

Zaburzenia snu w chorobie Alzheimera

Mariusz Siemiński

Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Zaburzenia snu są istotnym, lecz często zaniedbywanym elementem obrazu klinicznego choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). Istnieją przesłanki pozwalające sądzić, że zaburzenia snu (szerzej — zaburzenia rytmu snu i czuwania) mogą promować zjawiska sprzyjające rozwojowi procesu neurodegeneracyjnego. Natomiast zmiany neuropatologiczne zachodzące w przebiegu choroby mogą prowadzić do zaburzeń rytmu okołodobowego. U chorych z AD współwystępują pierwotne zaburzenia snu. Leki stosowane w terapii AD nie pozostają bez wpływu na sen. Zrozumienie mechanizmów łączących zaburzenia snu z neurodegeneracją może pomóc w planowaniu działań profilaktycznych. Rozpoznanie zaburzeń snu wymaga przede wszystkim zebrania właściwego wywiadu, a w uzasadnionych przypadkach — wykorzystania aktygrafii bądź polisomnografii. Leczenie zaburzeń snu, zaplanowane adekwatnie do rozpoznania, może poprawić stan pacjenta pod względem emocjonalnym, poznawczym i behawioralnym. Lekarz i opiekun pacjenta z AD dysponują różnymi terapeutycznymi metodami farmakologicznymi i nefarmakologicznymi, których umiejętne zastosowanie może przynieść pozytywny efekt.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4): 173–185

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, zaburzenia snu, rytm okołodobowy, neurodegeneracja

Wprowadzenie

Zaburzenia snu są nierozdzielnie związane z chorobą Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). Do przyczyn, dla których Karl D., frankfurcki robotnik kolejowy, poprosił psychiatrów o pomoc

dla swojej żony Augusty, należały — poza urojeniami i zaburzeniami pamięci — nocne zaburzenia zachowania. Wśród lekarzy badających pacjentkę był Alois Alzheimer, który po jej śmierci w 1906 roku przeprowadził badania histopatologiczne jej mózgu i opisał zwyrodnienie neurofibrilaryjne oraz plaki amyloidowe (nie wiedząc jeszcze, że tak ta substancja będzie nazwana) [1].

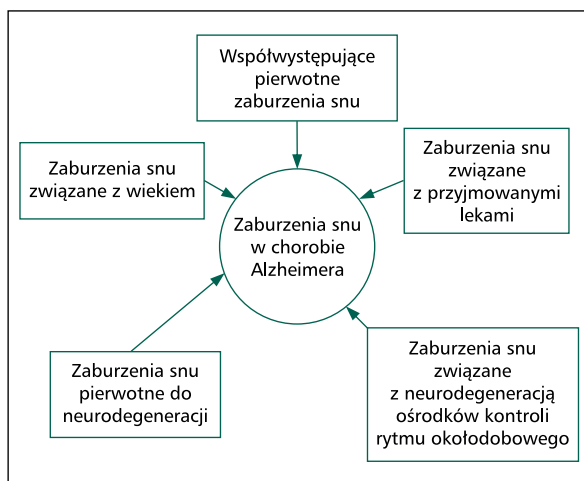
Rozpowszechnienie zaburzeń snu wśród chorych z AD jest bardzo wysokie i sięga ponad 60% [2]. Wśród tych pacjentów obserwuje się: bezsenność, zaburzenia oddychania, nadmierną senność dzienną, w fazie snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM, *rapid eye ball movements*) zaś stwierdza się zaburzenia zachowania (RBD, *sleep behavior disorder*). U 20–44% chorych występuje tak zwany zespół *sundowning*, czyli wieczorny, patologiczny wzrost aktywności przebiegający z pobudzeniem i wystąpieniem lub nasileniem objawów psychotycznych [3, 4].

Zaburzenia snu pogarszają jakość życia chorych i ich opiekunów. Występowanie tych zaburzeń zwiększa ryzyko konieczności umieszczenia pacjenta w instytucji opiekuńczej, a nawet jego zgonu [5, 6]. Dale i wsp. [6] przeanalizowali umieralność w grupie ponad 1500 osób przebywających w domach opieki i stwierdzili, że zaburzenia snu i czuwania (zwłaszcza nadmierna senność dzienna) niemal 2-krotnie zwiększały ryzyko zgonu w ciągu 12-miesięcznej obserwacji.

Obecność zaburzeń snu wiąże się także z częstszym obserwowaniem objawów neuropsychiatrycznych. W populacji zbadanej przez Moran i wsp. [7] u pacjentów z AD, u których występowały zaburzenia snu, częściej odnotowywano urojenia, zaburzenia aktywności okołodobowej, zaburzenia lękowe i agresję.

Na rozwój i rodzaj zaburzeń snu w AD wpływa wiele czynników. Wśród nich można wymienić: zmiany snu wtórne do fizjologicznego starzenia

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Siemiński
 Klinika Neurologii Dorosłych
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 ul. Dębinki 7, 80 210 Gdańsk
 tel. 58 349 23 00, faks 58 349 23 20
 e-mail: msiem@wp.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13; 4, 173–185
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2017 Via Medica



Rycina 1. Czynniki wpływające na obecność zaburzeń snu w chorobie Alzheimera

się, obecność zaburzeń snu pierwotnych do procesu otępiennego (i być może modyfikujących jego przebieg), zaburzenia snu wynikające z neurodegeneracji ośrodkowego układu nerwowego (OUN), współwystępujące pierwotne zaburzenia snu oraz zaburzenia polekowe (ryc. 1). W niniejszym artykule przedstawiono mechanizmy łączące sen i jego zaburzenia z rozwojem AD, zaburzenia snu występujące w objawowej fazie choroby oraz działania diagnostyczne i terapeutyczne.

Sen a fizjologiczne starzenie się

Wiek jest czynnikiem rozwoju otępienia. Jednocześnie fizjologiczne starzenie się prowadzi do zmian rytmu biologicznego i snu. Sen u osób w podeszłym wieku staje się płytszy, częściej przerywa się, częściej też pojawiają się wybudzenia w ciągu nocy. Mogą występować problemy z inicjacją snu i jego utrzymaniem. Zauważalnie spada też efektywność snu — stosunek czasu snu do czasu spędzonego w łóżku [8–10]. W badaniach polisomnograficznych stwierdzono postępujące wraz z wiekiem skrócenie czasu spędzanego w śnie wolnofalowym oraz REM [9].

Ohayon i wsp. [11] przeprowadzili metaanalizę danych z publikacji opisujących architekturę snu u zdrowych osób z różnych grup wiekowych. Autorzy stwierdzili, że z biegiem lat redukcji ulegają: całkowity czas snu, wydajność snu, odsetek czasu spędzanego w fazie snu wolnofalowego i snu REM. Całkowity czas snu skraca się o 10 minut na każdą kolejną dekadę życia, a odsetek czasu snu wolnofalowego — o 2% na każdą kolejną dekadę

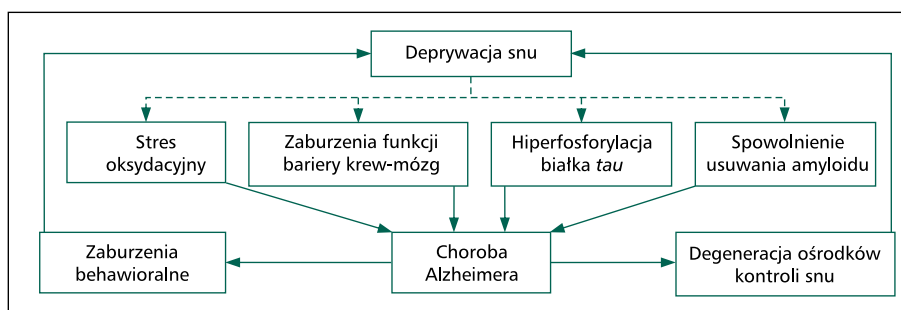
życia. Wskaźnikiem, który szczególnie malał po 60. roku życia, była wydajność snu. Parametry, które nie zmieniły się istotnie, to latencja snu, odsetek czasu snu przeznaczanego na sen w fazach 1 i 2 oraz okres wybudzeń po rozpoczęciu snu (WASO, *wake after sleep onset*). W wartościach bezwzględnych czas WASO się wydłużał, ale po uwzględnieniu współchorobowości (psychicznej bądź somatycznej) wartość ta nie zmieniała się istotnie w czasie [11]. Zmiany te predysponują starsze osoby do występowania zaburzeń snu. Na przykład z powodu wydłużenia latencji snu, skrócenia snu wolnofalowego i większej liczby wybudzeń u osób w podeszłym wieku łatwiej może się rozwinąć bezsenność.

