

睡眠障碍对阿尔茨海默病影响的研究进展

陈慧婷^{1*}, 肖静颖¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2022年9月15日; 录用日期: 2022年10月2日; 发布日期: 2022年10月12日

摘要

认识和了解阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)以及它与睡眠之间的关系。本文采用文献分析的方法。AD是一种以进行性认知功能障碍和行为障碍为特征,发生在老年和老年早期的中枢神经退行性疾病,其神经病理学特征为A β 聚集的细胞外老年斑块,以及由高磷酸化tau蛋白聚集的细胞内神经原纤维缠结的形成。因此为预防AD就要避免A β 在脑内堆积形成斑块,清除A β 就尤其重要了。A β 的清除主要通过淋巴系统。在淋巴途径中,脑实质内间质液(Interstitial fluid, ISF)通过静脉周围外流平衡脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的对流内流,使神经液清除掉包括A β 在内的有毒性蛋白代谢物。脑内淋巴系统的清除工作在夜间更为活跃。剥夺一个晚上的睡眠时间会导致海马,海马旁和丘脑区域的A β 水平明显升高。由此可见,睡眠障碍可能导致AD的部分原因是促进大脑中A β 的积累。睡眠不足,会导致A β 来不及运走,在脑内堆积形成斑块,尤其是在产生深睡眠的区域,会影响并损害这些区域。由于这种损害从而减少了深睡眠时间,又反过来减低了夜间清除这些代谢废物的能力,导致更多的A β 堆积。大脑中A β 负荷的增加与脑功能的损害有关。防止大脑中A β 积累的方式可以促进大脑健康衰老,并有助于预防AD。因此保证充足的睡眠时间以及提高睡眠质量能有效的降低脑内A β 的水平,进而降低患AD的风险。

关键词

阿尔茨海默病, 睡眠, 睡眠障碍, A β

Research Progress on the Impact of Sleep Disorders on Alzheimer's Disease

Huiting Chen^{1*}, Jingying Xiao¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Sep. 15th, 2022; accepted: Oct. 2nd, 2022; published: Oct. 12th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈慧婷, 肖静颖, 苏裕盛. 睡眠障碍对阿尔茨海默病影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 8999-9005. DOI: 10.12677/acm.2022.12101301

Abstract

To recognize and understand the relationship between Alzheimer's disease (AD) and sleep, this paper adopts the method of literature analysis. AD is a central neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive dysfunction and behavioral disorders in old age and early old age. Its neuropathology is characterized by the accumulation of extracellular senile plaques with $A\beta$ and the formation of intracellular neurofibrillary tangles with highly phosphorylated tau. Therefore, in order to prevent AD, it is necessary to avoid the accumulation of $A\beta$ in the brain to form plaques, and the removal of $A\beta$ is particularly important. $A\beta$ is cleared mainly through the lymphatic system. In the lymphatic pathway, Interstitial fluid (ISF) in the brain parenchyma balances the convective influx of cerebrospinal fluid (CSF) through perivenous efflux, which clears the neurosecretion of toxic protein metabolites, including $A\beta$. Clearance of the lymphatic system in the brain is more active at night. One night of sleep deprivation leads to a marked increase in $A\beta$ levels in the hippocampus, par hippocampal and thalamic regions. It follows that sleep disorders may contribute to AD in part by promoting $A\beta$ accumulation in the brain. When you don't get enough sleep, $A\beta$ doesn't travel fast enough to build up plaques in the brain, especially in areas that produce deep sleep, affecting and damaging those areas. This damage reduces the amount of deep sleep, which in turn reduces the ability to clear these metabolic wastes at night, leading to more $A\beta$ accumulation. Increased $A\beta$ load in the brain is associated with impaired brain function, preventing $A\beta$ accumulation in the brain in a way that promotes healthy brain aging and helps prevent AD. Therefore, ensuring adequate sleep time and improving sleep quality can effectively reduce the level of $A\beta$ in the brain, and then reduce the risk of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Sleep, Sleep Disorders, $A\beta$

