

수면과 조현병

Sleep and Schizophrenia

이진성

Jin-Seong Lee

■ ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic, currently incurable, and devastating syndrome. Although sleep disturbances are not primary symptoms of schizophrenia, they are important aspects of schizophrenia. Difficulties initiating or maintaining sleep are frequently encountered in patients with schizophrenia. Many schizophrenics report low subjective sleep quality. Measured by polysomnography, increased sleep latency as well as reduced total sleep time, sleep efficiency, slow wave sleep, and rapid eye movement sleep latency (REM latency), are found in most patients with schizophrenia and appear to be an important aspect of the pathophysiology of this disorder. Some literatures suggest that worsening sleep quality precedes schizophrenic exacerbations. Co-morbid sleep disorders such as obstructive sleep apnea (OSA) and restless legs syndrome (RLS), and sleep-disrupting behaviors associated with schizophrenia may lead to sleep disturbances. Clinicians should screen the patient with sleep complaints for primary sleep disorders like OSA and RLS, and carefully evaluate sleep hygiene behaviors of all patients with schizophrenia who complain of sleep disturbances. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2011 ; 18(2) : 67-71**

Key words: Sleep · Schizophrenia · Sleep quality · Antipsychotics.

서론

정신과 의사라면 누구나 대부분의 정신과 질환에서 수면 문제(sleep problem)가 매우 흔하며 중요한 증상 중 하나라는 것에 동의할 것이다. 불면증, 일주기리듬의 장애와 같은 수면 관련 증상들은 환자가 병원에 오게 되는 이유가 될 뿐만 아니라 치료 과정에서 경과를 판정하는 임상적 척도가 되기도 한다. 이는 조현병에서도 마찬가지이다. 수면 관련 증상이 조현병의 진단 기준에 포함되는 일차적인 증상은 아니지만, 조현병이 발병하거나 재발하는 경우 정상적인 수면-각

성 리듬이 없어지고 불면증상이 악화되며, 치료 후 증상이 호전되면 수면 문제도 좋아지는 것을 임상에서 흔히 볼 수 있다. 수면과 관련된 증상들은 조현병의 병태생리와 관련이 있겠지만, 치료 시 사용하는 여러 가지 약물들 또한 수면에 영향을 끼친다. 또한 조현병 환자들에서도 폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA), 하지불안장애(restless legs syndrome)와 같은 여러 가지 수면장애(sleep disorder)가 동시이환될 수 있다. 동시이환된 수면장애는 조현병의 증상들에 가려져 진단되지 않을 수도 있고, 치료 약물에 의해 악화되는 경우도 있다. 본고는 조현병의 수면 문제 및 동시 이환이 흔하여 임상가의 주의가 필요한 수면장애들을 살펴보고자 하였다.

Received: November 4, 2011 / Revised: November 24, 2011

Accepted: December 3, 2011

본 연구는 2011년도 양산부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

양산부산대학교병원 정신건강의학과

Department of Psychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Corresponding author: Jin-Seong Lee, Department of Psychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: (055) 360-2465, Fax: (055) 360-2153

E-mail: jinslee@snu.ac.kr

본론

1. 조현병에서 주관적인 수면의 질

조현병 환자들의 주관적인 수면의 질은 낮다. 약물치료 중인 만성 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서 36.7%의 환자들이 자신의 수면에 문제가 있다고 보고하였는데, 이 중 37.5%는 입면기 불면증(sleep-onset insomnia), 37.5%는

중반기 불면증(middle insomnia), 그리고 25%의 환자는 후반기 불면증(late insomnia)을 호소하였다(Haffmans 등 1994). 다른 연구에서도 조현병 환자들을 대상으로 피츠버그 수면의 질 척도(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)로 측정된 수면의 질은 정상 대조군에 비해 낮았다. 즉 입면잠복기(sleep-onset latency)는 연장되었고, 수면효율(sleep efficiency)은 낮았고, 전반적인 수면의 질은 정상 대조군에 비해 나빴고, 그 정도는 주요우울증(major depressive disorder), 범불안장애(generalized anxiety disorder), 일차성 불면증(primary insomnia)과 같은 정신과 질환과는 비슷한 정도였다(Doi 등 2000). 조현병 환자의 우울 증상을 조사한 연구에서는 26.8%의 환자가 우울 증상을 경험하고 있었는데, 이 중 가장 흔한 증상이 불면증이었다(Serretti 등 2004).

