

알츠하이머 치매에서 수면구조 및 일주기리듬의 변화

Alternation of Sleep Structure and Circadian Rhythm in Alzheimer's Disease

손 창 호¹Chang-Ho Sohn¹

■ ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common and devastating dementing disorders of old age. Most AD patients showed significant alternation of sleep structure as well as cognitive deficit. Typical findings of sleep architecture in AD patients include lower sleep efficiency, higher stage 1 percentage, and greater frequency of arousals. The slowing of EEG activity is also noted. Abnormalities in REM sleep are of particular interest in AD because the cholinergic system is related to both REM sleep and AD. Several parameters representing REM sleep structure such as REM latency, the amount of REM sleep, and REM density are change in patients with AD. Especially, measurements of EEG slowing during tonic REM sleep can be used as an EEG marker for early detection of possible AD. In addition, a structural defect in the suprachiasmatic nucleus is suggested to cause various chronobiological alternations in AD. Most of alternations related to sleep make sleep disturbances common and disruptive symptoms of AD. In this article, the author reviewed the alternation of sleep structure and circadian rhythm in AD patients. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2002 ; 9(1) : 9-13**

Key words: Alzheimer's disease · Sleep · Dementia · REM sleep.

서 론

치매란 정상적으로 뇌신경이 발달한 연후에 후천적인 원인으로 인해 다양한 영역에서 인지기능의 장애를 초래하는 상태를 통칭하는 말이다. 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있지만 치매의 절반이상을 차지하는 것이 바로 알츠하이머 치매라고 불리는 노인성 치매이다. 특히 현대에 와서 사회경제적 발달과 의료수준의 향상으로 인한 노인층의 증가는 노인성치매의 증가를 불러와서 노인성치매에 대한 의학적 관심은 향후 점점 더 높아져갈 추세이다. 특히 수면의 변화 및 이로 인한 고통은 대부분의 치매환자에서 나타나는 현상이며 이는 간병을 하는 가족에게도 상당한 부담을 안겨주는 증상이라는 점에서 임상가들의 각별한 관심을 요하는 부분

¹인제대학교 의과대학 서울백병원 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Seoul-Paik Hospital, Inje University, Seoul, Korea

Corresponding author: Chang-Ho Sohn, Department of Neuropsychiatry, Seoul-Paik Hospital, Inje University, 85 2-Ga, Joo-Dong, Jung-Gu, Seoul 100-032, Korea

Tel: 02) 2270-0069, Fax: 02) 2270-0344

E-mail: remsleep@lycos.co.kr

이다. 본고에서는 이러한 노인성 치매에서 수면구조 및 일주기리듬에 대한 최근의 연구결과와 수면장애의 치료시 고려해야 할 사항에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 노인에서의 수면구조의 변화

노인성 치매에서 수면구조의 변화를 파악하기 위해서는 대조군이라 할 건강한 노인에서 연령증가에 따른 생리적 변화를 명확히 하는 것이 필요하다. 그렇지 않을 경우 정상적 노화과정을 병적 과정으로 오인할 우려가 있기 때문이다.

65세 이상의 노년기가 되면 총 야간수면양이 감소하며, 야간수면효율이 70 내지 80% 정도로 감소하고, 서파수면도 감소한다. 또한 야간수면구조의 분절이 심해져서 일시적인 각성이나 뇌파상 각성파의 유입이 자주 관찰된다(1). 렘수면의 변화 양상은 렘잠복기의 감소와 렘수면의 증가가 있다는 보고와 더불어 렘수면이 감소한다는 보고 및 변화가 없다는 보고도 있어서 현재까지 확실히 알려진 바는 없다(2,3,4). 이러한 혼란은 렘잠복기의 감소나 렘수면의 증가는 연구대상군에서 우울증군을 배제하지 않은 결과이며 렘수면의 감소

는 신경퇴행성질환군을 배제하지 않은 것에 연유된 것으로 보여진다. 최근의 연구에 따르면 치매가 없는 건강한 경우에는 나이가 들어도 렘수면은 양적으로는 비교적 잘 유지되거나 변화가 있더라도 경미한 것으로 보여진다(5).