Zaburzenia snu jako czynnik ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych

W 2001 roku Cho [12] opublikował doniesienie, w którym przedstawił wyniki badań nad grupą stewardes pracujących na trasach międzykontynentalnych. Porównano młode (wiek 22–28 lat) osoby podlegające częstej zmianie stref czasowych (i ze związanymi z tym zaburzeniami rytmu okołodobowego) z osobami, które rzadko podlegały takim zmianom. Okazało się, że w grupie z częstymi zaburzeniami rytmu okołodobowego (*jet lag*) stwierdzono mniejszą objętość płatów skroniowych współwystępującą z zaburzeniami poznawczymi (wydłużenie czasu reakcji oraz pogorszenie funkcji wzrokowo-przestrzennych) [12]. Badanie to dobrze ilustruje zjawisko przyciągające coraz większą uwagę — zaburzenia snu i rytmu okołodobowego wiążą się z podwyższonym ryzykiem rozwoju demencji.

W badaniach epidemiologicznych dowiedziano, że istnieje związek między obniżoną jakością snu a pogarszaniem się funkcji poznawczych [13]. Odchylenia zarówno w subiektywnej, jak i obiektywnej ocenie snu wiążą się z narastaniem dysfunkcji kognitywnych i ryzyka rozwoju otępienia [14–16].

Nebes i wsp. [16] przeanalizowali wyniki skali oceny jakości snu (PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*) i wyniki uzyskane w testach neuropsychologicznych w grupie funkcjonujących samodzielnie osób w wieku 65–80 lat. Okazało się, że osoby z gorszą jakością snu uzyskiwały znacząco niższe wyniki w testach służących do oceny rozwiązywania problemów abstrakcyjnych, funkcji wykonawczych i uwagi. Różnica pozostawała istotna po uwzględnieniu wieku i współchorobowości [16]. Cenniejsze informacje



Rycina 2. Prawdopodobne relacje między zaburzeniami snu a procesem neurodegeneracyjnym

pochodzą z badań prospektywnych. Keage i wsp. [17] obserwowali grupę 2012 osób w wieku 65 lat lub starszych, u których w pierwszej fazie badania zebrano informacje dotyczące ich snu (objawów bezsenności, czasu snu w ciągu doby, drzemania w ciągu dnia, chrapania, nocnych wybudzeń). Następnie oceniano funkcjonowanie poznawcze uczestników badania po 10 latach. Okazało się, że osoby śpiące krócej w ciągu doby ($\leq 6,5$ godziny) oraz osoby uskarżające się na nadmierną senność dzienną były bardziej narażone na rozwój łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*), natomiast zwiększanie dobowej ilości snu przez drzemkiienne wywierało efekt protekcyjny [17]. Potvin i wsp. [18] wykazali znaczenie snu w rozwoju zaburzeń poznawczych w skali roku — 2010 osób (średni wiek 73,5 roku) oceniło swój sen za pomocą PSQI, a następnie zostało poddanych badaniu funkcji poznawczych za pomocą testu *Mini-Mental State Examination* (MMSE), który powtórzono po 12 miesiącach. Autorzy stwierdzili, że niższa jakość snu wiąże się z ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych [18]. Wynik ten został niedawno potwierdzony przez Niu i wsp. [19]. Podczas rocznej obserwacji grupy osób w wieku 65–80 lat autorzy ci wykazali, że gorsza jakość snu (zwłaszcza niska wydajność snu i krótki czas snu) wiąże się z podwyższonym ryzykiem pogorszenia funkcjonowania poznawczego (definiowanym jako pogorszenie wyniku w MMSE o 3 pkt.) [19].

Parametry snu mierzone obiektywnie również korelują z ryzykiem zachorowania na AD. Lim i wsp. [20] dokonali zapisów aktygraficznych obejmujących 10 kolejnych dób w populacji 737 osób w podeszłym wieku. Uczestnicy tego badania przez kolejne 6 lat byli co roku badani w kierunku pogorszenia funkcji poznawczych i wystąpienia AD. W czasie obserwacji choroba

ta rozwinęła się u 97 osób. Autorzy stwierdzili, że niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia AD była fragmentacja snu nocnego [20]. W innym badaniu z zastosowaniem aktygrafii Schlosser Covell i wsp. [14] zauważyli, że ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych jest wyższe wśród osób, u których okres najintensywniejszej aktywności jest przesunięty na godziny późnopołudniowe. Drugim czynnikiem ryzyka była niska amplituda rytmu dziennej aktywności, to znaczy niewielka różnica pod względem aktywności między godzinami nocnymi a dziennymi [14]. Z badań tych wynika, że zaburzenia snu i rytmu okołodobowego, obserwowane subiektywnie lub rejestrowane obiektywnie, wiążą się z ryzykiem deterioracji poznawczej.

Potencjalne mechanizmy wiążące zaburzenia snu z rozwojem choroby Alzheimerera

Metabolizm amyloidu

Epidemiologiczne obserwacje łączące nieprawidłowości snu i rytmu okołodobowego z ryzykiem rozwoju zaburzeń poznawczych lub AD zainspirowały badaczy do prób wyjaśnienia mechanizmów jego powstania. Mając na uwadze podstawowe zjawiska związane z patogenezą AD: odkładanie się złogów amyloidu, agregacja białka *tau*, stres oksydacyjny, nieprawidłowe funkcjonowanie bariery krew–mózg, rozpoczęto poszukiwania procesów zależnych od snu, które mogą wywierać na nie wpływ. Potencjalne mechanizmy wiążące zaburzenia snu i rozwój procesu neurodegeneracyjnego przedstawiono na rycinie 2.

Jednym z kluczowych elementów patogenezy AD jest odkładanie się depozytów amyloidowych w mózgu. Stężenie amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w ciągu dnia jest wyższe niż w ciągu nocy. U osób pozbawionych snu nocny spadek stężenia amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym

nie jest obserwowany. Oznacza to, że w trakcie snu mamy do czynienia ze zmniejszeniem produkcji amyloidu lub z intensyfikacją jego usuwania, a zaburzenia prowadzące do deprywacji snu mogą sprzyjać zwiększaniu ilości beta-amyloidu w mózgowiu [21, 22].

Xie i wsp. [23] w wielu precyzyjnie zaplanowanych eksperymentach na modelu zwierzęcym wykazali, że w porównaniu z okresem czuwania w czasie snu znacząco intensyfikuje się proces „oczyszczania” tkanki nerwowej — wymiany substancji między płynem mózgowo-rdzeniowym a płynem śródmiąższowym. Dzięki temu podczas snu beta-amyloid jest 2-krotnie szybciej usuwany z przestrzeni zewnątrzkomórkowej OUN. Na tej podstawie można zakładać, że deprywacja snu może sprzyjać akumulacji beta-amyloidu w mózgowiu, zwiększając ryzyko uruchomienia procesu neurozwyrodnieniowego [23].

Patologia białka *tau*

Powstawanie zwyrodnienia neurofibrilarnego — wewnątrzkomórkowych złogów białka *tau* — to (oprócz powstawania zewnątrzkomórkowych plak amyloidowych) typowy element patologii alzheimerskiej. Związek między zaburzeniami snu a metabolizmem białka *tau* nie jest tak dokładnie opisany jak w przypadku amyloidu. Niemniej przeprowadzone eksperymenty na modelach zwierzęcych pozwoliły stwierdzić, że przedłużone zaburzenie rytmu okołodobowego, takie jak na przykład codzienne skracanie snu przez kilka tygodni lub wydłużanie okresu przebywania w pełnym oświetleniu, mogą prowadzić do podwyższenia stężenia nierozpuszczalnego białka *tau*. Wyniki badań histopatologicznych korelowały z obserwacjami behawioralnymi — zwierzęta pozbawione snu prezentowały zaburzenia uczenia się i pamięci [24, 25].

Stres oksydacyjny

Istotnymi elementami w rozwoju AD są stres oksydacyjny i aktywność wolnych rodników tlenowych i azotowych. Zarówno w badaniach na modelach zwierzęcych, jak i w ocenie ludzkich preparatów histopatologicznych zmianom typowym dla AD towarzyszą cechy wzmożonej aktywności wolnych rodników oraz obecność dysfunkcyjnych mitochondriów. Stres oksydacyjny może zaburzać metabolizm białka prekursorowego amyloidu oraz białka *tau*, a także przyczyniać się do przyspieszania procesów śmierci komórkowej [26].

