

# 睡眠障碍与脑小血管病的研究进展

王楠

内蒙古自治区精神卫生中心(内蒙古自治区第三医院、内蒙古自治区脑科医院), 神经内二科,  
内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月9日

## 摘要

近年来, 随着影像学技术的革新与人口老龄化趋势, 脑小血管病(CSVD)相关性研究的重要性日益凸显。作为老年人群认知功能损害的重要血管性病因, 该疾病已成为当前神经病学研究的重要方向。最新循证医学证据揭示, CSVD与睡眠障碍存在显著的病理生理学关联, 二者相互影响的机制研究正成为研究热点。本文通过整合分析国内外最新研究成果, 深入探讨这两种疾病的相互作用模式, 以期为基础研究和临床干预提供新的思路。

## 关键词

脑小血管病, 睡眠障碍

# Research Progress on Sleep Disorders and Cerebral Small Vessel Disease

Nan Wang

Department of Neurology II, Inner Mongolia Mental Health Center (Inner Mongolia Third Hospital, Inner Mongolia Brain Hospital), Hohhot Inner Mongolia

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 9, 2026

## Abstract

In recent years, with the innovation of imaging techniques and the trend of population aging, the importance of research on the correlation of cerebral small vessel disease (CSVD) has become increasingly prominent. As an important vascular cause of cognitive impairment in the elderly population, this disease has become an important direction in current neurology research. The latest evidence-based medical evidence reveals that there is a significant pathophysiological association between CSVD and sleep disorders, and the research on the mechanism of their mutual influence is

becoming a research hotspot. This article, by integrating and analyzing the latest research achievements at home and abroad, deeply explores the interaction patterns of these two diseases, with the aim of providing new ideas for basic research and clinical intervention.

## Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Sleep Disorders

Copyright © 2026 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. 引言

在如今人口老龄化的背景下,脑血管疾病的流行病学特征也发生着巨大的改变。脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)作为老年人群常见的脑血管疾病,已经成为神经病学领域的重要研究方向。该疾病的病理基础是发生于 40~200 um 的穿支动脉及其分支的进行性损害,其特征性改变包括血管内皮功能障碍、基底膜增厚及血管周围炎性反应等[1]。这种脑微血管网络的慢性损伤可导致脑组织低灌注、血脑屏障完整性破坏等一系列连锁反应。CSVD 具有起病隐匿,临床表现从无症状到认知障碍不等。现代神经影像学的突破性发展为 CSVD 的早期识别提供了重要手段。磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)技术能够清晰地显示多种特征性影像学改变:白质高信号(White matter hyperintensities, WMHs)、腔隙性脑梗死(lacunar infarctions, LIs)、脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)、血管周围间隙扩大(perivascular spaces, PVS)及脑萎缩等。值得注意的是,随着 3.0T 及以上场强 MRI 的普及应用,WMHs 及 LIs 的检出敏感性显著提升,使得 CSVD 在健康老年人群中的检出率大幅提高。流行病学研究显示,全球老年人群中,约 25%的急性缺血性卒中事件可归因于 CSVD [2],更引人注目的是,即使在没有明显临床症状的个体中,CSVD 微血管组织的变化也可使首发卒中风险增加 3 倍[3]。

传统观点认为,年龄、高血压、糖代谢异常和吸烟是 CSVD 的主要危险因素[4]。然而,这些因素仅能解释部分病例的发病机制,尚存在其他重要的致病机制并未阐明。近年来,随着研究的不断深入,睡眠障碍作为一种可调控的危险因素备受关注。在现代社会快节奏、高压力的环境下,睡眠障碍已成为影响公共健康的重要问题。其危害不仅体现在日常工作与生活,甚至与多种慢性疾病密切相关,包括:心脑血管疾病、糖尿病、肥胖、抑郁症等[5]-[7]。根据《国际睡眠障碍分类第三版》(ICSD-3)最新分类标准,睡眠障碍可分为 7 个主要亚型:失眠、睡眠呼吸障碍、睡眠节律相关障碍、异态睡眠、中枢性过度睡眠、睡眠相关性运动障碍、其他睡眠障碍[8]。各型均可通过不同机制影响脑血管健康,并且国内外大量研究证实,睡眠障碍与 CSVD 存在相互关系,本文将深入探讨这一领域的研究进展,为临床诊断及治疗提供理论支持。

