

알츠하이머병 환자에서의 수면구조 비교: 예비연구

김혜윤* · 김만호† · 주은연* · 홍승봉*
김지영* · 박종호* · 한현정*

관동의대 명지병원 신경과*, 서울대학교병원
신경과†, 삼성서울병원 신경과*

Received: April 13, 2011
Revision received: June 7, 2011
Accepted: June 7, 2011

Address for correspondence

Hyun Jeong Han, M.D.
Department of Neurology, Myongji Hospital,
Kwandong University College of Medicine,
522 Naegok-dong, Gangneung 210-701, Korea
Tel: +82-31-810-5403
Fax: +82-31-969-0500
E-mail: neurohan@kd.ac.kr

*This study was supported by a grant from the
Korea Healthcare Technology R&D Project,
Ministry for Health, Welfare & Family Affairs,
Republic of Korea (A050079).

*This study was supported by the Ministry of Health
and Welfare (No. A091072), Republic of Korea.

Comparative Analysis of Sleep Architecture in Alzheimer's Disease: A Preliminary Study

Hyeyun Kim, M.D.* , Manho Kim, M.D.† , Eun Yeon Joo, M.D.‡ , Seung Bong Hong, M.D.‡ , Jee Young Kim, M.D.* , Jong-Ho Park, M.D.* , Hyun Jeong Han, M.D.*

Department of Neurology*, Myongji Hospital Kwandong University College of Medicine, Gangneung; Department of Neurology†, Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Neurology‡, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Prevalence of sleep problems has been estimated to 25-35% in patients with probable Alzheimer's disease (AD). The aim of this study was to estimate differences of sleep architecture and variable parameters between patients with probable AD and healthy control (HC). **Methods:** Fourteen patients with probable AD and 12 HC were retrospectively analyzed sleep parameters and architectures. Overnight polysomnography (PSG) and sleep questionnaires including Epworth sleepiness scale (ESS), Beck Depression Inventory (BDI) were performed for analyze sleep quality, structure and related problems. Dementia severity was assessed with Korean version of Mini-mental State Examination and Korean version of expanded Clinical Dementia Rating. The sleep variables included proportions of rapid eye movement (REM) sleep, non-REM sleep such as N1, N2, and N3, total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), wake after sleep onset (WASO), Periodic limbs movement during sleep (PLMS) index, respiratory disturbance index (RDI), latency to sleep onset were conducted. **Results:** RDI and WASO in AD was significantly higher than HC ($p < 0.05$). TST, the proportion of N2, and N3 sleep were decreased and N1 was marked increased in AD group. The quality of REM sleep was not significantly different between HC and AD group. **Conclusions:** AD presented worse sleep qualities than HC in overnight PSG. These results support the hypothesis that obstructive sleep apnea is associated with AD pathology.

Key Words: Sleep, Respiratory disturbance index, Polysomnography, Alzheimer's disease

서 론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 환자에서 수면관련 장애는 자주 호소하는 증상이다. AD에서 보이는 시각교차위핵(suprachiasmatic nucleus, SCN), 마이네르트 기저핵(Basal nucleus of Meynert)의 퇴화는 아세틸콜린의 분비 감소와 더불어 일주기 리듬 장애를 유발하여 수면 효율 감소와 수면 중 잦은 각성을 초래한다[1]. AD에서 보이는 수면 장애는 주기성 사지 운동증, 렘수면 행동장애 및 수면 무호흡증 등이 있고, 그중 흔히 동반되는 일몰 증후군(sundowning syndrome)은 야간의 흥분과 불안 등의 정신행동 증상을 동반한 배회 현상으로 치매 환자의 12-25%에서 동반된다고 알려져 있다[2]. 이러한 수면장애는 밤새 잠을 이루지 못하고 소리를 지르거나 들락거리면서 가족과 보호자를 힘들게 하는 행동으로 표출되기도 하여 AD 환자가 시설에 입소하게 되는 주된 원인이 되기도 한다[2, 3]. 이제까지 보고된 AD 수면에 대한 연구에서는 주로 비렘수

면의 2단계와 3단계 수면이 감소하고 1단계 수면이 증가된다고 알려져 있으나[4, 5], 렘수면의 결과는 아직도 이견이 많다[6, 7]. 본 연구는 AD 환자와 인지기능 장애가 없는 정상 노인에서 야간 수면 다원 검사를 시행하여 두 군 간에 비렘수면과 렘수면 구조에 차이가 있는지 알아보고, 그 임상적 의의에 대해 고찰하였다.

