep and aging : Methodological challenges. *Psychophysiology*, *57*(3), e13523. https://doi.org/10.1111/psyp.13523

Muller, G., & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beitrage zur Lehre vom Gedachtniss, Zsch. F. *Psychol. Erganz*, *1*.

Murfield, J., Moyle, W., & O'Donovan, A. (2021). Mindfulness- and compassion-based interventions for family carers of older adults : A scoping review. *Self-care in long term conditions*, *116*, 103495. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103495

Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1608-1613. https://doi.org/10.1073/pnas.0807933106

Musiek, E. S., & Ju, Y.-E. S. (2022). Targeting Sleep and Circadian Function in the Prevention of Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *79*(9), 835-836. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1732

Musiek, E. S., Xiong, D. D., & Holtzman, D. M. (2015). Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. *Experimental & Molecular Medicine*, *47*(3), e148-e148. https://doi.org/10.1038/emm.2014.121

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

Nie, S., Peng, D.-C., Gong, H.-H., Li, H.-J., Chen, L.-T., & Ye, C.-L. (2017). Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea : An arterial spin labelling perfusion fMRI study. *Sleep and Breathing*, *21*(2), 487-495. https://doi.org/10.1007/s11325-017-1474-9

Niiyama, Y., Fushimi, M., Sekine, A., & Hishikawa, Y. (1995). K-complex evoked in NREM sleep is accompanied by a slow negative potential related to cognitive process. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *95*(1), 27-33. https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00021-P

Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime Naps, Motor Memory Consolidation and Regionally Specific Sleep Spindles. *PLOS ONE*, *2*(4), e341. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000341

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals : Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273. https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255

Ohayon, M. M., & Vecchierini, M.-F. (2002). Daytime Sleepiness and Cognitive Impairment in the Elderly Population. *Archives of Internal Medicine*, *162*(2), 201-208. https://doi.org/10.1001/archinte.162.2.201

Onen, F., & Onen, S.-H. (2003). Altérations des rythmes du sommeil dans la maladie d'Alzheimer. *La Revue de Médecine Interne*, *24*(3), 165-171. https://doi.org/10.1016/S0248-8663(02)00018-8

Ong, J. C., Manber, R., Segal, Z., Xia, Y., Shapiro, S., & Wyatt, J. K. (2014). A Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation for Chronic Insomnia. *Sleep*, *37*(9), 1553-1563. https://doi.org/10.5665/sleep.4010

Ong, J. C., Shapiro, S. L., & Manber, R. (2008). Combining Mindfulness Meditation with Cognitive-Behavior Therapy for Insomnia : A Treatment-Development Study. *Behavior Therapy*, *39*(2), 171-182. https://doi.org/10.1016/j.beth.2007.07.002

Ong, J. C., Ulmer, C. S., & Manber, R. (2012). Improving sleep with mindfulness and acceptance : A metacognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, *50*(11), 651-660. https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.08.001

Osorio, R. S., Gumb, T., Pirraglia, E., Varga, A. W., Lu, S. -e., Lim, J., Wohlleber, M. E., Ducca, E. L., Koushyk, V., Glodzik, L., Mosconi, L., Ayappa, I., Rapoport, D. M., de Leon, M. J., For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Weiner, M. W., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C., … Beckett, L. (2015). Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, *84*(19), 1964-1971. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001566

Osorio-Forero, A., Cardis, R., Vantomme, G., Guillaume-Gentil, A., Katsioudi, G., Devenoges, C., Fernandez, L. M. J., & Lüthi, A. (2021). Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. *Current Biology*, *31*(22), 5009-5023.e7. https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.09.041

Oudiette, D., & Paller, K. A. (2013). Upgrading the sleeping brain with targeted memory reactivation. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(3), 142-149. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.01.006

Parrott, A. C., & Hindmarch, I. (1980). The leeds sleep evaluation questionnaire in psychopharmacological investigations—A review. *Psychopharmacology*, *71*(2), 173-179. https://doi.org/10.1007/BF00434408

Pattanashetty, R., Sathiamma, S., Talakkad, S., Nityananda, P., Trichur, R., & Kutty, B. M. (2010). Practitioners of vipassana meditation exhibit enhanced slow wave sleep and REM sleep

states across different age groups. *Sleep and Biological Rhythms*, *8*(1), 34-41. https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2009.00416.x

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., & Maquet, P. (2004). Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron*, *44*(3), 535-545. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007

Pereira, S. I. R., Beijamini, F., Weber, F. D., Vincenzi, R. A., da Silva, F. A. C., & Louzada, F. M. (2017). Tactile stimulation during sleep alters slow oscillation and spindle densities but not motor skill. *Physiology & Behavior*, *169*, 59-68. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.024

Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(4), 534-547. https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534

Plihal, W., & Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, *36*(5), 571-582. Cambridge Core. https://doi.org/10.1111/1469-8986.3650571

Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., de La Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Maillard, A., Vivien, D., Lutz, A., & Chételat, G. (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project : Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *4*, 714-723. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011

Polich, J. (2007). Updating P300 : An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128-2148. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019

Prakash, R., Rastogi, P., Dubey, I., Abhishek, P., Chaudhury, S., & Small, B. J. (2012). Long-term concentrative meditation and cognitive performance among older adults. *Aging,*

Neuropsychology, and Cognition, *19*(4), 479-494. https://doi.org/10.1080/13825585.2011.630932

Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M. M., Ali, G. C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015—The Global Impact of Dementia*. Alzheimer's Disease International.

Purcell, S. M., Manoach, D. S., Demanuele, C., Cade, B. E., Mariani, S., Cox, R., Panagiotaropoulou, G., Saxena, R., Pan, J. Q., Smoller, J. W., Redline, S., & Stickgold, R. (2017). Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nature Communications*, *8*(1), 15930. https://doi.org/10.1038/ncomms15930

Qin, S., Leong, R. L. F., Ong, J. L., & Chee, M. W. L. (2022). Associations between objectively measured sleep parameters and cognition in healthy older adults : A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 101734. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101734

Ramadan, W., Eschenko, O., & Sara, S. J. (2009). Hippocampal Sharp Wave/Ripples during Sleep for Consolidation of Associative Memory. *PLOS ONE*, *4*(8), e6697. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006697

Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*, *315*(5817), 1426-1429. https://doi.org/10.1126/science.1138581

Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, *93*(2), 681-766. https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012

Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., & Eustache, F. (2004). Consolidation of Strictly Episodic Memories Mainly Requires Rapid Eye Movement Sleep. *Sleep*, *27*(3), 395-401. https://doi.org/10.1093/sleep/27.3.395

Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G., & Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *NeuroReport*, *19*(11). https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830867c4

Reinoso-Suárez, F., de Andrés, I., Rodrigo-Angulo, M. L., & Garzón, M. (2001). Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Medicine Reviews*, *5*(1), 63-77. https://doi.org/10.1053/smrv.2000.0136

Rodriguez-Larios, J., & Alaerts, K. (2021). EEG alpha–theta dynamics during mind wandering in the context of breath focus meditation : An experience sampling approach with novice meditation practitioners. *European Journal of Neuroscience*, *53*(6), 1855-1868. https://doi.org/10.1111/ejn.15073

Roh, J. H., Huang, Y., Bero, A. W., Kasten, T., Stewart, F. R., Bateman, R. J., & Holtzman, D. M. (2012). Disruption of the Sleep-Wake Cycle and Diurnal Fluctuation of β-Amyloid in Mice with Alzheimer's Disease Pathology. *Science Translational Medicine*, *4*(150), 150ra122-150ra122. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004291

Rosenzweig, I., Kempton, M. J., Crum, W. R., Glasser, M., Milosevic, M., Beniczky, S., Corfield, D. R., Williams, S. C., & Morrell, M. J. (2013). Hippocampal Hypertrophy and Sleep Apnea : A Role for the Ischemic Preconditioning? *PLOS ONE*, *8*(12), e83173. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083173

Roumis, D. K., & Frank, L. M. (2015). Hippocampal sharp-wave ripples in waking and sleeping states. *Circuit plasticity and memory*, *35*, 6-12. https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.05.001

Rudoy, J. D., Voss, J. L., Westerberg, C. E., & Paller, K. A. (2009). Strengthening Individual Memories by Reactivating Them During Sleep. *Science*, *326*(5956), 1079-1079. https://doi.org/10.1126/science.1179013

Rusch, H. L., Rosario, M., Levison, L. M., Olivera, A., Livingston, W. S., Wu, T., & Gill, J. M. (2019). The effect of mindfulness meditation on sleep quality : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1445*(1), 5-16. https://doi.org/10.1111/nyas.13996

Sabia, S., Fayosse, A., Dumurgier, J., van Hees, V. T., Paquet, C., Sommerlad, A., Kivimäki, M., Dugravot, A., & Singh-Manoux, A. (2021). Association of sleep duration in middle and old age

with incidence of dementia. *Nature Communications*, *12*(1), 2289. https://doi.org/10.1038/s41467-021-22354-2

Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural brain correlates of human sleep oscillations. *NeuroImage*, *83*, 658-668. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.021

Sallinen, M., Kaartinen, J., & Lyytinen, H. (1996). Processing of auditory stimuli during tonic and phasic periods of REM sleep as revealed by event-related brain potentials. *Journal of Sleep Research*, *5*(4), 220-228. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00220.x

Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep State Switching. *Neuron*, *68*(6), 1023-1042. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032

Satoh, A., & Iijima, K. M. (2019). Roles of tau pathology in the locus coeruleus (LC) in age-associated pathophysiology and Alzheimer's disease pathogenesis : Potential strategies to protect the LC against aging. *Brain Research*, *1702*, 17-28. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.12.027

Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., Darsaud, A., Degueldre, C., Desseilles, M., Gais, S., Phillips, C., Rauchs, G., Schnakers, C., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Luxen, A., & Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(32), 13164-13169. https://doi.org/10.1073/pnas.0703084104

Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., & 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

Scullin, M. K. (2013). Sleep, memory, and aging : The link between slow-wave sleep and episodic memory changes from younger to older adults. *Psychology and Aging*, *28*(1), 105-114. https://doi.org/10.1037/a0028830

Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, Cognition, and Normal Aging : Integrating a Half Century of Multidisciplinary Research. *Perspectives on Psychological Science*, *10*(1), 97-137. https://doi.org/10.1177/1745691614556680

Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population : A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, *34*, 70-81. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002

Sexton, C. E., Storsve, A. B., Walhovd, K. B., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology*, *83*(11), 967-973. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774

Sexton, C. E., Zsoldos, E., Filippini, N., Griffanti, L., Winkler, A., Mahmood, A., Allan, C. L., Topiwala, A., Kyle, S. D., Spiegelhalder, K., Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Mackay, C. E., Johansen-Berg, H., & Ebmeier, K. P. (2017). Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults : A prospective cohort study: Sleep Quality and White Matter. *Human Brain Mapping*, *38*(11), 5465-5473. https://doi.org/10.1002/hbm.23739

Sharma, M., & Rush, S. E. (2014). Mindfulness-Based Stress Reduction as a Stress Management Intervention for Healthy Individuals : A Systematic Review. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, *19*(4), 271-286. https://doi.org/10.1177/2156587214543143

Sharma, R. A., Varga, A. W., Bubu, O. M., Pirraglia, E., Kam, K., Parekh, A., Wohlleber, M., Miller, M. D., Andrade, A., Lewis, C., Tweardy, S., Buj, M., Yau, P. L., Sadda, R., Mosconi, L., Li, Y., Butler, T., Glodzik, L., Fieremans, E., … Osorio, R. S. (2018). Obstructive Sleep Apnea Severity Affects Amyloid Burden in Cognitively Normal Elderly. A Longitudinal Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *197*(7), 933-943. https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0704OC

Sheth, B. R., Varghese, R., & Truong, T. (2012). Sleep Shelters Verbal Memory from Different Kinds of Interference. *Sleep*, *35*(7), 985-996. https://doi.org/10.5665/sleep.1966

Shi, L., Chen, S.-J., Ma, M.-Y., Bao, Y.-P., Han, Y., Wang, Y.-M., Shi, J., Vitiello, M. V., & Lu, L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *40*, 4-16. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010

Shi, Y., Chen, L., Chen, T., Li, L., Dai, J., Lui, S., Huang, X., Sweeney, J. A., & Gong, Q. (2017). A Meta-analysis of Voxel-based Brain Morphometry Studies in Obstructive Sleep Apnea. *Scientific Reports*, *7*(1), 10095. https://doi.org/10.1038/s41598-017-09319-6

Shiota, S., Inoue, Y., Takekawa, H., Kotajima, M., Nakajyo, M., Usui, C., Yoshioka, Y., Koga, T., & Takahashi, K. (2014). Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, *18*(2), 289-295. https://doi.org/10.1007/s11325-013-0881-9

Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated Interactions between Hippocampal Ripples and Cortical Spindles during Slow-Wave Sleep. *Neuron*, *21*(5), 1123-1128. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80629-7

Siclari, F., Baird, B., Perogamvros, L., Bernardi, G., LaRocque, J. J., Riedner, B., Boly, M., Postle, B. R., & Tononi, G. (2017). The neural correlates of dreaming. *Nature Neuroscience*, *20*(6), 872-878. https://doi.org/10.1038/nn.4545

Simor, P., van Der Wijk, G., Gombos, F., & Kovács, I. (2019). The paradox of rapid eye movement sleep in the light of oscillatory activity and cortical synchronization during phasic and tonic microstates. *NeuroImage*, *202*, 116066. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116066

Simor, P., van der Wijk, G., Nobili, L., & Peigneux, P. (2020). The microstructure of REM sleep : Why phasic and tonic? *Sleep Medicine Reviews*, *52*, 101305. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101305

Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., & Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(4), 2065-2069. https://doi.org/10.1073/pnas.0437938100

Slagter, H. A., Lutz, A., Greischar, L. L., Francis, A. D., Nieuwenhuis, S., Davis, J. M., & Davidson, R. J. (2007). Mental Training Affects Distribution of Limited Brain Resources. *PLOS Biology*, *5*(6), e138. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050138

Sofi, F., Cesari, F., Casini, A., Macchi, C., Abbate, R., & Gensini, G. F. (2014). Insomnia and risk of cardiovascular disease : A meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, *21*(1), 57-64. https://doi.org/10.1177/2047487312460020

Soldatos, C. R., Dikeos, D. G., & Paparrigopoulos, T. J. (2000). Athens Insomnia Scale : Validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of Psychosomatic Research*, *48*(6), 555-560. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00095-7

Solomonova, E., Dubé, S., Blanchette-Carrière, C., Sandra, D. A., Samson-Richer, A., Carr, M., Paquette, T., & Nielsen, T. (2020). Different Patterns of Sleep-Dependent Procedural Memory Consolidation in Vipassana Meditation Practitioners and Non-meditating Controls. *Frontiers in Psychology*, *10*, 3014. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.03014

Song, Y., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., & Stone, K. L. (2015). Relationships Between Sleep Stages and Changes in Cognitive Function in Older Men : The MrOS Sleep Study. *Sleep*, *38*(3), 411-421. https://doi.org/10.5665/sleep.4500

Spira, A. P., An, Y., Wu, M. N., Owusu, J. T., Simonsick, E. M., Bilgel, M., Ferrucci, L., Wong, D. F., & Resnick, S. M. (2018). Excessive daytime sleepiness and napping in cognitively normal adults : Associations with subsequent amyloid deposition measured by PiB PET. *Sleep*, *41*(10). https://doi.org/10.1093/sleep/zsy152

Spira, A. P., Gamaldo, A. A., An, Y., Wu, M. N., Simonsick, E. M., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D. F., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2013). Self-Reported Sleep and β-Amyloid Deposition in

Community-Dwelling Older Adults. *JAMA neurology*, *70*(12), 1537-1543. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4258

Spira, A. P., Gonzalez, C. E., Venkatraman, V. K., Wu, M. N., Pacheco, J., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2016). Sleep Duration and Subsequent Cortical Thinning in Cognitively Normal Older Adults. *Sleep*, *39*(5), 1121-1128. https://doi.org/10.5665/sleep.5768

Sprecher, K. E., Koscik, R. L., Carlsson, C. M., Zetterberg, H., Blennow, K., Okonkwo, O. C., Sager, M. A., Asthana, S., Johnson, S. C., Benca, R. M., & Bendlin, B. B. (2017). Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology*, *89*(5), 445-453. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004171

Squire, L. R. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory : Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(3), 232-243. https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.232

Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation : A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, *5*(2), 169-177. https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80023-9

Sterpenich, V., Albouy, G., Boly, M., Vandewalle, G., Darsaud, A., Balteau, E., Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., D'Argembeau, A., Gais, S., Rauchs, G., Schabus, M., Degueldre, C., Luxen, A., Collette, F., & Maquet, P. (2007). Sleep-Related Hippocampo-Cortical Interplay during Emotional Memory Recollection. *PLOS Biology*, *5*(11), e282. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050282

Stickgold, R., & Walker, M. P. (2013). Sleep-dependent memory triage : Evolving generalization through selective processing. *Nature Neuroscience*, *16*(2), 139-145. https://doi.org/10.1038/nn.3303

Stoffers, D., Moens, S., Benjamins, J., van Tol, M.-J., Penninx, B., Veltman, D., Van Der Wee, N., & VanSomeren, E. (2012). Orbitofrontal Gray Matter Relates to Early Morning Awakening : A

Neural Correlate of Insomnia Complaints? *Frontiers in Neurology*, *3*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2012.00105

Strauss, M., Griffon, L., Van Beers, P., Elbaz, M., Bouziotis, J., Sauvet, F., Chenaoui, M., Léger, D., & Peigneux, P. (2022). Order matters : Sleep spindles contribute to memory consolidation only when followed by rapid-eye-movement sleep. *Sleep*, zsac022. https://doi.org/10.1093/sleep/zsac022

Sulekha, S., Thennarasu, K., Vedamurthachar, A., Raju, T. R., & Kutty, B. M. (2006). Evaluation of sleep architecture in practitioners of Sudarshan Kriya yoga and Vipassana meditation. *Sleep and Biological Rhythms*, *4*(3), 207-214. https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00233.x

Tahmasian, M., Rosenzweig, I., Eickhoff, S. B., Sepehry, A. A., Laird, A. R., Fox, P. T., Morrell, M. J., Khazaie, H., & Eickhoff, C. R. (2016). Structural and functional neural adaptations in obstructive sleep apnea : An activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *65*, 142-156. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.026

Taillard, J., Sagaspe, P., Berthomier, C., Brandewinder, M., Amieva, H., Dartigues, J.-F., Rainfray, M., Harston, S., Micoulaud-Franchi, J.-A., & Philip, P. (2019). Non-REM Sleep Characteristics Predict Early Cognitive Impairment in an Aging Population. *Frontiers in Neurology*, *10*. doi:10.3389/fneur.2019.00197

Takahara, M., Nittono, H., & Hori, T. (2002). Comparison of the event-related potentials between tonic and phasic periods of rapid eye movement sleep. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *56*(3), 257-258. https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.00999.x

Tang, Y.-Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(4), 213-225. https://doi.org/10.1038/nrn3916

Thürer, B., Weber, F. D., Born, J., & Stein, T. (2018). Variable training but not sleep improves consolidation of motor adaptation. *Scientific Reports*, *8*(1), 15977. https://doi.org/10.1038/s41598-018-34225-w

Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis : A hypothesis. *Brain Research Bulletin*, *62*(2), 143-150. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004

Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, *10*(1), 49-62. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002

Tsapanou, A., Gu, Y., O'Shea, D., Eich, T., Tang, M.-X., Schupf, N., Manly, J., Zimmerman, M., Scarmeas, N., & Stern, Y. (2016). Daytime somnolence as an early sign of cognitive decline in a community-based study of older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(3), 247-255. https://doi.org/10.1002/gps.4318

Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., Chaklader, A., & Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *86*(2), 241-247. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.03.005

Tulving, E. (1995). Organization of memory : Quo vadis? In *The cognitive neurosciences.* (p. 839-853). The MIT Press.

Tworoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., & Grodstein, F. (2006). The Association of Self-Reported Sleep Duration, Difficulty Sleeping, and Snoring With Cognitive Function in Older Women. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *20*(1). https://doi.org/10.1097/01.wad.0000201850.52707.80

Ujma, P. P. (2022). *Meta-analytic evidence suggests no correlation between sleep spindles and memory* [Preprint]. PsyArXiv. https://doi.org/10.31234/osf.io/hjdex

United Nations. (2019). *World Population Prospects 2019 Highlights*. *ST/ESA/SER.A/423*.

