

DISS. ETH NO. 29429

**FUNCTIONAL ROLE OF SLEEP SLOW  
WAVES IN CARDIOVASCULAR HEALTH**

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

STEPHANIE SIMONA HUWILER

MSc in Health Sciences and Technology, ETH Zurich

born on 21.08.1993

citizen of Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Nicole Wenderoth, examiner

Dr. Caroline Lustenberger, co-examiner

Dr. Christine Blume, co-examiner

2023

## ABSTRACT

---

Sleep is undoubtedly one of the most powerful mechanisms of the brain and body to recover. Although humans spend around one third of their life time asleep, only little is known about the specific processes through which sleep promotes overall health and well-being. During the transitions from wakefulness to sleep, and between the main sleep stages rapid-eye movement (REM) and non-REM (NREM) sleep, profound changes occur in brain oscillatory patterns and cardiovascular activity. The autonomic nervous system serves as a key regulator of these cardiovascular changes. While REM sleep is associated with increased sympathetic activity, NREM sleep promotes parasympathetic dominance, allowing the body to rest and recover from potential sympathetic overactivity accumulated during wakefulness. The hallmark oscillations of deep NREM sleep, the slow waves, are hypothesized to guide the proposed beneficial and cardio-protective effects of sleep, however, whether slow waves are functionally involved in cardiovascular function remains unclear.

This PhD thesis aimed to address this research gap by applying the currently most promising method to specifically modulate sleep slow waves - auditory stimulation - and measuring cardiovascular parameters during sleep and post-sleep. First, we investigated how different auditory stimulation approaches affect brain oscillatory and cardiovascular dynamics during periods of stimulation. We found a biphasic heart rate response and a temporary increase in blood pressure, likely caused by autonomic activation induced by evoking strongly synchronized slow waves in form of K-complexes. Furthermore, we demonstrated sound volume to have the potential to modulate the brain oscillatory response in a dose-dependent fashion.

Next, we showed a robust improvement of left-ventricular function following one night of rhythmic auditory slow wave stimulation. Importantly, this cardio-beneficial effect was reproduced in a second independent night of slightly lower volume auditory stimulation. These findings suggest that slow waves are functionally involved in enhancing post-sleep cardiac function. Lastly, we explored the potential long-term benefits of auditory stimulation on cardiac autonomic regulation in healthy older participants, considering

that aging is the main risk factor for the development of cardiovascular diseases. We observed distinct cardiac autonomic activity among participants who respond weakly and strongly to auditory stimulation. Because of the decreased baseline low slow wave activity levels in weak responders, these autonomic differences might be explained through a weaker subcortico-cortical synchronization ability in this group.

Based on our findings, we propose that auditory stimulation modulates cardiovascular function by evoking K-complexes, which in turn organize brain-autonomic-body fluctuations through their strong brain synchronization potential and activation of central autonomic pathways. These fluctuations in autonomic activity may serve to stabilize the cardiovascular system during sleep and thereby enhance the arterial baroreflex, the body's primary feedback loop for maintaining a stable blood pressure. Consequently, the enhanced coupling may improve cardiovascular regulation during sleep and increases cardiovascular function the next day. Altogether, the interleaved and bidirectional network of brain and cardiovascular activity during NREM sleep seems to be functionally involved in preserving cardiovascular health.

While this PhD thesis provides first causative evidence of the involvement of sleep slow waves in increasing post-sleep cardiac function, further research is required to fully comprehend the mechanisms driving these favorable effects. Nonetheless, we highlight the potential of sleep stimulation and intervention in the prevention and treatment of cardiovascular diseases and its associated risk factors and thereby contributing to cardiovascular health up throughout the aging process.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Schlaf ist unbestritten einer der mächtigsten Erholungsmechanismen von Gehirn und Körper. Obwohl der Mensch etwa ein Drittel seiner Lebenszeit schlafend verbringt, ist nur wenig über die spezifischen Prozesse bekannt, durch die der Schlaf die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden fördert. Im Übergang vom Wachzustand zum Schlaf und zwischen den Hauptschlafstadien rapid-eye movement (REM)- und non-REM (NREM)-Schlaf kommt es zu grundlegenden Veränderungen der Gehirnoszillationsmuster und der kardiovaskulären Aktivität. Das autonome Nervensystem ist ein wichtiger Regulator dieser kardiovaskulären Veränderungen. Während der REM-Schlaf mit einer erhöhten Sympathikusaktivität einhergeht, fördert der NREM-Schlaf die Prädominanz des Parasympathikus. Dies ermöglicht dem Körper, sich von einer möglichen Sympathikusüberaktivität zu erholen, die sich im Wachzustand aufgebaut hat. Die charakteristischen Oszillationen des tiefen NREM-Schlafs, die sogenannten *Slow Waves*, werden mit den vermuteten positiven und kardioprotektiven Wirkungen des Schlafs in Verbindung gebracht. Ob die *Slow Waves* auch funktionell an der Herz-Kreislauf-Funktion beteiligt sind, bleibt jedoch unklar.