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知功能障碍和行为障碍为特征,发生在老年和老年早期的中枢神经系统退行性疾病,是最常见的老年痴呆类型,已被世界卫生组织列为核心公共卫生问题之一[1]。目前估计全世界有超过 5500 万人患有痴呆症。到 2050 年,受影响的人数将增加到 1.39 亿,其中低收入和中等收入国家的增幅最大。现如今有 60%的痴呆症患者生活在低收入和中等收入国家,但到 2050 年,这一比例将上升到 71%。世界上每 3 秒就会出现一例新的痴呆症病例[2]。

AD 的神经病理学特征主要表现为由 β 淀粉样蛋白(β Amyloid protein, $A\beta$)聚集的细胞外老年斑块,以及由高磷酸化 tau 蛋白聚集的细胞内神经原纤维缠结的形成[3]。AD 在临床上,它通常表现为对短期记忆的显著影响,以及在较小程度上表现为对其他认知区域的影响,例如语言,执行功能,视觉空间功能或实践。近年来,对非典型 AD 病例的关注有所增加,这些病例出现于患有 AD 的年轻患者(<65 岁),并且在疾病的早期阶段记忆力可能正常或仅受到轻微影响。随着疾病的进展,记忆也会受到这些非典型形式的影响[4]。睡眠时脑内的脑脊液会运走包括 $A\beta$ 在内的有毒性蛋白代谢物,降低患 AD 的风险。

2. 睡眠障碍

2.1. 失眠

失眠被广泛定义为对睡眠的不满足，无论是定性还是定量。这通常与以下一项或多项有关：1) 难以入睡；2) 难以维持睡眠，其特征是频繁觉醒或在觉醒后恢复睡眠的问题；3) 清晨醒来无法恢复睡眠[5]。失眠是一种常见且经常被忽视的睡眠障碍，发生在所有年龄和种族的个体中。患病率估计数因为研究设计和采用的失眠定义而有所不同；1/3~2/3 的成人有失眠症状，大约有 10%~15% 的成人有慢性失眠[6]。有关于老年人失眠的流行病学一直是许多研究的主题，但总结结果很困难，因为失眠在这些研究中的定义不同。不过人们普遍认为，失眠的人数会随着年龄的增长而增加。

2.2. 阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)

OSA 是一种在睡眠过程中反复发生上气道塌陷、阻塞的疾病。睡眠时呼吸不良会导致间歇性呼吸缺氧，睡眠碎片化，缺乏恢复性睡眠。OSA 在临床上主要表现为睡眠打鼾、呼吸暂停和白天嗜睡。OSA 的另一个常见疾病是夜尿症，患者必须多次起床去洗手间，遭受严重的睡眠中断[7]。在美国进行的一项基于人群的研究中，Hiestand 等人发现，33% 的 50~64 岁之间的受试者患有 OSA 的风险很高[8]。

3. AD 相关学说

3.1. 老年斑块

老年斑块是具有不同形态的 $A\beta$ 的细胞外沉积物。如 β 分泌酶和 γ 分泌酶等蛋白水解裂解酶负责从跨膜淀粉样蛋白前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)生物合成 $A\beta$ 沉积物[9] [10]。这些酶将 APP 切割成几个氨基酸片段：43, 45, 46, 48, 49 和 51 个氨基酸，让其达到最终形式 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 。大脑内有几种类型的 $A\beta$ 单体，其中包括大的、不溶性的淀粉样原纤维，它们可以积累形成淀粉样蛋白斑块和可溶性低聚物，可以扩散到整个大脑[11]。 $A\beta$ 在神经毒性和神经功能中起主要作用，因此，除了认知障碍外，海马体、杏仁核和大脑皮层中密度较大的斑块的积累可引起星形胶质细胞和小胶质细胞的刺激、轴突、树突的损伤和突触的丧失[12] [13]。

3.2. 神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangle, NFT)