Van Cauter, E. (2000). Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men. *JAMA*, *284*(7), 861. https://doi.org/10.1001/jama.284.7.861

Van Dam, N. T., van Vugt, M. K., Vago, D. R., Schmalzl, L., Saron, C. D., Olendzki, A., Meissner, T., Lazar, S. W., Kerr, C. E., Gorchov, J., Fox, K. C. R., Field, B. A., Britton, W. B., Brefczynski-Lewis,

J. A., & Meyer, D. E. (2018). Mind The Hype : A Critical Evaluation and Prescriptive Agenda for Research on Mindfulness and Meditation. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, *13*(1), 36-61. https://doi.org/10.1177/1745691617709589

Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., & Van Someren, E. J. W. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*, *12*(2), 122-123. https://doi.org/10.1038/nn.2253

Van Egroo, M., van Hooren, R. W. E., & Jacobs, H. I. L. (2021). Associations between locus coeruleus integrity and nocturnal awakenings in the context of Alzheimer's disease plasma biomarkers : A 7T MRI study. *Alzheimer's Research & Therapy*, *13*(1), 159. https://doi.org/10.1186/s13195-021-00902-8

van Leeuwen, S., Müller, N. G., & Melloni, L. (2009). Age effects on attentional blink performance in meditation. *Consciousness and Cognition*, *18*(3), 593-599. https://doi.org/10.1016/j.concog.2009.05.001

van Son, D., De Blasio, F. M., Fogarty, J. S., Angelidis, A., Barry, R. J., & Putman, P. (2019). Frontal EEG theta/beta ratio during mind wandering episodes. *Biological Psychology*, *140*, 19-27. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.11.003

Vanhuffel, H., Rey, M., Lambert, I., Da Fonseca, D., & Bat-Pitault, F. (2018). Contribution of mindfulness meditation in cognitive behavioral therapy for insomnia. *Encephale*, *44*(2), 134-140. https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.12.001

Varga, A. W., Ducca, E. L., Kishi, A., Fischer, E., Parekh, A., Koushyk, V., Yau, P. L., Gumb, T., Leibert, D. P., Wohlleber, M. E., Burschtin, O. E., Convit, A., Rapoport, D. M., Osorio, R. S., & Ayappa, I. (2016). Effects of aging on slow-wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, *42*, 142-149. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.008

Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., & Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience*, *11*(2), 200-208. https://doi.org/10.1038/nn2035

Walker, M. P. (2009). The Role of Sleep in Cognition and Emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1156*(1), 168-197. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x

Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with Sleep Makes Perfect : Sleep-Dependent Motor Skill Learning. *Neuron*, *35*(1), 205-211. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00746-8

Wang, J. L., Lim, A. S., Chiang, W.-Y., Hsieh, W.-H., Lo, M.-T., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Bennett, D. A., Hu, K., & Saper, C. B. (2015). Suprachiasmatic neuron numbers and rest–activity circadian rhythms in older humans. *Annals of Neurology*, *78*(2), 317-322. https://doi.org/10.1002/ana.24432

Wang, X., Li, P., Pan, C., Dai, L., Wu, Y., & Deng, Y. (2019). The Effect of Mind-Body Therapies on Insomnia : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2019*, 9359807. https://doi.org/10.1155/2019/9359807

Weber, F. D., Supp, G. G., Klinzing, J. G., Mölle, M., Engel, A. K., & Born, J. (2021). Coupling of gamma band activity to sleep spindle oscillations – a combined EEG/MEG study. *NeuroImage*, *224*, 117452. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117452

Wehrle, R., Kaufmann, C., Wetter, T. C., Holsboer, F., Auer, D. P., Pollmächer, T., & Czisch, M. (2007). Functional microstates within human REM sleep : First evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods: Thalamocortical network in phasic REM sleep. *European Journal of Neuroscience*, *25*(3), 863-871. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05314.x

Weng, H.-H., Tsai, Y.-H., Chen, C.-F., Lin, Y.-C., Yang, C.-T., Tsai, Y.-H., & Yang, C.-Y. (2014). Mapping Gray Matter Reductions in Obstructive Sleep Apnea : An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Sleep*, *37*(1), 167-175. https://doi.org/10.5665/sleep.3330

Weng, Y.-Y., Lei, X., & Yu, J. (2020). Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease : A systematic mini-review. *Sleep Medicine*, *75*, 37-44. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.044

Wennberg, A., Wu, M., Rosenberg, P., & Spira, A. (2017). Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia : A Review. *Seminars in Neurology*, *37*(04), 395-406. https://doi.org/10.1055/s-0037-1604351

Werth, E., Achermann, P., Dijk, D.-J., & Borbely, 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

Westwood, A. J., Beiser, A., Jain, N., Himali, J. J., DeCarli, C., Auerbach, S. H., Pase, M. P., & Seshadri, S. (2017). Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology*, *88*(12), 1172. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003732

Wickens, C., Kramer, A., Vanasse, L., & Donchin, E. (1983). Performance of Concurrent Tasks : A Psychophysiological Analysis of the Reciprocity of Information-Processing Resources. *Science*, *221*(4615), 1080-1082. https://doi.org/10.1126/science.6879207

Wierzynski, C. M., Lubenov, E. V., Gu, M., & Siapas, A. G. (2009). State-Dependent Spike-Timing Relationships between Hippocampal and Prefrontal Circuits during Sleep. *Neuron*, *61*(4), 587-596. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.011

Wilckens, K. A., Aizenstein, H. J., Nofzinger, E. A., James, J. A., Hasler, B. P., Rosario-Rivera, B. L., Franzen, P. L., Germain, A., Hall, M. H., Kupfer, D. J., Price, J. C., Siegle, G. J., & Buysse, D. J. (2016). The role of non-rapid eye movement slow-wave activity in prefrontal metabolism across young and middle-aged adults. *Journal of Sleep Research*, *25*(3), 296-306. https://doi.org/10.1111/jsr.12365

Wilckens, K. A., Woo, S. G., Kirk, A. R., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2014). Role of sleep continuity and total sleep time in executive function across the adult lifespan. *Psychology and Aging*, *29*(3), 658-665. https://doi.org/10.1037/a0037234

Wilhelm, I., Diekelmann, S., & Born, J. (2008). Sleep in children improves memory performance on declarative but not procedural tasks. *Learning & Memory*, *15*(5), 373-377. https://doi.org/10.1101/lm.803708

Wilson, J. K., Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ivry, R. B., & Spencer, R. M. C. (2012). Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, *33*(5), 991-1000. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.029

Wilson, M., & McNaughton, B. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, *265*(5172), 676-679. https://doi.org/10.1126/science.8036517

Wimmer, R. D., Astori, S., Bond, C. T., Rovo, Z., Chatton, J.-Y., Adelman, J. P., Franken, P., & Luthi, A. (2012). Sustaining Sleep Spindles through Enhanced SK2-Channel Activity Consolidates Sleep and Elevates Arousal Threshold. *Journal of Neuroscience*, *32*(40), 13917-13928. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2313-12.2012

Winer, J. R., Deters, K. D., Kennedy, G., Jin, M., Goldstein-Piekarski, A., Poston, K. L., & Mormino, E. C. (2021). Association of Short and Long Sleep Duration With Amyloid-β Burden and Cognition in Aging. *JAMA Neurology*, *78*(10), 1187-1196. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2876

Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., Knight, R. T., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2019). Sleep as a Potential Biomarker of Tau and β-Amyloid Burden in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, *39*(32), 6315-6324. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019

Witton, J., Staniaszek, L. E., Bartsch, U., Randall, A. D., Jones, M. W., & Brown, J. T. (2016). Disrupted hippocampal sharp-wave ripple-associated spike dynamics in a transgenic mouse model of

dementia : Hippocampal sharp-wave ripples in a mouse model of dementia. *The Journal of Physiology*, *594*(16), 4615-4630. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.282889

World Health Organization, A.-A. D. I. (2012). *Dementia : A public health priority*. https://apo.org.au/node/307503

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., & Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, *342*(6156), 373-377. https://doi.org/10.1126/science.1241224

Yaffe, K., Blackwell, T., Barnes, D. E., Ancoli-Israel, S., & Stone, K. L. (2007). Preclinical cognitive decline and subsequent sleep disturbance in older women. *Neurology*, *69*(3), 237. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265814.69163.da

Yaffe, K., Nasrallah, I., Hoang, T. D., Lauderdale, D. S., Knutson, K. L., Carnethon, M. R., Launer, L. J., Lewis, C. E., & Sidney, S. (2016). Sleep Duration and White Matter Quality in Middle-Aged Adults. *Sleep*, *39*(9), 1743-1747. https://doi.org/10.5665/sleep.6104

Yaouhi, K., Bertran, F., Clochon, P., Mézenge, F., Denise, P., Foret, J., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, *18*(1), 36-48. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00705.x

Yaroush, R., Sullivan, M. J., & Ekstrand, B. R. (1971). Effect of sleep on memory : II. Differential effect of the first and second half of the night. *Journal of Experimental Psychology*, *88*(3), 361-366. https://doi.org/10.1037/h0030914

Yoo, S.-S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, *10*(3), 385-392. https://doi.org/10.1038/nn1851

Yook, K., Lee, S.-H., Ryu, M., Kim, K.-H., Choi, T. K., Suh, S. Y., Kim, Y.-W., Kim, B., Kim, M. Y., & Kim, M.-J. (2008). Usefulness of Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Treating Insomnia in

Patients With Anxiety Disorders : A Pilot Study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *196*(6), 501-503. https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31817762ac

Yun, C.-H., Lee, H.-Y., Lee, S. K., Kim, H., Seo, H. S., Bang, S. A., Kim, S. E., Greve, D. N., Au, R., Shin, C., & Thomas, R. J. (2017). Amyloid Burden in Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(1), 21-29. https://doi.org/10.3233/JAD-161047

Zhang, J., Liu, X., Xie, X., Zhao, D., Shan, M., Zhang, X., Kong, X., & Cui, H. (2015). Mindfulness-Based Stress Reduction for Chronic Insomnia in Adults Older than 75 Years : A Randomized, Controlled, Single-Blind Clinical Trial. *EXPLORE*, *11*(3), 180-185. https://doi.org/10.1016/j.explore.2015.02.005

5. ANNEXES

5.1 - Détails du recrutement des seniors du protocole *Age-Well* (Poisnel et al., 2018)

ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 4 (2018) 714-723

Alzheimer's & Dementia

Featured Article

The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults

Géraldine Poisnel[a,**], Eider Arenaza-Urquijo[a,1], Fabienne Collette[b,c,1], Olga M. Klimecki[d,1], Natalie L. Marchant[e,1], Miranka Wirth[f,g], Vincent de La Sayette[h,i], Géraldine Rauchs[h], Eric Salmon[b,c], Patrik Vuilleumier[j], Eric Frison[k,l], Aline Maillard[k], Denis Vivien[a,i], Antoine Lutz[m,2], Gaël Chételat[a,*,2], the Medit-Ageing Research Group

[a]*Université Normandie, Inserm, Université de Caen-Normandie, Inserm UMR-S U1237, GIP Cyceron, Caen, France*
[b]*GIGA-CRC, In Vivo Imaging, Université de Liège, Liège, Belgium*
[c]*Belgian National Fund for Scientific Research (F.R.S.-FNRS), Brussels, Belgium*
[d]*Swiss Center for Affective Sciences, Department of Medicine and Department of Psychology, University of Geneva, Geneva, Switzerland*
[e]*Division of Psychiatry, University College London, London, United Kingdom*
[f]*Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humbold-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Germany*
[g]*Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humbold-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Centre for Stroke Research Berlin, Berlin, Germany*
[h]*Université Normandie, Inserm, Université de Caen-Normandie, Inserm UMR-S U1077, GIP Cyceron, Caen, France*
[i]*CHU Caen-Normandie, Department of Clinical Research, Caen, France*
[j]*Department of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland*
[k]*EUCLID/F-CRIN Clinical Trials Platform, University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Center, Bordeaux, France*
[l]*CHU Bordeaux, F-33000, Bordeaux, France*
[m]*Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon University, Lyon, France*

Abstract

Introduction: The Age-Well clinical trial is an ongoing monocentric, randomized, controlled trial aiming to assess an 18-month preventive meditation-based intervention directly targeting the attentional and emotional dimensions of aging to promote mental health and well-being in elderly people.
Methods: One hundred thirty-seven cognitively unimpaired older adults are randomized to either an 18-month meditation-based intervention, a structurally matched foreign language training, or a passive control arm. The impact of the intervention and underlying mechanisms are assessed with detailed cognitive, behavioral, biological, neuroimaging and sleep examinations.
Results: Recruitment began in late 2016 and ended in May 2018. The interventions are ongoing and will be completed by early 2020.
Discussion: This is the first trial addressing the emotional and cognitive dimension of aging with a long-term nonpharmacological approach and using comprehensive assessments to investigate the mechanisms. Results are expected to foster the development of preventive strategies reducing the negative impact of mental conditions and disorders.
© 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Keywords: Aging; Alzheimer's disease; Dementia; Prevention; Cognition; Reserve; Attention; Meditation; Mindfulness; Compassion; Foreign language training; Emotion; Lifestyle; Neuroimaging; Blood markers; Sleep

[1]These authors contributed equally to this work.
[2]These senior authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. Tel.: +33 231470173; Fax: +33 2 3147 0275.
**Corresponding author. Tel.: +33 231470142; Fax: +33 2 3147 0275.
E-mail address: poisnel@cyceron.fr (G.P.), chetelat@cyceron.fr (G.C.)

https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011
2352-8737/© 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

As the number of older people grows, increasing healthy life years is a priority. The main drivers of decreased mental health and well-being in aging populations include dementia, depression, anxiety, insomnia, and even subclinical conditions such as stress, worry, sleep disturbances, and cognitive decline [1,2]. Moreover, these conditions interact and promote each other. For instance, anxiety, depression, and sleep difficulties are associated with increased risk of Alzheimer's disease (AD).

The reduction of modifiable risk factors represents a true opportunity to prevent AD [3,4]. Indeed, around a third of AD cases may be attributable to potentially modifiable risk factors, and the future prevalence of AD could be reduced by 8% to 15% if each of the main risk factors (e.g., cardiovascular risk factors, depression, physical, and cognitive inactivity) is reduced by 10 to 20% [3,5]. Several lifestyle interventions in nondemented older adults have thus been investigated with mixed results before larger-scale trials with long-term (>1 year) follow-up and using multidomain interventions simultaneously targeting various risk factors were launched [6]. Examples of such multidomain prevention randomized controlled trials (RCTs) include the Multidomain Alzheimer Prevention Trial (MAPT) [7], the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) trial [8], and the Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (PreDIVA) trial [9]. Positive effects on cognitive function were found in Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability [10], which has evolved toward a worldwide consortium, World Wide Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability, including, for example, the U.S. equivalent U.S. POINTER (https://alz.org/us-pointer/). These trials target most of the main modifiable risk factors (cardiovascular risk factors, physical and cognitive inactivity). Yet although very important, psychoaffective risk factors have so far not been directly targeted.

A promising way of targeting psychoaffective risk factors consists in mental training for the reduction of stress, the regulation of attention and the cultivation of positive emotions through meditation practice. Such interventions might be beneficial to improve mental health and well-being in the aging population and reduce AD risks. Promising evidence exists that mindfulness meditation improves cognition in young adults (mainly attention, metacognition and memory, which are cognitive processes sensitive to aging and AD) [11–13], and reduces stress, anxiety, depression, insomnia [14–17] and cardiovascular risk factors [18,19]. Moreover, meditation has also been associated with brain structural and functional changes that persist beyond the time of actual practice and mainly impact frontal and limbic networks [20–23]. In a recent cross-sectional pilot study, we showed that elderly expert meditators had higher gray matter volume and/or fluorodeoxyglucose metabolism compared with age-matched non-meditators in frontal, insula and posterior associative regions [24]. These findings suggest that meditation might have a beneficial effect in brain regions sensitive to aging and AD and subtending reserve processes, thereby reducing the risk or delaying the onset of dementia/AD.

To test this hypothesis, we need an RCT including an adequate active control comparison condition to estimate the specific effects of a meditation intervention. The duration of the intervention should exceed that of the commonly used 8-week mindfulness-based stress reduction program to demonstrate an effect not only on behavioral, but also on protracted age-related biological processes. Moreover, complementary outcome measures allowing to investigate the mechanisms of action and to assess the multidimensional aspect of aging should be used.

Medit-Ageing (public name: Silver Santé Study; www.silversantestudy.eu) is a European research project focusing on mental health and well-being in aging populations. It includes two independent clinical studies (SCD-Well and Age-Well) and the Age-Well study includes an RCT and an observational cross-sectional study on older expert long-term meditators. The present article will focus on the design and progress of the Age-Well RCT.

The Age-Well RCT is the first trial addressing the emotional and cognitive dimension of aging with a long-term nonpharmacological approach and including both an active and a passive control conditions. A complete set of unique measurements will be used to investigate the mechanisms of action, including cognitive tests particularly focusing on memory and attention, scales and questionnaires assessing well-being, quality of life, psychoaffective factors and lifestyle, but also complementary neuroimaging measures of brain structural and functional integrity, emotion and attention-related neural activity, biological blood measures and gold-standard measures of sleep with polysomnography. Finally, on the level of social relations, measurements in participants' partners will allow to investigate their perception of the participant's changes and their own perceived social support. Objective biomarkers of brain integrity will be used as primary outcomes.

We hypothesize that meditation training will be associated with an increase in positive emotions and improved cognitive control which will in turn enhance health and well-being, and promote brain and cognitive reserve processes that are protective of dementia. Qualitative and quantitative differences are expected in the effects of meditation versus foreign language training interventions as they are thought to involve overlapping but partly distinct mechanisms (Fig. 1).

2. Methods/design

2.1. Clinical trial setting and design

The Age-Well clinical trial is a monocentric, randomized, controlled superiority clinical trial with blinded endpoint assessment and with three parallel arms: an 18-month

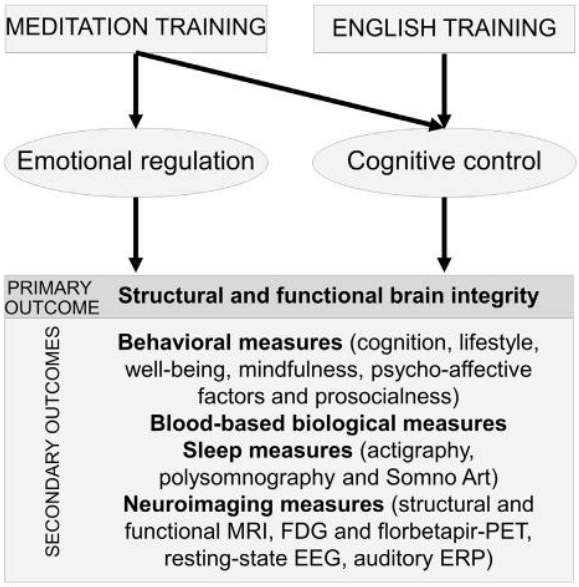


Fig. 1. Hypothetical model of the expected effects and mechanisms of the meditation and foreign language training interventions included in the Age-Well RCT. Meditation training is thought to promote both emotional regulation/positive affect and cognitive control. Foreign language training is expected to act mainly through cognitive stimulation. Consequently, while both the meditation and foreign language training interventions are expected to have a positive impact on markers of mental health and well-being in aging, the nature and degree of these effects are expected to differ between both interventions. Abbreviations: EEG, electroencephalography; ERP, event-related potential; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.

meditation arm, an 18-month foreign language (English) training intervention arm (the active control) and a no-intervention passive control arm. The Age-Well RCT includes 137 cognitively unimpaired older adults. Participants were recruited in three successive cohorts of 43, 50 and 44 participants, respectively, spaced about 6 months apart. The general design of the trial is depicted in Fig. 2 and the different steps are detailed in the Supplementary Material. In brief, participants were recruited from the general population, prescreened, and then invited to a screening visit (V0) at which the diagnostic battery depicted in Table 1 was performed. Participants fulfilling eligibility criteria (Table 2) were invited to the baseline pre-intervention visit (V1), then randomized to one of the three arms (groups) at a ratio of 1:1:1, and the 18-month intervention period starts. A mid-intervention intermediate visit (V2) is performed 9 months after the start of the intervention, and the post-intervention visit (V3) is performed at the end of the 18-month intervention period.

2.2. Measures collected at the baseline and follow-up visits (V1, V2, and V3)

V1 and V3 comprise a multidisciplinary assessment of a wide range of behavioral and biological measures collected within a maximum of 3 months before (V1) and after (V3) the start of the intervention. The detailed biological, behavioral, neuroimaging and sleep measures collected at the pre-intervention and post-intervention visits (V1 and V3) are listed in Table 3; the mid-intervention intermediate visit (V2) includes a selected set of the behavioral measures collected at V1 and V3 as indicated in Supplementary Table 1. Briefly, behavioral measures are neuropsychological tests assessing different cognitive functions (e.g. episodic memory, attention, executive function), scales and questionnaires assessing, for example, sleep quality, lifetime and current engagement in cognitive, social and physical activities; Mediterranean diet adherence, health-related behaviors such as self-medication, smoking and alcohol consumption, quality of life and well-being, psychoaffective factors such as anxiety and depression, and prosocialness (Supplementary Table 1 for details). Some of the questionnaires are also given to a participant's close relative or friend (subsequently referred to as the "partner"). Neuroimaging measures include a series of structural and functional (resting-state and task-related) MRI scans, fluorodeoxyglucose (Glucotep) and florbetapir (AV45, Amyvid) positron emission tomography scans, and resting-state electroencephalography and auditory event related potential recording (Supplementary Table 2 for details). Objective measures of sleep include actigraphy, an ambulatory monitoring device using heart rate and body movements to score sleep (SomnoArt) and polysomnography. Biological measures are obtained from blood sampling (Supplementary Table 3). All procedures for data acquisition were discussed and audited by experienced and skilled study staff to ensure standardization of the procedures.

2.3. Interventions

The 18-month intervention period starts just after the randomization step for each of the three cohorts of 43, 50, and 44 participants, each subdivided in three groups (meditation, foreign language, control) of 14–17 participants.

During the study, participants are strongly encouraged not to practice the activity proposed in the other arms (groups). The meditation and the foreign language training interventions are structurally equivalent in overall course length, class time, and home activities and matched in administration, dosage, and duration. The number of teachers per class and their level of expertise are equal in both interventions. Participants are encouraged to participate in all those activities during the whole period of the intervention (i.e., 18 months).