## 2. 失眠与脑小血管病

失眠主要由于入睡困难、睡眠难以维持、早醒及睡眠质量下降,导致日间功能受损,在中老年群体中常见的睡眠障碍[9]。Wang [10]等人的研究显示,在 90 例脑小血管病患者中,慢性失眠的发生率为 48.9% (44/90),说明失眠是此类患者中最常见的睡眠问题之一。该研究还发现,失眠患者血清中白细胞介素-8 水平显著高于非失眠者。白细胞介素-8 作为中性粒细胞的关键趋化因子,在急性炎症过程中发挥重要作用,提示炎症机制可能与失眠及其相关血管损伤有关。先前研究进一步阐明,失眠可能通过引发系统性炎症

反应,参与脑小血管病的发生与进展。长期或严重的失眠导致睡眠结构紊乱使机体处于慢性应激状态,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴及交感神经系统,促使去甲肾上腺素和肾上腺素释放增加[11]-[13]。这些儿茶酚胺类物质通过 $\beta$ -肾上腺素能受体信号通路,激活核因子- $\kappa$ B等转录因子,进而促进炎症基因表达,刺激单核细胞等免疫细胞释放白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等多种促炎介质。持续存在的炎症状态可损害血管内皮功能,导致小血管结构异常[14]-[16]。例如,Rochfort [17]等的研究证实,IL-6与TNF- $\alpha$ 水平升高可抑制人脑微血管内皮细胞中闭锁带-1等紧密连接蛋白的表达与正常定位,从而破坏血脑屏障结构完整性。血脑屏障损伤使得外周有害物质易于进入中枢神经系统,进一步加剧脑小血管病变。另一方面,脑小血管病也可能反向影响睡眠,形成双向关联机制。临床观察表明,脑小血管病患者中失眠发生率较高。这可能是因为小血管病变(如腔隙性脑梗死、白质高信号)损害了连接前额叶、基底神经节、下丘脑等关键脑区的白质纤维束,而这些结构是调控睡眠-觉醒节律的神经环路的重要组成部分。神经通路的损伤可能干扰睡眠调节系统的正常功能,从而诱发或加重失眠[18]-[20]。神经影像学研究为此提供了证据:失眠患者常表现为白质微结构不对称性改变及脑功能网络拓扑结构异常,这些结构性改变可能是失眠与脑小血管病之间的神经基础[21]。

综上所述,失眠与脑小血管病可能构成一个相互促进的病理循环:失眠通过激活神经内分泌与炎症通路加剧血管损伤;而脑小血管的结构性损害又通过影响睡眠相关神经网络功能,进一步导致或维持失眠状态。

### 3. 睡眠呼吸障碍与脑小血管病

睡眠作为人类重要的生理需求,占据生命周期的近三分之一时长。神经科学研究表明,睡眠期间中枢神经系统经历着复杂的生理重塑过程,脑血管系统的周期性舒缩、少突胶质细胞活性的改变及抗氧化酶的表达,这种多系统的变化构成独特的神经修复机制,对改善记忆力和消除疲劳等具有关键作用[22]。睡眠呼吸障碍是一个统称,包括阻塞性和中枢性睡眠呼吸暂停以及通气不足。