일반적으로 나이가 들면 잠이 줄어든다고 알려져 있다. 그러나 노인의 수면요구량 역시 현재까지의 연구결과로는 감소여부에 대해 서로 상반된 결과들이 보고되고 있다(6,7). 총 수면요구량은 주간 졸림 또는 낮잠 및 야간 수면량을 합칠 경우 젊은 층에 비해 유의한 차이를 보이지 않아서 연령의 증가가 수면요구량을 감소하지는 않을 것으로 생각된다. 결국 현재까지 노인의 수면구조의 변화는 수면구조의 분절과 질적저하로 요약될 수 있으며, 이로 인해 야간 수면량 및 연속성이 감소되고 주간 졸림증이 심해진다는 정도만이 알려져 있다.

노인에서 수면에 영향을 미치는 또 다른 중요한 요인은 일주기리듬의 변화이다. 연령의 증가와 더불어 일주기리듬을 관장하는 시신경교차상핵(Suprachiasmatic nucleus)도 노령화로 인해 노후되며(8), 이로 인해 다양한 일주기리듬의 변화를 가져오게 된다. 체온의 일주기리듬이 위상전진하게 되며 수면기간 중간무렵에 체온이 최저에 이르고 이후 체온 상승기에 접어들어 수면유지곤란, 조기각성 등의 유발원인이 될 수 있다(9). 또한 렘수면은 노인기가 되면 장년층까지 수면 후반 1/3에 집중되어 나타나는 현상이 약해져서 수면전, 후반기에 고루 퍼져서 나타나는 경향을 나타낸다(10). 결국 노인이 되면 일주기리듬에 의한 수면주기의 조절능력이 약해지게 되며, 약 90분간의 위상전진이 이루어짐에 따라 조기각성이라는 문제가 발생하는 것이다.

2. 노인성 치매에서 수면구조의 변화

노인성 치매의 수면구조변화를 파악하는 데는 몇 가지 이유로 인해 상당한 제약점을 안고 있다. 첫째는 진단적인 문제다. 주지하다시피 알츠하이머 치매는 치매의 다른 원인을 배제함으로써 진단을 하게 되며 알츠하이머 치매에 대한 확진은 신경조직검사를 통해서만 이루어진다. 따라서 대부분의 연구들은 명백한 알츠하이머 치매가 아니라 NINCDS-ADRDA(the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) 진단 분류상(11) 치매의 가능성이 있는(probable or possible) 환자를 대상으로 하였다는 점이다. 둘째는 수면다원검사를 위한 각종 처치 자체를 환자가 견디기 어렵기 때문에 가장 정확하며 객관적 검사 방법인 수면다원검사를 이용한 연구가 어렵다. 셋째는 뇌파 판독의 어려움이 증가한다는 점이다. 치매

환자는 각성시 뇌파가 전반적으로 느려지며 이 서파는 수면 시에도 유지된다(12). 즉 수면단계를 결정짓는 수면시에 나타나는 서파와 각성시 서파간의 구분이 어려워지게 됨으로 인해 치매환자의 수면단계 판독에 어려움을 초래한다.

이러한 점에도 불구하고 현재까지 밝혀진 바에 따르면 같은 연령대에 비해 노인성 치매환자는 수면효율이 떨어지고, 1단계 수면비중이 커지며, 각성빈도가 증가한다(2). 그리고 수면효율의 저하과 각성빈도의 증가는 중등도 이상으로 진행된 치매환자에서는 치매의 심한 정도에 비례하는 것으로 보고된 바 있다(13). 또한 수면방추파(Sleep Spindle)의 감소도 보고된 바 있다(14). 치매에서 서파수면은 감소된다는 보고가 있으나(14) 이에 상반되게 증가한다는 보고도 있다. 그런데 이러한 상반된 보고가 나오는 것은 전술한 바와 같이 치매는 각성시에 이미 서파의 출현이 이루어짐으로 인해 서파수면단계를 규정하는 것이 연구자마다 자의적인 것에 의한 것으로 여겨진다.

