

## 불면증의 생리학적 모델

### Human Physiological Models of Insomnia

심 현 보<sup>1</sup> · 유 범 희<sup>1</sup>

Hyun-Bo Sim,<sup>1</sup> Bum-Hee Yu<sup>1</sup>

#### ■ ABSTRACT

Relatively little is known about the neurobiology of insomnia, despite its wide prevalence and broad medical impact. Although much is still to be learned about the pathophysiology of the disorder, identification, systematic assessment, and appropriate treatment are clearly beneficial to patients. Recent research, using quantitative EEG, polysomnography (PSG), multiple sleep latency test (MSLT) and neuroimaging techniques, suggests that some broad areas can be identified as possible pathophysiological models.

Sleep-wake homeostat model hypothesizes a failure in homeostatic regulation of sleep, an attenuated increase in sleep drive with time awake, and/or defective sensing of sleep need. Circadian clock model hypothesizes a dysfunctional circadian clock, resulting in changes in the timing of sleep-wake propensity that are incompatible with normal sleep. Intrinsic sleep-wake state mechanism model suggests that abnormal function of insomnia comprises the systems responsible for expression of the sleep states themselves. Extrinsic over-ride mechanism (stress-response) model suggests that insomnia reflects the consequences of overactivity of one of the systems considered "extrinsic" to normal sleep-wake control. Many current therapies for insomnia are based on these physiological models.

Several attempts have been made to create a physiological model that would explain this disorder and could be used as a foundation for treatment. However, it appeared that no model can fully explain and clarify all aspects of insomnia. Future research should be necessary to expand our knowledge on the biological dimensions of insomnia. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2009 ; 16 (1) : 5-9**

**Key words:** Insomnia · Pathophysiology · Physiological model.

## 서 론

불면증은 성인 인구에서 10~35% 정도의 높은 유병률을 보이며(1) 의학적으로 큰 영향력을 가진 질병임에도 불구하고 질병의 병태생리에 대해서는 알려진 것이 별로 없는 실정이다. 불면증에 대한 인지행동치료의 효과를 통해 그 심리학적 병태생리모델은 잘 알려져 있으나, 해부학적, 생리학적 기초에 바탕을 둔 모델은 아직 잘 정립되지 않았다. 게다가 최근의 연구를 살펴보면 불면증에 대한 기존의 개념

이 바뀌고 있다. 예를 들어 이전에는 불면증이 수면 시간 동안의 장애로만 생각되었지만 최근에는 깨어있는 시간까지 포함한 일주기 전체의 장애라는 가설이 좀 더 설득력을 얻어 가고 있다(2).

모든 불면증이 같은 병태생리를 가지고 있지는 않다. 현재까지의 불면증에 대한 생리학적 모델 연구는 주로 원발성 불면증(primary insomnia)에 초점이 맞춰져 있다. 많은 환자들이 우울증, 만성 통증 등 다른 질환과 공존하고 있는 이차적인 불면증(secondary insomnia)을 가지고 있지만, 이러한 불면증은 각각 다른 질환의 영향을 받아 다양한 양상을 보이고 이질적인 경우가 많아 현재로서는 모형화가 쉽지 않고 연구된 바도 매우 적다(3). 이에 비해 원발성 불면증은 모형화 하기 쉬운 장점이 있어 많이 연구가 되고 있다. 따라서 여기서는 지금까지 비교적 많이 연구된 원발성 불면증의 생리학적 모델에 대해 살펴보고자 한다.

현재까지 불면증의 생리학적인 모델을 연구하기 위해서

<sup>1</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul Korea

Corresponding author: Bum-Hee Yu, Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Ilwon-dong 50, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: (02) 3410-3583, Fax: (02) 3410-0050

E-mail: bhyu@skku.edu

많은 연구 방법들이 사용되었다. 임상연구(clinical trial), 수면다원검사(polysomnography : PSG), 수면잠복기 반복 검사(multiple sleep latency test) 등이 이전부터 많이 사용된 방법들이며, 최근에는 양전자방출촬영(positron emission tomography) 등 새로운 뇌 영상연구 기법들도 개발되어 이용되고 있다(4,5). 최근에 이러한 방법들을 이용한 생리학적 모델 정립에 필요한 연구결과들이 축적되고 있어 앞으로 발전이 기대되고 있다.