대상과 방법

1. 대상

2009년 11월부터 2010년 10월까지 1년간 신경과에서 진단받은 AD 환자 중 무작위로 선정한 14명의 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 National Institute for Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)

[8] 진단기준에 따라 임상적으로 AD로 진단되었으며, 문진과 신경학적 검사, 일반 혈액 검사, 신경심리검사 및 뇌 자기공명 영상을 촬영하였다. 전반적인 인지 기능의 측정은 한국판 간이 정신상태 검사(Korean version of Mini-mental State Examination, K-MMSE) [9] 및 한국판 치매 임상 평가 척도(Korean version of expanded Clinical Dementia Rating, CDR) [10]를 이용하였다. 수면 장애 증상과 수면 구조에 대한 분석은 애플 수면척도(Epworth Sleepiness Scale) [11]를 포함한 수면설문지와 야간 수면다원검사를 이용하였다. 본 연구를 위한 대조군으로 2개의 대학병원 수면센터에서 자발적으로 연구에 참여한 55세 이상 정상인 12명의 자료를 이용하였다. 대조군 자료에 포함된 정상 대조군은 본인 또는 보호자에 의한 수면장애 및 수면과 관련한 문제를 호소하지 않았고, 인지기능도 정상이었다. 정상 대조군과 AD 환자군 모두 검사결과에 대한 자료이용에 동의하였다.

2. 수면설문지 및 수면다원 검사

기본적인 인적 사항과 병력 등을 확인한 뒤 수면 장애와 우울증 등을 조사하기 위하여 애플 수면척도와 Beck Depression Inventory (BDI) [12] 등으로 구성된 설문지를 보호자의 도움을 받아 환자가 작성하거나, 작성이 불가능한 경우 보호자가 작성하도록 하였다. 애플 수면척도는 임상적으로 주간 수면 과다증을 평가하기 위하여 사용하는 방법으로 여덟 가지의 일상 생활 중 각 상황에서 얼마나 졸린지를 평가하도록 되어 있다. 앉아서 책을 읽는 경우, TV를 시청하는 경우, 공공장소에서 졸린 정도, 대화 중 또는 차를 타고 있는 경우, 점심 식사 후 조용히 앉아 있는 경우에서 졸린 정도를 평가하고 총점이 0점에서 24점까지이며 합하여 13점 이상이면 병적 졸음으로 평가했다[11].

수면다원검사 지표는 다음과 같다. 수면 중 뇌파(Electroencephalography), 안구운동(Electrooculography), 하악 근전도(Chin electromyography), 다리 근전도(Leg electromyography), 심전도(Electrocardiography), 코골이(Snoring), 호흡과 호흡 노력(Respiratory airflow and effort)을 평가하기 위한 Plethysmography와 혈중 산소 포화 농도를 함께 측정하도록 하였다. 수면다원 검사 결과의 수면단계 분석은 2007년 미국 수면학회에서 출간한 지침을 기준으로 하였고, 저호흡(hyponea)에 대한 규정은 Pressure Transducer Airflow (PTAF)에서 측정된 10초 이상의 호흡 감소가 50% 이상이면서 3% 이상의 산소 포화도 저하나 각성이 동반되는 경우로 정의하였다[13]. 각 수면 단계는 렘수면과 N1, N2, N3의 비렘수면이 전체 수면에서 차지하는 비율로 분석하였다. 호흡곤란지수(Respiratory Disturbance Index, RDI)와 무호흡지수(Apnea Hypopnea Index, AHI)를 이용하여 수면 호흡 장애를 측정하였고, 수면 중 이상운동은 주기성 사지운동 장애(Periodic limbs movement during sleep, PLMS) 척도와 수면 중 야간 각성

의 정도는 Wake time after sleep onset (WASO)를 지표로 삼았다. 이외에 수면의 효율은 침상에 누운 시간 중 실제 수면을 취한 시간이 차지하는 비율과 수면 잠복기 및 렘수면 비율을 측정하였다.