In addition to being structurally equivalent, we actively tried to balance researcher allegiance to the two interventions as this might have significant impact on the findings [4–6,32,33]. A well-designed control should also include a rationale for the positive expectation for intervention success by both the teachers and participants [34]. We thus tried to keep all communications about the study fully balanced as regard to expected effects of both the meditation and the foreign language training interventions and underpinning

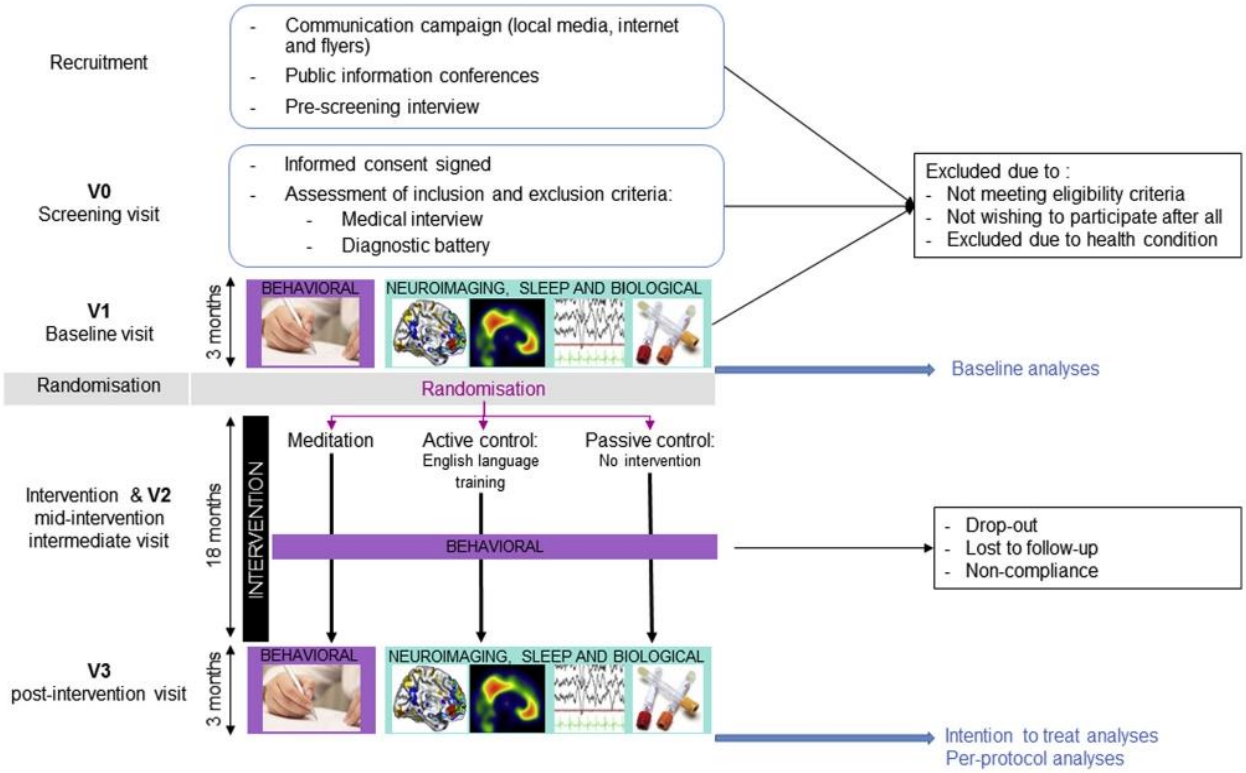


Fig. 2. Flow chart of the Age-Well RCT participants. The different steps are detailed in the text. The boxes at V1 and V3 depict the types of measurements that are collected. Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

the equipoise regarding their use. To assess participants' expectations regarding the intervention, a questionnaire was proposed to them at the beginning of the intervention (Credibility and Expectancy questionnaire, [35]).

For both the meditation-based and the foreign language training interventions, participants follow:

- 2-hour weekly group sessions,
- daily home practice (at least 20 minutes per day),
- one day of more intense practice during the intervention (5 hours during the day).

Both interventions have been fully described a priori in respective manuals.

The meditation intervention consists of an original secular program of meditation training labeled "The Silver Santé Study Meditation Programme" especially designed for this study based on pre-existing interventions (as detailed in the Supplementary Materials) with the objective of personal development and healthy aging, and is provided by expert meditator instructors in Caen. The objective of this 18-month intervention program is to develop mindfulness, kindness and compassion abilities as additional psychological resources to cope with challenges related with aging on physical, cognitive and psychological aspects. The first 9 months of the intervention are dedicated to the teaching of mindfulness meditation whereas the 9 following months

Table 1
Tests included in the diagnostic battery performed during the screening visit V0

Diagnostic battery				
Domains evaluated	Tests	Score(s)	References	Expected performances
Manual laterality	Edinburgh Questionnaire	Unique	[25]	Not applicable
Global cognitive functioning	MMSE	Unique	[26]	Norms according to age, sex, and education level
Depression	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale	Unique	[27]	Score < 19
Executive functions	Wisconsin Card Sorting Test	Multiple	[28]	Z score > −1.65 (norms according to age, sex, and education level)
Verbal episodic memory	RL-RI16	Multiple	[29]	Z score > −1.65 (norms according to age, sex, and education level)
English test	Evaluation of oral and written comprehension.	Unique	Original test	Score <16/18

Table 2
Inclusion and exclusion criteria for the Age-Well clinical trial

Inclusion criteria	Exclusion criteria
- Age ≥65 years - Autonomous - Living at home - Educational level ≥7 years (from the Preparatory Course—1st grade—included) - Registered to the social security system - Motivated to effectively participate in the project and signing the informed consent form - Performance within the normal range on standardized cognitive tests according to agreed study-specific standards (age, sex and education level when available) - Native French speaker - Available to attend the intervention for the trial duration (24 months) - Retired for at least one year - No strong preference or aversion for an intervention group - No present or past regular or intensive practice of meditation or comparable practices; the practice is considered as regular and/or intensive if i) it occurs more than one day per week for more than six consecutive months over the last 10 years, and/or in case of more than five consecutive days of intensive practice (internship or retreat) over the past 10 years, and/or of more than 25 days of retreats (cumulatively) within the last 10 years - Not speaking fluent English	- Safety concerns in relation to MR scanning (claustrophobia, ferromagnetic object) or PET scanning (blood sampling to check hepatic and renal functions are performed before the PET scans; known hypersensibility to Amyvid or Glucotep) - Presence of a major neurological or psychiatric disorder (including an addiction to alcohol or drugs) - History of cerebral disease (vascular, degenerative, physical malformation, tumor, or head trauma with loss of consciousness for more than an hour) - Presence of a chronic disease or acute unstable illness (respiratory, cardiovascular, digestive, renal, metabolic, hematologic, endocrine or infectious) - Current or recent medication that may interfere with cognitive functioning (psychotropic, antihistaminic with anticholinergic action, anti-Parkinson's, benzodiazepines, steroidal anti-inflammatory long-term treatment, antiepileptic or analgesic drugs), the interfering nature of the different treatments being at the discretion of the investigating doctor - Being under legal guardianship or incapacitation - Participation in another biomedical research protocol including the injection of radiopharmaceuticals - Physical or behavioral inability to perform the follow-up visits as planned in the study protocol

are dedicated to the teaching of the meditation on loving kindness and compassion. Each session contains moments of group meditation, sitting, or walking and moments of sharing and teaching.

The foreign language training program is a cognitively stimulating intervention structurally matched to the meditation intervention and hypothesized to have no specific effect on emotional measures. It consists of English exercises designed to reinforce each participant's abilities in understanding, writing and speaking. Sessions are held by mixing oral comprehension and expression activities to work in priority, the acquisition of new vocabulary and new grammatical structures.

Participants in the passive control group are requested not to change their habit and continue living as they used to before engaging in the study and until the end of V3. They are specifically asked not to engage in meditation or foreign language training.

More details on the interventions can be found in the Supplementary Material.

2.4. Outcome measures

The main objective of the Age-Well RCT is to test, whether an 18-month meditation-based intervention in cognitively unimpaired older adults is superior to i) a passive control group on changes in volume and perfusion of the anterior cingulate cortex (ACC); ii) an 18-month foreign language training program on changes in volume and perfusion of the insula. Accordingly, the primary outcomes are the mean change in the volume and perfusion of both the ACC and the insula, as measured with structural T1-weighted MRI and early florbetapir positron emission tomography scan respectively from the baseline pre-intervention to the 18-month post-intervention follow-up visits.

The secondary objectives will focus on the effects of the interventions on cognition, well-being, quality of life, psychoaffective factors and lifestyle; complementary neuroimaging measures of brain integrity, emotion and attention-related neural activity; sleep quality with polysomnography; and biological blood measures in the aging population. Sex-specific effects of the interventions and effects on participants' partners (perception of participant's changes and their own perceived social support) will also be assessed, together with exploratory analyses unrelated to the clinical trial intervention (e.g., aiming to further understand the impact of lifestyle factors and the physiopathological mechanisms of AD). The secondary outcomes used to assess these questions are listed in Table 3. Adverse events and measures collected during the intervention by the teachers and self-report of participants will be used to assess safety, acceptance and adherence.

2.5. Statistical considerations

2.5.1. Sample size calculation

The comparison of the meditation versus passive control arms will focus on the mean change in (1) volume and (2) perfusion of the ACC from the baseline pre-intervention visit to the end of the 18-month intervention, with an expected relevant effect size of 0.75, as suggested by a meta-analysis of meditation effects on neuroimaging markers

Table 3
List of collected measures and corresponding outcomes

Measures collected at V1 and V3 (and V2 for a selected set of behavioral measures)	Outcomes
Behavioral measures (Supplementary Table 1 for details): Series of neuropsychological tests,scales and questionnaires selected as they are particularly sensitive to aging and AD (e.g., assessing episodicmemory, attention, executive functions and metacognition) and/or meditation practices (e.g., assessing mindfulness, compassion, and interoception), emotions (e.g., assessing anxiety, depression, empathy, emotion regulation, positive and negative emotions), or as they allow to assess different aspects of sleep quality, lifestyle, well-being, prosociality, loneliness, social support and quality of life. Questionnaires are also proposed to a partner (i.e., a participant's close relative or friend) to assess how the partner perceives the mindfulness, compassion, depression, anxiety, and prosocialness of the participant as well as questions on the social support and the role ofan informal carer of the partner.	Composite scores and raw individual measures of cognitive performance, well-being, mindfulness and meta-cognition, emotion-related questionnaires, altruism, prosociality, sleep quality, lifestyle, and quality of life of the participants. Partner perception of the participant's mindfulness, compassion, depression, anxiety, and prosocialness as well as questions on the social support and the role of an informal carer of the partner.
Neuroimaging measures (Supplementary Table 2 for details): 1) Structural MRI a) 3D T1 and fluid-attenuated inversion recovery—FLAIR b) High-resolution proton-density focused on the hippocampus c) Diffusion Kurtosis Imaging—DKI d) Quantitative Susceptibility Mapping—QSM 2) Functional MRI—fMRI a) Resting-state fMRI b) Task-related fMRI i) The AX-CPT task [30] ii) The SoVT-Rest task 3) Resting-state EEG 4) Auditory event-related potential (ERP) using a mismatch negativity protocol sensitive to aging [31] 5) PET scans a) FDG (Glucotep) PET scan b) Florbetapir (AV45, Amyvid) PET scan	- Gray and white matter volumes - White matter lesions (number and size per type and location) - Hippocampal subfield volumes - Fractional anisotropy and mean diffusivity - Magnetic susceptibility index - Brain functional connectivity - Behavioral and brain activity measures associated with attentional processes (alertness, inhibition, sustained attention) - Behavioral and brain activity and connectivity changes associated with emotions and emotional inertia - Resting-state spontaneous oscillatory activity - ERP measures of brain activity associated with auditory mismatch negativity - Resting-state brain glucose consumption - Brain perfusion from early florbetapir-PET acquisition - Brain amyloid load from late florbetapir-PET acquisition
Biological measures from blood (Supplementary Table 3 for details): Fasting sampling performed in the morning and after one day of diet excluding ich food (tomatoes, avocados, pineapple, chocolate, bananas…). 18 tubes (68 mL) of blood collected at V1 and 16 tubes (62 mL) at V3.	- Global health: blood count, glucose, cholesterol/lipid profile, urea, creatinine, Gamma-GlutamylTransferase, Glutamic Oxaloacetic Transaminase, Glutamic Pyruvic Transaminase, Brain Natriuretic Peptide, Thyroid Stimulating Hormone, - Stress/inflammation: high-sensible C-Reactive Protein, cytokines, cortisol, Superoxide Dismutase - Aging/AD (telomere length, telomerase activity, β-amyloid (Aβ) 1-40/42, Total Tau, Phospho-Tau, tissue Plasminogen Activator, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Brain Derived Neurotrophic Factor, insulin, Insulin Growth Factor-1, lymphocyte immunophenotyping, Repressor Element 1-Silencing Transcription factor, Neurofilament, - Mood: serotonin, - Sex/gender: bioavailable testosterone, estradiol, Sex Hormone Binding Globulin, DeHydroEpiAndrosterone Sulfate - Genetic: Apolipoprotein E, Genome Wild Association Study - Epigenetics
Objective measures of sleep: 1) 1-week wrist actigraphy recording 2) 2-nights at-home polysomnography with 2D-object location task performed before and after night sleep 3) 5-nights recording with Somno-Art	- Indices of mean sleep duration, sleep fragmentation and regularity of the rest-activity cycle - Multiple indices of sleep quality derived from EEG analyses and behavioral measures of overnight memory consolidation - Indices of night-to-night variability of sleep quality and quantity.

More details can be found in the Supplementary Material.

[20]. To demonstrate an effect size of 0.75 for each of the four comparisons, with 80% power and a two-sided type I error of 1.25% (Bonferroni correction for test multiplicity), 42 participants per arm (126 in total) need to be included. The total number of participants included in the Age-Well RCT (n = 137) is higher than this required minimum of 126.

2.5.2. Statistical analyses

The planned statistical analyses are detailed in a statistical analysis plan and summarized in the Supplementary Material. Briefly, statistical analyses related to the primary outcome will be conducted on an intent-to-treat principle and missing primary endpoint data will be handled with a "missing = failure" strategy. Additional analyses conducted on both primary and secondary outcomes will include sensitivity analyses, per-protocol analyses and analyses of exposure/dose effects.

2.6. Ethics, safety, and study monitoring

The Age-Well RCT was approved by the ethics committee (Comité de Protection des Personnes CPP Nord-Ouest III, Caen; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819) and adheres to Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials guidelines for clinical trial protocols [36].

The management structure of Medit-Ageing is illustrated in Fig. 3 and includes the coordinator (G.C.), the executive committee and 9 work packages (including the management work package). In addition, the sponsor (Inserm) has established a trial steering committee in line with Good Clinic Practice guidelines, and an external Data and Safety Monitoring Board, independent of the sponsor, was appointed.

More details on ethics and safety, study governance and monitoring, as well as study progress can be found in the Supplementary Material.

2.7. Clinical trial progress

From May 2016 to May 2018, about 900 individuals came to public conferences and filled in the online prescreening questionnaire. Among those, 157 participants were screened. Thirteen did not fulfill the inclusion criteria (the main reason being abnormal performance in the diagnostic battery), 6 participants were excluded during V1 because of artifacts or claustrophobia attack during the MRI scan or high level of glycemia and 1 participant withdrew. Finally, 137 participants (40/60% men/women) were randomized to the three experimental groups. Participants from the first and second cohort had their 9-month intermediate follow-up visit—at that time only 1 participant dropped out (death).

The 18-month follow-up post-intervention visits will end in early 2020. Electronic data entry, monitoring and processing are currently ongoing.

3. Discussion

Age-Well is the first RCT to comprehensively assess the long-term efficacy of meditation on well-being and aging through a multidisciplinary approach. The strength and originality of the Age-Well RCT relies, first, in the nature, dose and duration of the proposed interventions. Thus, this meditation intervention is especially designed to target not only cognitive control via the regulation of attention, but also psychoaffective factors through the reduction of stress and the cultivation of positive emotions. This is crucial as stress, anxiety and depression significantly contribute to reduced quality of life and increased risk for dementia in older adults [2]. Current lifestyle preventive trials tend to include multidomain interventions as recommended [6] but most often do not focus on the emotional dimension of aging; thus they target the main risk factors for dementia (cardiovascular risk, diet, cognitive and physical activity) except the psychoaffective ones (e.g., depression). Moreover, interventions

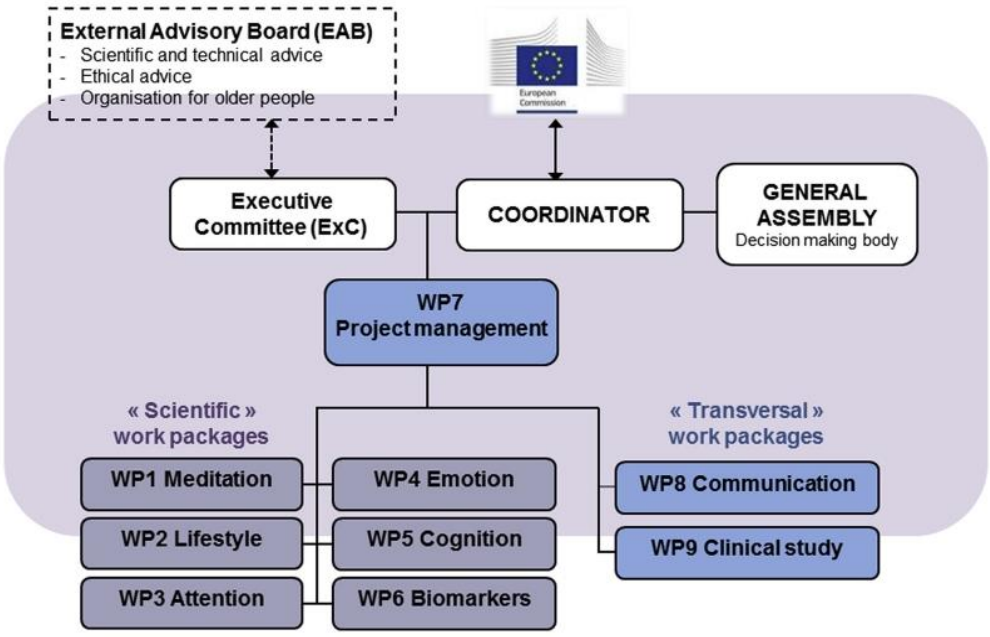


Fig. 3. Management structure of Medit-Ageing.

in Age-Well include weekly 2-h group practice monitored by highly experienced teachers and daily individual home practice collected over the 18 months of the interventions. They might have the potential to induce long-term effects on brain and biological markers of healthy aging.

Second, the Age-Well RCT assesses a wide range of complementary outcomes including cognitive tests, scales and questionnaires assessing well-being, quality of life, psychoaffective factors and lifestyle, but also complementary MRI and positron emission tomography neuroimaging measures of brain structural and functional integrity, emotion and attention-related neural activity, biological blood measures and gold-standard measures of sleep with polysomnography. In addition to being useful to provide a comprehensive overview of the effects and to monitor the effectiveness of the intervention [6], this multidisciplinary approach will allow for the investigation of mechanisms underlying the possible effects of the intervention. A better understanding of the mechanisms of action of meditation will facilitate sensitivity to intervention analysis and help refine and tailor future meditation-based interventions. The Age-Well RCT is monocentric thus avoiding intersite variability, which often limits the inclusion of certain biomarkers in multisite clinical trials.

A further strength of this study to estimate specific meditation effects is the ability to use the foreign language intervention as an active control condition. Many of the previous studies of mindfulness-based interventions have suffered from a lack of an adequate comparison condition. As mindfulness-based interventions contain a number of nonspecific elements, such as social interaction, light exercise, or the provision of treatment expectancies, the use of an active control condition is important. Foreign language training was selected as the active control condition for several reasons. Like meditation, it involves cognitive mental training. It can easily be matched structurally to the meditation intervention (e.g., group sessions and daily practices with audio and video supports). Positive effects are expected given that the learning of a new language has been shown to impact on cognitive functions and brain structures sensitive to aging and AD [33,34]. In addition to being useful as an active control condition, this intervention has its own scientific interest as the first RCT to date on language training in older adults over 18 months and with multidisciplinary outcomes including multimodal neuroimaging. Note that, while both interventions are expected to have a positive impact in aging populations, they are expected to target distinct aspects of mental health and well-being and to involve distinct mechanisms (Fig. 1). In particular, foreign language training is not expected to directly impact on emotional states, contrary to meditation training. It will thus be interesting to compare the relative effects of both interventions on the different outcome measures.

As for the choice of the primary endpoint, most previous long-term preventive trials used clinical/cognitive measures. Here we think that the use of neuroimaging biomarker is more appropriate as we are interested in the earliest stages where clinical and cognitive decline is not expected to be significant within 18 months, while neuroplasticity is likely to occur and be translated in measurable brain changes. Neuroimaging biomarkers are increasingly used in ongoing trials, especially in preventive trials or early disease stages and when the goal is to show an effect on the pathophysiology of the disease [37]. More specifically, the ACC and insula emerge as the most appropriate endpoints for the following reasons: the ACC is both i) a brain area with known relevance to maintain cognitive function in older people [36–39] and ii) one of the brain regions most sensitive to meditation [20,22]. The insula has been selected to assess the effects of the meditation intervention compared with the foreign language training intervention as it is a region related to interoceptive awareness, emotional and empathic processing, also most frequently involved in meditation studies [20,22] but less likely to be involved in cognitive training and to be impacted by the foreign language training intervention.

A side effect of most clinical studies and especially those that are highly demanding (in terms of examinations and intervention), is that individuals interested in participating are likely to be particularly active and educated. They might thus not be representative of the general population. Future studies should develop specific strategies to stimulate enrollment of under-represented populations in such clinical trials and increase generality of findings. In addition, the Age-Well RCT is interested in assessing the effects of the interventions on brain structure and function and investigating the mechanisms underlying these effects. Future studies could focus on estimating impact on clinical outcomes such as conversion to mild cognitive impairment or dementia using comparative trials with a sufficient duration of follow-up.