조현병에서 수면의 질이 낮으면 삶의 질(quality of life)도 낮다. 주관적으로 평가한 수면의 질이 낮으면 우울증과 약물 부작용과 같은 요인을 고려한 이후에도 삶의 질과 음의 상관관계를 보인다(Ritsner 등 2004 ; Hofstetter 등 2005). 또한 부적응적인 대처 방식과도 관련이 있다(Hofstetter 등 2005). 그러나 Positive and Negative Symptom Scale(PANSS)로 측정된 양성증상(positive symptoms)과 음성증상(negative symptoms)과는 관련이 없다(Ritsner 등 2004).

이와 같이 조현병에서 수면의 질이 저하되는 것은 여러 가지 요인과 관련이 있을 것이다. 폐쇄성 수면무호흡증, 하지불안증과 같은 일차성 수면장애(primary sleep disorder), 조현병과 관련된 수면의 질을 떨어뜨리는 행동 및 습관의 변화, 그리고 조현병의 병태생리와 관련된 수면의 변화 등을 생각해 볼 수 있다.

2. 수면다원검사(Polysomnography)에서 나타난 조현병 환자의 수면

앞에서 기술한 수면의 변화는 수면다원검사와 같은 객관적인 평가에서도 확인된다. 조현병 환자를 대상으로 수면다원검사를 한 대부분의 연구에서 수면의 시작(initiation)과 유지(maintenance)에 어려움이 있음이 보고되었다(Benca 등 1992 ; Benca 1996 ; Chouinard 등 2004). 즉 입면잠복기가 연장되고 총수면시간(total sleep time)이 짧아지며, 수면효율은 낮아진다. 약물치료를 받고 있지 않는 조현병 환자에서 수면다원검사를 이용하여 기록한 수면도 정상 대조군에 비하여 잠이 드는데 시간이 오래 걸리고(입면잠복기의 연장), 총수면시간은 짧고, 수면효율은 낮다(Chouinard 등 2004).

수면구조(sleep architecture)에 대한 연구결과는 아직 일관적이지는 않지만 대체로 렘수면(REM sleep)이 일찍 나타나고(shortened REM latency), 깊은 잠, 즉 서파수면(slow

wave sleep)은 감소한다고 한다(Feinberg 등 1965 ; Caldwell과 Domino 1967). 흥미로운 것은 렘수면 기간 중 급속안구운동(rapid eye movements)의 빈도가 증가하고 이것이 인지기능의 저하와 관련이 있다는 보고가 있다(Yang과 Winkelman 2006).

서파수면이 조현병의 경과에 따라 지속적으로 관찰되고(Keshavan 등 1996) 환자의 일차 가족에서도 서파수면이 감소(Keshavan 등 2004 ; Ferrarelli 등 2007)가 관찰된다는 점을 근거로 서파수면의 감소가 조현병의 내적표현형(endophenotype)이라는 주장도 있다. 조현병 고위험군인 청소년에서 서파수면이 감소되었고, 환자와 일차가족 그리고 정상 대조군을 비교하였을 때 서파수면에 유의한 차이가 있고, 증상의 중증도와 서파수면이 상관성을 보인다는 점은 서파수면의 감소가 조현병의 소질(trait)일 가능성을 시사한다(Sarkar 등 ; Keshavan 등 2004).

2단계 수면에서 나타나는 수면방추체(sleep spindle)의 진폭, 지속시간, 빈도가 감소되었고 이것이 조현병의 시상망상(thalamic-reticular), 시상피질회로(thalamo-cortical circuit) 기능부전을 반영한다고 주장도 있다(Ferrarelli 등 2007). 수면방추체는 시상망상핵(thalamic reticular nucleus)에서 발생되고 시상망상, 시상피질회로에 의해 조절된다. 좀 더 많은 수의 피험자를 대상으로 한 최근의 256채널 고해상도 뇌파 연구에서도 야간 수면 동안 수면방추체의 활성도가 전전두(prefrontal), 중심마루(centro-parietal), 그리고 측두엽(temporal lobe) 영역에서 지속적으로 감소되고, 이것이 항정신병약물(antipsychotic agents)의 복용과는 무관함이 보고되었다(Ferrarelli 등 2010).