3. 통계 분석

AD군과 대조군의 수면다원 검사로 확인한 지표들을 분석하였다. 통계분석을 위한 프로그램은 SPSS 14.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc, USA)을 사용하였고, 두 군 간의 비교는 연속변수에 대한 검정은 independent t-test를 비연속 변수에 대한 검정은 chi-square test를 사용하였다. 연속변수의 표본 수가 작아 모수적 검정법을 시도하기 어렵다고 판단되어 추가적 비모수 검정을 이용하였고, 통계 방법을 달리 하여도 통계적 유의성은 동일하였다. 통계표 및 결과 작성에서는 Mann-Whitney 검정의 결과로 기술하였다. 통계적 유의성 검정은 $p < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 임상적 특성

AD 환자군이 14명이고, 정상 대조군은 12명이었다. 두 군 간에서 나이, 성별, BMI에 유의한 차이를 보이지 않았다. 교육 수준은 대조군이 평균 11.9년, AD 환자군이 4.8년으로 대조군에 더 높은 학력을 보였다. AD 환자군의 MMSE는 평균 17.2 ± 6.8 점이었고, CDR 점수는 1.1 ± 0.6 이었다. 본 연구 대상자들의 임상적 특징은 Table 1에 기술한 바와 같다.

2. 수면 설문지 및 수면 다원 검사 결과의 비교

두 군 간의 주간 졸림 정도를 평가하기 위한 애플 수면척도에서는 양쪽 군 간에 큰 차이를 보이지 않았다. BDI 검사결과는 AD군

Table 1. Demographic data of AD and Control group

	AD (n = 14)	Control (n = 12)	p
Age (yr)	72.1 ± 8.8	68.8 ± 8.4	0.24
Sex (M/F)	7/7	7/5	0.94
BMI	22.9 ± 4.1	22.8 ± 2.4	0.94
Education (yr)	4.8 ± 3.4	11.9 ± 3.3	$< 0.05^*$
K-MMSE	17.2 ± 6.8	28.2 ± 1.8	$< 0.05^*$
CDR	1.1 ± 0.6	NC	

Values are expressed as mean \pm standard deviation.

*Differences between AD and control were not observed.

AD, Alzheimer disease; BMI, Body Mass Index; K-MMSE, Korean version of Mini-Mental state examination; CDR, Clinical Dementia Rating; NC, not check.

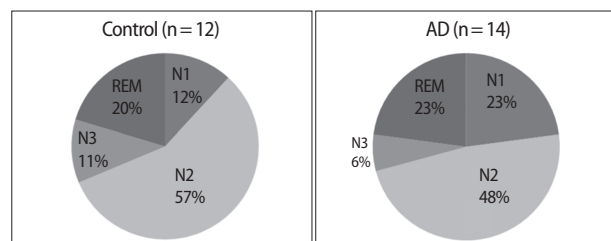


Fig. 1. Sleep stage proportions in patients with AD and healthy elderly control. The sleep architecture of patients with Alzheimer's disease showed abnormal findings that demonstrated increased proportions of N2 and N3 sleep and decreased proportion of N1 sleep.