The results of the Age-Well RCT are expected to further the understanding of the factors preventing and delaying age-related diseases and disabilities to promote healthy aging and older adults' well-being and to propose innovative therapeutic approaches. Our objectives are expected to reduce stress, to improve the maintenance of cognitive abilities and the regulation of emotion in older adults through meditation practice, to establish a preventive strategy favoring the emotional dimension of healthy aging and to reduce the negative impact of mental conditions and disorders. The Age-Well RCT, and Medit-Ageing at large, should help shape and optimize future lifestyle-based and meditation-based clinical trials and facilitate the integration of meditation practice into existing and future prevention programs and clinical interventions in older people. Future trials would be needed to confirm the long-term clinical impact on aging populations.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the contributors listed in the Medit-Ageing Research Group, as well as Gwendoline Le Du, Valérie Lefranc, Aurélia Cognet, Clarisse Gaubert, Sylvie Brucato, Dr Laurence Michel, Marine Faure, Jeanne

Lepetit, Rhonda Smith, Charlotte Reid, Marie Saville, Dr Alain Manrique, Inserm administrative financial and legal departments, Euclid team, the sponsor (Pôle de Recherche Clinique at Inserm), Inserm Transfert (Delphine Smagghe), the Cyceron staff and the participants in the Age-Well RCT. The Age-Well RCT is part of the Medit-Ageing project funded through the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme related to the call PHC22 "Promoting mental well-being in the aging population" and under grant agreement N°667696. Inserm, Région Normandie, Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur also contribute to fund parts of the Medit-Ageing project not initially included in the initial grant (not covered by the European Union funding). Funding sources are not involved in the study design, data acquisition, data analysis, data interpretation or manuscript writing.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.011.

RESEARCH IN CONTEXT

1. Systematic review: We reviewed previously published literature and existing randomized controlled trials (RCTs) in the fields of aging, prevention of dementia or Alzheimer's disease, and nonpharmacological interventions from PubMed and clinicaltrials.gov. Previous RCT-evaluated individualized programs of physical activities or technology-based solutions to improve the quality of life of older people. The largest ongoing nonpharmacological prevention RCT use multidomain interventions simultaneously targeting various vascular and lifestyle-related risk factors.
2. Interpretation: Age-Well is the first RCT in aging to propose a long-term intervention addressing the plasticity of emotional and cognitive dimensions during aging. It will assess the effects and mechanisms of a long-term meditation-based intervention compared with a foreign language training and a passive control condition on behavioral, neuroimaging, sleep and biological blood markers of mental health and well-being in the aging population.
3. Future directions: The Age-Well clinical trial might facilitate the integration of meditation practice and foreign language learning into existing and future preventive programs in older people and contribute to the design of larger multinational prevention RCTs.

References

[1] Jané-Llopis E, Gabilondo A. Mental Health in Older People. Consensus paper. Luxembourg: European Communities; 2008.
[2] Marchant NL, Howard RJ. Cognitive debt and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis JAD 2015;44:755–70.
[3] Yaffe K. Modifiable Risk Factors and Prevention of Dementia: What Is the Latest Evidence? JAMA Intern Med 2018;178:281–2.
[4] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet Lond Engl 2017;390:2673–734.
[5] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. Lancet Neurol 2014;13:788–94.
[6] Wang J, Tan L, Yu J-T. Prevention Trials in Alzheimer's Disease: Current Status and Future Perspectives. J Alzheimers Dis JAD 2016; 50:927–45.
[7] Carrié I, van Kan GA, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dartigues J-F, Touchon J, et al. Recruitment strategies for preventive trials. The MAPT study (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial). J Nutr Health Aging 2012;16:355–9.
[8] Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc 2013;9:657–65.
[9] Richard E, Van den Heuvel E, Moll van Charante EP, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels PJ, et al. Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. Alzheimer Dis Assoc Disord 2009;23:198–204.
[10] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 2015;385:2255–63.
[11] Gard T, Hölzel BK, Lazar SW. The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: a systematic review. Ann N Y Acad Sci 2014;1307:89–103.
[12] Lutz A, Jha AP, Dunne JD, Saron CD. Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. Am Psychol 2015;70:632–58.
[13] Newberg AB, Serruya M, Wintering N, Moss AS, Reibel D, Monti DA. Meditation and neurodegenerative diseases. Ann N Y Acad Sci 2014; 1307:112–23.
[14] Chen KW, Berger CC, Manheimer E, Forde D, Magidson J, Dachman L, et al. Meditative therapies for reducing anxiety: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Depress Anxiety 2012;29:545–62.
[15] Galante J, Galante I, Bekkers M-J, Gallacher J. Effect of kindness-based meditation on health and well-being: a systematic review and meta-analysis. J Consult Clin Psychol 2014;82:1101–14.
[16] Innes KE, Selfe TK. Meditation as a therapeutic intervention for adults at risk for Alzheimer's disease - potential benefits and underlying mechanisms. Front Psychiatry 2014;5:40.
[17] Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: An individual patient data meta-analysis from randomized trials. JAMA Psychiatry 2016;73:565–74.
[18] Fredrickson BL, Cohn MA, Coffey KA, Pek J, Finkel SM. Open hearts build lives: positive emotions, induced through loving-kindness meditation, build consequential personal resources. J Pers Soc Psychol 2008;95:1045–62.
[19] Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV, Kotchen T, Nidich SI, Gaylord-King C, et al. Stress reduction in the secondary prevention of cardiovascular disease: randomized, controlled trial of transcendental meditation and health education in Blacks. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:750–8.

[20] Fox KCR, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. Neurosci Biobehav Rev 2014;43:48–73.

[21] Marciniak R, Sheardova K, Cermáková P, Hudeček D, Sumec R, Hort J. Effect of meditation on cognitive functions in context of aging and neurodegenerative diseases. Front Behav Neurosci 2014;8:17.

[22] Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. Nat Rev Neurosci 2015;16:213–25.

[23] Valk SL, Bernhardt BC, Trautwein F-M, Böckler A, Kanske P, Guizard N, et al. Structural plasticity of the social brain: Differential change after socio-affective and cognitive mental training. Sci Adv 2017;3:e1700489.

[24] Chételat G, Mézenge F, Tomadesso C, Landeau B, Arenaza-Urquijo E, Rauchs G, et al. Reduced age-associated brain changes in expert meditators: a multimodal neuroimaging pilot study. Sci Rep 2017;7:10160.

[25] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 1971;9:97–113.

[26] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189–98.

[27] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry J Ment Sci 1979;134:382–9.

[28] Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. J Exp Psychol 1948;38:404–11.

[29] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et les membres du GREMEM. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: Van der Linden M, Adam S, Agniel A, et les membres du GREMEM, eds. L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Marseille: Solal; 2004. p. 25–47.

[30] Braver TS, Barch DM, Gray JR, Molfese DL, Snyder A. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. Cereb Cortex N Y N 1991 2001;11:825–36.

[31] Babiloni C, Del Percio C, Caroli A, Salvatore E, Nicolai E, Marzano N, et al. Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: an EEG-PET study. Neurobiol Aging 2016;48:122–34.

[32] Luborsky L, Diguer L, Luborsky E, Singer B, Dickter D, Schmidt KA. The Efficacy of Dynamic Psychotherapies: Is it True that "Everyone Has Won and All Must Have Prizes?". Psychodyn. Treat. Res. Handb. Clin. Pract. New York, NY, US: Basic Books; 1993. p. 497–516.

[33] Imel ZE, Wampold BE, Miller SD, Fleming RR. Distinctions without a difference: direct comparisons of psychotherapies for alcohol use disorders. Psychol Addict Behav 2008;22:533–43.

[34] Mohr DC, Spring B, Freedland KE, Beckner V, Arean P, Hollon SD, et al. The selection and design of control conditions for randomized controlled trials of psychological interventions. Psychother Psychosom 2009;78:275–84.

[35] Devilly GJ, Borkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. J Behav Ther Exp Psychiatry 2000;31:73–86.

[36] Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Dickersin K, Moher D. SPIRIT 2013: new guidance for content of clinical trial protocols. Lancet Lond Engl 2013;381:91–2.

[37] Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. Lancet Neurol 2015;14:926–44.

[38] Antoniou M, Wright SM. Uncovering the mechanisms responsible for why language learning may promote healthy cognitive aging. Front Psychol 2017;8:2217.

[39] Mårtensson J, Eriksson J, Bodammer NC, Lindgren M, Johansson M, Nyberg L, et al. Growth of language-related brain areas after foreign language learning. NeuroImage 2012;63:240–4.

5.2 - Détails du recrutement des experts méditants du protocole *Age-Well* (Lutz et al., 2018)

Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 4 (2018) 756-764

Featured Article

The Age-Well observational study on expert meditators in the Medit-Ageing European project

Antoine Lutz[a,*], Olga M. Klimecki[b,*], Fabienne Collette[c,d,*], Géraldine Poisnel[e], Eider Arenaza-Urquijo[e], Natalie L. Marchant[f], Vincent De La Sayette[g,h], Géraldine Rauchs[g], Eric Salmon[c,d], Patrick Vuilleumier[i], Eric Frison[j,k], Denis Vivien[e,h], Gaël Chételat[e,**], and the Medit-Ageing Research Group

[a]*Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon University, Lyon, France*
[b]*Swiss Center for Affective Sciences, Department of Medicine and Department of Psychology, University of Geneva, Geneva, Switzerland*
[c]*GIGA-CRC, In Vivo Imaging, Université de Liège, Liège, Belgium*
[d]*Belgian National Fund for Scientific Research (F.R.S.-FNRS), Bruxelles, Belgium*
[e]*Université Normandie, Inserm, Université de Caen-Normandie, Inserm UMR-S U1237, GIP Cyceron, Caen, France*
[f]*Division of Psychiatry, University College London, London, United Kingdom*
[g]*Université Normandie, Inserm, Université de Caen-Normandie, Inserm UMR-S U1077, GIP Cyceron, Caen, France*
[h]*CHU Caen-Normandie, Department of Clinical Research, Caen, France*
[i]*Department of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland*
[j]*EUCLID/F-CRIN Clinical Trials Platform, University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Center, Bordeaux, France*
[k]*CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France*

Abstract

Introduction: The Age-Well observational, cross-sectional study investigates the affective and cognitive mechanisms of meditation expertise with behavioral, neuroimaging, sleep, and biological measures sensitive to aging and Alzheimer's disease (AD).

Methods: Thirty cognitively unimpaired individuals aged 65 years or older with at least 10,000 hours of practice in mindfulness meditation (MM) and loving-kindness and compassion meditation (LKCM) are selected. The outcomes are the neuroimaging brain correlates of MM and LKCM and the assessments of long-term meditation practices on behavioral, neural, and biological measures as compared to nonmeditator older controls from the Age-Well randomized controlled trial.

Results: Recruitment and data collection began in late 2016 and will be completed by late 2019.

Discussion: Results are expected to foster the understanding of the effects of meditation expertise on aging and of the mechanisms of action underlying the meditation intervention in the Age-Well randomized controlled trial. These finding will contribute to the design of meditation-based prevention randomized controlled trials for the aged population and to the exploration of the possible long-time developmental trajectory of meditation training.

© 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Keywords: Aging; Alzheimer's disease; Dementia; Prevention; Cognition; Reserve; Meditation expertise; Mindfulness meditation; Compassion and loving-kindness meditation; Emotion; Lifestyle; Neuroimaging; Blood markers; Sleep

The authors declare no conflicts of interest.

*These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. Tel.: (+33) 231470142; Tel.: +33-(0)4-72-13-89-08; Fax: +33 (0)4 72 13 89 01.

**Corresponding author. Tel.: (+33) 231470173; Fax: (+33) 23147 0275.

E-mail address: antoine.lutz@inserm.fr (A.L.), chetelat@cyceron.fr (G.C.)

https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.11.002

2352-8737/© 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Alzheimer's Association. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

There is a recent interest for using meditation practice to improve mental health and well-being in the aging population and reduce risks for Alzheimer's disease (AD) [1–5], yet there is still a paucity of evidence supporting this hypothesis. We are currently exploring this hypothesis in the Medit-Ageing research project, which is funded by the European Commission under the call PHC22-2015 of the Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement No 667696; public name: Silver Santé Study; www.silversantestudy.eu). This project includes 10 partners from six European countries (Belgium, France, Germany, Spain, Switzerland, and United Kingdom). It aims at assessing the impact of meditation practice on mental health and well-being in aging populations. Medit-Ageing includes two independent randomized controlled trials (RCTs) sponsored by Inserm, that is, the Subjective Cognitive Decline-Well (SCD-Well) RCT (Marchant et al., 2018) and the Age-Well RCT (Poisnel et al., 2018), as well as one cross-sectional study, that is, the Age-Well observational study. The aim of this article is to present the design, hypotheses, and progress of the Age-Well observational cross-sectional study. This later complements the Age-Well RCT by investigating a group of older expert long-term meditators.

More specifically, the Age-Well observational study's first aim is to identify the brain signatures of specific meditation practices. Indeed, the Age-Well RCT includes an 18-month original secular program of meditation training to both mindfulness meditation (MM) and loving-kindness and compassion meditation (LKCM). However, the Age-Well RCT cannot parcel out the specific contribution of each meditation practice: its 18-month postintervention visit characterizes only the combined effect of MM and LKCM on mental health and well-being in the aging population. The Age-Well observational cross-sectional study will allow to highlight brain changes specifically associated with each of these meditation states (i.e., MM vs LKCM; Fig. 1A) using functional magnetic resonance imaging (fMRI) data

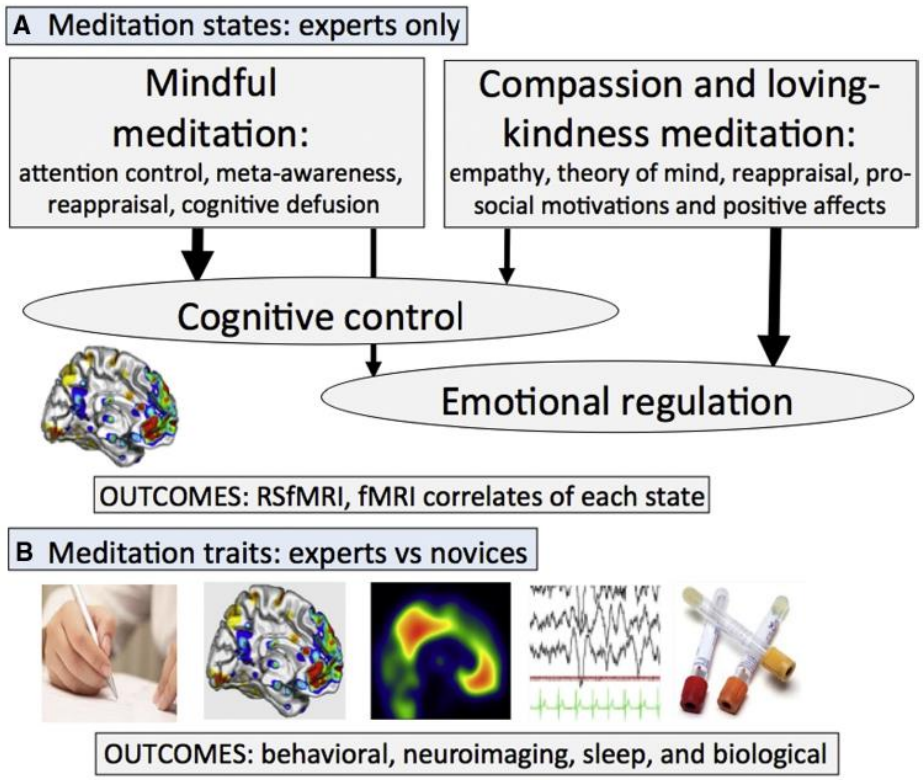


Fig. 1. (A) Meditation states: Hypothetical model of the core mental processes cultivated during mindfulness and compassion and loving-kindness meditations. Both states are thought to enhance cognitive control and positive emotions, mindfulness meditation enhancing particularly the former, and compassion meditation the latter (see arrows). Through these mechanisms, both practices are expected to have a positive impact on emotional balance, well-being, and emotion regulation and more broadly, on mental health and well-being in aging. The Age-Well observational study aims to characterize the neural correlates of these two states in expert meditators using resting-state fMRI (RS-fMRI) functional connectivity measures, and a neuroimaging affective paradigm. The neural markers will be used to assess the specific contribution of each practice in the meditation intervention implemented in the Age-Well clinical study (Poisnel et al. 2018). (B) Meditation trait: Meditation expertise (i.e., trait) will be assessed by comparing expert and novice meditators on a variety of measures sensitive to aging and well-being. The outcomes include structural and functional brain integrity using structural and functional MRI measures sensitive to aging and behavioral measures (cognition, lifestyle, well-being, mindfulness, psychoaffective factors, and prosocialness), blood-based biological measures, sleep measures (actigraphy, polysomnography, and somnoart), and neuroimaging measures (FDG and florbetapir-PET, resting-state EEG, auditory ERP).

collected during the self-generation of these meditation states at rest (resting-state fMRI [RS-fMRI]) as well as during and after witnessing others' suffering in emotional video clips, and to assess their relative regulatory effects on cognitive control and emotions.

The second aim of the Age-Well observational study is to obtain novel markers of meditation expertise (i.e., meditation trait, Fig. 1B) in healthy older meditation expert participants. Indeed, largely due to the novelty of this research, most of our knowledge on the expected effects of meditation practice on mental health and well-being in aging is currently based on the existing literature on younger meditators. Further knowledge is needed in older expert meditators to refine the hypotheses and effect size calculation of future meditation-based intervention studies in older adults. The Age-Well observational study will collect, in the same group of older expert meditators, detailed cognitive, behavioral, biological, neuroimaging, and sleep measures of mental health and well-being. The findings could then be used to refine the predictions and interpretations of the results obtained in the meditation novices of the Age-Well RCT (where the same measures are collected) and also to determine the most sensitive measures to meditation practice in older populations for future studies. More broadly, these markers will inform the collective effort to improve instruments and assessment methods to characterize prevention studies in the field of aging and AD [6].

More specifically regarding the first aim of investigating MM and LKCM (Fig. 1A), MM can be conceptualized as a state of vigilant awareness of one's own thoughts, actions, emotions, and motivations [7,8]. The practitioner learns to intentionally pay attention to his or her internal or external experiences in the present moment, without making any value judgment. The happy mental states (mental calm) or unhappy mental states (ruminations and destructive emotions) are observed without identifying with or being absorbed by these experiences. The present moment is lived in a more open and flexible way and is less dominated by mental conditioning, which itself is considered as a source of suffering [8–10]. Accumulating clinical, behavioral, and neuroimaging evidence indicates that the sustained practice of MM improves cognition in young adults, mainly in the domains of attention, meta-cognition, and memory [8], which are cognitive processes particularly sensitive to aging and AD [3,4,8]. Eight-week mindfulness-based psychotherapies are effective especially for stress management and the prevention of relapse into depression [11–13] and could also influence cardiovascular risk factors [14]. Training in MM, ranging from 8 weeks to 3 months, specifically impacts brain networks associated with attention, memory, and meta-cognition, in particular, the frontoparietal attention networks, the salience network (insula and anterior cingulate cortex [ACC]), and more broadly the frontopolar cortex [15,16]. Complementing MM, the practice of LKCM aims to orient one's attention toward others by cultivating feelings of benevolence and kindness and to increase the motivation to help alleviating others' suffering (i.e., compassion) and to help increasing others' well-being (i.e., loving-kindness) [17,18]. Before developing these prosocial attitudes, compassion-meditation-based interventions often start by nurturing a relationship of greater benevolence toward oneself, for instance by addressing emotions such as shame, self-criticism, or anger with more acceptation and kindness [17,18]. Even if the role of cognitive processes in LKCM is still debated [19,20], these processes should include empathy, theory of mind, reappraisal, prosocial motivation, and the self-generation of positive affect [18,21–23]. Recent evidence suggests that LKCM could also downregulate stress, depression, and cardiovascular risk factors [24,25]. Moreover, neuroimaging evidence shows that empathy, mentalizing, and attention reorienting differentially predict altruistic decision-making [26] and that the state of LKCM modulates one's response to human suffering by enhancing the responses of empathy-related brain regions, such as the insula, as well as by augmenting activity in brain regions associated with positive affect and affiliation, such as the striatum and the medial orbitofrontal cortex [27–29]. A recent longitudinal study comparing within the same participants the effect of a 3-month attention-based meditation training with a 3-month compassion-related meditation training found differential training-related anatomical changes in attention and emotion regulation-related brain areas, the former inducing cortical thickness changes in prefrontal regions, whereas the latter inducing cortical thickness changes in frontoinsular regions [16]. Based on this emerging literature in young adults, we hypothesize that these two styles of meditation will be engaging common but also distinct cognitive and emotional processes as summarized in Fig. 1A, which should be correlated to partly overlapping and partly specific neural correlates in frontoparietal and limbic networks. We hypothesize that RS-fMRI data collected during the self-generation of these meditation states will be correlated with changes in spontaneous functional connectivity in these attention and affective brain areas. We also hypothesize that the two practices will affect the processing of others' suffering as well as the recovery from emotional challenges as measured by fMRI during and after witnessing others' suffering in emotional video clips. More specifically, we predict that meditators reporting either enhanced empathy and/or positive affective experiences and/or mentalizing strategy during LKCM will exhibit enhanced brain activations in the core neural networks commonly activated during empathy (e.g., anterior insula), positive affects or affiliation (e.g., medial orbitofrontal cortex and striatum), or theory of mind (e.g., temporoparietal junction). We also predict that the duration of neural activation patterns associated with threat perception (amygdala, thalamus, insula, dorsal ACC) in the rest period following the videos will be reduced particularly during MM and LKCM compared to the control condition without meditation instructions [30]. These brain

changes, specifically associated with MM or LKCM meditations, will be used as neural signatures of these meditation states. They will allow notably to weight the relative contribution of each meditation practice in the changes observed in the novices of the Age-Well RCT.