렘수면의 변화는 노인성 치매 및 렘수면 모두에서 콜린계가 중요한 역할을 한다는 점에서 주목을 받아왔다. 아세틸콜린은 렘수면의 유도물질로 알려져 있으며, 노인성 치매에서 choline acetyltransferase가 감소되어 있음은 잘 알려진 사실이다. 따라서 이러한 점 때문에 치매에서 렘수면의 변화는 치매의 정도나 진행경과를 반영하는 지표가 될 수 있을 것으로 주목받아 왔다(15).

치매에서 렘수면의 양적 변화에 대해서는 Stone 등이 동물모델을 통해 치매에서 렘수면의 양적 감소를 보고한 바 있다(16). 또한 렘수면의 양은 심리검사 수행정도와 정비례 관계를 보인다는 보고 등으로 미루어 렘수면의 양적 변화가 치매의 진행정도를 반영하는 지표로서 이용될 가능성을 시사해 주었다(16). 그러나 사람에서 치매시 렘수면의 감소는 일관되게 나타나는 소견이 아니며(17) 렘수면의 감소는 중기 이상의 진행된 치매에서만 진행정도를 반영한다는 보고도 있다(18). 따라서 현재까지의 연구결과로 보아서는 치매에서 렘수면이 감소할 가능성은 상당히 높다고 하겠지만 이는 상당히 진행된 치매에서 나타나는 소견으로 보여지며 렘수면의 양적 변화는 초기 치매를 파악할 수 있는 지표로서 민감도가 떨어진다고 하겠다.

치매에서 렘잠복기의 변화는 증가 또는 감소여부에 대해서 보고마다 상충되고 있다(13,19). 이것은 렘잠복기에 대한 정확한 정의가 아직 이루어지지 못하였다는 점이 중요한 원인이다. 치매는 입면이후에 각성이 잦아지게 되는 데 이러한 입면후 각성을 렘잠복기 산출에 어떻게 반영하는 것이 합리적인지에 대한 명확한 기준이 제시되지 못하고 있다. 만일 렘잠복기의 정확한 산출근거가 제시되고 이에 따른 연

구에서 렘잠복기의 증가가 치매에서 일관되게 나타난다면 이는 노인에서 치매와 진단적 혼돈을 가져오는 주요질환인 가성치매 즉 우울증과 감별진단을 하는 데 유용한 도구가 될 수 있을 것이다(20).

3. 치매의 진단적 지표로서 수면구조의 변화

노인성 치매는 현재까지도 정확한 기전이나 원인을 알지 못하는 질환이다. 최근까지도 치매로 인한 이차적인 증상에 대한 대증요법이 치료의 주를 이루어 왔으며 1990년대 중반이후부터 아세틸콜린 분해효소 억제제를 사용하여 인지능의 개선을 다소 가져오게 된 실정이다. 그러나 현재까지의 제반 약물들은 중기이상 진행된 노인성치매에서는 별다른 효능을 보지 못하기 때문에 임상적으로 노인성치매는 무엇보다 조기발견 및 조기약물투여가 가장 중요하다고 하겠다. 노인성 치매의 조기발견을 위해서 신경인지기능검사, 기능성 뇌영상술 등을 이용하고 있으며 이러한 조기발견 및 경과관찰의 지표로서 수면구조의 변화에 대해서도 많은 연구가 이루어지고 있다.

처음 치매의 진단을 위한 지표로는 각성 뇌파의 변화가 주목을 받았다. 뇌파의 스펙트럼 분석상 노인성 치매환자는 각성시 세타파와 델타파 같은 서파가 증가하며 특히 좌우 측두엽에서 서파의 증가가 두드러진다고 보고되었다. 또한 치매 초기에는 세타파가 증가하고 치매가 진행되면서 알파파의 감소가 이루어지고 이후 델타파의 증가가 초래된다고 보고되었다(12). 그러나 이러한 각성시의 뇌파소견은 민감도가 너무 떨어지는 문제가 있다.

