수면과 신경계 질환 : 간질과 뇌졸중을 중심으로

남 현 우

서울대학교 의과대학 서울시립 보라매병원 신경과

Sleep and Neurologic Disorders : With Special Emphasis on Epilepsy and Stroke

Hyun woo Nam, M.D.

Department of Neurology, Seoul Municipal Boramae Hospital Seoul National University College of Medicine

Epilepsy and stroke are two main fields of neurology. They have impacts on the sleep by disturbing good sleep or by causing inappropriate sleep. In reverse, above diseases can be affected by sleep or sleep disorders. Some portions of these diseases occur preferentially during sleep or at a particular stage of the sleep, while others occur partly as a consequence of a sleep disorder. Understanding this complex interrelationship can help diagnosing and treating patients, and thus will enhance their quality of life.

Key Words : Sleep, Epilepsy, Stroke

서 론

수면은 여러 가지 신경계 질환과 상호 영향을 주고받는다. 이것은 그 질환의 본질적인 이상에 기인하는 경우도 있지만 그 외에도 동반되는 전신 상태, 환경의 변화, 사용 약물 등의 여러 요인들이 관련된 결과일 수도 있다. 예를 들면, 간질 환자에서는 경련으로 인해 좋은 수면을 취하기가 어려울 수도 있고 사용하고 있는 항경련제에 의해 수면의 양과 질에 변화가 생길 수도 있다. 이러한 변화에 의해 낮 동안의 과도한 졸음, 기억 및 능률의 저하가 생길 수 있다. 반대로 수면이 간질에 영향을 줄 수도 있는데, 발작간 뇌파의 양상이 수면의 단계에 따라 다를 수 있고 수면이 부족하면 경련의 발생 빈도가 증가하기도 한다. 어떤 수면 장애는 간질과 동시에 존재하여 진단에 혼선을 야기할 수도 있고 또한 어떤 것들은 수면 장애인지 간질인지 감별 진단이 쉽지 않은 것들도 있다. 뇌졸중의 경우에는 뇌졸중과 일주기 리듬이 관련이 있다는 증거

들이 속속 발견되고 있으며 수면 중의 호흡 이상에 의해 뇌졸중의 발병 확률이 증가한다. 그리고 뇌졸중의 결과 여러 가지 수면 장애가 발생할 수도 있다. 본 종설에서는 신경계 질환 중 높은 빈도를 차지하는 간질, 뇌졸중과 수면의 상호 영향에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 수면과 간질

1) 발작간 간질양파에 대한 수면의 영향

수면 박탈은 경련을 유발할 수 있다.¹ Rowan 등은 정상 각성 뇌파 소견을 보이는 환자에서 수면 박탈을 시켜 44%에서 간질양파가 나타난다고 보고하였고 이 때 함께 시행한 약물에 의한 수면 뇌파에서는 14%에서 간질양파가 나타나는 결과를 보고하였다.¹ 또한, 수면 박탈인 경우가 자연적인 수면의 경우보다 약 10% 정도 더 간질양파를 얻어낼 수 있다고 하였다. 수면 박탈은 특히 소아에서 국소적 간질양파와 전반적 간질양파를 유발하는데 효과적이다. Degen은 102명의 환자를 대상으로 연구를 하였는데, 각성 뇌파에서는 19%의 이상을 발

* Address of correspondence

Hyun woo Nam, M.D.

Department of Neurology

Seoul Municipal Boramae Hospital 395 Shindaeabang 2 Dong, Dongjak Ku Seoul, 156-707, Korea

Tel: +82-2-840-2508 FAX: +82-2-831-2826

E-mail: hawam@brm.co.kr

견한 반면 수면 박탈 시에는 63%의 이상을 발견하였다.² 이 연구에서 10세 이하 어린이의 경우 11~30세 그룹에 비해 10% 이상 발견률이 높았고 11~30세 그룹은 30세 이상 그룹에 비해 20% 이상 발견률이 높았다. 이것은 어릴수록 긴 수면 시간이 필요하기 때문으로 설명하고 있다.

Malow 등은 난치성 측두엽간질 환자 24명에서 각성 뇌파와 overnight 뇌파를 찍어 비교하였는데 각성 뇌파에서는 46%에서만 간질양파가 발견된 반면 overnight 뇌파에서는 모든 환자에서 간질양파가 발견되었다.³ 또, 경련이 시작하는 위치도 비슷하게 나와, 각성 뇌파가 정상인 경우 overnight 뇌파가 매우 유용하다는 것을 증명하였다.