The second aim of the Age-Well observational study is to characterize the effects of meditation expertise on the same behavioral, neuroimaging, sleep, and biological measures as the ones collected in the Age-Well RCT (Fig. 1B). Overall, we hypothesize that meditation expertise will be associated with increases in positive emotions and cognitive control measures compared to nonmeditator older controls. These increases in turn are expected to be associated with positive effects on markers of health, cognitive function, and well-being in aging. One measure of particular importance will be the primary outcomes of the Age-Well RCT, which measure structural and functional neuroimaging markers of brain integrity. Based on our pilot study [31], we predict that meditation expertise will be associated with greater volume and perfusion in the ACC and insula compared to nonmeditator older controls.

2. Methods/design

2.1. Clinical trial setting and design

The Age-Well observational, cross-sectional study is a monocentric trial with 30 autonomous and motivated cognitively normal older expert meditators aged ≥65 years. The clinical trial protocol (EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819) adheres to Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines for clinical trial protocols [32].

2.2. Participant recruitment and prescreening

Expert meditators should have extensive practices in two families of Buddhist meditations: MM (i.e., Samatha/Vipassana, or Zazen [Zen], Shikantaza [Zen], one-pointed focused attention, or Mahamudra/Dzogchen in Tibetan Buddhism), and LKCM (e.g., Tonglen meditation, practices on the Four Immeasurables [e.g. metta meditation], meditation on Bodhicitta). Expert meditators are recruited in Europe through flyers, advertisement in Buddhist magazine, e-mails, and presentations in Buddhist meditation retreat centers. Interested practitioners are invited to fill in a questionnaire to prescreen the individuals who fit with the main eligibility criteria.

2.3. Participant selection: Eligibility criteria and screening visit (V0)

Motivated participants corresponding to the target population are invited to the screening visit (V0) where complete written and oral information is provided and an informed consent is signed. The screening visit comprises a medical interview and a cognitive assessment with a neuropsychologist where the diagnostic battery tests are performed (see Poisnel et al. 2018 for details). Inclusion and exclusion criteria for participants in the Age-Well observational study are detailed in Table 1. Briefly, participants are cognitively normal older individuals (aged ≥ 65 years), with no major neurological or psychiatric disorder, with an intensive and regular practice of meditation (i.e., at least 10,000 hours of formal meditation in their life including at least 6 cumulative months spent in retreat [at least 8 hours per day of formal meditation] and a regular daily meditation practice, at least 6 days a week of at least 45 minutes of meditation, proficiency in MM and LKCM). The medical doctor verifies these criteria and performs a general health screening comprising medical history, drug therapies, measurement of height and weight, hip and waist circumferences, and sitting blood pressure.

2.4. Measures collected at V1

Fig. 1A describes the measures collected only for experts, and Fig. 1B describes the measures collected for experts and for novices who participate in the Age-Well RCT (Poisnel et al. 2018). The former ones are used to assess meditative states, the latter ones to assess meditation-related traits, such as meditation expertise. The detailed biological, behavioral, neuroimaging, and sleep measures collected at the V1 visit are listed in Poisnel et al. 2018. Briefly, behavioral measures include a series of neuropsychological tests, scales, and questionnaires particularly sensitive to aging and AD (e.g., assessing episodic memory, attention, and executive functions) and/or meditation practices (e.g., assessing well-being, mindfulness and meta-cognition, emotion regulation, altruism, and prosociality), or to assess different aspects of sleep quality, lifestyle, and quality of life. Neuroimaging measures include a series of structural and functional (resting-state and task-related) MRI scans, FDG- and florbetapir-PET scans, and resting-state EEG and auditory event-related potential recording. Objective measures of sleep include actigraphy, somnoart, and polysomnography, and biological measures are obtained from blood sampling. All assessment procedures were discussed and audited by experienced and skilled study staff to ensure the standardization of the procedures.

2.5. Blinding

As the expert meditators' data were collected between the three successive cohorts spaced about 6 months apart of the Age-Well Clinical RCT, the interviewers, psychometrists, and outcome assessors were not blind to the group condition.

2.6. Outcome measures

The outcomes of the Age-Well observational study are listed in Table 2. As depicted in Fig. 1A, the first objective is to measure the differential engagement of brain areas

Table 1
Inclusion and exclusion criteria for the Age-Well observational study

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥ 65 years	Safety concerns in relation to MR scanning (claustrophobia, ferromagnetic object) or PET scanning (Blood sampling to check hepatic and renal functions are performed before the PET scans; known hypersensibility to Amyvid or Glucotep)
Autonomous	Presence of a major neurological or psychiatric disorder (including an addiction to alcohol or drugs)
Living at home	History of cerebral disease (vascular, degenerative, physical malformation, tumor, or head trauma with loss of consciousness for more than an hour)
Educational level ≥ 7 years (from the preparatory course—first grade—included)	Presence of a chronic disease or acute unstable illness (respiratory, cardiovascular, digestive, renal, metabolic, hematologic, endocrine, or infectious)
Registered to the social security system	Current or recent medication that may interfere with cognitive functioning (psychotropic, antihistaminic with anticholinergic action, anti-Parkinson's, benzodiazepines, steroidal antiinflammatory long-term treatment, antiepileptic, or analgesic drugs), the interfering nature of the different treatments being at the discretion of the investigating doctor
Motivated to effectively participate in the project and signing the informed consent form	Being under legal guardianship or incapacitation
Performance within the normal range on standardized cognitive tests according to agreed study-specific standards (age, sex, and education level when available)	Participation to another biomedical research protocol including the injection of radiopharmaceuticals
10,000 hours of formal meditation in their life including at least 6 cumulative months spent in retreat	Physical or behavioral inabilities to perform the follow-up visits as planned in the study protocol
A regular daily meditation practice, at least 6 days a week of at least 45 minutes of meditation	
Extensive experience in mindfulness meditation [i.e., mindfulness, Samatha/Vipassana, Zazen (Zen), Shikantaza (Zen), focused attention, Mahamudra/Dzogchen] and loving-kindness and compassion meditation (i.e., Tonglen practice, 4 incommensurables qualities practice [metta/karuna], Bodhicitta meditation)	

implicated in cognitive control and emotion regulation during two forms of meditation (MM and LKCM) as measured by RS-fMRI and task-related fMRI. The second objective is to test whether behavioral, neuroimaging, biological markers of aging, well-being, and cognition are positively affected by meditation expertise (Fig. 1B). The endpoints will be the mean differences in the measures cited above between the older expert meditators and the nonmeditator older controls from the Age-Well RCT. Of particular interest will be to test whether meditation expertise is associated with superior volume and perfusion activity of the anterior cingulate cortex and the insula compared to nonmeditator older controls from the Age-Well RCT, which will corroborate the hypothesis of the primary outcome of the Age-Well RCT [33,34].

2.7. Statistical considerations

2.7.1. Sample size calculation

Studies in experienced meditators assessing compassion meditation-related changes in fMRI brain activity showed an effect size (calculated for the fMRI change in the insula in response to emotional stimuli) of d = 0.74 [35]. Our power to detect a significant group difference at a $P = .05$ α level, 2-tailed with an n of 30 per group will thus be in the range of 0.80.

2.7.2. Volunteer characteristics

Appropriate descriptive statistics for demographic, disease history, and baseline characteristics will be presented to compare the expert meditators with nonmeditator older controls from the Age-Well RCT. Categorical variables will be presented as the number and percentage of volunteers in each category. Continuous variables will be summarized using descriptive statistics (e.g., n, mean, standard deviation, median, minimum, and maximum).

2.7.3. Analysis of the endpoints

Paired sample *t*-tests or Wilcoxon tests (for non-normally distributed parameters) will be performed to compare the behavioral and neuroimaging measures collected during MM and LKCM. Two sample t-tests or Mann-Whitney tests (for non-normally distributed parameters) will be used to compare the other biological, neuroimaging, and behavioral measures in the expert meditators versus the nonmeditator older controls from the Age-Well RCT.

If the distribution of baseline confounding factors (age, education, gender, Mini–Mental State Examination) is unbalanced between groups, the main and sensitivity comparative analyses will be performed with adjustment on those factors. An exploratory analysis of the effect of the exposure to meditation (number of hours of practice in life) will be performed with available data using appropriate models.

Table 2
List of collected measures and corresponding outcomes

Measures collected at V1	Outcomes
Behavioral measures (Poisnel et al. 2018 for details):	Composite scores and raw individual measures of cognitive performance, well-being, mindfulness and meta-cognition, emotions, emotion regulation, altruism, prosociality, sleep quality, lifestyle, and quality of life of the participants. Partner perception of the participant's well-being, willingness to help, social interactions, and memory capacity.
Series of neuropsychological tests, scales, and questionnaires particularly sensitive to aging and AD (e.g., assessing episodic memory, attention, and executive functions) and/or meditation practices (e.g., assessing well-being, mindfulness and meta-cognition, emotion regulation, altruism, and prosociality), or as they allow to assess different aspects of sleep quality, lifestyle, and quality of life.	
Neuroimaging measures (Poisnel et al. 2018 for details):	
1. Structural MRI	
(a) 3D T1 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)	- Gray and white matter volume - White matter lesions (number and size per type and location)
(b) High-resolution proton-density focused on the hippocampus	- Hippocampal subfield volumes
(c) Diffusion Kurtosis Imaging (DKI)	- Fractional anisotropy and mean diffusivity
(d) Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)	- Magnetic susceptibility index
2. Functional MRI -fMRI	
(a) Resting-states fMRI (at rest, mindfulness meditation [MM], and loving-kindness and compassion meditation [LKCM])	- Brain functional connectivity
(b) Task-related fMRI	
i) The AX-CPT task [1]	- Behavioral and brain activity measures associated with attentional processes (alertness, inhibition, sustained attention)
ii) The SoVT-Rest task (without meditation-specific instructions, MM, and LKCM)	- Behavioral and brain activity and connectivity changes associated with emotions and emotional inertia
3) Resting-state EEG	- Resting-state spontaneous oscillatory activity
4) Auditory event-related potential (ERP) using the mismatch negativity protocol [2]	- ERP measures of brain activity associated with auditory mismatch negativity
5) PET scans	- Resting-state brain glucose consumption
(a) Glucotep (FDG)-PET scan	- Brain perfusion from early florbetapir-PET acquisition
(b) Amyvid (Florbetapir, AV45)-PET scan	- Brain amyloid load from late florbetapir-PET acquisition
Biological measures from blood (Poisnel et al. 2018 for details):	
Fasting sampling performed in the morning and after one day of diet excluding serotonin-rich food (tomatoes, avocados, pineapple, chocolate, bananas, etc.). 18 tubes (68 mL) of blood collected at V1 and 16 tubes (62 mL) at V3.	- Global health: blood count, glucose, cholesterol/lipid profile, urea, creatinine, γ-glutamyltransferase, glutamic oxaloacetic transaminase, Glutamic pyruvic transaminase, brain natriuretic peptide, thyroid-stimulating hormone - Stress/inflammation: high-sensible C-reactive protein, cytokines, cortisol, superoxide dismutase - Aging/AD (telomere length, telomerase activity, β-amyloid (Aβ) 1-40/42, total tau, phospho-tau, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, brain-derived neurotrophic factor, insulin, insulin growth factor-1, lymphocyte immunophenotyping, repressor element 1-silencing transcription factor, neurofilament - Mood: serotonin, - Sex/gender: bioavailable testosterone, estradiol, sex hormone binding globulin, dehydroepiandrosterone sulfate - Genetic: Apolipoprotein E, Genome Wild Association Study - Epigenetics
Objective measures of sleep:	
1) 1-week wrist actigraphy recording	- Indices of mean sleep duration, sleep fragmentation and regularity of the rest-activity cycle obtained from activity and resting state
2) 2-nights at-home polysomnography	- Multiple indices of sleep quality
3) A 2D-object location task performed before and after night sleep	- Behavioral measures of overnight memory consolidation

Analyses with neuroimaging data will include both voxel-wise and region-of-interest-based analyses. For fMRI data analysis, we will be using several statistical packages: SPM software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London), PLS [36,37], and CONN toolbox (www.nitrc.org/projects/conn, RRID:SCR_009550, [38]) on Matlab (MathWorks, Natick, MA). For other statistical analyses, we will use R statistical software [39], SAS (https://sas.com), IBM SPSS Statistics for Windows (Armonk, NY; IBM Corp) and Statistica (StatSoft, Dell Software).

2.8. Ethics and safety aspects

The Age-Well observational study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes CPP Nord-Ouest III, Caen; trial registration number:

EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44). The study conforms to the principles of good clinical practice. Participants give their written informed consent before enrollment in the study. The sponsor of the clinical trial has insurance for all participants. The disadvantages and risk of adverse events in the present study are considered as low. Blood samples are drawn from the antecubital vein after disinfection with alcohol swabs. There is a minimal risk of infection and bleeding related to the procedure. There are no known side effects to MRI, but the procedure can be uncomfortable. A thorough anamnesis is carried out during the medical examination to account for contraindications (metal implants, etc.). Unexpected findings will be dealt with according to local hospital guidelines.

2.9. Data management and monitoring

The sponsor (Inserm) has established a trial steering committee according to Good Clinic Practice guidelines with the responsibility to provide oversight of the conduct of the trial, advice on scientific credibility on behalf of the sponsor and the funder, and to assess the progress of the protocol. An external Data and Safety Monitoring Board (DSMB) independent of the sponsor was appointed to (1) evaluate the safety of participants included in the Age-Well trial and (2) recommend preserving the scientific and the ethical integrity of the study.

More details on data management and monitoring can be found in Poisnel et al. (2018).

2.10. Study progress

From May 2016 to September 2018, 45 individuals responded to flyers, conferences at meditation centers, in-person request, and e-mail request. Among those, 21 participants were interested in participating and screened (V0 visit) and 20 were included (70% men and 30% women). The reason for noninclusion was abnormal performance in the diagnostic battery. Recruitment will be achieved in late 2019. Electronic data entry and processing is currently ongoing.

3. Discussion

The Age-Well observational study is part of the Medit-Ageing project, a European research initiative to foster healthy aging and older adults' well-being by understanding factors that could prevent and delay age-related diseases and disabilities. It is the first cross-sectional study to exhaustively explore the relationship between meditation expertise, aging, and well-being with a multidisciplinary, multimodal approach that combines behavioral, neuroimaging, sleep, and biological measures. The close association of the Age-Well observational study with the Age-Well RCT will enable the identification of novel markers of meditation expertise in healthy older meditators and the refinement of hypotheses and interpretations in the Age-Well RCT. Studying the neural correlates of MM and LKCM will enable us to better characterize the specific contribution of two styles of meditation training on cognitive control and emotion regulation. A better understanding of the mechanisms of action of meditation will facilitate sensitivity to intervention analysis and help refine and tailor future meditation-based interventions. Understanding these regulatory training regimes is crucial in aging as psychoaffective factors such as stress, anxiety, and depression, significantly contribute to reduced quality of life and increased risk for dementia in older adults [40–42].

An important limitation of the study comes from its cross-sectional design that prevents us from studying any causal relationship associated with meditation practice. In particular, it is possible that some group differences will reflect other factors such as difference in worldview, lifestyle, or diet. By collecting quantitative and qualitative measures of many of these lifestyle factors, we will be able to explore some of these alternative interpretations, even if this study will not be able to disentangle whether these factors influenced meditation practice (i.e., confounding factor) or were influenced by meditation practice (i.e., mediation factor of meditation practice). As we collected identical measures in the longitudinal Age-Well RCT, we will be able to address some of these interpretative limitations by identifying the expert-related effects in the Age-Well observational study, which are overlapping, or not, with the training-related effects from the Age-Well RCT. From this comparison, we might be able to simulate the possible long-time developmental trajectory of meditation training beyond the 18 months of training used in the Age-Well RCT. This comparison will guide future research designs concerned with optimizing the duration of a meditation training for the elderly. Another limitation comes from the heterogeneity of the meditation traditions. In particular, the various traditions weight somewhat differently on the relative role of MM and LKCM in the training. However, this heterogeneity can also be viewed as a strength. The different Buddhist traditions represented here (Zen, Theravada, and Tibetan Buddhism) will help to generalize any observed effect beyond particular traditions. Post hoc analyses will explore the influence of individual meditation practice preferences on the measures. The extended plan will be to compare the effects on aging of various domains of expertise such as meditation, sport, music, and chess.

Using an innovative approach, results from the Age-Well studies are expected to improve understanding of the mechanisms through which different forms of meditation may foster healthy aging and older adults' well-being, in addition to preventing and delaying age-related diseases and disabilities. The Age-Well observational study should help shape and optimize future lifestyle- and meditation-based clinical trials and facilitate the integration of meditation practice into existing and future preventive programs and clinical interventions for older people.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the contributors listed in the Medit-Ageing Research Group, as well as Dr Mathieu Ricard, Clara Benson, Eléa Perraud, Gwendoline Le Du, Valérie Lefranc, Aurélia Cognet, Clarisse Gaubert, Sylvie Brucato, Dr Laurence Michel, Marine Faure, Rhonda Smith, Charlotte Reid, Marie Saville, Jeanne Lepetit, Dr Alain Manrique, Inserm administrative financial and legal departments, EUCLID personnel, the sponsor (Pole Recherche Clinique at Inserm), Inserm Transfert (Delphine Smagghe), the Cyceron staff, and the participants of the Age-Well observational study.

The Age-Well observational study is part of the Medit-Ageing project funded through the European Union's in Horizon 2020 research and innovation programme related to the call PHC22 "Promoting mental well-being in the ageing population" and under grant agreement No 667696. Inserm, Région Normandie, Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur also contribute to fund parts of the Medit-Ageing project not initially included in the initial grant (not covered by the European Union funding). Funding sources are not involved in the study design, data acquisition, data analysis, data interpretation or manuscript writing.

RESEARCH IN CONTEXT

1. Systematic review: We identified observational trials by searches of clinicaltrials.gov. Search terms: Condition or disease: ageing; healthy; Age: senior (accepts healthy); Study type: observational; other terms: prevention. Two studies were identified.
2. Interpretation: The Age-Well observational study is the first observational study to assess the specific cognitive and affective brain correlates of two distinct styles of meditation and the effects and mechanisms of long-term meditation practice on behavioral, neuroimaging, sleep, and biological markers of mental health and well-being in the aging population. This study addresses whether older expert meditators have enhanced brain and cognitive reserve, emotion regulation, well-being, sleep, global health, and quality of life compared to nonmeditator older controls.
3. Future directions: The Age-Well observational study will contribute to the design of meditation-based prevention randomized controlled trials and to the exploration of the possible long-time developmental trajectory of meditation training.

References

[1] Innes KE, Selfe TK. Meditation as a therapeutic intervention for adults at risk for Alzheimer's disease - potential benefits and underlying mechanisms. Front Psychiatry 2014;5:40.
[2] Quintana-Hernández DJ, Miró-Barrachina MT, Ibáñez-Fernández IJ, Pino AS-D, Quintana-Montesdeoca MP, Rodríguez-de Vera B, et al. Mindfulness in the Maintenance of Cognitive Capacities in Alzheimer's Disease: A Randomized Clinical Trial. J Alzheimers Dis 2016;50:217–32.
[3] Newberg AB, Serruya M, Wintering N, Moss AS, Reibel D, Monti DA. Meditation and neurodegenerative diseases. Ann N Y Acad Sci 2014; 1307:112–23.
[4] Gard T, Hölzel BK, Lazar SW. The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: A systematic review. Ann N Y Acad Sci 2014;1307:89–103.
[5] Luders E. Exploring age-related brain degeneration in meditation practitioners. Ann N Y Acad Sci 2014;1307:82–8.
[6] Ferris SH, Aisen PS, Cummings J, Galasko D, Salmon DP, Schneider L, et al. ADCS Prevention Instrument Project: Overview and initial results. Alzheimer Dis Assoc Disord 2006;20:S109–23.
[7] Dreyfus G. Is mindfulness present-centred and non-judgmental? A discussion of the cognitive dimensions of mindfulness. Contemp Buddhism 2011;12:41–54.
[8] Lutz A, Jha AP, Dunne JD, Saron CD. Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. Am Psychol 2015;70:632–58.
[9] Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. Gen Hosp Psychiatry 1982;4:33–47.
[10] Chambers R, Gullone E, Allen NB. Mindful emotion regulation: An integrative review. Clin Psychol Rev 2009;29:560–72.
[11] Rosenkranz MA, Davidson RJ, Maccoon DG, Sheridan JF, Kalin NH, Lutz A. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. Brain Behav Immun 2013;27:174–84.
[12] Dimidjian S, Segal ZV. Prospects for a clinical science of mindfulness-based intervention. Am Psychol 2015;70:593–620.
[13] Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Prevention of Depressive Relapse: An Individual Patient Data Meta-analysis From Randomized Trials. JAMA Psychiatry 2016;73:565–74.
[14] Kopf S, Oikonomou D, Hartmann M, Feier F, Faude-Lang V, Morcos M, et al. Effects of stress reduction on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients with early kidney disease - results of a randomized controlled trial (HEIDIS). Exp Clin Endocrinol Diabetes Assoc 2014;122:341–9.
[15] Fox KCR, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. Neurosci Biobehav Rev 2014;43:48–73.
[16] Valk SL, Bernhardt BC, Trautwein F-M, Böckler A, Kanske P, Guizard N, et al. Structural plasticity of the social brain: Differential change after socio-affective and cognitive mental training. Sci Adv 2017;3:e1700489.
[17] Dalai Lama X. The World of Tibetan Buddhism: An Overview of its Philosophy and Practice. Boston: Wisdom Publisher; 1995.
[18] Gilbert P. The origins and nature of compassion focused therapy. Br J Clin Psychol 2014;53:6–41.
[19] Dahl CJ, Lutz A, Davidson RJ. Cognitive processes are central in compassion meditation. Trends Cogn Sci 2016;20:161–2.
[20] Engen HG, Singer T. Compassion-based emotion regulation up-regulates experienced positive affect and associated neural networks. Soc Cogn Affect Neurosci 2015;10:1291–301.