W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że deprywacja snu prowadzi do zwiększenia

stężenia wolnych rodników (nadtlenków) w obrębie OUN, zwłaszcza w tych rejonach, które są szczególnie aktywne w okresie czuwania (miejsce sinawe, hipokamp), jednocześnie obserwowano zaburzeniach uczenia się [27, 28]. Indukowany deprywacją snu stres oksydacyjny można tłumaczyć na poziomie molekularnym. Zhang i wsp. [27] wykazali w swojej pracy, że deprywacja snu prowadzi do zmniejszenia aktywności sirtuiny typu 3 (SirT3) — enzymu błony mitochondrialnej wpływającego na wydajność procesów „wymiatania” wolnych rodników. Spowodowany brakiem snu niedobór tego enzymu prowadzi do zwiększenia stężenia wolnych rodników [27].

Zaburzenia funkcjonowania bariery krew–mózg

Stan neuronów zależy od prawidłowego działania bariery krew–mózg, a jej dysfunkcje zaburzają działanie OUN i mogą przyspieszać procesy neurozwyrodnieniowe. Na przykład uszkodzenie bariery krew–mózg może prowadzić do spowolnienia wypłukiwania beta-amyloidu z mózgowia.

Na odpowiednią szczelność i przepuszczalność bariery krew–mózg wpływa między innymi prawidłowy sen. W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że deprywacja snu zwiększa przepuszczalność bariery krew–mózg, a ponadto prowadzi do osłabienia ekspresji transportera glukozy (GLUT1) [29] — zjawiska stwierdzanego również w przebiegu AD. Co więcej, obserwowane zmiany w funkcjonowaniu bariery krew–mózg korelowały z zaburzeniami funkcji poznawczych zwierząt doświadczalnych [30].

Obraz wynikający z dotychczasowych badań nie jest jeszcze pełny. Niemniej można sformułować hipotezę, według której zaburzenia prowadzące do deprywacji snu zakłócają z jednej strony procesy usuwania amyloidu odbywające się w przestrzeni międzykomórkowej, z drugiej zaś pogarszają sprawność bariery krew–mózg. Synergistyczny efekt tych zjawisk może nasilać odkładanie się złogów amyloidu w mózgowiu i przyspieszać neurodegenerację — tym bardziej wtedy gdy wtórna do deprywacji snu redukcja ekspresji GLUT1 może spowodować deficyt energetyczny w mózgowiu.

Wpływ neurodegeneracji na rytm snu i czuwania

Jak już wspomniano, zaburzenia snu mogą poprzedzać wystąpienie AD i — w wyniku różnych procesów na poziomie komórkowym i subkomórkowym — zwiększać ryzyko otępienia lub je przyspieszać. Jednocześnie trzeba sobie zdawać

sprawę z tego, że mózgowo ośrodki sterujące rytmem okołodobowym i snem nie są szczególnie chronione przed procesem neurozwyrodnieniowym.

Najważniejszym i najlepiej poznanym elementem OUN odpowiadającym za rytm okołodobowy jest jądro nadskrzyżowaniowe (SCN, *superchiasmatic nucleus*). W badaniach histologicznych SCN u chorych z AD stwierdzono ubytek neuronów i obecność zwyrodnienia włókienkowego, a także rzadkie występowanie plak amyloidowych. Jednocześnie zaobserwowano zmniejszenie produkcji kluczowych dla SCN neuroprzekaźników — jelitowego peptydu wazoaktywnego, wazopresyny argininowej i neurotensyny [31, 32]. Harper i wsp. [33, 34] wykazali, że nasilenie procesu neurodegeneracyjnego w SCN wpływa na stopień zaburzenia rytmu okołodobowego — im wyraźniejsze były zmiany histopatologiczne, tym bardziej „spłaszczony” stawał się okołodobowy rytm aktywności przy jednoczesnym przesunięciu okresu największej aktywności na godziny późnopołudniowe i wieczorne. Na podstawie tych badań można przypuszczać, że zjawisko *sundowning* jest zaburzeniem bezpośrednio wynikającym z procesów neurozwyrodnieniowych.

Znaczenie melatoniny w procesie neurodegeneracyjnym

Poza chronobiologicznymi sygnałami płynącymi z jądra nadskrzyżowaniowego drugim ważnym czynnikiem regulującym rytm okołodobowy jest uwalnianie melatoniny z szyszynki. W przebiegu AD odnotowano różne zmiany w działaniu melatoniny. Mahlberg i wsp. [35] zauważyli, że u pacjentów z AD znacząco większy jest stopień uwapnienia szyszynki w porównaniu z osobami zdrowymi, co może odpowiadać procesowi zwyrodnieniowemu. Co więcej, w wielu badaniach odnotowano, że u osób z AD maleje stężenie melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym [36, 37]. Uprawiona jest zatem hipoteza, że zaburzenia snu w przebiegu AD, takie jak trudności z inicjacją snu bądź patologiczna aktywność w godzinach nocnych, mogą częściowo wynikać z deficytu melatoniny.

Zależność między neurodegeneracją a stężeniem melatoniny może być dwustronna. Jak już wskazano, proces zwyrodnieniowy prawdopodobnie prowadzi do supresji produkcji/uwalniania melatoniny. Natomiast na podstawie niektórych eksperymentów na modelach zwierzęcych można stwierdzić, że sama melatonina może wywierać wpływ neuroprotektyny — obecność tego hormo-

nu redukuje ilość białka prekursorowego amyloidu oraz samego amyloidu. W jednym ze zwierzęcych modeli AD stosowanie melatoniny wydłużało przeżycie zwierząt [38, 39]. Można zatem przypuszczać, że niedobór melatoniny — poza wywoływaniem zaburzeń rytmu okołodobowego — będzie przyspieszał proces neurodegeneracyjny.

Obraz kliniczny zaburzeń snu w chorobie Alzheimer

Epidemiologia zaburzeń snu w chorobie Alzheimer

Szacuje się, że zaburzenia snu występują u 40–50% pacjentów z otępieniem. Najczęstszym pierwotnym zaburzeniem snu w populacji tych chorych jest obturacyjny bezdech senny, a częściej obserwuje się szeroko rozumiane zaburzenia oddychania w czasie snu (SRBD, *sleep-related breathing disorders*). W wieloośrodkowym włoskim badaniu stwierdzono SRBD u 60% pacjentów z otępieniem. Kolejnymi często pojawiającymi się zaburzeniami były: nadmierna senność dzienna (50,1%), bezsenność (49,9%) i RBD (22,6%). Zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) stwierdzono u 6,1% chorych [2]. W badaniu tym uczestniczyło ponad 400 osób z otępieniem, co uwiarygadnia wyniki. Należy jednak zwrócić uwagę, że wszystkie rozpoznania somnologiczne były w tym badaniu ustalane na podstawie ustrukturalizowanego wywiadu, bez badań aparaturowych, co zwłaszcza w populacji osób z zaburzeniami funkcji poznawczych może prowadzić do zafałszowania wyników. Przytoczone dane epidemiologiczne są zbieżne z obserwacjami Rose i wsp. [40], którzy w grupie chorych z rozpoznaniem otępienia przeprowadzili badania polisomnograficzne. Autorzy ci odnotowali niską efektywność snu (66,6%) i krótki czas (średnio 5,63 godziny), co można wiązać z rozpowszechnieniem bezsenności. W tym badaniu RLS stwierdzono u co 4 pacjenta, a niemal u połowy chorych obecne były SRBD [40].

Zjawiskiem specyficznym dla zespołów otępiennych jest *sundowning* — występowanie pobudzenia psychoruchowego w godzinach wieczornych lub nocnych, nierzadko z towarzyszącymi objawami psychotycznymi. Rozpowszechnienie tego zjawiska waha się w granicach 24–44% [3, 4].

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Termin „zaburzenia oddychania w czasie snu” obejmuje: obturacyjny bezdech senny, ośrodkowy bezdech senny oraz związane ze snem zespoły hipowentylacji. Jak już wspomniano, SRBD może

występować u około 50% pacjentów z zespołami otępiennymi, choć według niektórych publikacji odsetek ten wynosi nawet 70% [40, 41]. Zaburzenia SRBD należy podejrzewać u pacjentów otyłych, chrapiących, u których zaobserwowano w czasie snu przerwy w ruchach oddechowych. Obturacyjny bezdech senny i związana z nimi hipoksja prowadzą do spłycenia snu i mogą powodować nocne wybudzenia z towarzyszącymi im objawami niepokoju, pobudzenia psychoruchowego lub splątania, dlatego rozpoznanie SRBD należy brać pod uwagę w przypadku gwałtownych wybudzeń ze splątaniem. Nie ma klinicznych metod rozpoznania bezdechów sennych; dane z wywiadu pozwalają jedynie wytypować pacjentów, którzy ze względu na podejrzenie SRBD powinni zostać poddani polisomnografii.

Rozpoznanie zaburzeń oddychania w czasie snu u pacjenta z AD może wpłynąć na przebieg choroby. Jak wynika z dotychczasowych ustaleń przedstawionych w niniejszym artykule, deprywacja snu i niedotlenienie mogą nasilać procesy neurozwyrodnieniowe. Nieleczony obturacyjny bezdech senny może zatem prowadzić do akceleracji postępu choroby — choć wciąż pozostaje to hipotezą. Wykazano natomiast, że u osób w podeszłym wieku obecność bezdechów sennych wiąże się z upośledzeniem konsolidacji pamięci i pogorszeniem funkcjonowania poznawczego [42].

Zespół niespokojnych nóg u pacjentów z chorobą Alzheimera

Zespół niespokojnych nóg jest zaburzeniem czuciowo-ruchowym, którego główne objawy to uczucie przymusu poruszania kończynami i towarzyszące mu nieprzyjemne odczucia w kończynach dolnych, pojawiające się w godzinach wieczorno-nocnych i w spoczynku, a ustępujące pod wpływem poruszania kończynami. O ile poprzednie zdanie może się wydawać dość oczywiste, o tyle należy pamiętać, że nawet dla pacjentów bez zaburzeń porozumiewania się jednoznaczne opisanie dolegliwości związanych z RLS bywa trudne. Ma to szczególne znaczenie, ponieważ rozpoznanie RLS opiera się wyłącznie na danych z wywiadu. Problem ten z oczywistych powodów narasta wśród osób z zaburzeniami poznawczymi. Z tego względu Allen i wsp. [43], formułując w 2014 roku rewizję kryteriów diagnostycznych RLS, otwarcie przyznali, że nie ma metody pozwalającej na pewne ustalenie tego rozpoznania w populacji osób z zaburzeniami poznawczymi. Ten problem diagnostyczny może tłumaczyć roz-

bieżność danych epidemiologicznych — częstość występowania określa się od 6% [2] do 24% [40]. Klinicznie należałoby ten problem przedstawić następująco: pacjent z AD doznaje dziwnych i nieprzyjemnych odczuć w obrębie kończyn dolnych, których nie potrafi zakomunikować otoczeniu. Należy zatem spodziewać się narastającego w godzinach wieczornych pobudzenia psychicznego, z towarzyszącą wzmożoną aktywnością ruchową (np. dreptanie w miejscu, intensywne poruszanie nogami w łóżku). Aktywność ta powinna zmniejszać się w drugiej połowie nocy (wraz ze zmniejszeniem się nasilenia dolegliwości).

Zespół *sundowning*

Określeniem zespołu *sundowning* opisuje się zjawisko pojawiania się lub nasilania się objawów psychiatrycznych i/lub zaburzeń zachowania w godzinach wieczornych i nocnych. Do objawów tych należą: dezorientacja i splątanie, pobudzenie nierzadko przebiegające z agresją, lęk, błędzenie, krzyki nocne. Rozpowszechnienie tego zespołu obejmuje około 25% pacjentów z AD, ale według niektórych opracowań może sięgać nawet 66% [31, 44]. Patomechanizm zespołu *sundowning*, mimo że wciąż ostatecznie nie został wyjaśniony, najpewniej wiąże się z procesem zwyrodnieniowym. Degeneracja cholinergicznego jądra podstawnego Meynerta prowadzi do osłabienia impulsacji cholinergiczej docierającej do jądra nadskrzyżowaniowego, co w połączeniu z procesami zwyrodnieniowymi zachodzącymi w samym jądrze nadskrzyżowaniowym powoduje rozregulowanie rytmu okołodobowego, z przesunięciem szczytu aktywności na późniejsze godziny [44]. Ta hipoteza pokrywa się z obserwacjami klinicznymi uzyskanymi dzięki wykorzystaniu aktygrafów — chaotyczność zapisów aktywności pacjentów korelowała z występowaniem zachowań agresywnych w godzinach popołudniowych i nocnych [45]. *Sundowning* jest zjawiskiem o niekorzystnym wpływie na rokowanie co do postępu choroby, ponieważ koreluje z pogorszeniem funkcjonowania poznawczego oraz z narastaniem stresu i wyczerpania u opiekunów, co prowadzi do zwiększonego ryzyka umieszczenia pacjenta w instytucji opiekuńczej [46].

Zaburzenia snu związane z przyjmowanymi lekami

Leki przyjmowane przez pacjentów z AD nie pozostają bez wpływu na jakość snu. Zaawansowany wiek wiąże się z podwyższoną współchorobowością, zatem naturalną sytuacją jest

przyjmowanie przez chorego z otępieniem wielu leków z powodu innych schorzeń. Leki „internistyczne” mogą działać stymulująco, utrudniając zasypianie, i w ten sposób dodatkowo prowokować wystąpienie *sundowning*. Można wśród nich wymienić agonistów receptorów adrenergicznych i noradrenergicznych, na przykład leki broncholityczne. Z jednej strony bardzo rozpowszechnione jest stosowanie leków moczopędnych — efektem ich działania po podaniu w godzinach wieczornych jest nykturia, ponadto przyczyniają się do licznych wybudzeń śródnocnych. Z drugiej zaś leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, a nawet przeciwbólowe wywierają działanie sedacyjne, prowadząc do nadmiernej senności i drzemek w ciągu dnia. To z kolei może spowodować wzmożoną, patologiczną aktywność w godzinach popołudniowych i wieczornych.

Leki stosowane w terapii AD również mogą wpływać na architekturę snu. Inhibitory acetylocholinoesterazy zwiększają ilość snu REM w ciągu nocy [47]. Jest to zjawisko pozytywne, biorąc pod uwagę rolę snu REM w procesach poznawczych, ale wraz z wydłużeniem snu REM zwiększa się ryzyko wystąpienia parasomnii związanych z tą fazą snu. Co istotne, zaburzenia zachowania w fazie REM oraz koszmary senne należą do opisywanych działań niepożądanych inhibitorów acetylocholinoesterazy [13].

Diagnostyka zaburzeń snu w chorobie Alzheimera

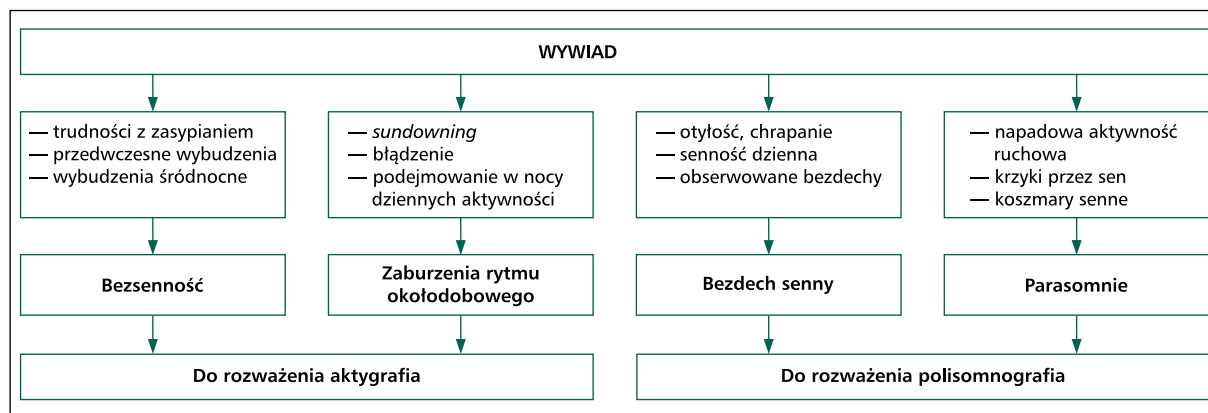
Wywiad z opiekunem

Niezbędnymi warunkami w efektywnym rozpoznawaniu zaburzeń snu są świadomość możliwości ich występowania, ich znaczenia klinicznego i nawyk zbierania informacji na ich temat. Większość zaburzeń snu można rozpoznać na podstawie danych z wywiadu, dzięki temu z jednej strony poprawia się rozpoznawalność tych schorzeń, z drugiej zaś ogranicza wykonywanie kosztownych i trudno dostępnych badań. Trzeba jednak brać pod uwagę populację pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym z zaburzeniami rozumienia i wypowiedzania się. Dlatego informacje na temat zaburzeń snu pochodzące od pacjenta mogą nie być wiarygodne. Z tego względu kluczowym partnerem dla lekarza staje się opiekun pacjenta. Dostępnych jest wiele gotowych formularzy wywiadu dotyczących zaburzeń snu. *The Sleep Disorders Inventory* [48] dotyczy głównie zaburzeń rytmu okołodobowego, bezsenności i *sundowning*, pomija się w nim występowanie parasomnii. Z kolei *Mayo Sleep Inventory* [49] zawiera pytania dotyczące parasomnii i zaburzeń oddychania w czasie snu bez oceny zaburzeń rytmu okołodobowego. Propozycję ustrukturalizowanego wywiadu dla opiekunów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Propozycja kwestionariusza dotyczącego zaburzeń snu dla opiekuna pacjenta