#### 3.1. 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑小血管病

阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive sleep apnea, OSA)作为最常见的亚型,其特征性病理改变是睡眠期间上气道反复塌陷导致的气流受限,临床表现为打鼾、呼吸暂停和白天嗜睡等[23]。近年来,OSA与CSVD的关联机制取得了重要进展。多项临床研究证实OSA与CSVD存在显著相关性。来自南美洲的研究团队通过横断面研究发现,中度至重度OSA与WMH相关,但与LIs或CMB无关,研究为了进一步确认OSA和WMH之间的独立关联,采用AHI作为连续变量进行了线性回归模型分析,分析结果显示,AHI $\geq 15$ 与中度至重度WMH存在独立相关性,并且中至重度的OSA患者发生中、重度WMH的可能性是无或轻度OSA患者的4倍[24]。随后的Meta分析进一步验证了这一发现,但值得注意的是,未观察到OSA与CMBs、PSV的关联统计学意义[25]。另外,在神经影像学方面,韩国学者采用先进的弥散张量成像(DTI)技术(应用骨架化均匀扩散系数峰宽(PSMD)指标)发现,OSA患者白质微结构完整性较健康对照组显著降低( $P < 0.001$ ),但其损害程度和严重程度未呈现明确相关性[26]。Ho等对22项研究的系统评价显示,OSA患者不仅白质损害发生率显著增高,白质纤维束完整性也明显受损[27]。此外,有研究发现,OSA患者CSVD的发病率高于对照组,且其影像学改变以基底节区和半卵圆中心扩大的血管周围间隙为著,同时发现血管周围间隙扩大体积与OSA患者较高的AHI值呈正相关,提示OSA患者可能由于血管周围引流效率低下,从而导致血管周围空间扩大[28],但作者并未对这一推测进行深入研究。

在病理机制方面,研究揭示了多重致病途径:1)血流动力学改变:OSA引起的脑血流速度波动引起血管壁张力变化导致脑血管慢性应激诱发内皮功能障碍从而导致脑小血管的长期损伤[29]。2)氧化应激反应:OSA通过间歇性缺氧触发包括动脉硬化进程加速、系统性炎症反应激活在内的多重病理生理改变。

具体而言, 间歇性缺氧会使活性氧生成增加 2~3 倍, 引发持续的氧化应激状态。这种持续的氧化应激通过双重机制损害血管内皮功能, 其一: 特异性抑制内皮型一氧化氮合酶关键位点 S1179 的磷酸化过程, 使其催化活性降低, 其二消耗一氧化氮合成的可用底物(如 L-精氨酸和四氢生物蝶呤)。这两种机制共同作用导致内皮源性一氧化氮生成减少, 进而引发生血管内皮功能障碍, 最终导致动脉粥样硬化的发生发展[30]。3) 少突胶质前体细胞损伤: 少突胶质细胞前体细胞在 OSA 每次呼吸暂停事件中经历显著的氧化损伤, 髓鞘形成受损, 导致白质修复障碍, 水平降低, 伴随微血管的损伤, 发生脑小血管病[31]-[33]。

### 3.2. 中枢性睡眠呼吸暂停与睡眠障碍

中枢性睡眠呼吸暂停(Central sleep apnea, CSA)是一种以呼吸中枢驱动功能异常为特征的睡眠障碍, 与 OSA 的不同之处在于气流停止的同时无呼吸运动。目前 CSA 与 CVSD 的关联研究仍处于探索阶段。早期研究发现 CSA 与脑白质微结构改变存在统计学关联, 但仍缺乏机制层面的深入阐释。Robbins 等通过纵向研究首次证实 CSA 可促进脑白质病变的进展, 提示呼吸中枢功能障碍可能通过血流动力学紊乱间接影响白质完整性[34]。值得注意的是, 针对 Fabry 病(一种常伴有 CSA 的遗传性代谢病)的研究发现, 合并潮式呼吸的 CSA 患者存在特征性的脑干白质弥散张量成像改变, 且呼吸暂停严重程度与脑干损伤程度呈显著正相关[35]。尽管现有证据支持 CSA 与白质损伤的关联性, 但其内在机制仍存在重要科学问题亟待解决。

## 4. 睡眠相关性运动障碍与脑小血管病

睡眠相关性运动障碍是指在睡眠前、睡眠间或睡眠-觉醒转换阶段出现的异常运动或行为事件。当前该领域与脑小血管病的研究主要集中在周期性肢体运动障碍(Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS)及不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)。PLMS 以髌、膝和踝关节周期性、刻板屈曲运动为特征[36], 可见于 80%~90%的 RLS 患者[37], 同时, 约 25%无 RLS 的普通人群在多导睡眠检测中也可见 PLMS [36]。