[21] Singer T, Klimecki OM. Empathy and compassion. Curr Biol 2014; 24:R875–8.
[22] Dahl CJ, Lutz A, Davidson RJ. Reconstructing and deconstructing the self: Cognitive mechanisms in meditation practice. Trends Cogn Sci 2015;19:515–23.
[23] Mascaro JS, Rilling JK, Tenzin Negi L, Raison CL. Compassion meditation enhances empathic accuracy and related neural activity. Soc Cogn Affect Neurosci 2013;8:48–55.
[24] Pace TWW, Negi LT, Adame DD, Cole SP, Sivilli TI, Brown TD, et al. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology 2009;34:87–98.
[25] Kok BE, Coffey KA, Cohn MA, Catalino LI, Vacharkulksemsuk T, Algoe SB, et al. How positive emotions build physical health: Perceived positive social connections account for the upward spiral between positive emotions and vagal tone. Psychol Sci 2013; 24:1123–32.
[26] Tusche A, Bockler A, Kanske P, Trautwein F-M, Singer T. Decoding the charitable brain: empathy, perspective taking, and attention shifts differentially predict altruistic giving. J Neurosci 2016;36:4719–32.
[27] Lutz A, Brefczynski-Lewis J, Johnstone T, Davidson RJ. Regulation of the neural circuitry of emotion by compassion meditation: effects of meditative expertise. PLoS One 2008;3:e1897.
[28] Klimecki OM, Leiberg S, Lamm C, Singer T. Functional neural plasticity and associated changes in positive affect after compassion training. Cereb Cortex 2013;23:1552–61.
[29] Klimecki OM, Leiberg S, Ricard M, Singer T. Differential pattern of functional brain plasticity after compassion and empathy training. Soc Cogn Affect Neurosci 2014;9:873–9.
[30] Desbordes G, Negi LT, Pace TWW, Wallace BA, Raison CL, Schwartz EL. Effects of mindful-attention and compassion meditation training on amygdala response to emotional stimuli in an ordinary, non-meditative state. Front Hum Neurosci 2012;6:292.
[31] Chételat G, Mézenge F, Tomadesso C, Landeau B, Arenaza-Urquijo E, Rauchs G, et al. Reduced age-associated brain changes in expert meditators: A multimodal neuroimaging pilot study. Sci Rep 2017; 7:10160.
[32] Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krle A-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. Rev Panam Salud Publica 2015;38:506–14.
[33] Braver TS, Barch DM, Gray JR, Molfese DL, Snyder A. Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of frequency, inhibition and errors. Cereb Cortex 2001;11:825–36.
[34] Babiloni C, Del Percio C, Caroli A, Salvatore E, Nicolai E, Marzano N, et al. Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: An EEG-PET study. Neurobiol Aging 2016;48:122–34.
[35] Lutz A, McFarlin DR, Perlman DM, Salomons TV, Davidson RJ. Altered anterior insula activation during anticipation and experience of painful stimuli in expert meditators. NeuroImage 2013;64:538–46.
[36] McIntosh AR, Bookstein FL, Haxby JV, Grady CL. Spatial pattern analysis of functional brain images using partial least squares. NeuroImage 1996;3:143–57.
[37] McIntosh AR, Mišić B. Multivariate statistical analyses for neuroimaging data. Annu Rev Psychol 2013;64:499–525.
[38] Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. Brain Connect 2012;2:125–41.
[39] R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013.
[40] Jané-Llopis E, Gabilondo A. Mental Health in Older People. Consensus paper. Luxembourg: European Communities; 2008.
[41] Marchant NL, Howard RJ. Cognitive Debt and Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis n.d.;In Press.
[42] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol 2011;10:819–28.

5.3 – Collaboration (André et al., 2023)

Check for updates

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

RESEARCH ARTICLE

Rapid Eye Movement Sleep, Neurodegeneration, and Amyloid Deposition in Aging

Claire André, PhD [1,2] Pierre Champetier, MSc [1,2] Stéphane Rehel, PhD, [1,2] Elizabeth Kuhn, MSc, [1] Edelweiss Touron, MSc, [1] Valentin Ourry, MSc, [1,2] Brigitte Landeau, MSc, [1] Gwendoline Le Du, MSc, [1] Florence Mézenge, BA, [1] Shailendra Segobin, PhD [2] Vincent de la Sayette, MD, PhD, [2,3] Denis Vivien, PhD, [1,4] Gaël Chételat, PhD [1] and Géraldine Rauchs, PhD, [1,2] the Medit-Ageing Research Group

Objective: Rapid eye movement (REM) sleep is markedly altered in Alzheimer's disease (AD), and its reduction in older populations is associated with AD risk. However, little is known about the underlying brain mechanisms. Our objective was to investigate the relationships between REM sleep integrity and amyloid deposition, gray matter volume, and perfusion in aging.
Methods: We included 121 cognitively unimpaired older adults (76 women, mean age 68.96 ± 3.82 years), who underwent a polysomnography, T1-weighted magnetic resonance imaging, early and late Florbetapir positron emission tomography scans to evaluate gray matter volume, perfusion, and amyloid deposition. We computed indices reflecting REM sleep macro- and microstructural integrity (ie, normalized electroencephalographic spectral power values). Voxel-wise multiple regression analyses were conducted between REM sleep indices and neuroimaging data, controlling for age, sex, education, the apnea-hypopnea index, and the apolipoprotein E ε4 status.
Results: Lower perfusion in frontal, anterior and posterior cingulate, and precuneus areas was associated with decreased delta power and electroencephalographic slowing (slow/fast frequencies ratio), and increased alpha and beta power. To a lower extent, similar results were obtained between gray matter volume and delta, alpha, and beta power. In addition, lower REM sleep theta power was more marginally associated with greater diffuse amyloid deposition and lower gray matter volume in fronto-temporal and parieto-occipital areas.
Interpretation: These results suggest that alterations of REM sleep microstructure are associated with greater neurodegeneration and neocortical amyloid deposition in older adults. Further studies are warranted to replicate these findings, and determine whether older adults exhibiting REM sleep alterations are more at risk of cognitive decline and belonging to the Alzheimer's continuum.

ANN NEUROL 2023;00:1–12

Introduction

Rapid eye movement (REM) sleep is a sleep stage that classically occupies approximately 20 to 25% of total sleep time. It is characterized by an intense cortical activity, mainly in the theta (4–8 Hz) and alpha (8–12 Hz) frequency ranges, resulting from the activation of the cholinergic system.[1, 2]

View this article online at wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/ana.26604

Received Oct 19, 2021, and in revised form Jan 9, 2023. Accepted for publication Jan 11, 2023.

Address correspondence to Dr Rauchs, Inserm U1237-PhIND, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen cedex 5, France. E-mail: geraldine.rauchs@inserm.fr

From the [1]Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", NeuroPresage Team, GIP Cyceron, Caen, France; [2]Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, Caen University Hospital, GIP Cyceron, NIMH, Caen, France; [3]Neurology Department, Caen University Hospital, Caen, France; and [4]Clinical Research Department, Caen University Hospital, Caen, France

Additional supporting information can be found in the online version of this article.

© 2023 The Authors. *Annals of Neurology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Neurological Association. 1
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Patients with Alzheimer's disease (AD) dementia show REM sleep alterations both at the macrostructural and microstructural levels. Indeed, REM sleep is significantly reduced and fragmented in AD patients. Furthermore, they show a global slowing of REM sleep electroencephalographic (EEG) rhythms, corresponding to an increase of spectral power in low frequencies (delta and theta) over fast frequencies (alpha and beta), especially in temporo-parietal regions.[3–5]

Importantly, REM sleep changes seem to be detectable before the onset of dementia and predictive of worse cognitive outcome. Indeed, several studies have shown that REM sleep is reduced in patients with amnestic mild cognitive impairment (aMCI),[6–8] who are more at risk of developing dementia, especially in those who will later convert to dementia[9] and in apolipoprotein ε4 (APOE4) carriers.[10] The slowing of EEG rhythms seems to be also already measurable in aMCI patients.[11] In addition, reduced REM sleep is predictive of cognitive decline and dementia risk in cognitively unimpaired older adults.[12, 13] To sum up, REM sleep is altered in AD and changes are noticeable early, notably in aMCI patients.

However, the relationships between REM sleep alterations and brain integrity remain largely unclear. It is well established that the brainstem, basal forebrain, and medial temporal lobe are among the first regions to degenerate in AD.[14, 15] The brainstem and basal forebrain are also involved in REM sleep generation and maintenance, and the neocortex and the hippocampal region are widely activated during REM sleep.[16, 17] This may explain, at least in part, why patients with AD and MCI show REM sleep alterations. Furthermore, greater cortical thickness in frontal, superior, and medial temporal areas, as well as in insular areas, has been related to alterations in REM sleep microstructure (ie, higher delta power and lower alpha power during REM sleep).[18]

To deepen our understanding of the relationships between early REM sleep alterations and AD pathophysiology, we investigated the neural substrates of REM sleep macro- and microstructural integrity in a group of cognitively unimpaired older adults, including amyloid deposition, known to start several years before the onset of cognitive deficits. Our hypothesis was that reduced REM sleep proportion and/or alterations in REM sleep microstructure in cognitively unimpaired older adults may be associated with brain alterations suggestive of early AD pathology, including neurodegeneration and greater neocortical amyloid deposition.

Methods

Participants

The present study was performed using baseline data from the Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project, sponsored by the French National Institute of Health and Medical Research ("Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale" [INSERM]). The Age-Well randomized controlled trial was approved by the local ethics committee (CPP Nord-Ouest III, Caen; trial registration number: EudraCT: 2016–002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819), and written informed consent was collected for all participants before the examinations. The protocol has been previously described.[19] Briefly, participants were all recruited from the general population, aged over 65 years, native French speakers, retired for at least 1 year, had at least 7 years of education, and performed within the normal range for age and educational levels on standardized cognitive tests of a neuropsychological diagnostic battery. The main exclusion criteria were safety concerns in relation to magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography (PET) scanning, evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebral disease (eg, vascular disease, such as transient ischemic disease or stroke, neurodegenerative diseases, physical malformation, tumor, or head trauma with loss of consciousness for >1 hour), presence of a chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication that may interfere with cognitive functioning. At baseline, in a maximum period of 3 months, participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment, an ambulatory polysomnography (PSG), APOE genotyping, and structural MRI and ^{18}F-Florbetapir PET scans.

Polysomnography Recording

Data Acquisition. Participants underwent a full-night PSG at home using an ambulatory device (Siesta®; Compumedics, Abbotsford, Vic., Australia). Of the 121 participants, 68% (82 participants) underwent 2 PSG recordings and the first one (habituation night) was not analyzed, whereas the remaining 32% (39 participants) only had 1 night of PSG, which was included in the analyses.

The PSG montage was composed of an electroencephalogram (EEG), electrooculogram, electrocardiogram, and chin electromyogram. Respiratory movements were recorded using thoracic and abdominal belts, respiratory airflow using nasal and oral thermistors, and oxygen saturation using a finger pulse oximeter. For the EEG recording, 20 electrodes were placed over the scalp according to the international 10–20 system (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, O1, O2, vertex ground, and a bi-mastoid reference), with impedances kept <5 kΩ. A subset of 67 participants underwent a 3-minute quiet resting-state wakefulness recording in the late afternoon, immediately after the set-up, during which

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

they were asked to close their eyes, relax without falling asleep, and avoid moving. The EEG signal was digitized at a sampling rate of 256 Hz, high-pass and low-pass filters were applied, respectively, at 0.3 Hz and 35 Hz. The recordings were then visually scored by experts in 30-second epochs according to the international scoring rules of the American Academy of Sleep Medicine.[20] Standard sleep parameters, including total sleep time, sleep latency, and the proportion of each sleep stage, as well as respiratory parameters, such as the apnea-hypopnea index (AHI), were computed and are detailed in Table 1.

Spectral Analyses. Quantitative EEG analyses were based on automatic scoring by the ASEEGA algorithm, after automatic artefact rejection (version 4.1.71; PHYSIP, Paris, France). The validation of this algorithm has been

TABLE 1. Participants' Characteristics

Characteristics	Mean	Standard deviation	Range
Demographics			
Age (yr)	68.96	3.82	65–83
Women, n (%)	76 (62.80)	N/A	N/A
Education (yr)	12.93	3.04	7–22
MMSE	29.03	1.06	26–30
MADRS	1.08	1.31	0–6
STAI-B	34.55	7.10	20–54
Body mass index (kg/m^2)	26.32	4.36	18.10–44.18
Current sleep medication us, n (%)[a]	10 (8.26)	N/A	N/A
Florbetapir SUVr[b]	0.98	0.21	0.72–1.76
Amyloid positive participants, n (%)	26 (21.67)	N/A	N/A
APOE4 carriers, n (%)	32 (26.45)	N/A	N/A
Sleep			
Total sleep time (min)	358.26	64.57	192–550.50
Sleep efficiency: %	76.79	10.16	49.60–96.60
NREM-1: min (% TST)	48.53 (13.67)	25.39 (7.08)	9 (3.50)–142.50 (43.90)
NREM-2: min (% TST)	173.65 (48.53)	44.45 (8.74)	88 (24.40)–313.50 (69.70)
NREM-3: min (% TST)	69.49 (19.48)	33.34 (8.97)	0 (0)–167.50 (48.10)
REM sleep: min (% TST)	66.59 (18.32)	24.76 (5.69)	0 (0)–120 (33.30)
Apnea-Hypopnea Index (No. events/h)	25.31	14.75	0.7–75.50
Normalized REM sleep delta power (%)	63.31	7.98	42.62–84.44
Normalized REM sleep theta power (%)	17.19	4.04	7.84–27.18
Normalized REM sleep alpha power (%)	8.77	3.19	3.14–21.12
Normalized REM sleep beta power (%)	8.84	3.32	2.75–23.41
REM sleep slowing ratio	13.33	13.21	2.71–113.77

Abbreviations: APOE4, apolipoprotein E allele ε4; MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; min, minutes; MMSE, Mini-Mental State Examination; N/A, not applicable; NREM, non-rapid eye movement sleep; REM, rapid eye movement sleep; STAI-B, State–Trait Inventory form B; SUVr, standard uptake value ratio; TST, total sleep time.

[a]Use of sleep medication on a regular basis (>1/week), excluding phytotherapy and homeopathy.

[b]n = 120 participants with a valid Florbetapir positron emission tomography scan.

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

described elsewhere,[21] and it has been previously used in older adults.[22, 23] A comparative visual check was performed between hypnograms obtained from visual and automatic scoring for each participant, and participants with (1) poor overall scoring agreement kappa scores (n = 3), and (2) warnings regarding REM sleep scoring provided by the ASEEGA algorithm (n = 1) were excluded from the analysis sample. In our sample, the mean accordance rate with visual scoring was 75.5%, with a Cohen's kappa coefficient of 0.67 for all sleep stages, and a sensitivity of 81.5% and specificity of 95.5% for REM sleep detection specifically. First, a general approach was used by computing absolute EEG spectral power on artefact-free 30-second epochs on the bipolar Cz-Pz derivation, using a fast Fourier transform with Hanning window, in the following frequency bands: delta (0.1–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), and beta (13–30 Hz). Absolute EEG spectral power values were normalized to the global spectral power for each epoch. Log-transformed normalized REM sleep EEG power values were used in the analyses, to take into account interindividual differences in total spectral power. Based on absolute spectral power data, we also computed a REM sleep slowing ratio, as follows: (delta + theta)/(alpha + beta), due to its sensitivity to MCI.[11]

For complementary analyses and following the same methodology, we also averaged relative spectral power from monopolar electrodes on topographically-specific sites, as follows: frontal (F3, Fz, F4), central (C3, Cz, C4), temporal (T3, T4), parietal (P3, Pz, P4), and occipital (O1, O2) areas, all referenced to the mastoids. In addition, relative spectral power in the theta (4–8 Hz) and alpha (8–12 Hz) frequency bands was also extracted from artifact-free epochs of eyes closed resting-state recordings in a subset of 67 participants.

Neuroimaging Examinations

Participants underwent three neuroimaging examinations in separate sessions, at the Cyceron Center (Caen, France), on the same MRI and PET cameras (Philips Achieva 3.0 T (Eindhoven, The Netherlands) and a GE Healthcare Discovery RX VCT 64 PET-CT (Milwaukee, Wis) scanners, respectively).

Structural MRI. A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired using a 3D fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal, repetition time 7.1 ms, echo time 3.3 ms, flip angle 6°, 180 slices with no gap, slice thickness 1 mm, field of view 256 × 256 mm^2, in-plane resolution 1 × 1 × 1 mm^3). During the MRI session, participants were equipped with earplugs, and their head was stabilized with foam pads to minimize head motion. T1-weighted images were segmented using fluid-attenuated inversion recovery images (3D-IR sagittal, TR/TE/TI 4,800/272/1,650 ms; flip angle 40°; 180 slices with no gap; slice thickness 1 mm; field of view 250 × 250 mm^2; in-plane resolution 0.98 × 0.98 mm^2), spatially normalized to the Montreal Neurological Institute template, modulated using the SPM12 segmentation procedure (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk), and smoothed with an 8-mm full-width at half-maximum Gaussian filter. Images were then masked to exclude non-GM voxels from the analyses.

PET Imaging. A dual-phase Florbetapir PET scan was acquired with a resolution of 3.76 × 3.76 × 4.9 mm^3 (field of view 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of 1.95 × 1.95 × 3.27 mm^3. A transmission scan was performed for attenuation correction before the PET acquisition. Each participant underwent a 10-minute PET scan beginning at the intravenous injection of ∼4 MBq/Kg of Florbetapir (ie, early acquisition), composed of 10 1-minute dynamic frames. Early Florbetapir PET images were reconstructed from 1 to 6 minutes, and reflect cerebral blood flow, which has been shown to be highly coupled to brain glucose metabolism.[24] In addition, a 10-minute PET scan beginning 50 minutes after the intravenous injection (ie, late acquisition), reflecting brain amyloid burden, was acquired.

PET images were coregistered on their corresponding anatomical MRI, voxel-wise corrected for partial volume effects using the three-compartmental voxel-wise Müller–Gärtner method, and were then normalized to the Montreal Neurological Institute template using deformation parameters derived from the anatomical MRI. The resulting images were scaled using cerebellar GM as a reference. A smoothing kernel of 10 mm Gaussian filter was applied, and images were masked to exclude non-GM voxels from the analyses. Partial volume effect-corrected normalized and scaled images were also used to extract the individual global cortical amyloid standard uptake value ratio using a predetermined neocortical mask including the entire GM, except the cerebellum, occipital and sensory motor cortices, hippocampi, amygdala, and basal nuclei.[25] The threshold for amyloid positivity was defined as >0.99, and corresponded to the 99.9th percentile of the neocortical standard uptake value ratio distribution among 45 healthy young individuals, aged <40 years.[25]

Statistical Analyses

Voxel-wise multiple regression analyses were performed using SPM12, between neuroimaging data (ie, GM volume, perfusion and amyloid burden), and REM sleep

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

macro- (ie, REM sleep proportion) and microstructural indices (ie, normalized EEG power values in each frequency band and the EEG slowing ratio). Age, sex, education, the AHI, and the APOE4 status were included as covariates. Results were considered significant at a $p < 0.005$ (uncorrected) threshold combined with a cluster-level threshold of $p < 0.05$ corrected for family-wise errors (FWE). For transparency, we also provide the results at a lower statistical threshold (ie, $p < 0.005$ unc., $k = 100$) in the Supplementary Material. For the sake of completeness, we compared REM sleep macro- and microstructural indices between amyloid-positive ($n = 94$) and negative ($n = 26$) participants by performing ANCOVAs separately for each REM sleep parameter as dependent variables, amyloid positivity as a between-participants factor, and age, sex, education, the AHI and APOE4 status as covariates. Post-hoc comparisons were performed using bootstrapping (1,000 replicates), and 95% confidence intervals and effect sizes were reported.

Then, sensitivity and specificity analyses were conducted to verify the robustness of the results. The results are available in the Supplementary Material.

First, we aimed at verifying whether we obtained similar results in a subsample of 45 participants free of potential comorbidities or confounders (ie, excluding participants with an AHI ≥30, only 1 PSG night, occasional sleep medication use, and poor agreement between REM sleep automatic and visual scoring, defined as a difference between visual and automatic REM sleep duration, and proportion <10th and >90th percentile of the whole cohort). For this purpose, neuroimaging signal values were extracted from clusters significantly associated with REM sleep in voxel-wise analyses. We performed multiple regressions between REM sleep variables and brain integrity in the whole sample ($n = 121$ for MRI data, $n = 119$ for perfusion data, and $n = 117$ for amyloid data), as well as in the subsample ($n = 45$ for MRI data, $n = 44$ for perfusion data. and $n = 42$ for amyloid data), controlling for age, sex, education, and the AHI.

Second, to assess whether the main results were replicated on other derivations, we performed voxel-wise multiple regressions between neuroimaging data and relative spectral power from monopolar electrodes averaged separately on frontal, central, temporal, parietal, and occipital sites. These analyses were controlled for the same covariates as in the main analyses (ie, age, sex, education, the AHI, and APOE4 status), and the results were provided both at the $p < 0.005$ unc., combined with a FWE cluster-level correction threshold, and the more permissive $p < 0.005$ unc., $k = 100$ threshold.

Finally, we checked whether theta and alpha power during REM sleep and resting-state wakefulness were significantly associated. In a subset of 67 participants with available resting-state EEG data, we conducted multiple regression analyses between REM sleep and wakefulness theta and alpha relative spectral power, in separate models, controlling for age, sex, education, the AHI, and APOE4 status.