Sammaritano 등은 간질양파가 서파 수면에서 증가하고 렘수면에서는 감소한다는 것을 증명하였고⁴ 이것은 뇌파가 서파 수면시 동기화되고 렘수면시 비동기화되는 것과 연관이 있다고 알려져 있다. 또한 서파 수면 시에는 간질양파의 범위가 넓게 퍼지는 반면 렘수면 시에는 매우 좁은 영역에서 발생하므로 경련의 국소화가 비교적 정확하게 일어난다.

2) 간질 환자에서의 수면 장애

경련은 수면-각성 상태에 연관된 기전을 급격히 바꿀 수 있다. 결과적으로 경련 후에는 졸음을 일으킬 수 있고 정상적인 수면을 방해한다. 가장 흔한 변화에는 수면의 조각화와 렘수면의 억제 등이 있다. Baldy-Moulinier 등은 경련을 한 밤에는 렘수면이 줄어들었다고 보고하였다.⁵ Touchon 등은 77명의 일차성 또는 이차성 전신 강직-간대성 발작 환자를 대상으로 연구를 하였는데 경련이 없었던 밤과 비교하여 경련이 있었던 밤에는 전체 수면 시간과 렘수면의 비율이 감소하고 수면시작 후 각성 시간(WASO)과 2단계 수면이 증가한 것을 보고하였다.⁶ 또한, Besset 등은 경련이 있는 환자가 경련이 없는 사람들에 비해 전체 수면 시간과 렘수면이 감소한다고 보고하였다.⁷ Bazil 등은 밤사이에 경련을 하면 수면 효율과 렘수면, 2단계와 4단계의 수면이 줄고 렘수면의 잠복기가 늘며, 낮 동안의 졸리움이 늘어난다고 하였다.⁸ 이상을 종합하면 경련이 중추신경계의 수면 조절 기전에 영향을 미칠 수도 있다는 것을 보여준다.

3) 각각의 간질 증후군과 수면

수면은 여러 가지 간질 증후군에 영향을 미칠 수 있지만 이러한 관계가 몇몇 증후군의 경우에는 좀 더 두드러진다. 예를 들면 야간 전두엽 간질, 청년기 근간대성 간질(JME), epileptic syndrome with generalized tonic-clonic seizure on awakening, benign rolandic epilepsy, electrical status epilepticus during sleep 등이 그러하다.

전두엽 간질은 여러 가지 면에서 진단이 쉽지 않다. 밤에 발생하는 경우가 많으며 양상이 괴이한 경우가 많다. 또, 환자의 1/3에서만 뇌파에서 간질양파가 나타나는 것으로 알려져 있다.⁹ 28%는 3단계와 4단계 수면 중 발생하고 3%만이 렘수면 중 발생한다고 보고되어 있다.

청년기 근간대성 간질은 주로 아침 기상 직후 발생한다.¹⁰ 렘수면 중 깰 때보다 비렘수면 중 깨는 경우에 경련의 기간이 길다. 때로는 이러한 경련이 한밤중에 깰 때나 오후 늦게 깰 때도 생길 수 있다.

Epileptic syndrome with generalized tonic-clonic seizure on awakening은 10대에 발생하며 자다가 깰 때 전신 강직-간대성 발작을 보인다. 결신 발작이나 근간대성 발작으로 나타나기도 한다.¹¹

Benign rolandic epilepsy는 임상적으로 상당히 특징적이다. 거의 대부분의 경련이 수면 중에 발생하며 양상은 한 쪽 얼굴에 경련이 잠시 생겼다가 사라지는 것이다. 뇌파 상에서는 centrotemporal spike가 수면 중에 증가한다.¹²

Electrical status epilepticus during sleep에서는 전반적이고 지속적인 극파가 서파 수면 중에 나타난다.¹³ 5-15세에 발병하며 환자는 진행되는 행동장애를 보이나 경련은 수개월 또는 수년 내에 사라진다. 뇌파에서는 특징적으로 2-2.5Hz의 generalized spike and wave를 보이며 이것은 적어도 85%의 비렘수면에서 유지되고 렘수면 때는 억제된다.