지금까지의 수면-각성 조절에 대한 연구 결과를 살펴보면 다음의 4가지 기전이 불면증의 병태생리에 관여한다고 생각된다. 수면-각성 항상성의 장애, 일주기 리듬의 장애, 내인성 수면-각성 조절의 장애, 외인성 스트레스 반응의 과활성이 그것이다(6). 본 논문에서는 4가지 각각의 병태생리학적 기전과 관련된 연구 결과들에 대해 살펴보려고 하였다.

## 본 론

### 1. 수면-각성 항상성 모델(Sleep-wake homeostat model)

수면-각성 항상성 모델은 비정상적으로 낮 동안 수면 욕구가 증가하고 밤에는 수면 욕구를 인지하는데 장애를 보이는 것 같은 수면 항상성의 조절 실패가 불면증의 원인이 라고 보는 것이다. 이 가설을 연구하는 데 많이 사용되는 물질은 카페인(cafeine)이다. 카페인의 수면에 대한 영향을 연구한 최근의 연구 결과는 카페인이 작용하는 주요 부위인 아데노신(adenosine) 수용체가 수면-각성 항상성 조절의 중추 부위라는 가설을 제시하고 있다(7). 카페인을 이용한 여러 연구들에서 카페인 투여 시 불면증과 비슷한 양상이 일어남을 보고하였다. 젊은 성인을 대상으로 한 연구에서는, 카페인이 불면증과 유사한 신체 내 대사 상태와 불면 작용을 일으킨다고 보고하면서 아마도 아데노신 신경 전달의 장애로 인해 적절한 수면 욕구를 인지하지 못해 수면-각성 항상성의 조절에 실패하는 것이라는 가설을 제시하였다(8).

하지만 수면-각성 항상성 모델에 대한 다른 연구 결과들은 일관되지 않은 결과를 보여주고 있다. 예를 들면 수면 박탈은 불면증의 치료로 쓰이기도 하는데, 수면잠복기 반복 검사는 불면증 환자에서 수면 박탈 후의 반응을 민감하게 알 수 있는 검사로서, 불면증 환자들은 수면 박탈 후 수면잠복기 반복 검사에서 낮 동안 정상인과 비슷한 각성 상태를 유지하였다. 이는 수면 박탈 후 수면잠복기 반복 검사 상 불면증 환자들이 정상인과 차이가 없는 정상적인 항상성 조절 반응을 보임을 의미한다(9). 이러한 수면잠복기 반복 검사 결과는 불면증 환자에서 수면 박탈 후 낮 동안의 과

각성(hyperarousal) 등 수면 조절 항상성의 이상을 보인 정량화 뇌파검사(QEEG) 연구 결과와는 차이가 있는 결과이다(10).

### 2. 일주기 시계 모델(Circadian clock model)

사람에게는 환경과 관계없이 스스로 주기성을 가지는 시계와 같은 기전이 존재한다. 이러한 일주기 시계는 외부 리듬 또는 수면-각성 주기 등과 동조(synchronization)하여 여러 가지 수면생리 현상을 유발한다(11). 일주기 시계 모델은 정상적인 수면 주기와 맞지 않는 일주기 시계의 기능 장애가 불면증의 원인이 될 수 있음을 제안하고 있다. 현재 불면증의 독립적인 분류로 인정되고 있는 일주기 리듬 수면장애인 지연성 수면 위상 증후군(delayed sleep phase syndrome), 전진성 수면 위상 증후군(advanced sleep phase syndrome) 등이 여기에 포함된다. 일주기 시계의 이상을 관찰하기 위해 혈장 멜라토닌(melatonin) 측정과 수면다원검사를 시행한 연구에서 밤 동안 불면증 환자의 멜라토닌 수치가 정상인에 비해 유의하게 낮은 수치를 보였다고 보고하였다. 또한 5년 이상의 오랜 불면증 유병기간을 가진 만성 환자들은 5년 이내의 유병기간을 가진 환자들보다 유의하게 낮은 최대 혈장 멜라토닌 수치를 나타냈다(12). 멜라토닌의 대사 물질인 6-수산화멜라토닌(6-sulfatoxymelatonin : aMT-6S)을 소변 검체에서 측정한 다른 연구에서는, 불면증 환자에서의 소변 내 aMT-6S의 농도가 정상인과 비교하여 밤 동안에는 낮은 수치, 아침에는 다소 높은 수치를 보인다고 보고하였다(13).