Results

Sample Characteristics

From the 137 participants enrolled in the Age-Well randomized controlled trial at baseline, 121 participants completed a polysomnography, neuroimaging scans, neuropsychological evaluation, blood sampling, and were included in the final analysis sample (see the flowchart in Fig 1). Their characteristics are described in Table 1.

Gray Matter Volume

REM sleep macrostructure, as reflected by REM sleep proportion, was not significantly associated with gray matter (GM) volume in cognitively unimpaired older adults.

At the microstructural level, we found a positive relationship between spectral power in the theta band and GM volume in widespread brain regions (ie, frontal, anterior cingulate, insular, lateral temporal, parietal, and occipital bilateral cortices; p-values ranging from $p_{FWE\text{-}corrected} < 0.001$ to 0.041, t-values ranging from 4.91 to 4.04; Table 2 and Fig 2). Thus, lower REM sleep theta power was associated with lower GM volume in these areas. In addition, beta power was negatively associated with GM volume in the anterior cingulate cortex ($p_{FWE\text{-}corrected} = 0.44$, $t = 4.08$). In contrast, delta and alpha power, and the REM sleep slowing ratio were not associated with GM volume.

Brain Perfusion

REM sleep proportion was not associated with regional brain perfusion.

Delta power was positively associated with perfusion in anterior, posterior cingulate areas and the precuneus ($t = 5.17$, $p_{FWE\text{-}corrected} < 0.001$), as well as frontal areas ($t = 5.08$, $p_{FWE\text{-}corrected} < 0.001$; Table 2 and Fig 2). Furthermore, theta power was negatively related to perfusion in fronto-parietal cortices ($p_{FWE\text{-}corrected} = 0.001$–$0.031$, $t = 4.73$–5.04). Alpha power was negatively associated with perfusion in middle and posterior cingulate regions, and the precuneus ($p_{FWE\text{-}corrected} = 0.016$, $t = 4.63$). Finally, beta power negatively correlated with perfusion in anterior and middle cingulate areas ($p_{FWE\text{-}corrected} < 0.001$, $t = 4.23$; Table 2 and Fig 2). No significant association was obtained with the slowing ratio.

To summarize, higher REM sleep delta power was associated with greater perfusion in fronto-cingulate areas,

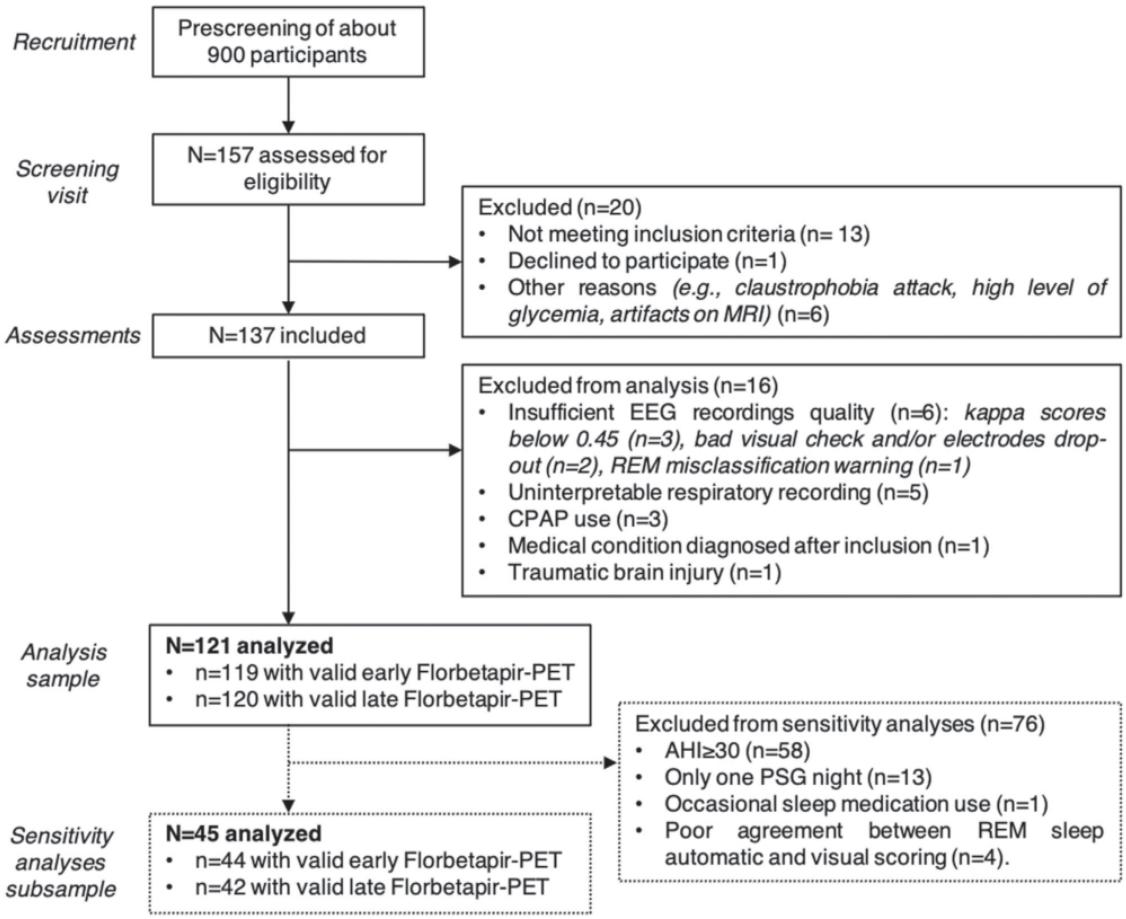


FIGURE 1: Flowchart of the inclusion process. Abbreviations: AHI, Apnea-Hypopnea Index; APOE, apolipoprotein E; CPAP, continuous positive airway pressure; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.

and higher REM sleep theta, alpha, and beta power were associated to lower perfusion in fronto-cingulate and parietal areas.

Amyloid Deposition

Voxel-Wise Analysis. REM sleep theta power was the only variable associated with amyloid deposition. Indeed, theta power was negatively associated with amyloid deposition in a large cluster encompassing frontal, anterior, middle, and posterior cingulate areas, as well as in temporal and parietal cortices ($p_{FWE\text{-}corrected} < 0.001$, t = 4.97; Table 2 and Fig 2).

Between-Group Comparisons. As a complementary analysis, we compared REM sleep parameters between amyloid positive and negative participants (Table 3). This analysis revealed that only REM sleep theta power was significantly different between amyloid-positive and negative individuals, with lower values in amyloid-positive participants (mean difference 0.166, 95% CI 0.044–0.292, $p = 0.003$, Cohen's d 0.713).

Sensitivity and Specificity Analyses

First, to ensure the robustness of our results, we performed multiple regressions analyses between REM sleep spectral power and neuroimaging signal values extracted from relevant significant clusters described above, in the whole sample, as well as in a subsample of participants free of potential bias, controlling for age, sex, education, and the AHI. These analyses showed that all associations remained significant in the subsample (Table S1 and Fig S1). Of note, the associations between (1) theta power and GM volume ($\beta = 0.32$, $p = 0.043$, partial $\eta^2 = 0.10$), (2) beta power and GM volume ($\beta = -0.32$, $p = 0.040$, partial $\eta^2 = 0.10$), and (3) theta power and amyloid burden ($\beta = -0.32$, $p = 0.049$, partial $\eta^2 = 0.10$) were still significant in the subsample, but effect sizes were lower than in the whole sample.

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

TABLE 2. Results of Voxel-Wise Multiple Regressions Analyses between Rapid Eye Movement Sleep Normalized Electroencephalographic Spectral Power Values and Neuroimaging Data

Frequency band	Correlation	Neuroimaging modality and brain region	Nb of voxels	MNI coordinates			t-value	$p_{FWE\text{-}corrected}$
				x	*y*	*z*		
		GM volume						
Theta	+	L temporal inf, temporal pole mid	1,152	−45	12	−42	4.91	0.007
		R occipital mid/sup/inf, parietal Inf, Angular, temporal mid, lingual	3,277	50	−72	28	4.80	<0.001
		L temporal mid/inf, occipital Mid/inf, angular	3,697	−66	−27	2	4.63	<0.001
		L temporal sup, Heschl, supramarginal	820	−58	−10	10	4.54	0.041
		L frontal inf tri/inf orb/mid orb/sup orb/med orb/mid/sup med, cingulate ant	3,661	−52	34	8	4.45	<0.001
		L insula	1,385	−38	−3	−8	4.30	0.002
		R temporal pole mid/sup, insula	1,577	50	15	−34	4.18	0.001
		R frontal inf tri/mid/inf orb	1,044	52	38	10	4.04	0.012
Beta	−	B cingulate ant	812	−3	27	−9	4.08	0.044
		Perfusion						
Delta	+	B cingulate mid/ant/post, rectus, precuneus	10,592	2	−10	38	5.17	<.001
		L frontal sup/inf tri/mid/sup orb/mid orb, precentral	4,322	−18	34	38	5.08	<0.001
Theta	−	L frontal mid/sup	3,727	−32	20	45	5.04	0.001
		R parietal sup/inf						
		R frontal sup	1970	14	28	52	4.73	0.031
Alpha	−	L cingulate mid/post, precuneus	2,300	−6	−34	36	4.63	0.016
Beta	−	B cingulate ant/mid	5,341	6	40	3	4.27	<0.001
		Amyloid burden						
Theta	−	B frontal sup/sup med/mid, rectus, cingulate ant/mid/post, supp motor area, postcentral, precuneus, calcarine	54,762	21	−6	57	4.97	<0.001
		R fontal sup orb/inf oper/inf tri, putamen, insula, temporal sup/mid, precentral, rolandic operc, Heschl, parietal sup/inf, angular, occipital mid/inf, lingual, fusiform						

Results are presented at the $p < 0.005$ (uncorrected) level combined with a FWE cluster-level correction, controlling for age, sex, education, the Apnea-Hypopnea Index, the apolipoprotein E allele ε4 status, and sleep medication use (see legend of Table 2 for details about sleep medication use). The first region mentioned corresponds to the statistical peak, and the others regions listed compose the rest of each cluster.

Abbreviations: AHI, Apnea-Hypopnea Index; APOE4, apolipoprotein E allele ε4; B, bilateral; FWE, family-wise error; GM, gray matter; L, left; MNI, Montreal Neurological Institute; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; R, right; REM, rapid eye movement.

Second, we aimed at replicating the main voxel-wise results using relative spectral power averaged from monopolar electrodes located in frontal, central, temporal, parietal, and occipital sites. Overall, these analyses demonstrated that fronto-cingular GM volume and perfusion were positively associated with delta power and EEG

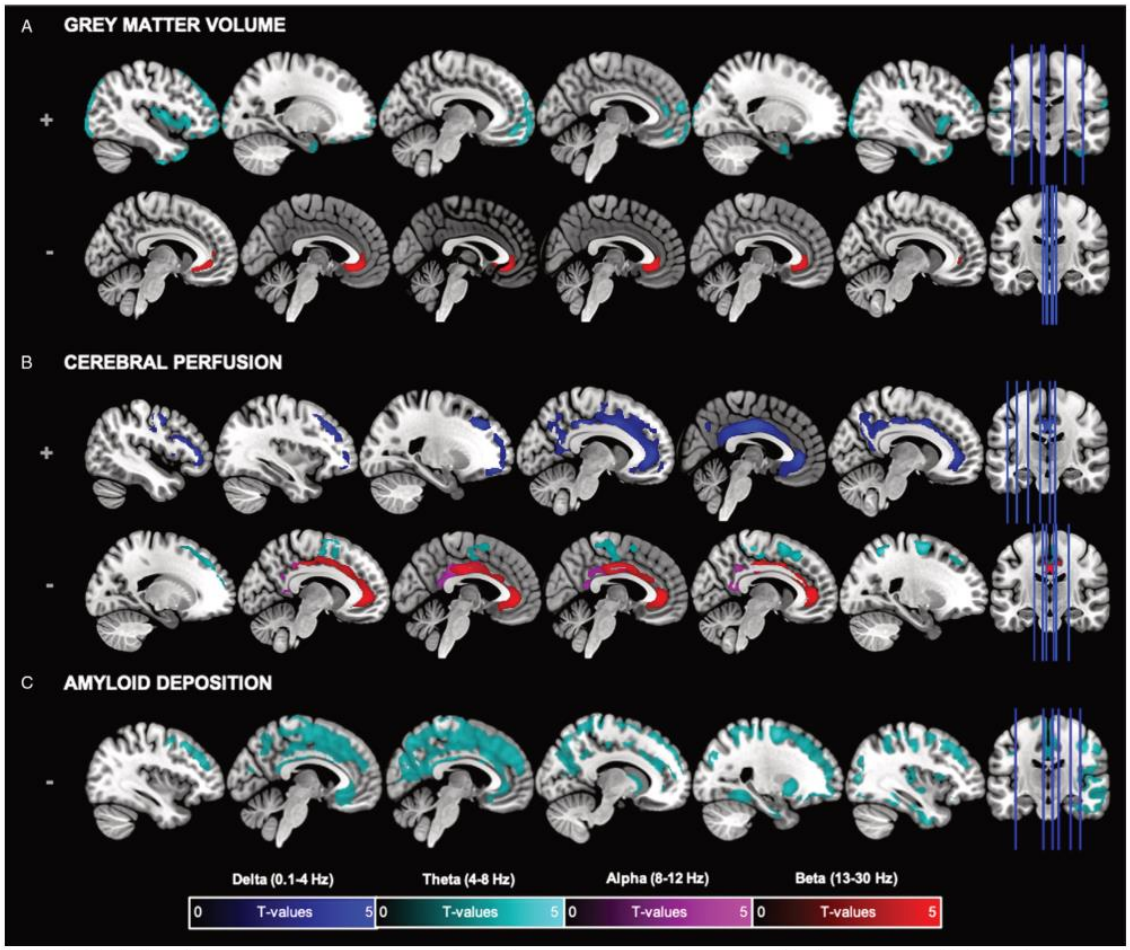


FIGURE 2: Multimodal neuroimaging correlates of rapid eye movement sleep normalized electroencephalographic spectral power in cognitively unimpaired older adults. Results of voxel-wise multiple regressions showing significant positive and/or negative associations between normalized spectral power in the delta (0.1–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), and beta (13–30 Hz) frequency bands during rapid eye movement sleep, and (A) gray matter volume, (B) perfusion, and (C) amyloid burden. Results are presented at the $p < 0.005$ (uncorrected) level, combined with a family-wise error cluster-level correction. Analyses were controlled for age, sex, education, the, Apnea-Hypopnea Index, and the apolipoprotein E allele ε4status.

slowing ratio, and negatively associated with alpha and beta power on almost all derivations (Figs S2 and S3). In addition, theta power was negatively associated with brain perfusion in the same pattern of regions across all derivations, but at a lower statistical threshold with monopolar derivations (Fig S3). However, the positive association between theta power and GM on the one hand (Fig S2), and the negative association between theta power and amyloid deposition on the other hand (Fig S4), were not entirely replicated, even at a lower statistical threshold. For amyloid, we obtained a negative association between theta power measured on posterior electrodes (ie, parieto-occipital areas) and amyloid deposition in posterior cortical regions at the trend level. This association reached significance when theta power was measured on the Pz derivation alone (Fig S4).

Finally, to investigate whether changes in theta and alpha power were specific to REM sleep, we checked whether theta and alpha power during REM sleep and eyes-closed quiet wakefulness were reciprocally associated. We observed that REM sleep theta power, measured on the CzPz derivation based on automatic scoring, was not significantly associated with eyes-closed resting-state theta power measured on several brain areas (Table S2). However, REM sleep alpha power was highly correlated with resting-state EEG alpha power. Taken together, this indicates that changes in theta power may be specific to REM sleep, whereas alterations of alpha power are not.

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

TABLE 3. Comparison of Rapid Eye Movement Sleep Theta Power between Amyloid Positive and Negative Individuals

						Post-hoc analysis			
Variables	**Sum of squares**	**Degrees of freedom**	**F**	***p***	**η_p^2**	**Mean difference**	**95% CI**	**$p_{Bonferroni}$**	**Cohen's d**
Amyloid status	0.507	1	9.092	0.003	0.074	0.166	0.051–0.31	0.003	0.713
Covariates									
Age	4.580×10^{-4}	1	0.008	0.928	7.271×10^{-5}	-	-	-	-
Sex	0.058	1	1.037	0.311	0.009		-	-	-
Education	0.003	1	0.052	0.820	4.610×10^{-4}	-	-	-	-
AHI	0.108	1	1.938	0.167	0.017	-	-	-	-
APOE4 status	0.055	1	0.986	0.323	0.009	-	-	-	-
Residuals	6.299	113	-	-	-	-	-	-	-

Results of the ANCOVA show significant differences in rapid eye movement sleep normalized theta power (4-8 Hz) in amyloid positive (n = 26) versus negative (n = 94) individuals, controlling for age, sex, education, the Apnea-Hypopnea Index, and apolipoprotein E allele ε4 status. Post-hoc results were obtained after bootstrapping (1,000 replicates). No other rapid eye movement sleep parameter was significantly different between the two groups. Abbreviations: AHI, Apnea-Hypopnea Index; APOE4, Apolipoprotein E allele ε4; CI, confidence interval; η_p^2, partial eta-square.

Discussion

The goal of the present study was to establish the structural, functional, and molecular cerebral correlates of REM sleep macro- and microstructure in cognitively unimpaired older adults. Taken together, our results mainly show that lower perfusion in fronto-cingulate areas, extending to the precuneus in some cases, was robustly associated with decreased power in slow frequencies (ie, delta power and slowing ratio values), and greater power in faster frequencies (ie, alpha and beta power). To a lower extent, the same pattern of associations was obtained between GM volume and delta, alpha, and beta power. In addition, lower theta power was related to greater perfusion in superior fronto-parietal and lateral temporal areas, and marginally to lower GM volume in widespread fronto-temporal and parieto-occipital cortices (ie, the latter association was only obtained on the bipolar centro-parietal derivation). Finally, lower theta power, mainly on posterior derivations, was associated with greater diffuse amyloid load, and amyloid-positive participants showed lower theta power.

According to the latest recommendations for research of the NIA-AA,[26] individuals showing significant amyloid deposition, even in the absence of cognitive deficits, are considered engaged in the pathological path of Alzheimer's disease.[26] Investigating which factors may be associated with amyloid pathology is thus crucial both to better understand AD pathophysiology and to motivate future therapeutical interventions. In older populations, several changes in sleep have previously been associated with increased amyloid pathology, such as reduced slow wave activity,[27–29] sleep apnea,[25, 30] or excessive daytime sleepiness.[31, 32]

To the best of our knowledge, we show for the first time that lower REM sleep theta power may be associated with greater neocortical amyloid deposition in cognitively unimpaired older adults, although this link was restricted to posterior EEG derivations. This result is consistent with the marked alteration of REM sleep observed in patients with an Alzheimer's clinical syndrome of dementia,[3, 4, 33] and with the fact that reduced REM sleep duration in asymptomatic older adults predicts the conversion to MCI and dementia.[12, 13] Furthermore, it has been previously reported that amyloid-beta (Aβ) aggregation, reflected by lower levels of Aβ42 in the cerebrospinal fluid, is associated with a reduction of REM sleep in patients with cognitive deficits ranging from subjective cognitive decline to MCI and dementia.[34] In these studies, the authors suggested that the degeneration of cholinergic structures in AD may deregulate the balance between the cholinergic and orexinergic systems, in favor of the overexpression of orexins, a wake-promoting neuropeptide.[34] Indeed, the

brainstem and basal forebrain are known to degenerate early in patients with MCI and asymptomatic amyloid-positive older adults.[35–38] In addition, theta rhythm is known to have a hippocampal origin,[39] and to be modulated by cholinergic neurons of the basal forebrain and brainstem.[1] Thus, the degeneration of cholinergic regions is likely to underlie early changes in theta rhythms in individuals showing AD pathology. Importantly, we observed that theta power during REM sleep and eyes-closed quiet wakefulness were not reciprocally correlated, alterations in theta rhythm may be specific to REM sleep.

In patients with dementia, the degeneration of the cholinergic system is thought to underlie a global slowing in EEG rhythms during REM sleep, with an increased spectral power in low frequencies (delta and theta rhythms) and a decreased spectral power in fast frequencies (alpha and beta rhythms).[11, 33] The use of anticholinesterase inhibitors, such as donepezil, rescuing cholinergic activity, has been shown to reduce REM sleep EEG slowing.[40] Thus, one would expect greater theta activity to be related with AD pathology. However, here, we rather show that lower theta power is associated with amyloid pathology and GM atrophy in cognitively unimpaired older adults, although the relationship with GM volume was more marginal. Some studies suggest that the cholinergic system may upregulate at early stages of the disease,[41, 42] which might potentially explain why theta activity may be reduced or preserved in cognitively unimpaired older adults and in predementia stages.[43–45]

Interestingly, our observations may also suggest that the associations between REM sleep microstructure and AD pathophysiology may be non-linear across the Alzheimer's continuum. Indeed, the present results reveal that reduced theta power is related to greater perfusion in fronto-temporo-parietal areas, where amyloid deposition is known to accumulate. Greater perfusion was also associated with EEG slowing in centro-temporo-parietal areas, which seemed to be mainly driven by increased delta activity during REM sleep, as all other frequency bands were negatively associated with brain perfusion. We hypothesize that greater perfusion in regions showing amyloid deposition and GM atrophy could potentially reflect a compensatory, but temporary, increase in neuronal activity, to help maintain cognition within the normal range. However, this phenomenon may have detrimental long-term effects, as neuronal hyperactivity is known to promote amyloid accumulation,[46] and might precede aberrant increases in theta activity observed at dementia stages.