近年研究表明, PLMS 与脑血管疾病及其危险因素存在潜在关联, 然而其与 CSVD 神经影像标志物间的联系尚存在争议。Boulos 等学者开展的一项针对 30 例轻微中风或高危短暂性脑缺血发作患者的研究发现, 在校正年龄、高血压、每搏输出量和中风严重程度等混杂因素后, PLMS 指数与 WMH 严重程度呈现独立相关, 然而, 该研究中并未进一步探讨 PLMS 与其他 CSVD 的影像学特征(如微出血、血管间隙扩大等)之间的潜在关联[38]。Manconi 等研究者随后基于更大规模的队列, 选取 68 例患者进行了与 Boulos 等研究设计相似的分析(按 PLMS 指数  $< 5$ /小时和  $\geq 5$ /小时将受试者分组), 结果显示 PLMS 与 WMH 的严重程度间存在相关性, 该研究同样未对 CSVD 的其他神经影像学标志物进行系统评估[39]。随后的一项韩国研究对 PLMS 指数  $\geq 15$ /小时与  $< 5$ /小时的两组患者进行了比较分析, 结果显示较高的 PLMS 指数与 WMHs、LIs 及 PVS 的严重程度呈正相关。然而, 该研究未对潜在的临床混杂因素进行校正, 同时也未对中等程度 PLMS (指数 5~15/小时)患者进行单独分析或说明[40]。在整合既往研究的基础上, 2020 年一项纳入 146 例受试者的大样本研究进一步探讨了 PLMS 与 CSVD 影像标志物的关联。单变量分析显示, PLMS 指数  $\geq 15$ /小时与 LIs ( $P = 0.05$ )及基底节区 PVS ( $P = 0.034$ )存在边缘显著相关性, 然而在中重度 WMH 或深部 CMB 方面未观察到组间差异。但多变量 Logistic 回归模型进行混杂因素校正后, PLMS 指数与 CSVD 整体影像负担未呈现独立相关性[41]。最新横断面研究显示, 约 70%的 CSVD 患者存在 PLMS 指数  $\geq 15$ /h, 且与 CSVD 总评分独立相关, 但与单个神经影像标记物无特异性关联[42]。

当前关于 PLMS 与 CSVD 之间的病理生理机制尚未明确。有研究提出 PLMS 可能通过引发夜间血压波动和心率变异性异常、氧化应激反应、系统性炎症激活及间歇性缺氧多种途径, 加剧 WMH 的严重程度。另一方面, WMH 相关所涉及的神经网络连接异常可能反过来诱发或加重 PLMS 的发生[41]。然而上述双向机制假说仍缺乏充分证据支持, 亟需通过大样本研究和机制深入探讨加以验证, 从而为临床早期

干预提供可靠依据。

在 RLS 与 CSVD 研究方面, Ferri 等开展的一项研究纳入 53 名 RLS 不足 10 年、44 名 RLS 大于 10 年的患者, 并设立 74 名健康对照, 与对照组相比, RLS 患者与 CSVD 显著相关。

进一步分析发现, 病程超过 10 年的患者其 CSVD 发生风险显著高于病程较短组及健康对照组, 表明 RLS 病程延长是 CSVD 的独立危险因素[43]。另一项来自韩国的研究则从发病年龄角度进行了深入分析, 将 RLS 患者划分为早发组(发病年龄 < 45 岁, n = 21)和晚发组(发病年龄 ≥ 45 岁, n = 18)。研究发现, 深部白质高信号(WMH)的严重程度及发生率仅与晚发性 RLS 显著相关, 而与早发性 RLS 无统计学关联, 提示发病年龄可能是影响 RLS 与 CSVD 关系的重要修饰因素[44]。

目前研究表明, 睡眠相关性运动障碍作为可干预的疾病表型, 若能证实其与 CSVD 的因果关系, 将为实现 CSVD 的早期防治提供新思路。通过针对性治疗睡眠运动障碍, 可能为延缓 CSVD 进展、改善患者预后开辟新的治疗途径。