이러한 연구들이 일주기 시계의 이상을 증명하였으나 아직은 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 즉, 이러한 일주기 시계의 이상이 불면증의 일차적인 원인인지, 아니면 불면증으로 인한 이차적인 결과인지가 아직 뚜렷하지 않다. 또한 불면증 환자에서 보이는 낮과 밤에 걸쳐 지속되는 과각성 상태를 일주기 시계의 이상만으로 설명하기 어렵다는 한계가 있다(10).

임상적으로는 멜라토닌과 라멜테온(ramelteon) 같은 멜라토닌 수용체 효현제가 일주기 시계 모델에 근거하여 치료에 쓰이고 있으며, 임상에서 흔히 쓰이는 수면 위생(sleep hygiene)도 일주기 위상 변화를 교정하는 효과를 가진다(14).

### 3. 내인성 수면-각성 조절의 장애(Intrinsic sleep-wake state mechanism model)

신경생리학적으로 수면 상태는 수면 활성 신경세포와 각성 활성 신경세포의 상호 조절에 의해 나타난다. 이러한 내인성 수면-각성 조절이 실패하면 불면증이 발생하게 된다. 가장

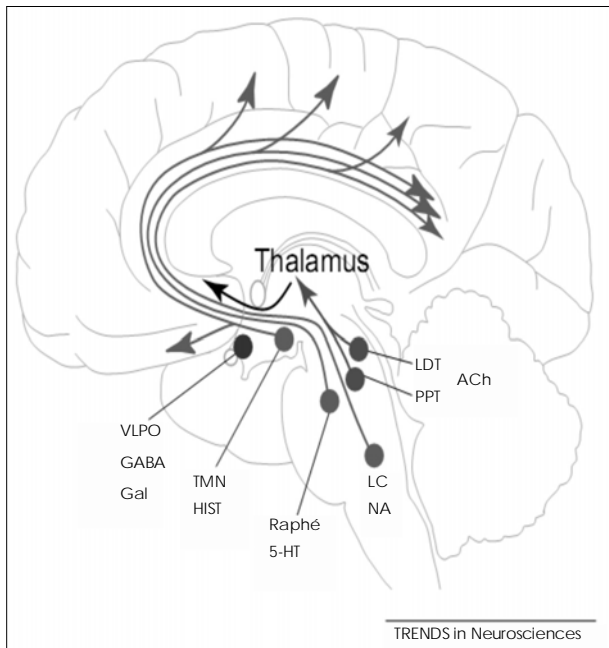
중요한 수면 활성 신경핵은 시상하부(hypothalamus)에 위치한 복외측 시각교차전핵(ventrolateral preoptic nucleus : VLPO)으로, 이 곳에 분포하는 가바/갈린성(GABAergic/galinergic) 신경 세포들이 수면 상태를 활성화시키는 것으로 알려져 있다. 반면에, 각성 상태는 뇌간에서 대뇌 피질에 이르는 오름 그물 활성화계(ascending reticular activating system : ARAS)를 구성하는 여러 가지 오름성(ascending) 신경에 의해 나타나는 것으로 알려져 있다. 배외측 시상하부(laterodorsal hypothalamus)에 분포한 오렉신/히포크레틴성(orexinergic/hypocretinergic) 신경세포, 조면유두체핵(tuberomammillary nucleus)에 분포한 히스타민성(histaminergic) 신경세포, 각뇌교 피개핵(pedunculopontine tegmentum nucleus : PPT)에 분포한 콜린성(cholinergic) 신경 세포, 청반핵(locus coeruleus)에 분포한 노르아드레날린성(noradrenergic) 신경세포, 솔기핵(raphe nuclei)에 분포한 세로토닌성(serotonergic, 5-hydroxytryptaminergic) 신경세포에 의해 조절된다(그림 1)(14,15). 마치 스위치처럼 복외측 시각교차전핵이 활성화

되면 수면 상태로, 청반핵, 솔기핵, 조면유두체핵 등이 활성화되면 각성 상태가 되며 서로 억제하는 작용이 있다. 배외측 시상하부에 분포한 오렉신/히포크레틴성 신경세포는 각성 시 활성화되나 수면 활성화에 관여하는 VLPO의 작용을 억제하지는 않으며 아마도 이러한 스위치를 안정화시키는 역할을 한다고 생각된다(16).