Objaw	Częstość występowania:	Nasilenie
	0 — nigdy 1 — < raz/tydzień 2 — 1–3 ×/tydzień 3 — > 4 ×/tydzień	0 — brak 1 — łagodne 2 — umiarkowane 3 — ciężkie
1. Trudności z zasypianiem		
2. Wybudzenia w środku nocy		
3. Przedwczesne budzenie się rano		
4. Pobudzenie, nerwowość wieczorem		
5. Agresja wieczorem/w nocy		
6. Podejmowanie dziennych aktywności wieczorem/w nocy		
7. Chrapanie		
8. Senność dzienna		
9. Obserwowane przerwy w oddychaniu		
10. Gwałtowne ruchy kończyn wieczorem, w nocy		
11. Krzyki w nocy		
12. Skargi na koszmary senne		

Uwaga! To nie jest zwalidowane narzędzie diagnostyczne, lecz jedynie propozycja



Rycina 3. Propozycja schematu diagnostycznego zaburzeń snu w chorobie Alzheimera

Obiektywne metody oceny snu

Wartościową metodą oceny snu, zwłaszcza zaburzeń rytmu okołodobowego, u pacjentów z AD jest aktygrafia. Metoda ta polega na umieszczeniu na kończynie pacjenta akcelerometru, zliczającego ruchy (dokładnie — przyspieszenia) kończyny. Im więcej zarejestrowanych ruchów w jednostce czasu, tym pacjent był aktywniejszy. Metoda ta w przypadku ograniczeń wywiadu (związanych z zaburzeniami pamięci, orientacji w czasie i funkcji językowych pacjentów) pozwala na zweryfikowanie podejrzenia bezsenności, nadmiernej senności dziennej, zaburzeń rytmu okołodobowego i zespołu *sundowning*. Monitorowanie za pomocą aktygrafu może trwać kilka dób. Można je prowadzić również zdalnie. Pozwala to na zebranie większej ilości danych i zaplanowanie w czasie interwencji terapeutycznej [50, 51]. Istotną zaletą aktygrafu jest to, że nie wymaga on współpracy ze strony pacjenta — jego uciążliwość jest porównywalna z noszeniem zegarka na nadgarstku, co ma szczególne znaczenie w populacji chorych z otępieniem.

Polisomnografia jest złotym standardem w diagnostyce zaburzeń snu. Wielokanałowa rejestracja, wsparta zapisem wideo, dostarcza klinicyście bardzo dużej ilości informacji na temat procesów fizjologicznych i patologicznych występujących podczas nocy. Polisomnografia jest jedynym narzędziem diagnostycznym pozwalającym na rozpoznanie zaburzeń oddychania w czasie snu, parasomnii (zwłaszcza zaburzeń zachowania w fazie snu REM) oraz na różnicowanie parasomnii i nocnych napadów padaczkowych. Niestety metoda ta ma pewne wady. Po pierwsze jest trudno dostępna i kosztowna. Po drugie wymaga pewnego

poziomu współpracy i zrozumienia sytuacji ze strony pacjenta, co w populacji osób z AD jest problematyczne.

Proces diagnostyczny zaburzeń snu w AD należy rozpoczynać od zebrania wywiadu, starając się od razu ustalić rozpoznanie (np. bezsenność czy *sundowning*), a następnie konieczna jest rozważna kwalifikacja chorych do badań wykorzystujących metody obiektywne. Schemat postępowania diagnostycznego przedstawiono na rycinie 3.

Leczenie zaburzeń snu w chorobie Alzheimera

Leczenie zaburzeń oddychania w czasie snu

Sercowo-naczyniowe konsekwencje zespołu bezdechu sennego są dobrze znane: zwiększa się ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i incydentów naczyniowo-mózgowych. Należy pamiętać, że każda z tych konsekwencji będzie się przekładała na pogorszenie funkcjonowania pacjentów z AD — na przykład do poznawczych następstw procesu neurodegeneracyjnego dołączą się objawy związane z powstającymi zmianami naczyniopochodnymi w mózgowiu. Już z tego względu rozpoznanie zaburzeń oddychania w czasie snu i zastosowanie terapii są korzystne dla pacjentów. Podstawową metodą leczenia jest stosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*). Terapia ta zapobiega nocnym niedotlenieniom, pozytywnie wpływa na profil ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poprawia stabilność i efektywność snu, czego skutkiem jest zmniejszenie senności dziennej i eliminacja nocnych wybudzeń [52]. Co więcej, zaobserwowano, że stosowanie CPAP poprawia funkcjonowanie poznawcze [53]. W przypadku

postępującej degradacji kognitywnej występującej w AD można się spodziewać spowolnienia lub przejściowego odwrócenia tego procesu pod wpływem stosowania CPAP u pacjentów z tą chorobą [52, 54]. Jest to bardzo istotne, ponieważ przeoczenie u osób z AD współwystępujących bezdechów sennych może zaprzepaścić możliwość uzyskania poprawy funkcjonowania poznawczego.

Leczenie zespołu niespokojnych nóg

Rozpoznanie, a następnie leczenie RLS u chorego z otępieniem powinno przynieść ewidentne korzyści kliniczne. O ile nie ma podstaw, by spodziewać się istotnej bezpośredniej poprawy funkcji poznawczych pod wpływem leczenia RLS, o tyle pożądanym efektem na pewno jest wyeliminowanie wieczornego pobudzenia pacjenta, wtórnego do odczuwanych dolegliwości. Do tej pory nie sformułowano zaleceń dotyczących leczenia RLS w populacji osób z demencją. Zgodnie z dostępnymi rekomendacjami lekami pierwszego rzutu są agoniści dopaminy (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna, kabergolina) oraz ligandy receptora alfa₂delta (pregabalina i niedostępny w Polsce enakarbil gabapentyny). Należy pamiętać, że ze względu na ryzyko augmentacji (jatrogennego, polekowego nasilenia objawów RLS) lewodopa nie jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z codziennym RLS. Aby — poza remisją objawów RLS — uzyskać poprawę jakości snu chorych, należy zastosować ropinirol, pregabalinę lub kabergolinę (w przypadku stosowania tego ostatniego leku należy zachować szczególną ostrożność z powodu ryzyka uszkodzenia aparatu zastawkowego serca) [55]. Z kolei nie wolno zapomnieć o potencjale wyzwalania objawów psychotycznych przez agonistów dopaminy. Z tego względu wprowadzenie leczenia tymi preparatami musi być prowadzone bardzo ostrożnie, z powolnym zwiększaniem dawki [56].

„Chronofarmakoterapia” — stosowanie melatoniny

Zwracano już uwagę na rolę zaburzeń rytmu okołodobowego w genezie AD oraz na relacje między neurodegeneracją a metabolizmem melatoniny. Dlatego też ważne jest rozważenie terapeutycznego zastosowania tego hormonu. Melatonina jako lek wykazuje wiele interesujących właściwości: nie jest lekiem nasennym, nie powoduje senności dziennej, jej przyjmowanie nie wiąże się z ryzykiem uzależnienia. Jej rolą nie jest „uśpienie” pacjenta, lecz raczej normalizacja jego rytmu okołodobowego. Ponadto można spekulować na

temat ewentualnego neuroprotekcijnego wpływu melatoniny. W 2003 roku Singer i wsp. [57] przeprowadzili randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne skuteczności melatoniny (w dawce dobowej 2,5 lub 10 mg). Autorzy ci nie stwierdzili różnic między lekiem a placebo w odniesieniu do obiektywnych pomiarów snu, natomiast subiektywna ocena przeprowadzona przez opiekunów pacjentów wskazywała na poprawę jakości snu u chorych przyjmujących melatoninę [57]. Wade i wsp. [58] po 24-tygodniowej terapii (w dawce 2 mg/d., badanie przeprowadzono metodą ślepej próby, kontrolowane placebo) stwierdzili, że pacjenci z AD przyjmujący melatoninę uzyskują istotnie lepsze wyniki w ocenie funkcji poznawczych i wydajności snu. Z kolei Gehrman i wsp. [59], stosując przez 10 dni melatoninę w dawce 10 mg, nie uzyskali istotnej poprawy (w porównaniu z placebo) w zakresie występowania pobudzenia i zaburzeń snu. Różnice w wynikach przytoczonych badań mogą być konsekwencją różnic metodologicznych: różnych miar jakości snu, odmiennych populacji włączonych do badania (np. pacjenci przebywający w instytucjach opiekuńczych albo pacjenci żyjący z rodzinami). Nie uzyskano zatem jednoznacznego dowodu na skuteczność melatoniny w leczeniu zaburzeń snu w AD. Potwierdziło się to w dwóch metaanalizach. McCleery i wsp. [60] stwierdzili, że dane na temat skuteczności melatoniny są niskiej jakości i nie dowodzą wyższości leku nad placebo, natomiast Zhang i wsp. [61], przeanalizowawszy 6 randomizowanych badań klinicznych, uznali, że można mówić o subiektywnej poprawie snu w AD pod wpływem melatoniny, ale nie obserwuje się żadnej istotnej zmiany pod względem parametrów mierzalnych obiektywnie.

Benzodiazepiny

Z jednej strony benzodiazepiny cechują się silnym działaniem sedacyjnym i nasennym. Z tego względu mogłyby być stosowane w terapii zaburzeń snu i nocnych zaburzeń zachowania u pacjentów z AD. Z drugiej zaś szeroki wachlarz działań niepożądanych (ryzyko nasilania zaburzeń poznawczych, wystąpienia zaburzeń świadomości, upadków czy uzależnienia) ogranicza stosowanie tej grupy leków. Brakuje również przeprowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach badań, w których dokonano oceny skuteczności benzodiazepin w terapii zaburzeń snu w przebiegu otępienia. W 2015 roku opublikowano metaanalizę publikacji poświęconych

zastosowaniu benzodiazepin w AD. Autorzy stwierdzili, że o ile można mówić o krótkookresowej skuteczności leków z tej grupy w terapii zaburzeń zachowania (np. pobudzenia w godzinach nocnych), o tyle nie ma żadnych dowodów na poprawę jakości snu pod wpływem takiego leczenia. Jednocześnie przeanalizowane badania wykazały negatywny wpływ benzodiazepin na funkcje poznawcze. Dlatego nie należy ich traktować jako potencjalnego wsparcia w przewlekłej terapii zaburzeń snu [62].

Leki neuroleptyczne

Leki neuroleptyczne często stosuje się w terapii zaburzeń behawioralnych w zespołach otępiennych. Jednocześnie podaje się je w opornych na leczenie przypadkach bezsenności. Ich stosowanie w populacji osób w podeszłym wieku jest jednak ograniczone ze względu na profil działań niepożądanych, takich jak nadmierna sedacja, podwyższone ryzyko upadków, możliwość rozwoju polekowego zespołu parkinsonowskiego oraz powikłania kardiologiczne. Mimo to w kilku badaniach oceniono skuteczność stosowania neuroleptyków u pacjentów z AD i zaburzeniami snu. Yin i wsp. [63] wykazali, że risperidon w dziennej dawce 0,5–1,0 mg poprawiał stan pacjentów z AD z zaburzeniami snu oraz komfort psychiczny ich opiekunów. Meguro i wsp. [64] dzięki zastosowaniu małych dawek risperidonu uzyskali poprawę w zakresie nocnego błędzenia i zaburzeń rytmu snu i czuwania. Poprawę w zakresie rytmu okołodobowego obserwowano także w przypadku stosowania klozapiny i kwetiapiny. Należy jednocześnie zachować ostrożność przy stosowaniu klasycznych neuroleptyków — mogą one nasilić zaburzenia rytmu snu i czuwania u pacjentów z AD [65, 66].

Niefarmakologiczne metody terapii

Możliwości leczenia farmakologicznego zaburzeń snu w AD są ograniczone. Wydaje się, że znaczną poprawę można osiągnąć w wyniku interwencji behawioralnych i środowiskowych. Są one — co oczywiste — wolne od działań niepożądanych leków, wymagają jednak bezwzględnej konsekwencji i zaangażowania rodzinnych i profesjonalnych opiekunów pacjenta. Interwencje behawioralne obejmują:

- aktywizację pacjentów w ciągu dnia, z naciskiem na aktywność fizyczną trwającą przynajmniej 30 minut i w miarę możliwości odbywającą się na świeżym powietrzu;

- unikanie przebywania pacjentów w ich sypialniach w trakcie dnia;
- wyeliminowanie dziennych drzemek;
- bezwzględne przestrzeganie stałych godzin kładzenia się spać i wstawania;
- zapewnienie spania w komfortowych warunkach, z eliminacją czynników mogących wybudzić pacjenta;
- podawanie inhibitorów acetylocholinoesterazy w godzinach porannych. Unikanie wieczornego podawania leków mogących powodować nocne wybudzenia (np. diuretyków).

Zasady te wydają się bardzo oczywiste i proste, ale ich wprowadzenie może napotkać poważne trudności (łatwiej podać tabletkę „na sen”, niż organizować pacjentowi 30-minutowy spacer). Niemniej klinimetryczna ocena efektów wprowadzenia takich zasad wykazała częściową normalizację rytmu okołodobowego u pacjentów z AD [67, 68].

W niniejszym opracowaniu kilkakrotnie poruszano kwestię melatoniny — jej roli w kontroli rytmu okołodobowego i możliwego wpływu terapeutycznego. Jako że znaczenie tego hormonu jest istotne, rozważono wdrożenie terapii czynnikiem środowiskowym bezpośrednio regulującym jego wydzielanie, czyli światłem. Interwencja polega na intensywnym doświetlaniu pomieszczeń, w jakich przebywają pacjenci w ciągu dnia. Posługując się w ciągu dnia systemem lamp doświetlających pokoje, w których przebywali pacjenci, Figueiro i wsp. [69] uzyskali zauważalną poprawę w zakresie jakości ich snu, nastroju i zachowania. Efekt kliniczny można wytłumaczyć tym, że światło emitowane w ciągu dnia hamuje produkcję melatoniny (zmniejszając senność dzienną), w wyniku czego dochodzi do jej względnie większego wyrzutu w godzinach wieczornych (co ułatwia zasypianie) [69]. Podobne efekty opisali Burns i wsp. [70], którzy ponadto stwierdzili pozytywny wpływ terapii światłem na patologiczne pobudzenie. Potencjał terapeutyczny tkwiący w optymalnym oświetleniu dziennym pomieszczeń, w których przebywa pacjent, może przynieść pozytywne efekty w połączeniu z suplementacją melatoniny lub zwiększeniem aktywności fizycznej pacjentów [71, 72].

Wpływ leków prokognitywnych na zaburzenia snu

Leki objawowe (prokognitywne — inhibitory acetylocholinoesterazy oraz memantyna) stosowane w terapii AD również mają wpływ na zaburzenia snu. Wzmoczona transmisja cholinier-

giczna, będąca efektem działania inhibitorów acetylocholinoesterazy, prowadzi do poprawy funkcji poznawczych oraz jednocześnie promuje sen z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM). U pacjentów przyjmujących donepezyl stwierdzono zwiększenie ilości snu REM i skrócenie jego latencji, obserwowano także wydłużenie drugiej fazy snu i całkowitego czasu snu [73] oraz poprawę parametrów oddechowych u pacjentów z AD i obturacyjnym bezdechem sennym [74]. Wprowadzając terapię inhibitorem acetylocholinoesterazy i pamiętając o porannym stosowaniu tego leku, można się zatem spodziewać poprawy jakości snu.

Niewiele istnieje dostępnych danych dotyczących wpływu memantyny na sen. W niedużej grupie pacjentów obserwowanych przez Ishikawę i wsp. [75] stosowanie memantyny poprawiło jakość snu nocnego, ale do tej pory efekt ten nie został potwierdzony w większej populacji.

Podsumowanie

Zaburzenia snu w AD mają istotne znaczenie na każdym etapie schorzenia. W okresie przedklinicznym prawdopodobnie wpływają na rozwój procesu neurozwyrodnieniowego, następnie w wyniku destrukcji ośrodków regulujących rytm okołodobowy dochodzi do dezorganizacji snu i czuwania, co z kolei pogarsza stan kliniczny pacjentów. Mimo niekorzystnej dla pacjenta kumulacji pętli sprzężeń zwrotnych wiedza o znaczeniu i mechanizmach zaburzeń snu w AD pozwala zastosować metody profilaktyczne i terapeutyczne poprawiające kondycję chorych.