4) 수면과 수면 박탈이 경련의 발생에 미치는 영향

Crespel 등은 전두엽간질 환자 15명과 측두엽간질 환자 15명을 대상으로 비디오-뇌파 검사를 5일간 시행하였다. 전두엽 간질 환자에서는 61%에서 수면 중 경련이 발생한 반면 측두엽간질 환자에서는 단지 11%에서만 수면 중 경련이 발생하였다.¹⁴ 좀 더 대규모의 연구로는 Bazil과 Walczak의 것이 있는데 188명의 환자에 대해 천개 이상의 경련을 대상으로 후향적으로 분석하였다.¹⁵ 그리고 후에는 비슷한 연구를 전향적으로 시행하였다.¹⁶ 이 두개의 연구에서 20%의 경련이 수면 중에 발생한다고 하였다. 대부분은 2단계 수면에서 발생하고 몇몇은 서파 수면에서 발생하며 렘수면에서는 거의 발생하지 않는 것으로 보고하였다. 또 측두엽간질보다는 전두엽간질이 수면 중에 많이 발생한다고 하였으며 측두엽간질이 수면 중에 발생한 경우에는 이차적 전신화의 경향이 크다고 하였다.

수면 박탈을 하면 경련이 증가하는 것으로 알려져 있고 JME 등의 일부 간질에서는 이러한 효과가 확실하다. 그러나 난치성 부분발작에서는 이것이 확실히 증명되지 않았다.¹⁷

마지막으로 수면과는 관계없이 일주기 리듬 자체가 경련과

관련이 있다는 증거도 있다. 쥐의 limbic epilepsy 모델과 인간의 내측두엽간질에서의 경련은 낮 동안에 증가하며 이러한 현상은 인간의 외측두엽간질에서는 관찰되지 않는다.¹⁸ 이것은 분명히 수면과는 관계가 없는데 쥐는 주로 밤에 활동하고 인간은 낮에 활동하기 때문이다. 앞으로 이에 대한 연구가 추가되어야 할 것이다.

5) 수면의 구조에 대한 경련의 영향

야간 경련을 하면 수면의 구조가 파괴된다. 또한, 야간 수면을 치료하면 수면이 호전된다는 것이 많은 연구에 의해 밝혀졌다.^{7,19} 대부분에서 수면 효율이 증가하고 각성이 감소하며 렘수면이 증가했다. 하지만 이것이 경련 감소의 효과인지 항경련제의 효과인지의 구별은 쉽지 않다.

한 번의 측두엽간질이 수면에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 Bazil 등이 연구하였다.²⁰ 간질 모니터링 유닛에서 수면다원검사를 실시하였는데 경련이 없을 때와 복합부분발작 또는 이차적 전신발작 후의 양상을 비교하였다. 주간 경련 때는 그 날 밤의 렘수면이 감소하였다. 그러나 다른 수면 단계나 수면 효율은 별 영향을 안 받았다. 밤에 경련이 발생하면 렘수면은 훨씬 더 감소하였고 1단계 수면이 증가하였으며 수면 효율이 감소하였다. 이러한 현상은 경련이 밤에 일찍 발생하면 더 심하였다. 그러므로 경련의 수면에 대한 영향은 경련 후 상태의 기간보다 훨씬 길다는 것을 알 수 있다. 또, 경련 다음 날의 기능적 저하를 설명할 수 있다.

6) 수면에 대한 항경련제의 영향

Benzodiazepine과 barbiturate는 수면에 악영향을 끼친다. 비록 수면의 잠복기를 줄이지만 렘수면의 양 또한 줄인다.²¹ 다른 항경련제의 수면에 대한 효과는 보고에 따라 다르지만 몇몇은 어느 정도 일치되는 결과를 보인다. Phenytoin은 얇은 수면을 증가시키고 수면 효율을 감소시킨다. 렘수면에 대한 효과는 보고마다 다르다.^{22,23} Carbamazepine에 대해서는 더욱 확실한 것이 없으나 렘수면이 줄어드는 것으로 알려져 있다.²⁴ 새로 나온 항경련제는 수면에 대해 나쁜 영향이 적은 것으로 보인다. Lamotrigine은 수면에 영향이 없는 것으로 보고되어 있고²⁵ gabapentin은 악영향은 없고 오히려 서파 수면을 증가시킬 수 있는 것으로 보고되어 있다.²⁵ 그 외에 zonisamide, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate 등이 수면에 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려져 있지 않다.