## 5. 其他睡眠障碍和 CSVD

除睡眠呼吸障碍和睡眠相关运动障碍外, 其他类型睡眠障碍与 CSVD 之间的关联研究仍较为有限。白天过度嗜睡在老年人群中较为常见, 以往多视为衰老的伴随现象而未受到充分重视。近期有学者关注到白天过度嗜睡与 CSVD 的发生及 WMH 严重程度显著相关, 然而其与 CMB 和 PVS 严重程度之间未发现明确关联[45]。

睡眠碎片化表现为夜间多次短暂的觉醒, 严重影响睡眠连续性与质量, 尤其在老年人群中高发[46]。Wang 等通过病例对照研究发现, CSVD 患者的睡眠碎片化程度与 WMH 和 PVS 的严重程度呈正相关, 但该项研究未深入探讨其潜在机制[47]。在机制探索方面, Kang 团队首次通过大鼠模型探讨了睡眠碎片化对白质微结构的影响, 发现长期睡眠碎片化可显著降低 CSVD 模型动物的白质完整性, 提示睡眠连续性破坏可能直接参与 CSVD 的病理进程。既往研究表明, 白质损伤的核心机制涉及磷脂丢失与少突胶质细胞前体成熟障碍, 这一现象在 CSVD 患者及动物模型中均得到验证[32] [33]。此外, 在 C57BL/6 野生型小鼠中同样发现睡眠剥夺可导致少突胶质细胞功能障碍和髓鞘结构异常[48]-[50]。基于上述证据, Kang 等进一步提出假设, 认为睡眠碎片化可能通过诱发神经炎症(如促炎性小胶质细胞激活)以及阻碍少突胶质前体细胞分化与髓鞘修复, 共同加剧 CSVD 中的白质损伤[51]。

总体而言, 睡眠障碍正逐渐被认识到是 CSVD 的一个潜在的可调控危险因素, 尽管现在有研究广泛支持二者之间存在显著关联, 但当前证据多基于横断面设计或小样本队列, 部分前瞻性研究亦受限于随访时长及未完全控制的混杂因素, 导致因果推断仍存在争议, 未来需推断大样本、多中心、期长随访的前瞻队列研究, 从而为睡眠干预在 CSVD 一级预防与病程管理中的临床应用提供高阶证据支持。

## 参考文献

- [1] Zhang, D., Cao, Y., Mu, J., Liu, Y., Gao, F., Han, F., *et al.* (2022) Inflammatory Biomarkers and Cerebral Small Vessel Disease: A Community-Based Cohort Study. *Stroke and Vascular Neurology*, 7, 302-309. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001102>
- [2] Wu, B., Liu, F., Sun, G. and Wang, S. (2023) Correlation between Obstructive Sleep Apnea and Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Study. *Genes & Genomics*, 45, 1179-1186. <https://doi.org/10.1007/s13258-023-01402-9>
- [3] Kepplinger, J., Barlinn, K., Boehme, A.K., Gerber, J., Puetz, V., Pallesen, L., *et al.* (2013) Association of Sleep Apnea with Clinically Silent Microvascular Brain Tissue Changes in Acute Cerebral Ischemia. *Journal of Neurology*, 261, 343-349. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7200-z>
- [4] Chen, X., Wang, J., Shan, Y., Cai, W., Liu, S., Hu, M., *et al.* (2018) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Markers and Clinical Implication. *Journal of Neurology*, 266, 2347-2362. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9077-3>