NFT 是高磷酸化 tau 蛋白的异常细丝，在某些阶段可以相互缠绕形成成对的螺旋细丝(Paired Helical Filaments, PHF)并在神经核周细胞质，轴突和树突中积累，进而导致细胞骨架微管和微管蛋白相关蛋白的损失[11]。高磷酸化的 tau 蛋白是 AD 患者大脑中 NFTs 的主要成分，其进化可以反映 NFTs 形态学阶段，其中包括：1) 前缠结期，这是一种 NFTs，其中磷酸化的 tau 蛋白积聚在躯体突状隔室中而不形成 PHF；2) 成熟的 NFTs，其特征是 tau 蛋白的丝状聚集，使细胞核置换到体细胞的外围部分；3) 细胞外缠结或幽灵 NFTs 阶段，这是由于大量丝状 tau 蛋白对蛋白水解有部分抵抗力而导致的神经元损失引起的[14]。

3.3. 突触损失

新皮层和边缘系统中的突触损伤导致记忆障碍，通常在 AD 的早期阶段观察到突触丧失机制涉及轴突运输，线粒体损伤、氧化应激和其他可能导致小部分的过程的缺陷，例如 $A\beta$ 和 tau 蛋白在突触位点的积累。这些过程最终导致树突状棘、突触前末端和轴突营养不良的丧失[15]。突触蛋白可作为检测突触缺失和严重程度的生物标志物，例如神经颗粒素、突触后神经元蛋白、粘蛋白样蛋白-1 (VILIP-1)和突触结

合蛋白-1 [16] [17]。

4. 睡眠障碍与 AD 风险的潜在机制

研究表明[18], AD 患者的睡眠障碍与睡眠结构变化有关,包括睡眠相位延迟,夜间醒来次数增加,慢波睡眠和快速眼动睡眠时间减少,并扰乱了第 2 阶段的睡眠。此外,睡眠障碍也与 AD 患者的记忆力减退、功能障碍增加以及认知能力下降更快有关[18]。睡眠剥夺可能激活非特异性免疫参数并诱发低水平全身性炎症状态[19],影响突触重塑[20],或降低神经毒性代谢物的清除[21]。具体而言,睡眠剥夺可能会降低淀粉样蛋白清除率[21]或改变正常的淀粉样蛋白代谢[19]。睡眠对中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)非常重要。人在一生中睡眠质量和结构一直在变化发生,而且该变化在健康老龄化期间程度加剧。研究表明[22],睡眠与中枢神经系统疾病之间存在关联,尤其是与神经退行性疾病。AD 是最常见的与睡眠问题有关的神经退行性疾病。以前的许多研究表明,睡眠障碍是 AD 的危险因素之一[22]。

4.1. OSA 导致的缺氧与 $A\beta$ 清除

OSA 与糖尿病、肥胖、间歇性缺氧和氧化应激以及心血管合并症等代谢紊乱有内在关联[23]。由于这些因素,OSA 也被认为是失智和认知能力下降的危险因素之一[24] [25],因此 OSA 可能增加 AD 的风险[26]。Osorio 等人研究指出,OSA 患者可能在较年轻时出现轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和 AD 的征兆[25]。相反,治疗 OSA 已被证明可以延缓 MCI 的发病年龄并改善 AD 的认知功能[27]。OSA 期间氧化应激的上调在缺氧诱导的脑功能障碍中起着重要的致病作用。缺氧是一个关键的环境因素,可以引发皮质和脑干的神经元变性和轴突功能障碍。一些研究表明,脑淀粉样蛋白生成和 tau 磷酸化是由于 OSA 期间发生缺氧而引发的[28]。因此,睡眠剥夺可能受到 OSA 的影响,通过增加活性神经元的释放来增加间质液(Interstitial fluid, ISF)和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的 $A\beta$ 水平; Ju 等人研究认为,OSA 在没有 AD 病理学的中年人的 CSF 中急性降低细胞外中枢神经系统衍生的蛋白质[29]。这表明 OSA 急性诱导可溶性蛋白从 ISF 到 CSF 的清除速度较慢[30]。此外,OSA 患者 CSF 中 tau 蛋白水平较高与睡眠障碍之间存在显著关系。这些发现可能是由于接受 OSA 研究的个体受试者中有更大比例具有并发的 AD 病理学[29]。Ju 等人研究发现,无 AD 病理学的 OSA 患者在治疗过程中慢波睡眠增加,慢波睡眠增加与治疗后的 CSF 的 $A\beta$ 水平降低显著关系[31]。OSA 的更大缓解与 $A\beta$ 的更大降低显著相关,这表明 OSA 治疗可能同时影响 $A\beta$ 的产生和清除。