Finally, the regions we found to be associated with theta activity are consistent with previous reports. Indeed, it has been shown that decreased metabolism and perfusion in temporo-parietal areas correlate with greater theta activity in patients with AD dementia.[47] Further studies should confirm these hypotheses by including patients with amnestic MCI and dementia, and investigate the impact of cognitive status on these associations. Indeed, if REM sleep regulatory nuclei in the brainstem and basal forebrain are among the first regions to degenerate, patients with cognitive deficits may also present with more severe REM sleep alterations than cognitively unimpaired participants (ie, not restricted to REM sleep microstructure) due to the spreading of neurodegeneration.

The present study had some strengths, including analyses performed on a large sample of cognitively unimpaired individuals recruited in the community, who underwent both polysomnography and multimodal neuroimaging examinations, with analyses controlled for multiple confounders, such as sleep apnea or the APOE4 status. However, our study also presents limitations. Indeed, our sample was composed of highly-educated, cognitively unimpaired older adults, showing modest AD-like brain changes and REM sleep alterations, which may likely have impacted our results. Notably, the associations between theta power, amyloid deposition and GM volume were relatively marginal. Importantly, the negative association between theta power and amyloid deposition was restricted to parietal areas and not generalizable to all derivations, and no association was observed between amyloid deposition and REM sleep macrostructure. Therefore, at this stage of evidence, our data do not indicate that REM sleep theta power may represent a reliable and clinically-meaningful predictor of amyloid deposition at the individual level. Further studies will need to (i) replicate this observation in larger samples of cognitively unimpaired older adults, and (ii) extend these findings using cohorts including participants with cognitive deficits (ie, MCI or dementia), which may exhibit greater REM sleep alterations. In addition, our PSG set-up did not include leg electrodes, so periodic limb movements could not be assessed and controlled for. If none of the participants presented with a formal diagnosis or treatment for periodic limb movements, nor reported kicking or twitching limbs during sleep, the absence of periodic limb movements assessment is a limitation of our study, given that this disease is frequently underdiagnosed in older populations. Further studies combining both amyloid and tau-PET are required to determine their specific contribution to REM sleep alterations, and the links with cognitive performance will need to be investigated.

To conclude, we showed that alterations in REM sleep microstructure are associated with functional and structural changes in regions known to be sensitive to aging and AD, including fronto-cingulate areas and the precuneus. Our results also indicate that REM sleep theta rhythm may be sensitive to amyloid pathology, although this observation warrants replications in larger cohorts and clinical populations.

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Acknowledgments

The Age-Well randomized controlled trial is funded through the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement N°667696), Inserm, Region Normandie, and Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur. C.A. received funding from INSERM, Région Normandie, and the Fonds Européen de Développement Régional (FEDER). Complementary funding sources were obtained from the Fondation LECMA-Vaincre Alzheimer (grant n°13732) and the Fondation Thérèse et René Planiol. Funding sources were not involved in the study design, data acquisition, analysis, interpretation, or manuscript writing. We are grateful to Franck Doidy, Sebastien Polvent, Nicolas Oulhaj Françoise Bertran, Alison Mary, Marie Brandewinder, and Christian Berthomier for their help with polysomnography data acquisition and analysis. We thank the Cyceron MRI-PET staff for their contribution to neuroimaging data acquisition, and Marion Delarue and Léo Paly for neuropsychological evaluations. We thank the anonymous reviewers for the very insightful comments we received during the revision process, which substantially helped improving the paper.

Author Contributions

C.A., G.R., G.C, V.d.L.S., and D.V. contributed to the conception and design of the study. C.A., P.C., S.R., E.K., E.T., V.O., G.L.D, S.S., B.L., and F.M. contributed to the acquisition and analysis of data. C.A., G.R., and G.C. contributed to manuscript drafting or figures preparation. Members of the Medit-Ageing Research Group and their respective contributions are detailed in Table S3.

Potential Conflicts of Interest

Nothing to report.

References

1. Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. Sleep Med Rev 2001;5:63–77.
2. Platt B, Riedel G. The cholinergic system, EEG and sleep. Behav Brain Res 2011;221:499–504.
3. Petit D, Gagnon J-FF, Fantini ML, et al. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. J Psychosom Res 2004;56:487–496.
4. Hassainia F, Petit D, Nielsen T, et al. Quantitative EEG and statistical mapping of wakefulness and REM sleep in the evaluation of mild to moderate Alzheimer's disease. Eur Neurol 1997;37:219–224.
5. Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. Sleep Med Rev 2015;19:29–38.
6. Maestri M, Carnicelli L, Tognoni G, et al. Non-rapid eye movement sleep instability in mild cognitive impairment: a pilot study. Sleep Med 2015;16:1139–1145.
7. Liguori C, Nuccetelli M, Izzi F, et al. Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-a cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2016;40:120–126.
8. D'Rozario AL, Chapman JL, Phillips CL, et al. Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2020;52:101308.
9. Carnicelli L, Maestri M, di Coscio E, et al. A longitudinal study of polysomnographic variables in patients with mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. J Sleep Res 2019;28: e12821.
10. Hita-Yanez E, Atienza M, Gil-Neciga E, Cantero J. Disturbed sleep patterns in elders with mild cognitive impairment: the role of memory decline and ApoE ε4 genotype. Curr Alzheimer Res 2012;9: 290–297.
11. Brayet P, Petit D, Frauscher B, et al. Quantitative EEG of rapid-eye-movement sleep: a marker of amnestic mild cognitive impairment. Clin EEG Neurosci 2016;47:134–141.
12. Song Y, Blackwell T, Yaffe K, et al. Relationships between sleep stages and changes in cognitive function in older men: the MrOS sleep study. Sleep 2015;38:411–421.
13. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. Neurology 2017;89:1244–1250.
14. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82:239–259.
15. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2011;1:a006189.
16. Park S-H, Weber F. Neural and homeostatic regulation of REM sleep. Front Psychol 2020;11:1662.
17. Peever J, Fuller PM. Neuroscience: a distributed neural network controls REM sleep. Curr Biol 2016;26:R34–R35.
18. Latreille V, Gaubert M, Dubé J, et al. Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. Neurobiol Aging 2019;76: 106–114.
19. Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, et al. The age-well randomized controlled trial of the Medit-ageing European project: effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. Alzheimer's Dement 2018;4:714–723.
20. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). J Clin Sleep Med 2017;13:665–666.
21. Berthomier C, Drouot X, Herman-Stoïca M, et al. Automatic analysis of single-channel sleep EEG: validation in healthy individuals. Sleep 2007;30:1587–1595.
22. Chylinski D, Berthomier C, Lambot E, et al. Variability of sleep stage scoring in late midlife and early old age. J Sleep Res 2021;31: e13424.
23. Taillard J, Sagaspe P, Berthomier C, et al. Non-REM sleep characteristics predict early cognitive impairment in an aging population. Front Neurol 2019;10:197.
24. Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, et al. Cerebral blood flow response to functional activation. J Cereb Blood Flow Metab 2010; 30:2–14.
25. André C, Rehel S, Kuhn E, et al. Association of sleep-disordered breathing with Alzheimer disease biomarkers in community-dwelling older adults: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2020;77:716–724.

26. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 2018;14:535–562.
27. Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β-Amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. Nat Neurosci 2015;18:1051–1057.
28. Winer JR, Mander BA, Kumar S, et al. Sleep disturbance forecasts β-amyloid accumulation across subsequent years. Curr Biol 2020;30: 4291–4298.e3.
29. Varga AW, Wohlleber ME, Giménez S, et al. Reduced slow-wave sleep is associated with high cerebrospinal fluid Aβ42 levels in cognitively normal elderly. Sleep 2016;39:2041–2048.
30. Bubu OM, Umasabor-Bubu OQ, Turner AD, et al. Self-reported obstructive sleep apnea, amyloid and tau burden, and Alzheimer's disease time-dependent progression. Alzheimer's Dement 2021;17: 226–245.
31. Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman DS, et al. Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal β-amyloid accumulation in elderly persons without dementia. JAMA Neurol 2018;75:672–680.
32. Spira AP, An Y, Wu MN, et al. Excessive daytime sleepiness and napping in cognitively normal adults: associations with subsequent amyloid deposition measured by PiB PET. Sleep 2018;41:zsy152.
33. Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Montplaisir J. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1993;14:141–145.
34. Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M, et al. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. JAMA Neurol 2014;71:1498–1505.
35. Theofilas P, Ehrenberg AJ, Dunlop S, et al. Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: a stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery. Alzheimer's Dement 2017;13:236–246.
36. Oh J, Eser RA, Ehrenberg AJ, et al. Profound degeneration of wake-promoting neurons in Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 2019;15:1253–1263.
37. Grothe M, Heinsen H, Teipel SJ. Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 2012;71:805–813.
38. Schmitz TW, Nathan SR. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. Nat Commun 2016;7:13249.
39. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. Neuron 2002;33: 325–340.
40. dos Santos Moraes WA, Poyares DR, Guilleminault C, et al. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. Sleep 2006;29:199–205.
41. DeKosky ST, Ikonomovic MD, Styren SD, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. Ann Neurol 2002; 51:145–155.
42. Ikonomovic MD, Mufson EJ, Wuu J, et al. Cholinergic plasticity in hippocampus of individuals with mild cognitive impairment: correlation with Alzheimer's neuropathology. J Alzheimers Dis 2003;5: 39–48.
43. Westerberg CE, Mander BA, Florczak SM, et al. Concurrent impairments in sleep and memory in amnestic mild cognitive impairment. J Int Neuropsychol Soc 2012;18:490–500.
44. Scarpelli S, D'Atri A, Bartolacci C, et al. Oscillatory EEG activity during REM sleep in elderly people predicts subsequent dream recall after awakenings. Front Neurol 2019;10:985.
45. Landolt H-P, Borbély AA. Age-dependent changes in sleep EEG topography. Clin Neurophysiol 2001;112:369–377.
46. Bero AW, Yan P, Roh JH, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-β deposition. Nat Neurosci 2011; 14:750–756.
47. Szelies B, Grond M, Herholz K, et al. Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. J Neurol Sci 1992;110:46–56.

15318249, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26604 by Cea Grenoble, Wiley Online Library on [27/01/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

5.4 - Curriculum Vitae

CHAMPETIER PIERRE

(05/01/1994)
champetier@cyceron.fr

Formation

2019-mars 2023 : Doctorat de Psychologie (Université de Caen Normandie)

Sujet : Le sommeil au cours du vieillissement : altérations, corrélats en neuroimagerie et effets de la méditation

Directrice de thèse : Dr Géraldine Rauchs

Laboratoires : Inserm 1077 et Inserm U1237, UNICAEN

2018-2019 : Master 2 Recherche en sciences cognitives (ENS Cogmaster, Paris)

2017-2018 : Master 2 Formation à l'enseignement supérieur (ENS Paris-Saclay et Université Paris-Sud)

Lauréat de l'agrégation SV-STU (Sciences de la Vie, de la Terre et de l'Univers)

2015-2017 : Licence 3 et **Master 1** de Biologie - Santé (ENS Paris-Saclay)

2012-2015 : Classe Préparatoire aux Grandes Écoles BCPST (Lycée Camille Guérin, Poitiers)

Admis sur concours à l'ENS Cachan et au concours Agro-Véto

Stages de recherche et écoles d'été

Septembre 2021 : 3ème école d'été de l'ESRS (*European Sleep Resarch Society*) (Fréjus)
3ème prix de la meilleure présentation

Octobre 2018-juin 2019 : Stage de Master 2 à l'ICM (Institut du Cerveau) et au service des pathologies du sommeil de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris)

Sujet : Rôle des différentes phases du sommeil et du contenu onirique dans la régulation des émotions

Superviseurs : Dr Jean-Baptiste Maranci et Pr Isabelle Arnulf

Juin-juillet 2017 : Stage de Master 1 au *Laboratory of Neurology and Imaging of Cognition* (Genève)

Sujet : *Is boundary extension affected by emotional stimuli?*
Superviseurs : Dr Kinga Igloi et Dr Sophie Schwartz

Juin-juillet 2016 : Stage de recherche de Licence 3 à l'IBENS (Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure)

Sujet : Etude comportementale et neuronale de la bistabilitié visuelle chez la larve de poisson zèbre

Superviseur : Dr German Sumbre

Expériences d'enseignement, d'encadrement et de vulgarisation scientifique

- **Enseignement**

Depuis 2019 : Mission d'enseignement à l'Université de Caen Normandie
-Neurosciences (CM, TD et TP), L2 pharmacie (148 h)
-Anatomie (TD), L3 STAPS (32 h)

2018-2019 : Soutien scolaire en sciences (mathématiques, physique-chimie et SVT) au lycée Fénelon (Paris)

- **Encadrement**

2022 : Supervision d'un stagiaire de M1 Neurosciences
Sujet : Effet de la pratique à long terme de deux formes de méditations sur le sommeil et l'état d'éveil chez des sujets âgés

- **Vulgarisation scientifique**

2022 : Conférence lors de la semaine du cerveau ("Sommeil et pathologies cérébrales")
Participation au reportage " Aux frontières du sommeil " (Canal+ Docs)

2021 : Finaliste régional de Ma Thèse en 180s
Présentation d'un poster au Forum des Sciences Cognitives (Paris)
Atelier " Venez goûter la mémoire " lors de la 4ème édition de la semaine de la mémoire (Caen)
Interview dans le feuilleton *Silver Santé Study* (France 3)

2019 : Bénévole à l'organisation du Forum des Sciences Cognitives à la cité des sciences et de l'industrie (Paris)

2019-2022 : Participation à la Fête de la Science (Caen)

Compétences

Programmation : Matlab, R, FieldTrip, Spisop/SleepTrip, SPM, Python

Neurosciences : Polysomnographie et scorage des enregistrements de sommeil, IRM, TEP

Langues : Français (langue maternelle), anglais (niveau C1, *Cambridge Advanced Level* obtenu en 2017)

Implication au sein du laboratoire

2021-2022 : Animation de séances de méditation au sein de l'Unité Inserm 1237

2020-2022 : Responsable des réunions scientifiques entre doctorants au sein de l'Unité Inserm 1237

2019-2020 : Responsable des Journal Club et English Training au sein de l'Unité Inserm 1237

Publications et présentations en congrès

- **Publications**

Champetier P, André C, Weber FD, Rehel S, Ourry V, Laniepce A, Lutz A, Bertran F, Cabé N, Pitel AL, Poisnel G, de La Sayette V, Vivien D, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. *Age-related changes in fast spindle clustering during NREM sleep and their relevance for memory consolidation. SLEEP.* 2022*,* doi: 10.1093/sleep/zsac282.

Champetier P[*], André C[*], Rehel S, Ourry V, Landeau B, Mézenge F, Roquet D, Vivien D, de la Sayette V, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Reseach Group. *Multimodal neuroimaging correlates of spectral power in NREM sleep delta sub-bands in cognitively unimpaired older adults* (en préparation, [*] : co-premier auteur).

Champetier P, Hamel A, André C, Ourry V, Lacroix T, Rehel S, Ourry V, Lutz A, Bertran F, de La Sayette V, Vivien D, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. *EEG brain rhythms during resting-state wakefulness and sleep in expert meditators* (en préparation).

André C, **Champetier P**, Rehel S, Kuhn E, Touron E, Ourry V, Landeau B, Le Du G, Mézenge F, Segobin S, de La Sayette V, Vivien D, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. *Rapid-eye-movement sleep, neurodegeneration and amyloid deposition in ageing. Ann Neurol.* 2023, doi: 10.1002/ana.26604.

André C, Kuhn E, Rehel S, Ourry V, Demeilliez-Servouin S, Palix C, Felisatti F, **Champetier P**, Dautricourt S, Yushkevich P, Vivien D, de La Sayette V, Chételat G, de Flores R, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. *Sleep apnea is linked to medial temporal lobe atrophy in cognitively unimpaired amyloid-positive elderly* (en révision dans *Neurology*).

Mainieri G, Maranci JB, **Champetier P**, Leu-Semenescu S, Gales A, Dodet P, Arnulf I. (2020). *Are Sleep Paralysis and False Awakenings Different from REM Sleep and from Lucid REM Sleep? A Spectral EEG Analysis*. J Clin Sleep Med. 2021; 17(4):719–727. doi: 10.5664/jcsm.9056.

- **Communications orales dans le cadre de congrès et séminaires**

-Congrès Sleep Europe 2022 (27-30/09/2022, Athènes). **Champetier P**, André C, Rehel S, Weber FD, Ourry V, de la Sayette V, Poisnel G, Lutz A, Vivien D, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. *Fast spindle clustering declines with age and shows opposite associations with memory consolidation and NREM sleep fragmentation*.

-Consortium meeting du projet H2020 Medit-Ageing (06-09/10/2022, Majorque). *Effects of meditation on sleep.*

-Présentation orale invitée au *Laboratory for Sleep & Consciousness Research* (04/04/2022, Salzbourg). *Age-related changes in fast spindle clustering during NREM sleep and their relevance for memory consolidation.*

-Consortium meeting du projet H2020 Medit-Ageing (28/04/2021, en distanciel). *Sigma power fluctuation, spindle trains and sleep memory consolidation in healthy older adults.*

-Consortium meeting du projet H2020 Medit-Ageing (12-13/10/2020, en distanciel). *Sleep waves and sleep memory consolidation in healthy older adults.*

- **Présentations de posters lors de congrès**

-Congrès Sleep Europe 2022 (27-30/09/2022, Athènes). **Champetier P**, André C, Rehel S, Weber FD, Ourry V, de la Sayette V, Poisnel G, Lutz A, Vivien D, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. *Fast spindle clustering declines with age and shows opposite associations with memory consolidation and NREM sleep fragmentation*.

-Congrès du sommeil (24-26/11/2021, Lille). **Champetier P**, André C, Rehel S, Ourry V, de La Sayette V, Vivien D, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. Effet de l'âge sur le regroupement des fuseaux de sommeil et liens avec la consolidation mnésique.

-Alzheimer's Association International Conference (26-30/07/2020, en distanciel). **Champetier P**, André C, Rehel S, Ourry V, Landeau B, Mézenge F, de Florès R, Weber FD, de La Sayette V, Chételat G, Rauchs G, and the Medit-Ageing Research Group. *Slow waves contribute to memory consolidation only in older adults without sleep-disordered breathing.*

Obtention de financement

2022 : Bourse de voyage (500 €) pour le 26ème congrès de l'ESRS (Athènes)

2021 : Bourse de voyage (500 €) pour la 3ème école d'été de l'ESRS (Fréjus)

2019 : Financement de thèse par un Contrat Doctoral Spécifique Normalien (CDSN)

Références

Dr Géraldine Rauchs (directrice de thèse) rauchs@cyceron.fr

Pr Isabelle Arnulf (superviseur du stage de M2) isabelle.arnulf@aphp.fr

Pr Thomas Freret (référent des enseignements donnés à la faculté de pharmacie durant la thèse) thomas.freret@unicaen.fr

Titre : « Le sommeil au cours du vieillissement : altérations, corrélats en neuroimagerie et effets de la méditation. »

Résumé : La qualité et la quantité de sommeil déclinent avec l'avancée en âge, impactant le fonctionnement cognitif et augmentant le risque de développer la maladie d'Alzheimer. L'objectif de cette thèse a été de mieux caractériser les modifications du sommeil au cours du vieillissement et leurs effets sur la consolidation mnésique (étude 1), de mettre en évidence les substrats de certaines modifications du sommeil grâce à l'imagerie cérébrale multimodale (étude 2), et d'évaluer les effets de la méditation sur le sommeil (étude 3). Nous montrons pour la première fois une altération du regroupement des fuseaux de sommeil (ondes cérébrales caractéristiques du sommeil lent) au cours du vieillissement, qui corrèle avec une réduction de l'efficacité de la consolidation mnésique et une fragmentation du sommeil lent plus importante. Par ailleurs, nous mettons en évidence des relations opposées entre l'intégrité cérébrale (volume de substance grise et perfusion) et l'activité delta lent (0,5-1 Hz) et rapide (1-4 Hz) au cours du sommeil lent. Enfin, la comparaison du sommeil et de l'activité EEG à l'éveil d'experts méditants et de seniors non méditants révèle des modifications subtiles du sommeil et de la puissance spectrale en sommeil lent, paradoxal ainsi qu'à l'éveil. Dans l'ensemble, nos résultats illustrent la complexité des relations entre altérations du sommeil, mémoire et intégrité cérébrale et suggèrent de modestes effets de la méditation sur le sommeil.

Mots clés : sommeil, vieillissement, mémoire, maladie d'Alzheimer, méditation, EEG, neuroimagerie.

Title: « Sleep during ageing: alterations, neuroimaging correlates and effects of meditation. »

Abstract: Sleep quality and quantity decline with age, impacting cognitive functioning and increasing the risk of developing Alzheimer's disease. The aim of this thesis was to better characterize sleep modifications during ageing and their effects on memory consolidation (study 1), to highlight the substrates of some age-related sleep changes using multimodal brain imaging (study 2), and to evaluate the effects of meditation practice on sleep (study 3). We show for the first time an alteration of sleep spindle clustering (brain waves characteristic of NREM sleep) during ageing, which correlates with a reduced memory consolidation and a more fragmented NREM sleep. Furthermore, we show opposite relationships between brain integrity (grey matter volume and perfusion) and slow (0.5-1 Hz) and fast (1-4 Hz) delta activity during NREM sleep. Finally, comparison of sleep and waking EEG activity between expert meditators and meditation naive seniors reveals subtle changes in sleep and spectral power during NREM, REM sleep and wakefulness. Overall, our results illustrate the complexity of the relationships between sleep alterations, memory and brain integrity and suggest modest effects of meditation on sleep.

Keywords: sleep, ageing, memory, Alzheimer's disease, meditation, EEG, neuroimaging.

Discipline : Biologie Humaine, Psychologie

Laboratoire : Inserm, U1077, EPHE, UNICAEN, Normandie Université, PSL Université Paris, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), 14000 Caen, France.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES