

神經疾患之睡眠障礙

邱銘章

台大醫院 神經部

前言

雖然睡眠的生理功能至今尚未能完全釐清，有關睡眠功能的理論也還未有定論。然而各種睡眠障礙的臨床表現以及各種身體系統與精神疾患均可能造成不同種類睡眠問題的現象，已逐漸為人所知。而這種種的睡眠問題當然都是透過各式各樣的機轉來影響神經系統所導致。因此透過一些我們在病理學或致病機轉，瞭解已經比較清楚的神經系統疾病，去認識相關睡眠障礙，實不失為睡眠醫學入門的好方法。

由於神經系統退化性疾病多發生在中、老年齡層，故本文會先介紹老化與睡眠及常見之老年睡眠障礙，如、日夜節奏減弱、腿部不寧症(RLS, restless legs syndrome)、睡眠週期性肢體運動症(PLMS, periodic limb movements in sleep)。同時還會先介紹快速眼球運動期睡眠行為障礙 (RBD, REM sleep behavior disorder)，因為 RBD 除了經常合併神經科、內科疾病一起出現外，它甚至是多種神經系統疾病的初發症狀，其發生可能早於典型之神經病徵達數年之久[1]。至於睡眠呼吸障礙，雖然在老年人的盛行率可達近四分之一左右[2]，但本專輯其他文章已有詳細介紹，本文不再贅述。

雖說幾乎所有神經疾患都可能跟某種型式的睡眠障礙有關，但是有些神經病症跟睡眠或睡眠障礙的關係特別密切，如、失智症、巴金森氏病、巴金森氏症候群、癲癇症、腦中風、神經肌肉疾病等

表一：年齡與睡眠分期百分比分佈

分期	青年 (%)	老年 (%)
清醒	5	增加
快速眼球運動期	20~25	不變或減少
第一期	2~5	增加
第二期	45~55	增加
第三期	3~8	減少
第四期	10~15	0
總睡眠時間(小時)	8-10	6-8

等，將接著在本文中擇要討論。

老年人的睡眠

睡眠與老化

相較於年輕人及中年人，老年人較經常出現的睡眠主訴包括有入睡困難、總睡眠時間縮短、夜間覺醒、白天小睡、大清早覺醒等。睡眠多項儀 (PSG, polysomnography) 客觀記錄的資料顯示隨著老化而來的睡眠結構的變化 (表一)，有慢波睡眠 (第 3 或 4 期的非快速眼球運動期睡眠 NREM) 的減少或消失及相對於總睡眠時間而略有減少的快速眼球運動期睡眠 (REM)。因此大部份的夜間睡眠都是淺睡狀態，然而總睡眠時間卻未必減少。另外，多次睡眠潛時檢查 (MSLT, multiple sleep latency test) 的資料顯示年長者容易有白天嗜睡的現象，這表示年長者需要的睡眠比他們「能」睡的還多。所以年長者臥床的時間雖然增加了，但是睡眠效率

Title: Sleep Disorders in Neurological Patients

Author: Ming-Jang Chiu; Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Key Words: Neurodegenerative disorders, Restless legs syndrome, Periodic limb movements of sleep, Circadian rhythms, Suprachiasmatic nucleus, Polysomnography, REM sleep-behavior disorder

卻變差了。

另一方面，有一些因素會影響老年人日夜節奏 (circadian rhythm) 的維持，這包括視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus) 的老化、內源性褪黑激素 (melatonin) 分泌的減少、外在時間指標 (Zeitgebers) 的變弱、減少 (例如、有些機構內的老人家活動及日照不足)。日夜節奏減弱的結果，容易導致夜間睡眠零碎化，加重老人家本來就明顯的「睡眠時相前移」 (advanced sleep-phase) 的現象 (如、7~9PM 上床，3~5 AM 起床)。若因為有些社會或生活習慣要求老人家必須晚睡，而「睡眠時相前移」的老人仍然早起，睡眠剝奪的結果，老人白天更加嗜睡，白天小睡次數增加的結果又造成夜間睡眠中斷、覺醒的次數增加，如此一來便陷入夜間失眠、日間多眠的惡性循環。

快速眼球運動期睡眠之行為障礙(RBD)