4.2. 淋巴系统与 $A\beta$ 清除

类淋巴系统是大脑有毒物质的一种重要清除机制,因为神经胶质细胞对其生理学具有核心作用,并且与淋巴系统的功能相似性。研究发现,大脑内有一种重要的机制用于清除大脑有毒物质,该机制就是淋巴系统,在淋巴系统中,脑实质内 ISF 通过静脉周围外流平衡 CSF 的对流内流,使神经分泌液清除掉包括 $A\beta$ 在内的有毒性蛋白代谢物[32]。淋巴系统的能力在睡眠期间有力地增加,从而消除了清醒期间积累的细胞外空间的各种代谢副产物[33]。啮齿动物研究发现,CSF 从蛛网膜下腔被驱动到较大脑动脉的动脉周围,并在它们分支成穿透性动脉时沿着它们流动。CSF 由于星形胶质细胞末端足部的 AQP4 转运蛋白促进从血管周围空间流向脑间质。相同的传递机制也发生在间质到静脉周围间隙,换句话说,CSF 在蛛网膜下腔的含量下降[22]。几种机制可使 ISF 通过间质从动脉周围向静脉周围空间对流量大量流动,促进脑内积聚的有毒物质的冲刷,其中就包括 $A\beta$ 和 tau 蛋白。2012 年发表的一项研究显示,睡眠期间间隙扩张 60%,这促进了 CSF 和 ISF 之间的对流交换,促进了睡眠期间 $A\beta$ 清除率的升高。根据这种机制,

睡眠障碍可能导致 CSF 和 ISF 之间的对流交换减少, 从而导致 $A\beta$ 清除率的降低[22]。

4.3. 睡眠障碍和 AD 的关联

鉴于睡眠障碍和 AD 之间可能存在的关联, 已经在动物模型和人类中进行了旨在揭示潜在机制的研究。睡眠障碍可能与通过减少非快速动眼睡眠而发生 AD 有关。用 f-氟脱氧葡萄糖(F-fluorodeoxyglucose FDG-PET)研究了处于清醒状态和睡眠状态的个体, FDG-PET 是大脑代谢活动的标志物。他们的大脑代谢活动在快速动眼睡眠和觉醒中相似, 但在慢波睡眠期间大幅下降约 40% [34]。从区域来看, 大脑活动的减少位于皮质下和皮质区域[34]。这种减少是由慢波睡眠期间发生在神经元上的超极化沉默状态引起的。突触活性与 ISF 中 $A\beta$ 的释放有关, 这可以通过小鼠中 $A\beta$ 水平的波动在体外观察到的[35]。清醒状态的持续时间越长, $A\beta$ 浓度越大。此外, 在急性睡眠剥夺实验中进一步增加。相反, $A\beta$ 水平的降低发生在睡眠期间特别是在慢波睡眠期间[35]。