이 대조군보다 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, AD군에서 한 명만이 18점으로 우울증이 의심되었다. 비렘수면 중 각성에서 수면으로 이행하는 얇은 수면인 N1 수면이 전체 중 차지하는 비율은 AD군에서 22.9%로 대조군 11.8%과 비교하여 증가되어 있었고, 서파 수면인 N3 수면의 비율은 AD군에서 6.3%로 대조군 10.9%와 비교하여 감소되어 있었다. 즉, AD군에서 깊은 잠은 감소되어 있고, 얇은 잠은 증가되어 있었다. REM수면의 비율은 두 군에서 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 총 수면시간은 AD군에서 266.5 ± 81.2 분, 대조군에서 353.6 ± 76.6 분으로 AD군에서 상당히 감소되어 있었다. 수면중 잦은 각성으로 인해 WASO가 AD군에서 114.6 ± 59.7 분, 대조군에서 57.8 ± 39.7 분으로 AD군에서 수면 중 각성 시간이 더 길었다($p < 0.05$). 수면 잠복기인 입면 시까지의 시간도 AD군에서 26.5 ± 26.7 분, 대조군에서 19.9 ± 37.0 분으로 AD군에서 입면 시까지 시간이 길었고, REM 수면까지의 잠복기도 AD군에서 지연되어 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 수면의 효율은 AD군에서 $64.9 \pm 18.6\%$ 로 대조군 $81.1 \pm 12.7\%$ 에 비하여 떨어져 있었다. RDI는 AD군에서 $24.5 \pm 17.2/\text{hr}$ 이었으며, 대조군에서 $6.5 \pm 4.5/\text{hr}$ 로 AD군에서 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.05$). AHI는 AD군에서 $16.9 \pm 16.0/\text{hr}$, 대조군에서 3.8 ± 3.2 로 통계적으로 유의하게 AD군에서 증가되어 있었다(< 0.05). 주기성 사지운동 장애 척도인 PLMS index는 AD군에서 $30.1 \pm 38.5/\text{hr}$, 대조군에서 $16.2 \pm 22.9/\text{hr}$ 로 AD군에서 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 2).

고 찰

일반적으로 연령이 증가함에 따라 수면 분절(Sleep fragmentation)과 야간 각성(nighttime awakenings)이 증가하고 깊은 수면은 감소하는데, AD 환자에서는 이러한 수면 장애가 더 심화되어 나타날 뿐만 아니라 비렘수면의 구조적 변화가 심화되어 수면단계의 구분이 점진적으로 소실된다고 알려져 있다[5, 14]. 한편으로, AD 환자는 인지

Table 2. Sleep parameters in the patients with probable AD and Control group according to the polysomnography

	AD (n = 14)	Control (n = 12)	p
TST(minutes)	266.5 ± 81.2	353.6 ± 76.6	< 0.05*
N1 (%)	22.9 ± 25.7	11.8 ± 5.0	0.48
N2 (%)	47.9 ± 24.1	56.6 ± 13.1	0.71
N3 (%)	6.3 ± 8.0	10.9 ± 16.9	0.44
REM (%)	22.9 ± 19.9	20.3 ± 6.5	0.92
WASO (min)	114.6 ± 59.7	57.8 ± 39.7	0.19
Latency to sleep onset (min)	26.5 ± 26.7	19.9 ± 37.0	0.06
Latency to REM onset (min)	182 ± 91.1	105.6 ± 34.5	0.73
Sleep efficiency (%)	64.9 ± 18.6	81.1 ± 12.7	0.12
RDI	24.5 ± 17.2	6.5 ± 4.5	< 0.05*
AHI	16.9 ± 16.0	3.8 ± 3.2	< 0.05*
PLMS index	30.1 ± 38.5	16.2 ± 22.9	0.33
Epworth	7.6 ± 4.2	5.4 ± 4.9	0.12
BDI	13.0 ± 5.0	3.8 ± 5.1	0.23

Values are expressed as mean ± standard deviation.

*Differences between AD and control were not observed.

AD, Alzheimer disease; TST, Total Sleep Time; N (1, 2, 3), Non REM (Rapid Eye Movement) Sleep stage (1, 2, 3); WASO, Wake after Sleep Onset; REM, Rapid Eye Movement Sleep; RDI, Respiration disturbance index; AHI, Apnea-hypopnea index; PLMS, Periodic limbs movement during sleep; Epworth, Epworth sleepiness scale; BDI, Beck depression inventory.