快速眼球運動期睡眠之行為障礙簡稱 RBD，可分為急性及慢性兩種。急性通常發生酒精或藥物的濫用及戒斷、藥品的副作用或毒性。慢性 RBD 經常發生在中老年男性身上，但實際上在女性和所有年齡層都可能發生。RBD 除了如本文一開始所提到是多種神經退化性疾病的初發症狀外，它常常會造成患者和其配偶發生睡眠相關之外傷。在醫院則容易影響到病房尤其是加護病房內的照護，是一種值得醫護人員注意的異常型態睡眠 (parasomnia)。RBD 的臨床表現主要是在睡夢中反覆發生的外顯行為，如在睡夢中說話、大笑、叫喊，手部揮舞抓取、拳打腳踢，從床上坐起、跳起，在地上爬、跑步。這齣夢中行動劇通常發生於入睡大約兩小時後，其時間大致與入睡後快速眼球運動期睡眠開始發生的時間相符。RBD 發生頻率從一個夜晚數次到數週一次。比較特別的是，儘管睡夢中的行為很熱鬧甚至稱得上是激烈，RBD 患者很少會發生睡眠中斷或因睡眠品質不佳而造成白天嗜睡的現象。反而是他們的配偶因患者的 RBD 造成睡眠中斷而有失眠的困擾。睡眠多項儀客觀記錄的資料顯示 RBD 患者的慢波睡眠相對百分比增加，這或許只是人體在快速眼球運動期睡眠之躁動行為發作後，代償性的節省能源的方法而已。

表二：國際腿部不寧症研究群訂立之診斷準則

必要之診斷條件

1. 伴隨肢體感覺/知覺異常之移動肢體的慾望。
2. 肢體運動不寧。
3. 肢體變換位置會加劇其感覺運動症狀，肢體活動可減輕症狀。
4. 症狀有日夜間的變化，黃昏及傍晚時較差。

非診斷之必要但經常伴隨之症狀

1. 睡眠障礙，尤其是入睡困難。
2. 不隨意運動 (週期性肢體運動) 可發生於睡眠或休息清醒時。
3. 神經學檢查無相關之異常。
4. 任何年齡皆可發病，但在中年以上者較嚴重，常發病或加重於懷孕期間。
5. 典型病程為慢性、進行性，偶有好轉。
6. 使用咖啡因、多巴胺阻斷劑通常會導致惡化。
7. 家族史暗示為自體顯性遺傳。

腿部不寧症、睡眠週期性肢體運動症

腿部不寧症是一種需要靠腿部運動方能解決不適的複雜症狀。國際腿部不寧症研究群所提出的診斷準則[3]，包括四種準則及七類常見之合併症狀 (表二)。一般相信腿部不寧症是一種主要在中年開始發生的疾病，平均發病年齡在 27.2 至 41 歲之間。原則上症狀的強度與頻度隨著年齡增長而加重和變高，其中患病人數男性約比女性多兩倍。大約 80% 的腿部不寧症病患同時患有睡眠週期性肢體運動症[4]，這是種反覆性、短暫性的睡眠中的一種不隨意運動。常見的肢體運動方式為大腳趾、腳踝上揚、較不常見的方式是膝關節、髖關節的彎曲，外觀頗似 Babinski 病徵表現在睡眠中[5]。睡眠週期性肢體運動症通常是雙腳發病，但在每陣發作則兩腳可輪番上場主導。一次運動肌肉收縮約 0.5~5 秒，肌肉收縮的間隔約 4~90 秒，每陣發作持續時間從數分鐘到數小時。然而病患本身不一定會察覺這些不隨意運動，除非是經家屬或配偶告知他們。睡眠週期性肢體運動症的盛行率隨著年齡增加而上升，從 30~50 歲的 5% 到 64 歲以上的 44%。

腿部不寧症的診斷，基本上還是以臨床為主。對它而言睡眠多項儀的角色，通常只是用來排除其

他的睡眠障礙。睡眠多項儀客觀記錄的資料顯示睡眠週期性肢體運動症，發作的高峰在上半夜的睡眠中。常伴隨有 K 複合波(K-complexes)或腦波覺醒變化，然而它不一定會造成睡眠中斷。睡眠週期性肢體運動症常發生在淺睡眠期(第一、第二期非快速眼球運動期睡眠)而較少發生於快速眼球運動期睡眠與慢波期睡眠(第三、第四期非快速眼球運動期睡眠)。腿部不寧症及睡眠週期性肢體運動症患者的淺睡會增加，深睡及慢波期睡眠會減少，覺醒較為頻繁，易造成白天嗜睡。