研究发现, 剥夺一个晚上的睡眠时间会导致海马, 海马旁和丘脑区域的 $A\beta$ 水平升高。由电子发射型计算机断层显像量化, 慢波睡眠的中断导致脑脊液 $A\beta$ 水平升高[36]。在 AD 的果蝇模型中, 剥夺慢性睡眠会导致更高的 $A\beta$ 积累[37]。在健康人群中, 影像学研究显示, 自我报告中睡眠持续时间较短或睡眠质量差与大脑中较高的 $A\beta$ 负荷(ABB)之间存在关联[38] [39] [40]。ABB 是 AD 的危险因素。因为 ABB 的增加也可能导致睡眠障碍, 所以睡眠持续时间较短或睡眠质量差与大脑中较高的 ABB 之间的关联被认为是双向的[41] [42]。值得注意的是, 大脑中 ABB 的增加与脑功能的损害有关。某些形式的 $A\beta$ 的积累与大脑中深刻的神经元变化有关, 并可能诱发这种变化。神经元以外的细胞, 包括小胶质细胞, 星形胶质细胞以及脑血管的内皮和平滑肌细胞, 也可以通过过量的 $A\beta$ 水平在功能和结构上改变[43]。因此, 防止大脑中 $A\beta$ 积累的方式可以促进大脑健康衰老, 并有助于预防 AD。在这方面, 越来越多的证据表明, 睡眠障碍可能导致 AD 的部分原因就是促进大脑中 $A\beta$ 的积累[44]。

总而言之, 随着 $A\beta$ 积累的增加而增加的脑活动增加, 以及随着 $A\beta$ 清除率的降低而降低的淋巴交换功能减少导致睡眠状态紊乱, 这两个潜在后果都会导致 ISF 中可溶性 $A\beta$ 的浓度增加, 这与淀粉样蛋白沉积有关。默认模式网络(default mode network, DMN), 包括前楔块, 外侧顶叶和内侧前额叶脑区域, 在休息状态下更为活跃, 并且是神经元活动水平最高的大脑网络[41]。毫不奇怪, 它也是在 AD 早期进展期间最容易积累 $A\beta$ 的大脑区域[22]。

5. 总结

AD 为一种渐进性疾病, 目前其病因及发病机制尚不十分明确, 而我国 AD 患者数量逐渐上升, 已成为不可忽视的公众健康问题。睡眠障碍作为 AD 的危险因素之一。保持充足睡眠, 提高睡眠质量能有效地减少 $A\beta$ 的积累, 进而预防 AD 的发生。可以通过以下几种方式改善睡眠质量: 1) 身体活动(physical activity, PA)可能是改善睡眠最有希望的方案之一, 因为它可以通过各种机制降低健康状况和疾病的风险, 包括减轻体重和炎症, 增加心理健康。定期运动也被证明可以提高睡眠质量和持续时间。2) 听音乐是改善睡眠的使用广泛的工具。音乐有助于改善失眠患者的主观睡眠质量。同样, 休息时的镇静音乐可以有效地改善睡眠主诉患者的主观睡眠。3) 通过服用药物改善睡眠。睡前摄入甘氨酸能明显改善失眠倾向个体的主观睡眠质量。经研究发现, 松果体夜间会分泌褪黑激素, 该激素是一种内源性睡眠调节剂。因此服用褪黑激素可以改善失眠患者的睡眠质量。

基金项目

本文获宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)及 2021 年福建省社科基金西部扶持项目(FJ2021X023)支持。