최근에는 이러한 신경세포 수용체에 작용하는 리간드(ligand)에 대한 연구가 진행되고 있으며, 그 중에서도 각성 상태를 억제하여 수면 작용을 나타내는 내인성 신경스테로이드(endogenous neurosteroid)에 대한 연구가 주목을 받고 있다. 뇌교(pontine)의 콜린성 신경 활동은 내인성 신경스테로이드인 황산 프레그네놀론(pregnenolone sulfate : PREG-S)에 의해 조절된다(17). 각뇌교 피개핵(pedunculopontine tegmentum nucleus)에 분포한 콜린성 신경 세포들은 불면증의 원인이 되는 수면-각성 이상 상태를 일으키는 뇌파 비동조 현상(EEG desynchronization)의 시작과 지속됨에 중요한 역할을 한다. 한편 각뇌교 피개핵(pedunculopontine tegmentum nucleus) 신경세포의 활성화는 PREG-S에 의해 억제된다. 한 연구에서 PREG-S을 쥐의 각뇌교 피개핵에 주입하였을 때 농도에 따라 다른 결과를 보였다(18). 5 ng 정도의 낮은 PREG-S 농도에서는 서파(slow wave) 수면과 각성에는 차이가 없었으나, 렘(REM) 수면이 증가하였다. 10 ng에서 20 ng 정도의 높은 PREG-S 농도에서는 렘 수면과 서파 수면이 같이 증가하며, 각성 시에 델타파(delta wave) 수면이 증가하고, 세타파(theta wave) 수면이 감소함을 보고하였다. 그러므로 PREG-S는 렘 수면을 일으키고, 전반적으로 수면 경향을 증가시켜 깨어있는 동안 각성 상태의 질적 저하를 초래하는 것으로 생각된다.

불면증에서 교감신경의 활성화도 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, 내인성 수면-각성 조절에서 청반핵과 노르아드레날린(noradrenaline) 신경 경로가 주목을 받고 있다. 노르아드레날린 신경이 활성화 되면 각성 상태를 증가시키고, 낮 동안의 교감신경 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 하지만 이러한 노르아드레날린 신경의 활성화 증가가 불면증 환자에게서 관찰되는 중요한 소견인 시상하부-뇌하수체-부신피질 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis ; HPA axis)의 지속적인 과활성 상태를 일으키지는 않는다고 생각된다(15).

임상적으로 벤조디아제핀 수용체 효현제(benzodiazepine receptor agonists : BZRAs)가 불면증 치료에 널리 쓰이고 있다. 이것은 특정 부위에 작용하는 것은 아니고 여러 부위에 작용하지만, VLPO와 유사한 작용을 하여 각성 유



**Fig. 1.** Multiple neuronal models for sleep-wake intrinsic mechanisms : wake-promoting circuits are shown as dark gray circles (cholinergic regulation of cortical activity) and gray circles (aminergic regulation of cortical and hypothalamic targets). Sleep-promoting circuits are shown as black circles representing GABA and galanin-containing neurons. LDT ACh=cholinergic laterodorsal tegmentum nucleus ; PPT ACh=cholinergic pedunculopontine tegmentum nucleus ; LC NA=noradrenergic locus coeruleus ; Raphé 5-HT=5-hydroxytryptaminergic (serotonergic) raphe nuclei ; TMN HIST=histaminergic tuberomammillary nucleus ; VLPO GABA/Gal=GABAergic or galaninergic ventrolateral preoptic nucleus. Adapted from <Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch : hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 2001;24:726-731>.

도 오름 신경 체계(ascending wake-promoting system)를 억제하는 것으로 생각된다. 항히스타민 제제, 항콜린성 제제, 케라세린(keranserine : 5-HT<sub>2A</sub> receptors antagonist)과 같은 항세로토닌 제제들도 특정 각성 유도 오름 신경에 작용하여 불면증 치료에 쓰이고 있다(14).

#### 4. 외인성 스트레스 반응의 과활성(Extrinsic over-ride mechanism model)

이 모델에서는 외인성 자극에 의해 정상 수면-각성 조절 체계가 지속적으로 과활성 되어 불면증이 발생한다고 본다. 일반적으로 외인성 스트레스가 있으면 수면-각성 조절 체계가 활성화 되어 일시적으로 각성 상태가 된다. 불면증 환자에서는 외인성 스트레스에 대한 반응으로 지속적인 각성 작용이 일어나게 된다. 또한 스트레스에 대한 반응 이상으로 HPA 축의 이상 반응이 오게 되며, 염증 반응에 의해 인터루킨-1(IL-1), 부신피질자극호르몬 분비 호르몬(corticotropin-releasing hormone : CRH) 등의 여러 사이토카인(cytokine)들을 증가시켜 사이토카인 네트워크에 변화를 일으키고, 이는 결과적으로 수면에 영향을 준다(19,20)(표 1).