失智症病人的睡眠問題

國內目前估計約有 9~10 萬的人患有失智症，一般而言 65 歲以上的老年人每增加 5 歲失智症盛行率就增加一倍。也就是說 90 歲以上老年人罹患失智症的機會可高達三分之一，而在這些失智症病人當中至少有一半是屬阿茲海默症(Alzheimer's disease) [6]。

阿茲海默症的一項重要臨床特徵，就是睡眠障礙；當病人夜間覺醒增加，有時甚至會導致夜間漫遊、混亂。這是病人會被家屬送到機構安養的一個主要因素[7]。而阿茲海默症引起睡眠障礙的因素包括：(1) 視交叉核退化導致日夜節奏失去規則 [8]；(2) 失智症精神行為症狀的問題：如、躁動、譫妄；(3)失智症的合併症(Co-morbidity)：如、憂鬱症等。

多個睡眠多項儀研究所記錄的資料顯示，阿茲海默症患者整夜睡眠、醒醒的模式，證實了他們夜間清醒時間增加了而睡眠時間減少了。但此類研究有一個基本的困難，即失智症嚴重程度越高的病人其日間清醒時腦波的廣泛慢波的情況就越明顯，對腦波的睡眠分期會造成相當的干擾。此外睡眠多項儀的橫斷式研究顯示阿茲海默症患者的睡眠障礙的嚴重程度平行於依據生活、認知功能量表所測得失智症嚴重程度的得分[9]。

對於許多已經送至機構養護的重度阿茲海默症患者，他們的夜間清醒時間變長、覺醒次數增加、處在慢波睡眠及快速眼球運動期睡眠時間變少了。而且基本日夜節奏的睡-醒規律嚴重受損，正常的日間睡-醒規律完全破碎。造成重度阿茲海默症患者夜間多次長時間清醒，日間經常性的瞌睡

(可達 24-小時中所需睡眠的 14%)。而對於多數仍在社區的中度阿茲海默症患者，他們的睡-醒規律與重度阿茲海默症患者的型態類似但較輕。白天瞌睡情況仍超過健康老人(可達 24-小時中所需睡眠的 5%)，且主要為第一及第二期的淺睡。至於社區中的輕度阿茲海默症患者與健康老人相比，仍有顯著不同。主要的變化在於睡眠因多次覺醒而片段、破碎化，在床上清醒時間變長；第三、第四期的慢波睡眠減少，快速眼球運動期的睡眠則變化不大。

隨著失智症嚴重程度加深，許多病人會出現「黃昏症候群」(sundown syndrome)，在傍晚或夜間出現躁動和其它幻覺、妄想等行為障礙，有時還伴有譫妄、混亂的現象。這些行為必然加重壓力本已沈重的失智症病患照護者的負擔，尤其是發生在照護者身心皆已俱疲的夜晚。這些躁動和干擾行為的原因並不完全清楚，但是不熟悉的新環境所帶來的壓力、白天照明不足及夜間噪音都是可能的促發或加重因子。另外，在太陽下山後被人從睡夢中強迫叫醒也是發生躁動和干擾行為的原因，尤其如果剛好是從快速眼球運動期睡眠中叫醒，病人分不清是現實還是夢境，就容易發生混亂與躁動。再者或許混亂與躁動是因為快速眼球運動期睡眠控制機轉失調(REM dyscontrol)而所產生類似的 RBD 的現象。由於「黃昏症候群」現象經常在固定時間反覆出現，因此失智症患者的日夜節奏障礙就不免讓人覺得有所關連。至於生物時鐘的影響方式，有研究指出與體溫週期有關。日夜節奏中的清醒-維持區代表的是一天當中最警覺清醒的時段，通常發生在體溫週期最低點的 8 小時前。一般而言，約落在入睡前數小時。對一位認知功能已有缺損的失智症患者，清醒-維持區也是他最容易亢奮、躁動的時刻。另一個可能性是，當病人發生日夜顛倒時，白天睡覺、晚上活動。或許他的行為其實與白天相差不多，但是對於在夜晚身心俱疲的照護者，其干擾的程度則增加許多。

至於失智症的病人常會伴隨發生一些精神疾病或狀況，如、憂鬱症、焦慮症、恐慌症等，會因為這些狀況而產生繼發性的睡眠障礙，例如，造成入睡困難，或半夜容易醒來。另外、失智症的病人也會容易發生如睡眠呼吸中止的現象、睡眠週期性肢體運動症而造成白天多眠或嗜睡的情形。