In dieser Doktorarbeit wollten wir diese Forschungslücke schliessen, indem wir die derzeit vielversprechendste Methode zur spezifischen Modulation der *Slow Waves* im Schlaf - die auditorische Stimulation - anwendeten und kardiovaskuläre Parameter während und nach dem Schlaf gemessen hatten. Zunächst untersuchten wir, wie verschiedene auditorische Stimulationsansätze die oszillatorische Dynamik des Gehirns sowie die kardiovaskuläre Dynamik während der Stimulationsphasen beeinflussen. Wir fanden eine biphasische Reaktion der Herzrate und einen vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks. Diese Reaktion wurde wahrscheinlich durch eine autonome Aktivierung verursacht, die wiederum durch das Evozieren stark synchronisierter *Slow Waves* in Form von K-Komplexen hervorgerufen wird. Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass die Lautstärke der auditorischen Stimulation das Potenzial aufweist, die oszillatorische Reaktion des Gehirns in einer dosisabhängigen Weise zu modulieren.

Des Weiteren konnten wir eine robuste Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach einer Nacht mit rhythmischer auditorischer *Slow Wave*

Stimulation nachweisen. Insbesondere liess sich dieser kardiale Effekt in einer zweiten, unabhängigen Nacht mit auditorischer Stimulation einer etwas geringeren Lautstärke reproduzieren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Slow Waves funktionell an der Verbesserung der Herzfunktion nach dem Nachtschlaf beteiligt sind. Schliesslich untersuchten wir die potenziellen längerfristigen Vorteile der auditorischen Stimulation auf die kardiale autonome Regulation bei gesunden älteren Teilnehmern, da das Altern der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Wir beobachteten eine unterschiedliche autonome Herzaktivität bei den Teilnehmern, die schwach oder stark auf die auditorische Stimulation reagierten. Aufgrund der geringeren Ausgangsaktivität der Slow Waves bei den schwach reagierenden Teilnehmern könnten diese autonomen Unterschiede durch eine schwächere subkortikale-kortikale Synchronisationsfähigkeit dieser Gruppe erklärt werden.

Auf der Grundlage unserer Ergebnisse vermuten wir, dass die auditorische Stimulation die kardiovaskuläre Funktion moduliert, indem sie K-Komplexe hervorruft. Diese organisieren wiederum die hirn-autonomen Körperoszillationen durch ihr starkes Gehirnsynchronisationspotenzial und die Aktivierung zentraler autonomer Bahnen. Diese Fluktuationen der autonomen Aktivität können dazu dienen, das Herz-Kreislauf-System während des Schlafs zu stabilisieren und dadurch den arteriellen Baroreflex, die wichtigste Rückkopplungsschleife des Körpers zur Aufrechterhaltung eines stabilen Blutdrucks, zu verbessern. Folglich kann die verbesserte Kopplung die kardiovaskuläre Regulierung während des Schlafs verbessern und die kardiovaskuläre Funktion am nächsten Tag steigern. Insgesamt scheint das verschachtelte und bidirektionale Netzwerk von Gehirn- und Herz-Kreislauf-Aktivitäten während des NREM-Schlafs funktionell an der Erhaltung der kardiovaskulären Gesundheit beteiligt zu sein.

Während diese Doktorarbeit erste kausale Beweise für die Beteiligung der Slow Waves an einer verbesserten Herzfunktion nach dem Schlaf liefert, sind weitere Studien erforderlich, um die Mechanismen, die diese positiven Auswirkungen bewirken, vollständig zu verstehen. Nichtsdestotrotz unterstreichen wir das Potenzial der Schlafförderung und -intervention bei der Vorbeugung und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den damit verbundenen Risikofaktoren und leisten damit einen Beitrag zur kardiovaskulären Gesundheit bis ins hohe Alter.