기능이 저하될수록 수면장애의 빈도가 증가하고 행동 및 인지 기능 저하를 보다 악화시킬 수 있다[15]. 이번 연구도 AD 환자가 정도의 차이는 있으나 모두 정상 수면 구조에서 벗어나 있었다. 특히 총 수면 시간 및 수면 효율이 현저히 저하되어 있었으며, N1수면 증가와 N2와 N3 수면의 감소를 보였다. 일련의 정량적 뇌파분석 연구에서 AD에서 관찰되는 N2 수면이 감소는 주로 수면 방추와 K-복합체의 소실에 기인한다고 알려져 있는데, 이번 결과도 수면 구조 중 특히 N2 수면 단계의 소실이 두드러지고 N1이 증가되어 기존의 정량적 뇌파분석 연구와 일치하는 소견을 보였다[6, 16]. 통상적으로 기억의 강화(Memory consolidation)는 학습능력(learning ability)을 유지하는데 필수적이며, 이러한 기억의 강화가 일어날 때 수면 방추체(Sleep spindle)가 증가한다고 알려졌다[16, 17]. 반면, AD는 수면 시의 수면 방추체가 감소되어 있고, 학습 후에도 증가되지 않는다[17]. 따라서 기존 연구와 동일하게 AD는 N2 수면이 정상 대조군에 비해 저하되어 있었다.

AD 환자군의 수면시간과 인지기능 척도에 관해 분석하였을 때, AD군의 총 수면시간이 정상 대조군에 비하여 짧았고, 이는 6시간 이하의 수면을 취하면 인지기능의 악화와 관련이 있다는 연구결과[18]와 유의한 소견이다.

병의 진행 정도로 분류하여 각 군의 AD 환자군에서 시행된 수면 잠복기 반복검사(multiple sleep latency test)를 통한 주간졸림 척도 연구에서는 중증도의 진행된 AD군에서 평균 낮잠의 입면 시간이 더 짧았고, 이는 병의 진행 정도와 상관 관계를 보여 낮잠의 입면 시

간도 AD의 진행과 관련이 있다고 주장하였다[19]. 본 연구에서는 낮 졸림을 애플스 수면척도로 평가하였는데, 두 군 간에 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 설문지를 통한 방법은 환자 스스로 작성이 어렵고, 특정 상황에서의 졸림을 평가한 애플스 수면척도의 경우 일상 생활 능력이 떨어져 있는 치매 환자에서는 평가가 쉽지 않다. 따라서 두 군 간의 낮 졸림이 큰 차이를 보이지 않은 것은 평가도구의 적절성 문제도 있을 것으로 생각된다.

AD 환자의 20-25% 가량에서 불면증, 과도한 낮 졸림, 야간 행동 장애 등의 일주기 장애 등이 동반될 수 있다고 알려져 있는데[20], 수면 설문지 분석에서 AD 환자 3명이 불면증을 호소하였고, 수면제를 불규칙적으로 복용하고 있다고 하였다. 애플스 설문지에서도 3명에서 과도한 낮 졸림을 가진 것으로 추측되었다. AD 환자군에서 일련의 수면장애 및 일주기리듬 장애를 보이는 이유는 송과체의 위축과 함께 분비되는 멜라토닌도 저하와 관련이 있다. 이는 노인에서 젊은 연령과 비교하여 수면 생리학적 차이를 보이는 원인으로 제시되기도 하며, 수면장애를 보이는 정상 노인과 AD 환자에서 멜라토닌 투여 시 수면 장애의 호전을 보여 이러한 연구의 간접적인 증거로 여겨지고 있다[21, 22]. 최근에는 멜라토닌 치료뿐만 아니라, 광치료 후에도 수면 장애 및 인지기능 악화가 개선되어진다는 여러 연구 결과들이 있어[23], 치매 환자에서의 수면 장애 치료는 다각도로 접근하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 대상 환자 수가 적어 ApoE 유전자 변형에 대한 세부 분석은 시행하지 못했으나, AD 환자군에서 정상 대조군보다 RDI가 통계적으로 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었다. 이와 같은 연구결과를 토대로 보면 수면 무호흡증이 AD가 일련의 상관관계가 있을 것으로 추정되나, 전후 관계는 현재까지의 연구 결과로 단정하기 어려운 실정이다.