参考文献

- [1] Alzheimer's Association (2016) 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **12**, 459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- [2] <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>
- [3] Jack, C.J., Bennett, D.A., Blennow, K., *et al.* (2018) NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- [4] Høgh, P. (2017) Alzheimer's Disease. *Ugeskr Laeger*, **179**, Article ID: V09160686.
- [5] Patel, D., Steinberg, J. and Patel, P. (2018) Insomnia in the Elderly: A Review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **14**, 1017-1024. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>
- [6] Tiseo, C., Vacca, A., Felbush, A., *et al.* (2020) Migraine and Sleep Disorders: A Systematic Review. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>
- [7] Ragnoli, B., Pochetti, P., Raie, A., *et al.* (2021) Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea (Comisa): Current Concepts of Patient Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 9248. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179248>
- [8] Hiestand, D.M., Britz, P., Goldman, M., *et al.* (2006) Prevalence of Symptoms and Risk of Sleep Apnea in the US Population: Results from the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 Poll. *Chest*, **130**, 780-786. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.780>
- [9] Cras, P., Kawai, M., Lowery, D., *et al.* (1991) Senile Plaque Neurites in Alzheimer Disease Accumulate Amyloid Precursor Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**, 7552-7556. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.17.7552>
- [10] Perl, D.P. (2010) Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mount Sinai Journal of Medicine*, **77**, 32-42. <https://doi.org/10.1002/msj.20157>
- [11] Breijyeh, Z. and Karaman, R. (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, **25**, Article No. 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- [12] Tabaton, M. and Piccini, A. (2005) Role of Water-Soluble Amyloid-Beta in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Experimental Pathology*, **86**, 139-145. <https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2005.00428.x>
- [13] Chen, G.F., Xu, T.H., Yan, Y., *et al.* (2017) Amyloid Beta: Structure, Biology and Structure-Based Therapeutic Development. *Acta Pharmacologica Sinica*, **38**, 1205-1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- [14] Metaxas, A. and Kempf, S.J. (2016) Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease: Elucidation of the Molecular Mechanism by Immunohistochemistry and Tau Protein Phospho-Proteomics. *Neural Regeneration Research*, **11**, 1579-1581. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.193234>
- [15] Overk, C.R. and Masliah, E. (2014) Pathogenesis of Synaptic Degeneration in Alzheimer's Disease and Lewy Body Disease. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 508-516. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.015>
- [16] Tarawneh, R., D'angelo, G., Crimmins, D., *et al.* (2016) Diagnostic and Prognostic Utility of the Synaptic Marker Neurogranin in Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, **73**, 561-571. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0086>
- [17] Lleó A, Núñez-Llaves, R., Alcolea, D., *et al.* (2019) Changes in Synaptic Proteins Precede Neurodegeneration Markers in Preclinical Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid. *Molecular & Cellular Proteomics*, **18**, 546-560. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA118.001290>
- [18] Im, J.J., Jeong, H.S., Park, J.S., *et al.* (2017) Associations between Brain Perfusion and Sleep Disturbance in Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, **16**, 72-77. <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.3.72>
- [19] Zhao, C., Noble, J.M., Marder, K., *et al.* (2018) Dietary Patterns, Physical Activity, Sleep, and Risk for Dementia and Cognitive Decline. *Current Nutrition Reports*, **7**, 335-345. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0247-9>
- [20] Maret, S., Faraguna, U., Nelson, A.B., *et al.* (2011) Sleep and Waking modulate Spine Turnover in the Adolescent Mouse Cortex. *Nature Neuroscience*, **14**, 1418-1420. <https://doi.org/10.1038/nn.2934>
- [21] Xie, L., Kang, H., Xu, Q., *et al.* (2013) Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, **342**, 373-377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>
- [22] Borges, C.R., Poyares, D., Piovezan, R., *et al.* (2019) Alzheimer's Disease and Sleep Disturbances: A Review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **77**, 815-824. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190149>
- [23] Nagayoshi, M., Lutsey, P.L., Benkeser, D., *et al.* (2016) Association of Sleep Apnea and Sleep Duration with Peripheral Artery Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, **251**, 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.040>