表三：巴金森氏症的分類

原發性巴金森氏病
巴金森氏症候群 (巴金森氏-加 症候群)
進行性核上麻痺症
多重系統萎縮症
紋狀體黑核退化症
橄欖核橋腦小腦退化症
夏艾-得瑞格氏症候群
皮質基底核退化症
廣泛路易氏體病
繼發性巴金森氏症候群
藥物引發之巴金森氏症候群
缺氧
外傷
中風
毒物

巴金森氏病、巴金森氏症候群的睡眠問題

巴金森氏病及巴金森氏症候群是相當常見的神經科疾病(表三)，而巴金森氏病是僅次於阿茲海默氏症的最常見的神經退化性疾病。主要的臨床特徵有僵硬、動作遲緩、步履障礙、姿態反射不佳、時有顫抖，皆屬於椎體外運動系統疾患的症狀。而巴金森氏症病人有關睡眠的主訴有失眠、白天嗜睡，及夜間之異常運動的問題。

首先是失眠問題，巴金森氏症病人除了運動方面的問題外，如同失智症患者一樣，常會合併有一些精神疾病或狀況，如、憂鬱症、焦慮症、恐慌症等，這些當然會造成入睡困難或半夜容易醒來的失眠問題。此外，巴金森氏病人因運動較困難，所以外出運動及日照機會減少，影響到日夜節奏。還有治療巴金森氏病的主要藥物左多巴，有效半衰期約 2~3 小時，相對於 7~8 小時的一般夜間睡眠時間，藥效長度明顯不足。故半夜容易發生失去藥效或肌張力不全，因為無法翻身或因為肌肉酸痛而無法安眠。另外在病況比較嚴重的病人，由於使用左多巴或多巴胺感受體促進劑(dopaminergic receptor agonist)的劑量較高，容易出現幻覺而干擾睡眠。在長期使用多巴胺治療後，病人容易在睡眠中出現肌躍性抽搐(myoclonus)也有可能干擾睡眠。而這些妨礙夜間睡眠的種種情況當然會進一步造成白天嗜睡或多眠。使用多巴胺治療，尤其是多巴胺感受

體促進劑，有些藥如、pergolide 因為具有 D1 感受體作用容易刺激中樞神經，會延遲睡眠的開始。其他的多巴胺感受體促進劑，如 pramipexole, ropinirole 則具備較強之 D2、D3 感受體作用，反而容易造成白天瞌睡。其他，如抗乙醯膽鹼藥物、金剛胺(amantadine)及多巴胺感受體促進劑都可引發動的夢境。

巴金森氏症病人比一般老人有較高的睡眠週期性肢體運動症的盛行率，其症狀的發作也較一般老人頻繁和嚴重。至於常和睡眠週期性肢體運動症一起出現的腿部不寧症，在巴金森氏症病人也是經常發生。

至於睡眠相關之呼吸障礙，巴金森氏病及巴金森氏症候群的軸心肌肉群(頸部及胸、腹軀幹的肌肉)僵硬(axial rigidity)可以造成拘束型(restrictive)的肺部功能障礙。而巴金森氏症病人睡眠時的呼吸哮喘聲，雖然原因尚未能完全清楚，但基本上與睡眠時的多巴胺的藥效消失有關。在巴金森氏病及巴金森氏症候群中的夏艾-得瑞格氏症候群(Shy-Drager syndrome)等，臨床上出現有自主神經系統衰竭的人，不論是中樞型或者是阻塞型的睡眠呼吸中止症，皆有較高的盛行率。只是目前仍然不清楚，自主神經系統功能失調，如何能增加睡眠呼吸障礙的發生。

巴金森氏病與 RBD 的密切關係，早在 1993 年的第一個大規模的研究報導之後，就廣為人所知。從睡眠多項儀的檢查結果得知，約有 50% 的巴金森氏症病人失去或部分失去在快速眼球運動期睡眠應有的無肌張力(tonia)現象[10]。RBD 可能在巴金森氏病症狀初發的好幾年前就會開始出現。歐爾森等人(Olson et al.)追蹤 93 位 RBD 患者，發現約有一半人在平均 3 年後出現了巴金森氏病的症狀[1]。其中接近 3 分之 1 的人患有巴金森氏病，另外有將近 5 分之 1 的人則患有夏艾-得瑞格氏症候群的多重系統退化症(multiple system atrophy)。而且在夏艾-得瑞格氏症候群這組人裡頭有 43% 為女性，但是在巴金森氏病組只有 6% 為女性。