3. 정신열병의 경과와 수면 관련 증상

조현병의 경과에 따라 수면 관련 증상들도 변화한다. 정신병적 초조(psychotic agitation)가 심한 상태에서는 수면의 양이 현저히 줄어들고, 증상이 호전되더라도 침대에 누워있는 시간은 늘어나지만 입면잠복기는 여전히 연장되고 수면은 잦은 각성에 의해 분절된다(Sarkar 등). 조현병의 증상과 수면의 관련성을 조사한 연구에서는 전반적인 증상이 심할수록 렘수면잠복기와 렘수면시간, 그리고 서파수면이 짧아진다고 한다(Poulin 등 2003 ; Monti와 Monti 2004 ; Yang과 Winkelman 2006). 양성증상이 심할수록 렘수면 중 급속안구운동 밀도(rapid eye movement density)가 증가하고, 렘수면잠복기는 짧아지며, 수면효율과 입면잠복기는 감소한다(Zarcone과 Benson 1997 ; Poulin 등 2003 ; Monti와 Monti 2004 ; Yang과 Winkelman 2006). 음성증상이 렘수면잠복기의 단축과 서파수면의 감소와 상관관계가 있다는 보고도

있다(Tandon 등 1989 ; Keshavan 등 1995).

조현병의 경과에 따라 비교적 균일한 환자들을 대상으로 한 연구결과들을 살펴보면 급성기 환자와 약물치료를 받고 있지 않는 만성 환자에서는 수면의 질이 저하되고 렘수면잠복기가 짧아지지만, 치료 후 안정된 환자에서는 수면의 질과 렘수면잠복기가 대조군과 차이가 없는 경향이 있다. 반면에 서파수면의 감소는 경과에 따라 일관되게 유지되는 경향이 있다(Keshavan 등 1996).

수면의 질 저하가 재발의 중요한 징후가 되기도 한다. 약 70%의 환자와 가족들이 수면의 질 저하를 재발의 징후로 보고하였다(Herz와 Melville 1980 ; Chemerinski 등 2002). 항정신병약물을 중단할 때도 수면의 질 저하가 정신병적 증상 악화의 중요한 예측인자였다(Chemerinski 등 2002). 따라서 수면 관련 증상들이 조현병의 병태생리를 이해하는 중요한 열쇠가 될 수 있을 것이며 추가적인 연구가 필요할 것이다.

4. 일차성 수면장애(Primary sleep disorder)와 조현병

조현병 환자에서 수면의 질이 낮은 것은 동시 이환된 일차성 수면장애도 기여할 것이다. 흔한 수면장애 중 하나인 수면무호흡증은 다른 정신과 질환에 비해 조현병에서 더 흔하다고 하며, 높은 체질량지수와 남자 성별이 위험인자이다(Partinen과 Telakivi 1992). Takahashi 등은 이동형 산소포화도 측정기를 이용하여 조현병 환자에서 수면무호흡증을 조사하였는데(시간 당 5회를 넘는 산소포화도의 저하), 남자 22%, 여자 환자의 13%가 수면무호흡증의 기준을 만족하였다(Takahashi 등 1998). 중등도 이상의 수면무호흡증의 일차적인 치료 방법은 양압술(continuous positive airway pressure, CPAP)이다. 수면무호흡증을 동반한 조현병 환자에서 양압술 치료 시 정신 증상의 호전을 보고한 증례보고들이 있다. 양압술 치료 후에 양성증상과 주간 졸림증이 호전(Boufidis 등 2003), 공격적인 행동이 급격히 감소(Dennis와 Crisham 2001), 그리고 음성증상이 호전되었다고(Sugishita 등) 한다. 양압술의 성공적인 적용을 위해서는 환자의 순응도가 높아야 하는데, 조현병 환자의 인지기능 저하, 와해된 행동, 그리고 자기 관리 능력의 저하 등으로 인하여 어려움이 있다. 다른 정신 질환과 비교하여도 조현병 환자의 양압술 순응도는 낮다고 한다(Diphillipo와 Fry 1990). 항정신병약물의 부작용 중 체중 증가가 흔한데 이는 수면무호흡증의 강력한 위험인자이며, 일부 항정신병약물은 대사성 질환과 관련이 있고, 수면무호흡증 자체가 여러 가지 대사성 질환의 위험인자인 점을 고려한다면, 정신과 진료에서 이에 대한 주의가 꼭 필요하다(Winkelman 2001).