- [5] Ge, L., Guyatt, G., Tian, J., Pan, B., Chang, Y., Chen, Y., *et al.* (2019) Insomnia and Risk of Mortality from All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Sleep Medicine Reviews*, **48**, Article ID: 101215. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101215>
- [6] Li, L., Gan, Y., Zhou, X., Jiang, H., Zhao, Y., Tian, Q., *et al.* (2021) Insomnia and the Risk of Hypertension: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Sleep Medicine Reviews*, **56**, Article ID: 101403. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101403>
- [7] Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., *et al.* (2019) Insomnia as a Predictor of Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, **43**, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.10.006>
- [8] 汤永红, 李敏. 睡眠障碍研究进展[J]. 中神经免疫学和神经病杂志, 2024, 31(6): 423-428
- [9] Bertisch, S.M., Pollock, B.D., Mittleman, M.A., Buysse, D.J., Bazzano, L.A., Gottlieb, D.J., *et al.* (2018) Insomnia with Objective Short Sleep Duration and Risk of Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*, **41**. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy047>
- [10] Wang, J., Chen, X., Men, X., Chen, M., Tao, J. and Lu, Z. (2020) Chronic Insomnia Is Associated with Higher Circulating Interleukin-8 in Patients with Atherosclerotic Cerebral Small Vessel Disease. *Nature and Science of Sleep*, **12**, 93-99. <https://doi.org/10.2147/nss.s239030>
- [11] Devine, J.K., Bertisch, S.M., Yang, H., Scott-Sutherland, J., Wilkins, A., Molina, V., *et al.* (2019) Glucocorticoid and Inflammatory Reactivity to a Repeated Physiological Stressor in Insomnia Disorder. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, **6**, 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2018.06.001>
- [12] Grimaldi, D., Reid, K.J., Papalambros, N.A., Braun, R.I., Malkani, R.G., Abbott, S.M., *et al.* (2020) Autonomic Dysregulation and Sleep Homeostasis in Insomnia. *Sleep*, **44**, zsa274. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa274>
- [13] Irwin, M.R. (2019) Sleep and Inflammation: Partners in Sickness and in Health. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 702-715. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z>
- [14] Irwin, M.R., Olmstead, R. and Carroll, J.E. (2016) Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry*, **80**, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
- [15] Yu, C., Lu, W., Qiu, J., Wang, F., Li, J. and Wang, L. (2020) Alterations of the Whole Cerebral Blood Flow in Patients with Different Total Cerebral Small Vessel Disease Burden. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article 175. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00175>
- [16] del Rey, A. and Besedovsky, H.O. (2017) Immune-neuro-endocrine Reflexes, Circuits, and Networks: Physiologic and Evolutionary Implications. In: Savino, W. and Guaraldi, F., Eds., *Frontiers of Hormone Research*, S. Karger AG, 1-18. <https://doi.org/10.1159/000452902>
- [17] Rochfort, K.D. and Cummins, P.M. (2015) Cytokine-mediated Dysregulation of Zonula Occludens-1 Properties in Human Brain Microvascular Endothelium. *Microvascular Research*, **100**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.04.010>
- [18] Tikhomirova, O.V., Kozhevnikova, V.V., Zybina, N.N., Startseva, O.N. and Bobko, O.V. (2018) A Role of Insomnia in the Development of Silent Cerebral Infarctions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, **118**, 3-7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181180923>
- [19] Rostampour, M., Gharaylou, Z., Rostampour, N., Kaveh, D., Noori, K., Fadaei, R., *et al.* (2021) Asymmetric Alterations of White Matter Integrity in Patients with Insomnia Disorder. *Brain Imaging and Behavior*, **16**, 389-396. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00512-w>
- [20] Kang, J.M., Joo, S.W., Son, Y., Kim, H., Ko, K., Lee, J.S., *et al.* (2018) Low White-Matter Integrity between the Left Thalamus and Inferior Frontal Gyrus in Patients with Insomnia Disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **43**, 366-374. <https://doi.org/10.1503/jpn.170195>
- [21] Lu, F., Dai, J., Couto, T.A., Liu, C., Chen, H., Lu, S., *et al.* (2017) Diffusion Tensor Imaging Tractography Reveals Disrupted White Matter Structural Connectivity Network in Healthy Adults with Insomnia Symptoms. *Frontiers in Human Neuroscience*, **11**, Article 583. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00583>
- [22] Lloret, M., Cervera-Ferri, A., Nepomuceno, M., Monllor, P., Esteve, D. and 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**, Article 1168. <https://doi.org/10.3390/ijms21031168>
- [23] Seiler, A., Camilo, M., Korostovtseva, L., Haynes, A.G., Brill, A., Horvath, T., *et al.* (2019) Prevalence of Sleep-Disordered Breathing after Stroke and TIA. *Neurology*, **92**, e648-e654. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006904>
- [24] Del Brutto, O.H., Mera, R.M., Zambrano, M. and Castillo, P.R. (2017) Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Neuroimaging Signatures of Cerebral Small Vessel Disease in Community-Dwelling Older Adults. the Atahualpa Project. *Sleep Medicine*, **37**, 10-12. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.06.009>