동물 연구에서 CRH가 스트레스 반응의 매개 물질로 각

성에 중요한 역할을 하며, 더불어 불면증의 원인 물질(insomnogen)일 가능성을 제시하였다. 실제로 쥐에서 CRH 수용체를 차단하였을 때 낮 동안의 지속적인 각성이 방해되었다(21). 또한 쥐를 격리시켜 스트레스 상황을 만들었을 때 에탄올 유발 수면이 감소하였고, CRH 길항제 투여 시 이것이 다시 정상화됨이 보고되었다(22). 또한 CRH는 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone : ACTH)과 코티졸(cortisol)의 생성을 촉진하여 신체 내 스트레스 반응에서 중심적인 역할을 한다. 불면증 환자에게 CRH를 투여한 한 연구에서 불면증 환자들은 HPA 축의 과활성이 일어나 장시간 동안 ACTH와 cortisol이 높은 상태로 유지되는 결과를 보였다(23). CRH는 또한 청반핵에 작용하여 교감신경을 활성화시켜, 불면증 환자에서 생체 대사를 증가시키고, EEG 상 속파(fast frequency)인 알파파(alpha wave), 베타파(beta wave)를 증가시킨다는 사실이 보고되었다(24).

우울증 등 다른 정신과적 질환에서도 CRH의 과활성이 원인으로 생각되고 있으므로, 불면증에서의 CRH 과활성 모델은 불면증과 우울증 사이에 어떤 관계가 있음을 시사해 준다. 예를 들어 불면증 치료 후 CRH 활성이 정상화되면 다른 정신과적 질환이 유의하게 감소된다(24). 몇몇 연구들은 불면증이 우울증 같은 주요 정신질환의 중요한 위험 인자라고 보고하였다. 1,200명의 젊은 성인을 대상으로 한 장기 추적 역학 연구에서, 불면증이 향후 우울증 발병의 독립적이고 유의한 위험 인자임이 보고되었다(25). 1,053명의 남성을 대상으로 한 다른 장기간 전향적 연구에서도 주관적으로 불면증상을 보고하는 경우 그렇지 않은 경우보다 우울증의 위험이 높음을 보고하였으며, 불면증이 향후 우울증 등 주요 정신과적 질환의 위험을 높인다고 보고하였다(26). 이러한 연구 결과들은 우울증 고위험 집단에서 CRH 정상화를 통한 불면증 치료가 효과가 있을 것이란 가정을 뒷받침한다.

최근에는 불면증의 외인성 스트레스 반응 모델에서 CRH의 역할에 주목하여 CRH 길항제가 불면증 치료에 효과가 있을 것으로 기대하고 있다. 동물 연구에서 CRH-1 길항제가 CRH 생성을 감소시키고 HPA 축을 억제하여 항 불안 작용을 나타냄과 동시에 외인성 수면-각성 장애로 인한 불면증에도 효과가 있을 것으로 기대하고 있다(27). 현재 CRH 분비 억제제인 피바가빈(pivagabine)을 이용하여 사람을 대상으로 한 초기 임상 연구가 이루어지고 있다. 한 연구에서는 만성 스트레스와 불면증을 가진 환자들에게 900 mg/day의 pivagabine(Tonerg<sup>®</sup>)을 투여하였을 때 수면의 질이 유의하게 호전되었음을 보고하였다(28). 또한 불면증

**Table 1.** Cytokines which can affect sleep

Pro-somnogenic cytokines	Anti-somnogenic cytokines
IL-1 $\beta$ *	IL-4
IL-1 $\alpha$	IL-10
TNF- $\alpha$	IL-13
TNF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
IL-2	Insulin-like growth factor*
IL-6*	Soluble TNF receptor
IL-15	Soluble IL-1 receptor
IL-18	
Epidermal growth factor	
Acidic fibroblast growth factor	
Nerve growth factor	
Brain-derived neurotrophic factor	
Neurotrophin 3	
Neurotrophin 4	
Glia-derived neurotrophic factor	
Interferon- $\alpha$ *	
Interferon- $\gamma$	
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor	
Granulocyte stimulating factor	

\*Effect on sleep can be opposite, depending on time after injection, dose, time of day, or route of administration. Adapted from <Krueger JM, Majde JA. Humoral links between sleep and the immune system : research issues Ann N Y Acad Sci 2003; 992:9-20>.