이에 반해 tonic REM 시기동안의 세타파와 델타파의 증가가 치매 초기를 알 수 있는 객관적인 지표로서 민감도 및 특이도가 매우 높다고 보고되었다(21). 이러한 렘수면시기 동안의 뇌파의 변화는 후두엽을 시작으로 전두엽, 측두엽 등에서도 나타났다. 최근의 연구에서는 이러한 렘수면 뇌파의 변화상이 SPECT 보다 더 치매와 정상을 감별해 주는 분별력이 더욱 높은 것으로 보고된 바 있다(22,23).

전수면박탈 또는 렘수면박탈후의 수면구조의 변화를 통해서 노인에서 치매와 우울증의 감별진단을 해보고자 하는 시도도 있었다(20,24,25). 전수면박탈의 경우에는 치매와 우울증 모두에서 수면효율의 증가를 가져왔는데 우울증 환자에서 다소 낮은 수면효율을 보인다는 점에서 차이가 난다고 보고되었다. 렘잠복기는 전수면박탈후 대조군에서는 감소를 보였으나 치매와 우울증군은 모두 증가하는 소견을 보였다. 반동성 렘수면의 출현은 우울증군에서는 나타났으나 치매군에서는 뚜렷하지 않은 것으로 보고되었다(24). 그러나 렘수면의 선택적 박탈을 한 연구에서는 치매군에서 보다 뚜렷한

렘수면반동을 보였다고 보고된 바 있다(25).

4. 노인성 치매에서 일주기리듬의 변화

사람을 포함한 포유동물에서 일주기리듬의 조절자로 알려진 시신경교차상핵(Supra-Chiasmatic Nucleus)은 연령의 증가에 의해 신경세포밀도의 감소와 같은 병리학적 변화를 겪게 되며 이러한 현상은 알츠하이머 치매에서 더욱 두드러진다(8). 특히 다른 주변의 supraoptic nuclei나 paraventricular nuclei와 같은 신경계구조물에 비해 시신경교차상핵이 알츠하이머 치매에서 현저한 신경병성을 겪는다고 보고되었다(26). 이러한 현상은 알츠하이머 치매에서 현저한 일주기리듬의 변화를 유발하게 되는 해부학적 변화라고 하겠다. 그러나 알츠하이머 치매에서 위상의 변화에 대한 연구들은 일치된 결과를 보이지 않는다. 체온, 호르몬분비, 수면시간등을 통해 여러 연구자들이 치매에서 위상 변화에 대해 보고하였으나 전진, 지연 또는 불변이라는 등 각각의 보고자마다 상이한 결과를 나타내고 있다(27,28). 이러한 상반된 결과가 나타나는 원인은 다음과 같은 것으로 사료된다. 첫째는 활동정도(29), 심박동(30), 혈압(31)을 측정해 본 결과 일주기내의 변화정도가 상대적으로 약화되어 있다는 보고로 미루어 보아 알츠하이머 치매는 결국 조절자의 파괴로 인해 일주기리듬 자체가 붕괴되기 때문에 위상의 변화에 대한 연구가 상이하게 나타날 가능성이 있다. 둘째는 알츠하이머 치매 환자에 대한 명확한 진단은 신경조직의 병리현상을 관찰할 때만 가능한 데 이것은 현실적으로 거의 불가능하다는 점에 연유하는 것이다. 뇌신경해부를 통해 명확한 치매환자만을 대상으로 한 연구에서는 알츠하이머 치매의 경우에는 위상지연이 발생하였으며 이에 반해 전측두엽 치매환자(Fronto-Temporal Dementia)는 위상전진을 보였다는 보고도 있다(32). 따라서 임상적으로 구분이 어려운 다른 원인에 의한 치매가 연구대상군에 혼재됨으로 인해 상이한 연구 결과가 나타날 가능성이 있다. 셋째는 알츠하이머 치매에서 치매의 진행단계에 따라 일주기리듬의 전진과 지연이 서로 다르게 나타날 가능성도 염두에 두어야 할 것이다.