대상자의 수가 충분치 않은 제한점은 있으나, 이제까지 국내에 AD 환자의 수면다원 검사를 이용한 수면구조 분석에 대한 연구가 보고된 예가 없다는 데 의의를 두고 예비연구로 보고하는 바이다. 향후 연구를 진행함에 따라 대상 환자 수가 증가되면 좀 더 의미 있는 연구 결과를 도출해 낼 수 있을 것으로 생각한다. 특히 AD의 진행 정도에 따른 수면 분석 연구는 수면 장애가 병의 진행과 함께 나타나는 질환인지, AD로 이행을 예측할 수 있는 위험 인자 인지에 관한 답을 얻는 데 도움을 줄 수 있으므로 지속적인 연구가 필요하다.

참고문헌

- Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Dement Principles and practice of sleep medicine, fifth edition*. St. Louis: Elsevier saunders. 2010: 1038-45.
- Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakely D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Medicine* 2005; 6: 347-52.
- Pollak CP, Perlick D. Sleep problems and institutionalization of the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 204-10.
- Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV, Bokan J, Raskind M, Peskind E, et al. Sleep, EEG, and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1982; 3: 361-70.
- Reynolds CF, Kupfer DJ, Taska LS, Hoch CC, Spiker DG, Sewitch EE, et al. EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 431-42.
- Montplaisir J, Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Nielsen T. Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep* 1995; 18: 145-8.
- Vitiello MV, Bokan JA, Kukull WA, Muniz RL, Smallwood RG, Prinz PN. Rapid eye movement sleep measures of Alzheimer's type dementia patients and optimally healthy aged individuals. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 721-34.
- 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 of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- Kang YW, Na DL, Han SH. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15: 300-8.
- Choi SH, Na DL, Lee BH, Hahn DS, Jeong JH, Yoon SJ, et al. Estimating the validity of the Korean version of expanded Clinical Dementia Rating (CDR) scale. *J Korean Neurol Assoc* 2001; 19: 585-91.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. For the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2007.
- Bliwise DL, Ansari FP, Straight LB, Parker KP. Age changes in timing and 24-hour distribution of self-reported sleep. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 1077-82.
- Pollak CP, Stokes PE. Circadian rest-activity rhythms in demented and nondemented older community residents and their caregivers. *J Am*

- Geriatr Soc* 1997; 45: 446-52.
16. Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, Raskind MA, Elsdorfer C, Zemcuznikov N. *Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. J am Geriatr Soc* 1982; 30: 86-93
 17. Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, Bertran F, Clochon P, Hot P, et al. *Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? Neuroreport* 2008; 19: 1159-62.
 18. Bonanni E, Maestri M, Tognoni G, Fabbrini M, Nucciarone B, Manca ML, et al. *Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. J Sleep Res* 2005; 14: 311-7.
 19. Tractenberg RE, Singer CM, Kaye JA. *Symptoms of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. J Sleep Res* 2005; 14: 177-85.
 20. Weldemichael DA, Grossberg GT. *Circadian rhythm disturbances in patients with Alzheimer's disease: a review. Int J Alzheimers Dis.* 2010 Sep 2. doi: 10.4061/2010/716453.
 21. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. *Melatonin and sleep in aging population. Exp Gerontol* 2005; 40: 911-25.
 22. Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. *Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. J Nippon Med Sch* 2003; 70: 334-41.
 23. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. *Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. JAMA* 2008; 299: 2642-55.
 24. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. *Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. Science* 2009; 326: 1005-7.
 25. Bliwise DL. *Sleep apnea, APOE4 and Alzheimer's disease: 20 years and counting? J Psychosom Res* 2002; 53: 539-46.
 26. Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, et al. *Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. JAMA* 2001; 285: 2888-90.