2. 수면과 뇌졸중

1) 일주기 리듬과 뇌졸중

뇌경색은 주로 아침에, 그것도 오전 6시부터 정오 사이에 주로 일어난다. 31개의 연구 결과를 메타 분석한 결과 11816건의 뇌졸중에서 이 시간대에 49 %의 발생 증가가 발견되었다.²⁶ 최근의 연구에서는 깨어났을 때 혈전성 인 경우(29%)와 열공성인 경우(28%)가 색전성인 경우(19%)보다 높은 빈도로 발견된다고 하였다.²⁷ 이러한 경향에 대한 설명은 여러 가지가 있을 수 있는데, 일주기성이나 자세의 변화에서 오는 혈소판 응집, 혈전분해, 혈압, 심박 수, 카테콜아민치의 차이 등에 기인한 것으로 생각된다.²⁸ 뇌실질내 출혈이나 지주막하 출혈과는 달리 뇌경색의 경우 20~40%는 밤에 발생한다. 이것은 수면이 뇌졸중 환자의 일부에서는 취약시간대였다는 것을 시사한다고 하겠다.²⁹

우반구와 insula에 급성 뇌경색이 생기면 심박 수 등 자율 신경계의 정상 일주기 리듬에 이상이 생기며 뇌졸중 후 심혈관계 이환율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.³⁰ 또한, 수면 시 분비되는 성장호르몬 등의 일주기 리듬도 변화시킨다.³¹

3. 수면 중 호흡이상과 뇌졸중

1) 혈관질환의 위험요소로서의 코골이와 폐쇄성 수면 무호흡증

거의 항상 코를 고는 경우가 중년 남성에서는 44%, 중년 여성에서는 28%정도 되며³² 뇌졸중의 위험요소로 알려져 있다.³³ Odds ratio는 2.1-3.3으로 보고되어 있다.³⁴

코골이가 진짜로 뇌졸중을 일으키는지에 대해서는 확실하지 않다.^{35,36} 상습적인 코골이는 폐쇄성 수면 무호흡증과 동반된 경우가 많고 지금까지의 대부분의 연구에서는 이것들을 분리시키지 않았기 때문이다.

수면 중 호흡 이상이 뇌졸중을 일으키는 기전은 여러 가지가 제시되고 있다. 고혈압을 일으켜 이것이 뇌졸중을 발생시킨다는 연구도 있고,³⁷ 심근경색과 부정맥을 통해 뇌졸중의 위험요소로 작용한다는 연구도 있다.³⁸ 폐쇄성 수면 무호흡증에 의한 체액 변화로 당뇨병이 생기고 혈소판 응집이 증가하며 섬유소 분해가 감소하고 죽상경화가 증가하는 등의 변화가 생길 수도 있다.³⁹

뇌졸중 후에 남은 후유증 때문에 수면 중 호흡 이상이 생길 수도 있다. 그래서 뇌졸중 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 많다고 하여 이것이 원인이라고 말하기는 쉽지 않다. 그러나 일과성 뇌허혈의 경우, 후유증이 남지 않았는데도 폐쇄성 수

면 무호흡증의 빈도가 다른 뇌경색의 경우만큼 높다.⁴⁰ 이것은 폐쇄성 수면 무호흡증이 뇌졸중의 결과라기보다는 원인에 가깝다는 것을 시사하는 소견이다.

2) 일과성 뇌허혈과 뇌졸중 후의 수면 중 호흡 이상

호흡 이상은 뇌졸중 환자의 50% 이상에서 관찰되고 각성 시보다는 수면 시에 더욱 빈번히 나타난다.^{41,42} Supratentorial stroke인 경우는 Cheyne-Stokes respiration과 연관이 되어 있고 infratentorial stroke인 경우는 폐쇄성 수면 무호흡증, 중추성 과호흡, 중추성 무호흡, apneustic breathing, 호흡 실조 등과 연관이 있다. 그러나 이러한 호흡 양상을 보고 병변을 국소화하는 것은 정확하지 않다.⁴¹ 한 명의 환자에서 수면의 단계에 따라 호흡 양상이 달라지는 경우도 보고되어 있다.⁴¹

폐쇄성 수면 무호흡증은 급성 뇌졸중의 69~95%에서 발견된다.⁴³ 그러나 앞에서 언급하였듯이 인과 관계는 명확하지 않다. 폐쇄성 수면 무호흡증이 있는 경우 뇌졸중의 예후가 안 좋다.⁴³ 그러나 전자가 후자를 악화시키지는 아직 밝혀지지 않았다. 또한 급성 뇌경색에 대해 CPAP 치료가 유효한지에 대해서는 앞으로 연구가 필요하다.