5. 노인성 치매와 수면무호흡증

수면무호흡증이 인지기능의 장애를 유발한다는 점에서 치매와 수면무호흡증의 연관성 여부는 주목을 받았다. 특히 알츠하이머 치매에서 주요 관여 물질인 아세틸콜린이 산화대사경로에 관여를 많이 받음으로 저산소증을 유발하는 수면무호흡증이 치매를 유발하는 요인으로 작용할 가능성은 크다고 하겠다(33). 그러나 연구결과는 이러한 예상과는 달리 부정적으로 나타났다. 동물실험결과 아세틸콜린에 영향을 미

치는 것은 지속적인 저산소증일 경우에만 나타나며 수면무호흡증과 같이 간헐적인 저산소증은 거의 영향을 미치지 못하였다(33). 또한 알츠하이머 치매에서 대조군에 비해 더욱 심한 수면무호흡증은 보이지 않는 것으로 나타났다(34). 따라서 현재로는 수면무호흡증이 동반될 경우 알츠하이머 치매에 악영향을 주는 요인으로 작용을 할 수 있으나 유발요인으로 작용하는 것으로 보이지는 않는다.

6. 노인성 치매환자에서 수면장애의 치료

임상적으로 치매환자의 경우 소위 밤,낮이 바뀌어서 주간에는 많이 자고 야간에는 각성되는 경우가 종종 있다. 이러한 현상은 간병인에게 가장 심한 고통을 안겨주는 증상이며 실제 치매환자를 수용화되도록 하는 가장 큰 요인으로 꼽히고 있다(35). 특히 이러한 현상은 중등도 이상으로 진행된 알츠하이머 치매환자에서 많이 발견된다. 이러한 치매환자에서 보이는 불면증 및 야간의 초조, 불안 그리고 행동상의 문제 등을 조절하는 데는 전통적으로는 haloperidol이 가장 많이 사용되어 온 약물이다(15). 요즘에는 지연성 운동부전증(Tardive Dyskinesia)과 같은 부작용으로 인해 비전형성 항정신병약물의 사용이 많아지고 있다(15). 만일 순수한 불면증만을 호소한다면 수면제를 사용할 수도 있다. 이럴 경우에는 Zolpidem과 같은 수용체 특이성이 높은 약물을 사용하는 것이 치매환자에서 부작용을 줄일 수 있다는 잇점이 있다(15).

노인성치매의 야간 수면호전을 위한 멜라토닌의 사용도 고려된 바 있다. 멜라토닌은 수면시에 생리적으로 증가하는 호르몬이라는 점에서 수면유도효과를 가지고 있을 가능성은 크다고 생각되어 왔다. 그리고 실제 멜라토닌이 수면유도효과를 가지고 있다는 연구결과도 보고된 바 있다(36). 그러나 멜라토닌의 수면유도효과는 멜라토닌이 정상적으로 분비되지 않는 주간시간대에 주로 나타나며 멜라토닌이 정상적으로 다량 분비되는 시간대 즉 일반인들이 잠을 자려는 시간에는 별다른 효과를 가지지 못한다는 연구결과로 인해 현재로는 멜라토닌은 수면제라기 보다는 일주기리듬에 영향을 줌으로써 수면유도효과를 가지는 것으로 생각되고 있다(37). 노인의 경우에는 멜라토닌의 분비가 정상적으로 줄어들며 특히 알츠하이머 치매의 경우 시신경교차상행의 신경병성으로 인해 일주기리듬의 왜해가 발생함으로 이러한 경우에 멜라토닌은 정상인에 비해 더욱 효과적인 가능성이 제기되었다. 그러나 이러한 가능성도 실제 연구에 의하면 10 mg 이상의 고용량에서 일부 수면유도효과를 나타낼 뿐 그 이하용량에서는 별 효과가 없으며 특히 수면유지효과는 거의 나타나지 않아서 효과가 불확실하다(38). 또한 멜라토닌은 혈

관수축작용을 함으로써 심혈관 및 뇌혈관계 질환의 위험성이 있는 노인군에서는 치명적인 문제를 야기할 수 있으므로(39) 현재로서는 치매에서 권할 만한 약물치료는 아니라고 하겠다.