- [24] Yaffe, K., Laffan, A.M., Harrison, S.L., *et al.* (2011) Sleep-Disordered Breathing, Hypoxia, and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women. *JAMA*, **306**, 613-619. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1115>
- [25] Osorio, R.S., Gumb, T., Pirraglia, E., *et al.* (2015) Sleep-Disordered Breathing Advances Cognitive Decline in the Elderly. *Neurology*, **84**, 1964-1971. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001566>
- [26] Reitz, C. and Mayeux, R. (2014) Alzheimer Disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- [27] Cooke, J.R., Ayalon, L., Palmer, B.W., *et al.* (2009) Sustained Use of CPAP Slows Deterioration of Cognition, Sleep, and Mood in Patients with Alzheimer's Disease and Obstructive Sleep Apnea: A Preliminary Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **5**, 305-309. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27538>
- [28] Wang, Z., Zhang, X.J., Li, T., *et al.* (2014) Valproic Acid Reduces Neuritic Plaque Formation and Improves Learning Deficits in APP^{SWE}/PS1^{A246E} Transgenic Mice via Preventing the Prenatal Hypoxia-Induced Down-Regulation of Npripysin. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **20**, 209-217. <https://doi.org/10.1111/cns.12186>
- [29] Wang, C. and Holtzman, D.M. (2020) Bidirectional Relationship between Sleep and Alzheimer's Disease: Role of Amyloid, Tau, and Other Factors. *Neuropsychopharmacology*, **45**, 104-120. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>
- [30] Ju, Y.E., Finn, M.B., Sutphen, C.L., *et al.* (2016) Obstructive Sleep Apnea Decreases Central Nervous System-Derived Proteins in the Cerebrospinal Fluid. *Annals of Neurology*, **80**, 154-159. <https://doi.org/10.1002/ana.24672>
- [31] Ju, Y.S., Zangrilli, M.A., Finn, M.B., *et al.* (2019) Obstructive Sleep Apnea Treatment, Slow Wave Activity, and Amyloid- β . *Annals of Neurology*, **85**, 291-295. <https://doi.org/10.1002/ana.25408>
- [32] Rasmussen, M.K., Mestre, H. and Nedergaard, M. (2018) The Glymphatic Pathway in Neurological Disorders. *The Lancet Neurology*, **17**, 1016-1024. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1)
- [33] Iliff, J.J., Wang, M., Liao, Y., *et al.* (2012) A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Science Translational Medicine*, **4**, 111R-147R. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
- [34] Dang-Vu, T.T., Schabus, M., Desseilles, M., *et al.* (2010) Functional Neuroimaging Insights into the Physiology of Human Sleep. *Sleep*, **33**, 1589-1603. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.12.1589>
- [35] Huang, Y., Potter, R., Sigurdson, W., *et al.* (2012) Effects of Age and Amyloid Deposition on a β Dynamics in the Human Central Nervous System. *Archives of Neurology*, **69**, 51-58. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.235>
- [36] Shokri-Kojori, E., Wang, G.J., Wiers, C.E., *et al.* (2018) β -Amyloid Accumulation in the Human Brain after One Night of Sleep Deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 4483-4488. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>
- [37] Tabuchi, M., Lone, S.R., Liu, S., *et al.* (2015) Sleep Interacts with a β to Modulate Intrinsic Neuronal Excitability. *Current Biology*, **25**, 702-712. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.016>
- [38] Spira, A.P., Gamaldo, A.A., An, Y., *et al.* (2013) Self-Reported Sleep and β -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurology*, **70**, 1537-1543. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4258>
- [39] Sprecher, K.E., Bendlin, B.B., Racine, A.M., *et al.* (2015) Amyloid Burden Is Associated with Self-Reported Sleep in Nondemented Late Middle-Aged Adults. *Neurobiology of Aging*, **36**, 2568-2576. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004>
- [40] Brown, B.M., Rainey-Smith, S.R., Villemagne, V.L., *et al.* (2016) The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*, **39**, 1063-1068. <https://doi.org/10.5665/sleep.5756>
- [41] Ju, Y.E., Mcleland, J.S., Toedebusch, C.D., *et al.* (2013) Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, **70**, 587-593. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334>
- [42] Ju, Y.E., Lucey, B.P. and Holtzman, D.M. (2014) Sleep and Alzheimer Disease Pathology—A Bidirectional Relationship. *Nature Reviews Neurology*, **10**, 115-119. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.269>
- [43] Mucke, L. and Selkoe, D.J. (2012) Neurotoxicity of Amyloid β -Protein: Synaptic and Network Dysfunction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, Article No. a6338. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006338>
- [44] Spira, A.P. and Gottesman, R.F. (2017) Sleep Disturbance: An Emerging Opportunity for Alzheimer's Disease Prevention? *International Psychogeriatrics*, **29**, 529-531. <https://doi.org/10.1017/S1041610216002131>