Cheyne-Stokes respiration(CSR)은 양반구를 침범하는 뇌졸중, 심부전, 의식 저하, 뇌부종에 의한 뇌압상승 등의 경우에 생기는 것으로 잘 알려져 있다.⁴⁴⁻⁴⁶ 최근에는 하나의 뇌반구에만 뇌졸중이 생겼거나 infratentorial stroke인 경우에도 심장 질환이 없어도 CSR이 생길 수 있다는 보고가 있다.^{41,47}

기타 여러 가지 호흡 장애가 뇌졸중 후에 발생할 수 있다. 인위적인 가슴 운동의 감소,⁴⁸ respiratory apraxia,⁴⁸ neurogenic hyperventilation,⁴⁹ apneustic breathing,⁵⁰ 호흡 실조,⁵¹ 중추성 수면 무호흡⁵¹ 등이 그것들이다.

3) 뇌졸중 후의 수면의 변화

뇌졸중 후에 과수면이 생길 수 있다.⁵² 불면증, 수면 박탈, 약물, 내분비 계통의 변화, 전신상태의 변화 등이 원인이 될 수 있다.

양측성, 또는 일측성 paramedian thalamic stroke이나 중뇌를 침범하는 뇌졸중의 경우 과수면이 생기는 것으로 잘 알려져 있다.⁵³ 그 외에도 caudate, striatum, tegmental pons, medulla, 대뇌 반구에 뇌졸중이 생겨도 과수면이 발생할 수 있다.⁵⁴⁻⁵⁶ 과식증을 동반한 과수면이 다발성 뇌경색 후에 보고되어 있고⁵⁷ 기면증의 네 가지 증상을 모두 보이는 증례가 심정지와 뇌교 뇌졸중 후에 생긴 것도 보고되어 있다.⁵⁸

뇌졸중 후에 불면증도 여러 가지 이유로 하여 생길 수 있다. 원래 앓던 심장이나 폐질환으로 인해 연속적으로 수면을 취하지 못 할 수도 있고 수면 중의 호흡 장애, 약물, 고열, 소

음, 심리적 스트레스 등이 원인이 될 수 있다. 뇌졸중 자체에 의한 불면증(agrypnia)은 아주 드물지만 시상이나 시상과 중뇌의 뇌졸중, 뇌교의 커다란 뇌졸중의 경우에 생길 수 있다.⁵⁹

렘수면 행동 장애는 pontine tegmentum의 열공성 뇌경색 때 보고되어 있다.⁶⁰

결론

이상에서 저자는 간질 및 뇌졸중과 수면의 상호간 영향에 대해서 고찰하였다. 이러한 것들에 대한 지식은 환자들에서의 이상을 더 잘 이해하고 환자들에게 보다 나은 치료를 제공하는데 기여를 하여 환자의 단순한 예후 뿐 아니라 삶의 질을 향상시키는데 기여할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJ. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as a diagnostic aid in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;54:357-364.
- Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsant therapy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:577-584.
- Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS. Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1587-1592.
- Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991;41:290-297.
- Baldy-Moulinier M. Sleep organization in benign childhood partial epilepsies. Benign localized and generalized epilepsies of early childhood. Vol. 6. Amsterdam: Elsevier Science, 1992:121-124.
- Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsia* 1991;2:73-81.
- Besset A. Influence of generalized seizures on sleep organization. In: Stermna MB, ShouseMN, Passouant P, eds. Sleep and epilepsy, New York: Academic Press, 1982:339-346.
- Bazil CW, Walczak TS. Effect of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997;38:56-62.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999;122:1017-1031.
- Meier-Ewert K, Broughton RJ. Photomyoclonic response of epileptic subjects during wakefulness, sleep and arousal. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967;23:142-151.
- Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72:449.
- Dalla Bernardian B, Beghini G. Rolandic spikes in children with and