비약물치료로는 광치료, 낮잠의 제한 그리고 사회적, 육체적 주간활동의 증가 등이 있다. 이중 광치료가 주간졸림증의 개선 및 야간수면의 질향상에 효과적이라는 연구들이 있다. 그러나 이러한 연구들은 광치료의 시행시간대가 서로 다름에도 불구하고 효과면에서는 비슷하게 보고된 것으로 보아서 광치료의 효과가 일주기리듬에 대한 빛의 영향으로 인해 호전을 유도하는 것인지 아니면 낮동안 빛 자체로 인한 각성도의 향상에 의한 것인지는 아직 확실히 알 수가 없다(40,41).

결 론

노인성치매는 수면구조의 분절과 일주기리듬의 왜해를 유발하여서 환자 및 보호자에게 심각한 고통을 안겨준다. 따라서 치매환자에 대한 수면장애의 적절한 처치는 그 임상적 유용성이 매우 크다고 하겠다. 또한 램수면을 중심으로 한 수면구조의 변화에 대한 제반 분석은 노인성 치매의 기전을 이해하고 조기진단을 가능하게 할 가능성을 시사해 준다.

중심 단어 : 노인성 치매 · 수면 · 램수면.

REFERENCES

1. Meyer TJ. Evaluation and management of insomnia. *Hosp Pract* 1998;33:75-86
2. Feinberg I, Koresko RL, Heller N. EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging in man. *J Psychiatr Res.* 1967;5: 107-144
3. Hayasi Y, Endo S. All-night sleep polygraphic recordings of healthy aged persons: REM and slow wave sleep. *Sleep* 1982;5:277-283
4. Prinz P. Sleep patterns in the healthy aged: relationship with intellectual function. *J Gerontol.*1977;32:179-186
5. Redline S, Bonekat WH, Gottlieb DJ. Sleep stage distributions in the sleep heart health study (SHHS) cohort. *Sleep* 1998;21 (supp):210
6. Gillin JC, Duncan WC, Murphy DL, Post RM, Wehr TA, Goodwin FK, Wyatt RJ, Bunney WE Jr. Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiatry Res.* 1981;4:73-78
7. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond C. Short and Long Sleep and Sleeping Pills. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:103-116
8. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age, and senile dementia. *Brain Res.* 1985;160:127-143
9. Campbell SS, Gillin JC, Kripke DF, Erikson P, Clopton P, et al. Gender differences in the circadian temperature rhythms of healthy elderly subjects: Relationships to sleep quality. *Sleep* 1989;12:529-536
10. Folks DG, Fuller WC. Anxiety disorders and insomnia in geriatric patients. *Psychiatr Clinics North America* 1997;20:137-164
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan

- EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939-944
12. Prinz PN, Vitiello MV. Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;73:427-432
 13. Prinz PN, Vitalino PP, Vitiello MV, Bokan J, Raskind M, Peskind E, Gerber C. Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurobiol Aging*. 1982;3:361-370
 14. Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, Raskind MA, Eisdorfer C, Zemcuznikov N, Gerber CJ. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*. 1982; 30(2):86-93
 15. Bliwise DL. Dementia. In : Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. ed by Kriger MH, Roth T. Dement WC. Philadelphia. WB Saunders:2000. p.1058-1071
 16. Stone WS, Altman HJ, Berman RF, Caldwell DF, Kilbey MM. Association of sleep parameters and memory in intact old rats and young rats with lesions in nucleus basalis magnocellularis. *Behav Neurosci*. 1989;103:755-764
 17. Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE, Frommlet MS, Ries RK. Sleep disturbances in patients with mid-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol*. 1990;45:M131-M138
 18. Vitiello MV, Bokan JA, Kukull WA, Muniz RL, Smallwood RG, Prinz PN. Rapid eye movement sleep measures of Alzheimer type dementia patients and optimally healthy aged individuals. *Biol Psychiatry*. 1984;19:721-734
 19. Reynolds CF III, Kupfer DJ, Taska LS, Hoch CC, Spiker DG, Sewitch DE, Zimmer B, Marin RS, Nelson JP, Martin D. EEG sleep in elderly depressed, demented and healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 1985;20:431-442
 20. Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Houck PR, Hoch CC, Stack JA, Berman SR. Electroencephalographic sleep in depressive pseudodementia. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:568-575
 21. Prinz PN, Larsen LH, Moe KE, Vitiello MV. EEG markers of early Alzheimer's disease in computer selected tonic REM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;83:36-43
 22. Petit D, Montplaisir J, Lorrain D, Gauthier S. Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: A biological marker of Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*. 1992;32:172-176
 23. Hassainia F, Petit D, Nielsen T, Gauthier S, Montplaisir J. 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
 24. Reynolds CF, Kupfer DJ, Hoch CC, Houck PR, Stack JA, Berman SR, Campbell PI, Zimmer B. Sleep deprivation as a probe in the elderly. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:982-990
 25. Reynolds CR, Buysse CF, Kupfer DJ, Hockett CC, Houck PR, Matz-
zie, George CJ. Rapid eye movements sleep deprivation as a probe in elderly subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:1128-1136
 26. Goudsmit E, Hofman MA, Fliers E, Swaab DF. The supraoptic and paraventricular nuclei of the human hypothalamus in relation to sex, age and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1990;11:529-536
 27. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Jones DW, Kripke DF, Martin J, Mason W, Pat-Horenczyk R, Fell R. Variations in circadian rhythms of activity, sleep and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep*. 1997;20:18-23
 28. Gillin JC, Kripke DF, Campbell SS. Ambulatory measures of activity, light, and temperature in elderly normal controls of patients with Alzheimer's disease. *Bull Clin Neurosci*. 1989;54:144-148
 29. Pollak CP, Stokes PE. Circadian rest-activity rhythms in demented and nondemented older community residents and their caregivers. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:446-452
 30. Reynolds V, Marriott FHC, Waterhouse J, Shier P, Grant C. Heart rate variation, age and behavior in subjects with senile dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int*. 1995;12:37-45
 31. Otsuka A, Mikami H, Katahira K, Nakamoto Y, Minamitani K, Im-aoka M, Nishide M, Ogihara T. Absence of nocturnal fall in blood pressure in elderly persons with Alzheimer type dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:973-978
 32. Harper DG, Stopa EG, Mckee AC, Satlin A, Harlan P, Goldstein R, Volicer L. Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:353-360
 33. Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, Duffy TE. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am J Med*. 1981;70:1247-1257
 34. Bliwise DL, Yesavage JA, Tinklenberg J, Dement WC. Sleep apnea in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1989;10:343-346
 35. Sanford JRA. Tolerance of debility in elderly dependents by supporters at home: Its significance for hospital practice. *Br Med J*. 1975; 3:471-473
 36. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*. 1995;346:541-544
 37. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep*. 1998;21:52-68.
 38. Singer, Colling E, Moffit M. Melatonin and sleep in patients with Alzheimer's disease. *Sleep*. 1998;21 (supp):248
 39. Krause DN, Barrios VE, Duckles SP. Melatonin receptors mediate potentiation of contractile response to adrenergic nerve stimulation in rat caudal artery. *Eur J Pharmacol*. 1995;276:207-213
 40. Lovell BB, Ancoli-Israel S, Gevirtz R. Effect of bright light treatment on agitated behavior in institutionalized elderly subject. *Psychiatry Res*. 1995;57:7-12
 41. Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S. Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1028-1032