- [25] Huang, Y., Yang, C., Yuan, R., Liu, M. and Hao, Z. (2019) Association of Obstructive Sleep Apnea and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, **43**, zsz264. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz264>
- [26] Park, K.M., Wi, J. and Kim, J. (2024) The Association between Small Vessel Disease and Obstructive Sleep Apnea: A Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity-Based Study. *Sleep and Breathing*, **29**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1007/s11325-024-03196-w>
- [27] Ho, B., Tseng, P., Lai, C., Wu, M., Tsai, M., Hsieh, C., *et al.* (2018) Obstructive Sleep Apnea and Cerebral White Matter Change: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurology*, **265**, 1643-1653. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8895-7>
- [28] Huang, S., Wang, D., Zhou, H., Chen, Z., Wang, H., Li, Y., *et al.* (2019) Neuroimaging Consequences of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Brain and Behavior*, **9**, e01364. <https://doi.org/10.1002/brb3.1364>
- [29] Gregori-Pla, C., Zirak, P., Cotta, G., Bramon, P., Blanco, I., Serra, I., *et al.* (2023) How Does Obstructive Sleep Apnea Alter Cerebral Hemodynamics? *SLEEP*, **46**, zsad122. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad122>
- [30] Wang, J., Yu, W., Gao, M., Zhang, F., Gu, C., Yu, Y., *et al.* (2015) Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e002454. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002454>
- [31] Lloret, A., Esteve, D., Lloret, M.A., Monllor, P., López, B., León, J.L., *et al.* (2021) Is Oxidative Stress the Link between Cerebral Small Vessel Disease, Sleep Disruption, and Oligodendrocyte Dysfunction in the Onset of Alzheimer's Disease? *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 708061. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.708061>
- [32] Backhouse, E.V., McHutchison, C.A., Cvoro, V., Shenkin, S.D. and Wardlaw, J.M. (2017) Early Life Risk Factors for Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology*, **88**, 976-984. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003687>
- [33] Rajani, R.M., Quick, S., Ruigrok, S.R., Graham, D., Harris, S.E., Verhaaren, B.F.J., *et al.* (2018) Reversal of Endothelial Dysfunction Reduces White Matter Vulnerability in Cerebral Small Vessel Disease in Rats. *Science Translational Medicine*, **10**, eaam9507. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam9507>
- [34] Robbins, J., Redline, S., Ervin, A., Walsleben, J.A., Ding, J. and Nieto, F.J. (2005) Associations of Sleep-Disordered Breathing and Cerebral Changes on Mri. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **1**, 159-165. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26311>
- [35] Duning, T., Deppe, M., Brand, E., Stypmann, J., Becht, C., Heidbreder, A., *et al.* (2013) Brainstem Involvement as a Cause of Central Sleep Apnea: Pattern of Microstructural Cerebral Damage in Patients with Cerebral Microangiopathy. *PLOS ONE*, **8**, e60304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060304>
- [36] Spektor, E., Fietze, I. and Poluektov, M.G. (2021) Periodic Limb Movements Syndrome in Patients with Cerebral Small Vessel Disease: Protocol for a Prospective Observational Study. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 700151. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.700151>
- [37] Stefani, A. and Högl, B. (2019) Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, and Treatment of Minor Motor Activity and Less Well-Known Movement Disorders of Sleep. *Current Treatment Options in Neurology*, **21**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0543-8>
- [38] Boulous, M.I., Murray, B.J., Muir, R.T., Gao, F., Szilagy, G.M., Huroy, M., *et al.* (2016) Periodic Limb Movements and White Matter Hyperintensities in First-Ever Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack. *Sleep*, **40**, zsw080. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw080>
- [39] Manconi, M., Bassetti, C.L. and Ferri, R. (2017) Periodic Limb Movements during Sleep and White Matter MRI Hyperintensity in Minor Stroke or Tia. *Sleep*, **40**, zsx031. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx031>
- [40] Kang, M.K., Koo, D.L., Shin, J.H., Kwon, H. and Nam, H. (2018) Association between Periodic Limb Movements during Sleep and Cerebral Small Vessel Disease. *Sleep Medicine*, **51**, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.06.018>
- [41] Del Brutto, O.H., Mera, R.M., Del Brutto, V.J. and Castillo, P.R. (2020) Lack of Association between Periodic Limb Movements during Sleep and Neuroimaging Signatures of Cerebral Small Vessel Disease in Stroke-Free Community-Dwelling Older Adults. the Atahualpa Project. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104497. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104497>
- [42] Ouyang, F., Wang, M., Liao, M., Lan, L., Liu, X., Li, H., *et al.* (2022) Association between Periodic Limb Movements during Sleep and Neuroimaging Features of Cerebral Small Vessel Disease: A Preliminary Cross-Sectional Study. *Journal of Sleep Research*, **31**, e13573. <https://doi.org/10.1111/jsr.13573>
- [43] Ferri, R., Cosentino, F.I.I., Moussouttas, M., Lanuzza, B., Aricò, D., Bagai, K., *et al.* (2016) Silent Cerebral Small Vessel Disease in Restless Legs Syndrome. *Sleep*, **39**, 1371-1377. <https://doi.org/10.5665/sleep.5966>
- [44] Cho, Y.W., Kim, K.T., Lee, Y.S., Moon, H., Chang, H., Ku, J., *et al.* (2016) White Matter Hyperintensities on Brain Magnetic Resonance Imaging: Comparison of Early-Onset and Late-Onset Restless Legs Syndrome. *Sleep Medicine*, **25**,