- without epilepsy. *Epilepsia* 1976;17:161-167.
13. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Ann Neurol* 1971;24:242-252.
 14. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998;39:150-157.
 15. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997;38:56-62.
 16. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001;56:1453-1458.
 17. Malow BA, Passaro EA, Milling C, Minecan DN, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2002;59:1371-1374.
 18. Quigg M, Straume M, Menaker M, Bertram EH. Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:748-755.
 19. Tachibana N, Shinde A, Ikeda A, Akiguchi I, Kimura J, Shibasaki H. Supplementary motor area seizure resembling sleep disorder. *Sleep* 1996;19:811-816.
 20. Bazil CW, Castro LHM, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000;57:363-368.
 21. Wolf O, Roder-Wanner UU, Brede M. Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:467-475.
 22. Sammaritano MR, Sherwin A. Effects of anticonvulsants on sleep. In: Bazil CW, Malow BA, Sammaritano MR, eds. *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Amsterdam: Elsevier; 2002:187-194.
 23. Chokroverty S, Quinto C. Sleep and epilepsy. In: Chokroverty S, ed. *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth Heinemann; 1999:697-727.
 24. Drake ME, Pakalnis A, Bogner JE, Andrews JM. Outpatient sleep recording during antiepileptic drug monotherapy. *Clin Electroencephalogr* 1990;21:170-173.
 25. Placidi F, Diomedì M, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000;54(suppl 1):25-32.
 26. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-996.
 27. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke. A hospital-based study. *Stroke* 1998;29:1873-1875.
 28. Krantz DS, Kop WJ, Gabbay FH, Rozanski A, Barnard M, Klein J, et al. Circadian variation of ambulatory myocardial infarction. Triggering by daily activities and evidence for an endogenous circadian component. *Circulation* 1996;93:1364-1371.
 29. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slaterry J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. *Br Med J* 1992;304:155-157.
 30. Sander D, Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction. *J Neurol* 1995;242:313-318.
 31. Culebras A, Miller M. Absence of sleep-related elevation of growth hormone level in patients with stroke. *Arch Neurol* 1983;40:283-286.
 32. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N England J Med* 1993;328:1230-1235.
 33. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *Br Med J* 1987;294:16-19.
 34. Partinen M. Ischemic stroke, snoring and obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 1995;4:156-159.
 35. Waller PC, Bhopal RS. Is snoring a cause of vascular disease? *Lancet* 1989;2:143-146.
 36. Hoffstein V. Is snoring dangerous to your health? *Sleep* 1996;19:506-516.
 37. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997;20:794-806.
 38. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;332:238-248.
 39. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:15-22.
 40. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-223.
 41. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial stroke. *Stroke* 1997;28:1765-1772.
 42. Lee MC, Klassen AC, Resch JA. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. *Stroke* 1974;5:612-616.
 43. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-407.
 44. Brown HW, Plum F. The neurologic basis of Cheyne-Stokes respiration. *Am J Med* 1961;30:849-869.
 45. Heyman A, Birchfield RI, Sieker HO. Effects of bilateral cerebral infarction on respiratory center sensitivity. *Neurology* 1958;8:694-700.
 46. Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 1984;41:26-29.
 47. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Steinmetz H. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology* 1995;45:820-821.
 48. Plum F. Neurological integration of behavioral and metabolic control of breathing. In: Porter R, ed. *Ciba Foundation Breuer Centenary Symposium: Breathing*. London, England: J & A Churchill; 1970:159-181.
 49. Plum F. Mechanism of hyperventilation. *Ann Neurol* 1982;11:636-637.
 50. Plum F, Alvord EC. Apneustic breathing in man. *Arch Neurol* 1964;10:101-112.
 51. Levin BE, Margolis G. Acute failure of automatic respirations secondary to unilateral brainstem infarct. *Ann Neurol* 1977;1:583-586.
 52. Bassetti C, Mathis J, Gugger M, Lovblad KO, Hess CW. Hypersomnia following thalamic stroke. *Ann Neurol* 1996;39:471-480.
 53. Castaigne P, Lhermitte A, Buge A, Escourolle R, Hauw JJ,

- Lyon- Caen O. Paramedian thalamic and midbrain infarcts: clinical and neuropathological study. *Ann Neurol* 1981;10:127-148.
54. Niedermeyer E, Coyle PK, Preziosi TS. Hypersomnia with sudden sleep attacks () on the basis of vertebro-basilar artery insufficiency. A case report. *Waking Sleeping* 1979;3: 361-364.
55. Caplan LR, Schmahmann JD, Kase CS, Feldmann E, Baquis G, Greenberg JP, et al. Caudate infarcts. *Arch Neurol* 1990;47:133-143.
56. Arpa J, Rodriguez-Albarino R, Izal E, Sarria J, Lara M, Barreiro P. Hypersomnia after tegmental pontine hematoma: case report. *Neurologia* 1995;10:140-144.
57. Drake ME. Kleine-Levine syndrome after multiple cerebral infarctions. *Psychosomatics* 1987;28:329-330.
58. Rivera VM, Meyer JS, Hata T, Ishikawa Y, Imai A. Narcolepsy following cerebral hypoxic ischemia. *Ann Neurol* 1986;19:505-508.
59. Freeman FR, Salinas-Garcia RF, Ward JW. Sleep patterns in a patient with brainstem infarction involving the raphae nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;36:657-660.
60. Culebras A, Moore JT. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1989;39:1519-1523.