Finansowanie

Praca powstała bez zewnętrznych źródeł finansowania.

PIŚMIENNICTWO

- Hippius H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003; 5(1): 101–108, indexed in Pubmed: 22034141.
- Guarnieri B, Adorni F, Musico M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 33(1): 50–58, doi: 10.1159/000335363, indexed in Pubmed: 22415141.
- Little JT, Satlin A, Sunderland T, et al. Sundown syndrome in severely demented patients with probable Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1995; 8(2): 103–106, doi: 10.1177/089198879500800205, indexed in Pubmed: 7794472.
- Volicer L, Harper DG, Manning BC, et al. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(5): 704–711, doi: 10.1176/appi.ajp.158.5.704, indexed in Pubmed: 11329390.
- Pollak CP, Perlick D, Linsner JP, et al. Sleep problems in the community elderly as predictors of death and nursing home placement. *J Community Health*. 1990; 15(2): 123–135, doi: 10.1007/bf01321316, indexed in Pubmed: 2355110.
- Dale MC, Burns A, Panter L, et al. Factors affecting survival of elderly nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(1): 70–76, doi: 10.1002/1099-1166(200101)16:1<70::aid-gps277>3.0.co;2-6, indexed in Pubmed: 11180488.
- Moran M, Lynch CA, Walsh C, et al. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med*. 2005; 6(4): 347–352, doi: 10.1016/j.sleep.2004.12.005, indexed in Pubmed: 15978517.
- Villa C, Ferini-Strambi L, Combi R. The synergistic relationship between Alzheimer's disease and sleep disorders: an update. *J Alzheimers Dis*. 2015; 46(3): 571–580, doi: 10.3233/JAD-150138, indexed in Pubmed: 25835421.
- Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult — a mini-review. *Gerontology*. 2010; 56(2): 181–189, doi: 10.1159/000236900, indexed in Pubmed: 19738366.
- Espiritu JR. Aging-related sleep changes. *Clin Geriatr Med*. 2008; 24(1): 1–14, v, doi: 10.1016/j.cger.2007.08.007, indexed in Pubmed: 18035227.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004; 27(7): 1255–1273, doi: 10.1093/sleep/27.7.1255, indexed in Pubmed: 15586779.
- Cho K. Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nat Neurosci*. 2001; 4(6): 567–568, doi: 10.1038/88384, indexed in Pubmed: 11369936.
- Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, et al. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2015; 19: 29–38, doi: 10.1016/j.smrv.2014.03.007, indexed in Pubmed: 24846773.
- Schlosser Covell GE, Dhawan PS, Lee Iannotti JK, et al. Disrupted daytime activity and altered sleep-wake patterns may predict transition to mild cognitive impairment or dementia: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2012; 18(6): 426–429, doi: 10.1097/NRL.0b013e318272f7ef, indexed in Pubmed: 23114683.
- Lim ASP, Ellison BA, Wang JL, et al. Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain*. 2014; 137(Pt 10): 2847–2861, doi: 10.1093/brain/awu222, indexed in Pubmed: 25142380.
- Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, et al. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2009; 64(2): 180–187, doi: 10.1093/geronb/gbn037, indexed in Pubmed: 19204069.
- Keage HA, Banks S, Yang KL, et al. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? *Sleep Med*. 2012; 13(7): 886–892, doi: 10.1016/j.sleep.2012.02.003, indexed in Pubmed: 22560827.
- Potvin O, Lorrain D, Forget H, et al. Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Sleep*. 2012; 35(4): 491–499, doi: 10.5665/sleep.1732, indexed in Pubmed: 22467987.
- Niu J, Han H, Wang Y, et al. Sleep quality and cognitive decline in a community of older adults in Daqing City, China. *Sleep Med*. 2016; 17: 69–74, doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.033, indexed in Pubmed: 26847977.
- Lim ASP, Kowgier M, Yu L, et al. Sleep Fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep*. 2013; 36(7): 1027–1032, doi: 10.5665/sleep.2802, indexed in Pubmed: 23814339.
- Ooms S, Overeem S, Besse K, et al. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2014; 71(8): 971–977, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1173, indexed in Pubmed: 24887018.
- Cedernaes J, Osorio RS, Varga AW, et al. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2017; 31: 102–111, doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.002, indexed in Pubmed: 26996255.
- Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342(6156): 373–377, doi: 10.1126/science.1241224, indexed in Pubmed: 24136970.
- Di Meco A, Joshi YB, Praticó D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(8): 1813–1820, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.011, indexed in Pubmed: 24629673.
- Rothman SM, Herdener N, Frankola KA, et al. Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical $A\beta$ and pTau in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2013; 1529: 200–208, doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.010, indexed in Pubmed: 23856323.
- Sultana R, Butterfield D. Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 19(1): 341–353, doi: 10.3233/jad-2010-1222, indexed in Pubmed: 20061649.