睡眠與癲癇的關係相當複雜且多面向。睡眠及睡眠剝奪都可能刺激癲癇發作，而夜間癲癇發作會干擾睡眠。抗癲癇藥本身可能引起白天嗜睡，也

表四：癲癇症候群與睡-醒週期的關係

局部性癲癇

額葉癲癇

夜間發作額葉癲癇

自體顯性遺傳之夜間發作額葉癲癇

原發性全身性癲癇

覺醒時發作之原發性全身性癲癇

失神性癲癇

青少年肌躍性抽搐癲癇

表五：老年人的睡眠衛生守則

1. 減少臥床時間。
2. 維持固定起床時間
3. 如果無法入睡，趕快起床，尤其是心裡覺得緊張、生氣時。
4. 午睡時間限制在下午開始不久後，不要超過30分鐘。
5. 規律運動。
6. 增加戶外活動時間，尤其下午及黃昏時候，增加日照。
7. 就寢前食用少量宵夜，喝杯溫熱牛奶尤其會有幫忙。
8. 午餐後避免飲用咖啡、酒及抽煙。

會影響睡眠分期。而夜間發作之額葉癲癇發作需與RBD作鑑別診斷。再者有些癲癇的發作與睡-醒週期密切相關(表四)。其他神經系統疾病，如、腦中風、肌肉失養症與睡眠相關之呼吸障礙、白天嗜睡有密切關係。多發性硬化症與猝睡症(Narcolepsy)，頭痛與快速眼球運動期睡眠之間的關係則有待進一步研究。

治療

非藥物性治療

基本上對於老年人安眠藥的使用，以保守為宜。盡量減少因藥物引起的跌倒、記憶減損、藥物相關的睡眠障礙或者加重原先即存在的睡眠呼吸中止的症狀。雖然包括認知-行為治療法在內的非藥物性治療在失智症病人身上的效果還尚未確定，但其療效早在很多成年人的研究中受到肯定，還是值得醫師及照護家屬一試。其中包括睡眠衛生守則(表五)，安排固定時間的小睡，限制固定時間

小睡以外的白天睡眠。

前面提過老年人尤其是失智症病患因視叉上核退化[8]、內源性褪黑激素分泌減少造成內在時間指標減弱，另一方面因活動及日照不足造成外在時間指標弱化。而引起因日夜節奏障礙所產生的種種睡眠問題或失智症病患的黃昏症候群。這些問題可透過增加照光時間或加強環境照明來減輕，另外提高白天常規性活動的質與量也可以減少病人夜間躁動的程度及睡眠的零碎化。這說明了為何規則去上失智症日間照護中心的病患，其發生夜間躁動的次數較少、程度較輕而且睡眠的品質也較佳。至於在白天日照比較不足的季節或地區，可考慮使用強光照療法(bright light therapy)，以接近戶外自然光的照度10,000勒克斯(lux)30分鐘或2500勒克斯2小時於不同時間給予治療[11]。

藥物治療

藥物治療的原則，首先要能對睡眠問題的特性予以適當的釐清，再針對其失眠、多眠或日夜節奏障礙的肇因予以解決。而非只是使用安眠、鎮定劑來解決失眠，以中樞神經刺激劑來治療白天嗜睡。比如說，腿部不寧症及睡眠週期性肢體運動症可能造成患者夜間睡眠的干擾，繼發白天嗜睡。其治療若以單一藥物而言，則多巴胺感受體促進劑(如、pergolide, pramipexole, ropinirole)、左多巴、苯二環類鎮定劑(benzodiazepines)、鴉片類(opioids)等藥物的效果較佳。若是精神行為症狀，比如憂鬱症引起了失眠或幻覺干擾了睡眠，則需分別給予抗憂鬱藥物與抗精神藥物來除去其睡眠問題背後的原因。

巴金森氏症病人的失眠如果是入睡困難，要先瞭解病人是否有因巴金森氏病治療藥物中，左多巴或多巴胺感受體促進劑造成幻覺或精神興奮等會干擾睡眠的副作用。若是，則避免在睡前使用這一類藥物。但是，若因病情較嚴重無法避免在睡覺前使用左多巴或多巴胺感受體促進劑，則可添加較無椎體外運動系統之血清多巴胺拮抗劑的抗精神藥物(如quetiapine, clozapine)。反之，若病人是因為夜間無法動彈而造成睡眠維持困難之失眠。則需使用會持續釋放左多巴的長效劑型，或添加可增強、延長左多巴藥效的COMT (catechol-o-

methyltransferase) 抑制劑。

至於 RBD 的治療，clonazepam 的效果最好，約有 87% 的人可以有得到緩解[1]。雖然從睡眠多項儀的檢查結果來看，巴金森氏症病人失去快速眼球運動期睡眠應有的肌無張力現象依然存在。以 clonazepam 治療的可能機轉為抑制快速眼球運動期睡眠時的相位性肌電圖活動 (phasic EMG activity)，而非恢復快速眼球運動期睡眠的肌無張力。另外，有許多種藥物會引發或加重 RBD，包括抗精神病藥物、三環抗憂鬱劑、選擇性血清素回收抑制劑等，都須注意選擇避免使用。