- 
- 4-7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.032>
- [45] Zhao, J., Kong, Q., Wang, M., Huang, H., Zhou, X., Guo, Y., *et al.* (2022) Association of Excessive Daytime Sleepiness with Cerebral Small Vessel Disease in Community-Dwelling Older Adults. *Nature and Science of Sleep*, **14**, 765-773. <https://doi.org/10.2147/nss.s357586>
- [46] Li, J., Vitiello, M.V. and Gooneratne, N.S. (2018) Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics*, **13**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001>
- [47] Wang, J., Chen, X., Liao, J., Zhou, L., Han, H., Tao, J., *et al.* (2020) Non Breathing-Related Sleep Fragmentation and Imaging Markers in Patients with Atherosclerotic Cerebral Small Vessel Disease (CSVD): A Cross-Sectional Case-Control Study. *BMC Neurology*, **20**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01647-x>
- [48] Bellesi, M., Pfister-Genskow, M., Maret, S., Keles, S., Tononi, G. and Cirelli, C. (2013) Effects of Sleep and Wake on Oligodendrocytes and Their Precursors. *The Journal of Neuroscience*, **33**, 14288-14300. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5102-12.2013>
- [49] Bellesi, M., Haswell, J.D., de Vivo, L., Marshall, W., Roseboom, P.H., Tononi, G., *et al.* (2018) Myelin Modifications after Chronic Sleep Loss in Adolescent Mice. *Sleep*, **41**, zsy034. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy034>
- [50] de Vivo, L. and Bellesi, M. (2019) The Role of Sleep and Wakefulness in Myelin Plasticity. *Glia*, **67**, 2142-2152. <https://doi.org/10.1002/glia.23667>
- [51] Fu, X., Wan, X., Liu, J., Sun, Q., Shen, Y., Li, J., *et al.* (2023) Effects of Sleep Fragmentation on White Matter Pathology in a Rat Model of Cerebral Small Vessel Disease. *Sleep*, **47**, zsad225. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad225>