27. Zhang J, Zhu Y, Zhan G, et al. Extended wakefulness: compromised metabolics in and degeneration of locus ceruleus neurons. *J Neurosci*. 2014; 34(12): 4418–4431, doi: [10.1523/JNEUROSCI.5025-12.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5025-12.2014), indexed in Pubmed: [24647961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647961/).
28. Silva RH, Abílio VC, Takatsu AL, et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. *Neuropharmacology*. 2004; 46(6): 895–903, doi: [10.1016/j.neuropharm.2003.11.032](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2003.11.032), indexed in Pubmed: [15033349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15033349/).
29. He J, Hsueh H, He Yi, et al. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *J Neurosci*. 2014; 34(44): 14697–14706, doi: [10.1523/JNEUROSCI.2111-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2111-14.2014), indexed in Pubmed: [25355222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355222/).
30. Winkler EA, Nishida Y, Sagare AP, et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease: disturbances, mechanisms, and opportunities. *Biol Psychiatry*. 2013; 74(5): 333–339, doi: [10.1016/j.biopsych.2012.11.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.021), indexed in Pubmed: [23273723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273723/).
31. Coogan AN, Schutová B, Husung S, et al. The circadian system in Alzheimer's disease: disturbances, mechanisms, and opportunities. *Biol Psychiatry*. 2013; 74(5): 333–339, doi: [10.1016/j.biopsych.2012.11.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.021), indexed in Pubmed: [23273723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273723/).
32. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58(1): 29–39, doi: [10.1097/00005072-199901000-00004](https://doi.org/10.1097/00005072-199901000-00004), indexed in Pubmed: [10068311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10068311/).
33. Harper DG, Stopa EG, McKee AC, et al. Dementia severity and Lewy bodies affect circadian rhythms in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2004; 25(6): 771–781, doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2003.04.009](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.04.009), indexed in Pubmed: [15165702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15165702/).
34. Harper DG, Stopa EG, Kuo-Leblanc V, et al. Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain*. 2008; 131(Pt 6): 1609–1617, doi: [10.1093/brain/awn049](https://doi.org/10.1093/brain/awn049), indexed in Pubmed: [18372313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18372313/).
35. Mahlberg R, Walther S, Kalus P, et al. Pineal calcification in Alzheimer's disease: an in vivo study using computed tomography. *Neurobiol Aging*. 2008; 29(2): 203–209, doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.003](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.003), indexed in Pubmed: [17097768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097768/).
36. Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, et al. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(1): 323–327, doi: [10.1210/jcem.84.1.5394](https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5394), indexed in Pubmed: [9920102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9920102/).
37. Zhou JN, Liu RY, Kamphorst W, et al. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res*. 2003; 35(2): 125–130, doi: [10.1034/j.1600-079x.2003.00065.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.00065.x), indexed in Pubmed: [12887656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887656/).
38. Lahiri DK, Chen D, Ge YW, et al. Dietary supplementation with melatonin reduces levels of amyloid beta-peptides in the murine cerebral cortex. *J Pineal Res*. 2004; 36(4): 224–231, doi: [10.1111/j.1600-079X.2004.00121.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00121.x), indexed in Pubmed: [15066046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066046/).
39. Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco Quinto J, et al. Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2003; 85(5): 1101–1108, doi: [10.1046/j.1471-4159.2003.01654.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01654.x), indexed in Pubmed: [12753069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12753069/).
40. Rose KM, Beck C, Tsai PF, et al. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. *Sleep*. 2011; 34(6): 779–786, doi: [10.5665/SLEEP.1048](https://doi.org/10.5665/SLEEP.1048), indexed in Pubmed: [21629366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21629366/).
41. Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003; 11(4): 426–433, doi: [10.1097/00019442-200307000-00005](https://doi.org/10.1097/00019442-200307000-00005), indexed in Pubmed: [12837671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12837671/).
42. Djonlagic I, Guo M, Matteis P, et al. Untreated sleep-disordered breathing: links to aging-related decline in sleep-dependent memory consolidation. *PLoS One*. 2014; 9(1): e85918, doi: [10.1371/journal.pone.0085918](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085918), indexed in Pubmed: [24489679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24489679/).
43. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria — history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014; 15(8): 860–873, doi: [10.1016/j.sleep.2014.03.025](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025), indexed in Pubmed: [25023924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023924/).
44. Klaffke S, Staedt J. Sundowning and circadian rhythm disorders in dementia. *Acta Neurol Belg*. 2006; 106(4): 168–175, indexed in Pubmed: [17323834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17323834/).
45. Etcher L, Whall A, Kumar R, et al. Nonlinear indices of circadian changes in individuals with dementia and aggression. *Psychiatry Res*. 2012; 199(1): 77–88, doi: [10.1016/j.psychres.2012.03.042](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.042), indexed in Pubmed: [22521234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22521234/).
46. Gallagher-Thompson D, Brooks JO, Bliwise D, et al. The relations among caregiver stress, *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(8): 807–810, doi: [10.1111/j.1532-5415.1992.tb01853.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01853.x), indexed in Pubmed: [1634724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1634724/).
47. Kanbayashi T, Sugiyama T, Aizawa R, et al. Effects of donepezil (Aricept) on the rapid eye movement sleep of normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002; 56(3): 307–308, doi: [10.1046/j.1440-1819.2002.01008.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.01008.x), indexed in Pubmed: [12047608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12047608/).
48. Tractenberg RE, Singer CM, Cummings JL, et al. The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *J Sleep Res*. 2003; 12(4): 331–337, doi: [10.1046/j.0962-1105.2003.00374.x](https://doi.org/10.1046/j.0962-1105.2003.00374.x), indexed in Pubmed: [14633245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633245/).
49. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(5): 475–480, doi: [10.5664/jcs.m.2670](https://doi.org/10.5664/jcs.m.2670), indexed in Pubmed: [23674939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674939/).
50. Ancoli-Israel S, Clopton P, Klauber MR, et al. Use of wrist activity for monitoring sleep/wake in demented nursing-home patients. *Sleep*. 1997; 20(1): 24–27, doi: [10.1093/sleep/20.1.24](https://doi.org/10.1093/sleep/20.1.24), indexed in Pubmed: [9130330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9130330/).
51. Paavilainen P, Korhonen I, Lötjönen J, et al. Circadian activity rhythm in demented and non-demented nursing-home residents measured by telemetric actigraphy. *J Sleep Res*. 2005; 14(1): 61–68, doi: [10.1111/j.1365-2869.2004.00433.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00433.x), indexed in Pubmed: [15743335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15743335/).
52. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2012; 35(12): 1593–1602, doi: [10.5665/sleep.2226](https://doi.org/10.5665/sleep.2226), indexed in Pubmed: [23204602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23204602/).
53. Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, et al. Changes in neurocognitive architecture in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *EBioMedicine*. 2016; 7: 221–229, doi: [10.1016/j.ebiom.2016.03.020](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.020), indexed in Pubmed: [27322475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322475/).
54. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(11): 2076–2081, doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.01934.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01934.x), indexed in Pubmed: [18795985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18795985/).
55. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: report of the guideline development, dissemination, and implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 87(24): 2585–2593, doi: [10.1212/WNL.0000000000003388](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003388), indexed in Pubmed: [27856776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856776/).
56. Stoner SC, Dahmen MM, Makos M, et al. An exploratory retrospective evaluation of ropinirole-associated psychotic symptoms in an outpatient population treated for restless legs syndrome or Parkinson's disease. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(9): 1426–1432, doi: [10.1345/aph.1M183](https://doi.org/10.1345/aph.1M183), indexed in Pubmed: [19690226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19690226/).
57. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. 2003; 26(7): 893–901, doi: [10.1093/sleep/26.7.893](https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.893), indexed in Pubmed: [14655926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14655926/).
58. Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 947–961, doi: [10.2147/CIA.S65625](https://doi.org/10.2147/CIA.S65625), indexed in Pubmed: [24971004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24971004/).
59. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, et al. Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17(2): 166–169, doi: [10.1097/JGP.0b013e318187de18](https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318187de18), indexed in Pubmed: [19155748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155748/).
60. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3): CD009178, doi: [10.1002/14651858.CD009178.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub2), indexed in Pubmed: [24659320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24659320/).
61. Zhang W, Chen XY, Su SW, et al. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuro Sci*. 2016; 37(1): 57–65, doi: [10.1007/s10072-015-2357-0](https://doi.org/10.1007/s10072-015-2357-0), indexed in Pubmed: [26255301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255301/).
62. DeFrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW, et al. Use of benzodiazepines in Alzheimer's disease: a systematic review of literature. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 18(10): pyv055, doi: [10.1093/ijnp/pyv055](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv055), indexed in Pubmed: [25991652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25991652/).
63. Yin Y, Liu Y, Zhuang J, et al. Low-dose atypical antipsychotic risperidone improves the 5-year outcome in Alzheimer's disease patients with sleep disturbances. *Pharmacology*. 2015; 96(3-4): 155–162, doi: [10.1159/000435889](https://doi.org/10.1159/000435889), indexed in Pubmed: [26297176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297176/).

64. Meguro K, Meguro M, Tanaka Y, et al. Risperidone is effective for wandering and disturbed sleep/wake patterns in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004; 17(2): 61–67, doi: [10.1177/0891988704264535](https://doi.org/10.1177/0891988704264535), indexed in Pubmed: [15157345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157345/).
65. Wirz-Justice A, Werth E, Savaskan E, et al. Haloperidol disrupts, clozapine reinstates the circadian rest-activity cycle in a patient with early-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2000; 14(4): 212–215, doi: [10.1097/00002093-200010000-00005](https://doi.org/10.1097/00002093-200010000-00005), indexed in Pubmed: [11186599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11186599/).
66. Savaskan E, Schnitzler C, Schröder C, et al. Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006; 9(5): 507–516, doi: [10.1017/S1461145705006036](https://doi.org/10.1017/S1461145705006036), indexed in Pubmed: [16316485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16316485/).
67. Alessi CA, Martin JL, Webber AP, et al. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(5): 803–810, doi: [10.1111/j.1532-5415.2005.53251.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53251.x), indexed in Pubmed: [15877555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15877555/).
68. Richards KC, Beck C, O'Sullivan PS, et al. Effect of individualized social activity on sleep in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(9): 1510–1517, doi: [10.1111/j.1532-5415.2005.53460.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53460.x), indexed in Pubmed: [16137280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16137280/).
69. Figueiro MG, Plitnick BA, Lok A, et al. Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression, and agitation in persons with Alzheimer's disease and related dementia living in long-term care facilities. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 1527–1537, doi: [10.2147/CIA.S68557](https://doi.org/10.2147/CIA.S68557), indexed in Pubmed: [25246779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246779/).
70. Burns A, Allen H, Tomenson B, et al. Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr.* 2009; 21(4): 711–721, doi: [10.1017/S1041610209008886](https://doi.org/10.1017/S1041610209008886), indexed in Pubmed: [19323872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19323872/).
71. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJW, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(2): 239–246, doi: [10.1111/j.1532-5415.2007.01543.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01543.x), indexed in Pubmed: [18070004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18070004/).
72. McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, et al. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(8): 1393–1402, doi: [10.1111/j.1532-5415.2011.03519.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03519.x), indexed in Pubmed: [21797835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21797835/).
73. Moraes Wd, Poyares DR, Guilleminault C, et al. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep.* 2006; 29(2): 199–205, doi: [10.1093/sleep/29.2.199](https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.199), indexed in Pubmed: [16494088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16494088/).
74. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, et al. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest.* 2008; 133(3): 677–683, doi: [10.1378/chest.07-1446](https://doi.org/10.1378/chest.07-1446), indexed in Pubmed: [18198262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18198262/).
75. Ishikawa I, Shinno H, Ando N, et al. The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2016; 28(3): 157–164, doi: [10.1017/neu.2015.61](https://doi.org/10.1017/neu.2015.61), indexed in Pubmed: [26572055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26572055/).