在排除各種失眠原因的所造成白天嗜睡以及藥物引起的昏睡之後，可以試著選擇較具刺激作用的巴金森氏病治療藥物如、具有 D1 感受體作用的 pergolide 或 MAOBI 的 selegine。再不行則咖啡因或 methylphenidate 也可以試試看。新一代的中樞神經刺激藥物 modafinil，應該也會有所幫助。

結 論

總結來說，很多神經疾患都跟睡眠障礙有關，但有些神經病變會破壞腦部特殊構造，而引起獨特的睡眠問題。如、阿茲海默症相對選擇性的破壞視交叉上核[12]而避過同屬下視丘的視神經上核及腦室周邊神經核[13]。結果造成日夜節奏障礙，睡-醒規律混亂。因此病人整天睡睡、醒醒，睡眠與覺醒都零碎、片段化，成了夜間失眠、日間多眠。另一方面，RBD 可能肇因於快速眼球運動期睡眠的肌無張力(REM-atonía)的消失。而快速眼球運動期睡眠的無肌張力現象的大腦機轉來自於位於橋腦的藍斑周邊(peri-locus coeruleus)的阿爾發神經核，它向下傳送興奮性神經衝動至延髓的網狀巨細胞神經核(nucleus reticularis magnocellularis)，引發強大的抑制性神經衝動傳至脊髓的阿爾發運動神經元，造成運動神經元過極化(hyperpolarization)與肌無張力(muscle atonia)。然而動物實驗的結果顯示，只有肌無張力的消失並不足以產生 RBD。勢必要在產生運動模式的中腦運動區發生抑制消失，才造成相位性的運動過渡活化，進而引發快速眼球運動期睡眠中的行為釋放。也就是 RBD 的發生需要張力性(tonic)及相位性(phasic)的運動控制

同時出現問題[14]。這也說明了，為何 RBD 好發在中腦、橋腦有病變的夏艾-得瑞格氏症候群的多重系統退化症。

總之處理神經疾患病人的睡眠障礙時，首先須澄清問題的屬性，是屬於失眠、嗜睡、夜間運動異常、RBD，還是幻覺、妄想等行為症狀所造成。先針對該項問題予以解決，可以試試非藥物處理方法，再輔以藥效溫和、副作用低的藥物治療。至於日夜節奏異常、睡醒週期破碎、混亂，目前有不少研究正在進行，希望在強光照治療和褪黑激素的使用上能有所突破。

推薦讀物

1. Olson EJ, Boeve BF, Silver MH: Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123:331-9.
2. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al: Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:486-95.
3. Walters AS: Toward a better definition of the restless legs syndrome: the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10:634-42.
4. Montplaisir J: The treatment of the restless legs syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep* 1992;15:391-5.
5. Smith RC: The Babinski response and periodic limb movement disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4: 233-4.
6. Terry R, Katzman R: Senile dementia of the Alzheimer's type. *Ann Neurol* 1983; 14:497-506.
7. Hope T, Keene J, Gedling K, et al: Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with a caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:682-90.
8. Hoffman MA: The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int* 2000;17:245-60.



9. Vitaliano PP, Russo J, Breen AR, et al: Longitudinal predictions of functional decline in patients in the early stages of Alzheimer's disease. *Psychol aging* 1986;1:41-6.
10. Trenkwalder C: Sleep dysfunction in Parkinson's disease. *Clinic Neurosci* 1998; 5:107-14.
11. Terman M, ed: Task force report on light treatment for sleep disorders. *J Biol Rhythms* 1995;10:101-76.
12. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS: The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age, and senile dementia. *Brain Res* 1985;342:37-44.
13. Goudsmit E, Hofman MA, Fliers E, et al: The supraoptic and paraventricular nuclei of the human hypothalamus in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 11:529-36.
14. Lai YY, Siegel JM: Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J Neurosci* 1990;10:2727-43.