치료에 쓰이는 이완 요법(relaxation therapy)과 자극 조절 훈련(stimulus control training)은 스트레스로 인한 이상 반응이 HPA 축과 CRH 체계에 미치는 영향을 감소시키는 작용을 나타낸다(2).

## 결론

불면증의 종류를 구분하기 위해서 현재 국제수면분류 제 2판(International Classification of Sleep Disorders : ICSD-2), 정신장애의 진단 및 통계 편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV), 국제질병분류 제10판(The International Classification of Diseases : ICD-10) 등이 만들어져 주로 쓰이고 있다(29-31). 이러한 진단분류체계들은 원인과 증상에 따라 분류된 것이지만 임상적으로 그대로 적용하기에는 여러 가지 제한점을 지니고 있다. 앞에서 언급된 불면증의 생리학 모델들을 통해 이전보다 불면증을 더 잘 이해할 수 있게 되었으며 진단분류 체계에도 영향을 주었다. 하지만, 아직도 밝혀지지 않은 부분이 많이 있으므로 앞으로 지속적인 생리학적 모델 연구를 통해서 불면증의 분류가 좀더 명확해질 필요가 있겠으며, 더 나아가 불면증 생리학적 모델의 계속되는 발전을 통해 보다 효과적인 불면증 치료 방법을 찾는 것도 필요하겠다.

**중심 단어** : 불면증 · 병태생리 · 생리학적 모델.

## REFERENCES

1. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet* 2004;364:1959-1973
2. Cortoos A, Verstraeten E, Cluydts R. Neurophysiological aspects of primary insomnia: implications for its treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:255-266
3. Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 1997;6:179-188
4. Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1988;11:54-60
5. Nofzinger EA. Neuroimaging of sleep and sleep disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:149-155
6. Richardson GS. Human physiological models of insomnia. *Sleep Med* 2007;8(Suppl):9-14
7. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004;73:379-396
8. Bonnet MH, Arand DL. Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep* 1992;15:526-536
9. Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Roth T. Effects of sleep deprivation on daytime sleepiness in primary insomnia. *Sleep* 2000;23:215-219
10. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-2128
11. Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl):3-9
12. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, Bandelow B, Huether G, Ruther E. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res* 1995;19:116-122
13. Lushington K, Dawson D, Kennaway DJ, Lack L. The relationship between 6-sulphatoxymelatonin and polysomnographic sleep in good sleeping controls and wake maintenance insomniacs, aged 55-80 years. *J Sleep Res* 1999;8:57-64
14. Szabadi E. Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:761-766
15. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-731
16. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, Saunders;2005
17. Thase ME. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl):55-65
18. Darbra S, George O, Bouyer JJ, Piazza PV, Le Moal M, Mayo W. Sleep-wake states and cortical synchronization control by pregnenolone sulfate into the pedunculopontine nucleus. *J Neurosci Res* 2004;76:742-747
19. Krueger JM, Majde JA. Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation. *Crit Rev Immunol* 1994;14:355-379
20. Krueger JM, Majde JA. Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Ann N Y Acad Sci* 2003;992:9-20
21. Chang FC, Opp MR. Blockade of corticotropin-releasing hormone receptors reduces spontaneous waking in the rat. *Am J Physiol* 1998;275:793-802
22. Matsumoto K, Ojima K, Watanabe H. Central corticotropin-releasing factor and benzodiazepine receptor systems are involved in the social isolation stress-induced decrease in ethanol sleep in mice. *Brain Res* 1997;753:318-321
23. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3787-3794
24. Richardson GS, Roth T. Future directions in the management of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl):39-45
25. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39:411-418
26. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 1997;146:105-114
27. Arborelius L, Skelton KH, Thirivikraman KV, Plotsky PM, Schulz DW, Owens MJ. Chronic administration of the selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist CP-154,526: behavioral, endocrine and neurochemical effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:588-597
28. Negri L. Evaluation of the efficacy of pivalgabine on insomnia associated with mood disorders. *Arzneimittelforschung* 1997;47:1322-1325
29. Diagnostic Classification Steering Committee. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine. Westchester IL;2005
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. text revision. American Psychiatric Association. Washington DC;2000
31. World Health Organization. The International Classification of Diseases, 10th ed. World Health Organization. Geneva;1993