하지불안증후군도 조현병 환자에서 더 흔하며 이에 는 항

정신병약물의 영향도 있다. 대조군의 하지불안증 유병률 9.3%와 비교하여 항정신병약물을 복용 중인 조현병 환자의 하지불안증 유병률은 21.4%이다(Kang 등 2007).

조현병 환자의 하루주기리듬(circadian rhythm)에 대한 연구는 많지 않지만, 하루주기가 23.7시간으로 짧다(Mills 등 1977), 불규칙하다(Wirz-Justice 등 1997)는 보고들이 있다. 진료 현장에서 환자들이 늦게 자고 늦게 일어나는 올빼미형 생활을 하는 경우를 자주 보는데, 이것이 낮은 수면의 질, 인지기능의 저하, 그리고 정신병적 증상과 관련이 있다고 한다(Hofstetter 등 2003). 환자들 수면의 질이 낮은 것은 낮잠, 침대에 오래 누워있기, 낮 동안 활동 감소와 같은 수면의 질을 떨어뜨리는 행동적인 측면도 중요한 역할을 할 것이다. 따라서 일차성 수면장애에 대한 주의뿐만 아니라 환자의 수면위생을 향상시킬 수 있는 인지행동치료적 기법에 대한 관심이 필요하다.

5. 항정신병약물이 수면에 미치는 영향

항정신병약물은 수면다원검사 상 더 빨리 잠들게 하고 수면시간을 증가시키며 수면효율을 증가시킨다(Salin-Pascual 등 1999 ; Lee 등 2001 ; Cohrs 등 2004). 비전형(atypical) 항정신병약물은 전형(typical) 약물에 비해 주관적인 수면의 질이 더 높다고 한다(Yamashita 등 2004). 특히 올란자핀(olanzapine)과 지프라시돈(ziprasidone)과 같은 약물은 서파수면을 늘리는 효과가 있다. 그러나 이러한 수면에 대한 작용이 단점이 될 수도 있다. 흔한 약물 비순응의 이유 중 하나가 과도한 진정효과이며 낮 동안 과도한 진정으로 인하여 밤에는 오히려 불면증상을 유발할 수 있기 때문이다(Cohrs 등 2005 ; McEvoy 등 2007). 따라서 이러한 경우에는 아리피프라졸(aripiprazole)과 같이 진정효과가 적은 약물을 선택하는 것이 한 가지 방법이 될 것이다. 또한 과도한 진정효과와 체중 증가가 동반된다면 수면무호흡증의 위험성이 높아지고 이미 수면무호흡증이 있는 경우에는 더 심한 무호흡증이 유발되는 점도 고려해야 한다(Partinen과 Telakivi 1992). 수면 중 코골이와 무호흡 증상에 대해 평가하지 않는다면 수면무호흡증의 흔한 낮 동안 증상인 주간 졸림증과 인지기능의 저하가 조현병의 일차적인 증상 혹은 치료 약물에 의한 부작용으로 오인되기 쉽기 때문이다. 일회적이긴 하지만 공격적인 행동을 보였던 조현병 환자가 수면무호흡증 진단과 양압술 치료 후 공격적인 행동이 호전되었다는 증례 보고도 있다(Dennis와 Crisham 2001).

항정신병약물의 작용 기전 중 하나의 도파민 길항(dopaminergic antagonism)은 하지불안증과 주기성사지운동장애(periodic limb movements during sleep, PLMS)를 유발

하거나 악화시킬 수 있다. 하지불안증과 주기성사지운동장애로 인하여 불면증이 유발되고 야간 수면이 분절되어 수면의 질이 저하되어 결과적으로 주간 졸림증상이 심해질 수 있다. 전형 항정신병약물은 물론 여러 가지 비전형 항정신병약물에서 이러한 부작용이 나타날 수 있다(Kraus 등 1999 ; Wetter 등 2002 ; Urbano와 Ware 2008).

비전형 항정신약물의 세로토닌 길항 작용도 수면에 영향을 끼친다. 5-HT_{1A} 효현(agonist) 작용은 렘수면을 억제하므로, 5-HT_{1A} 효현 작용을 가진 지프라시돈은 렘수면을 줄인다(Krystal 등 2008). 5-HT₂ 길항 작용은 서파수면 증가와 관련이 있다. 이러한 작용을 가진 올란자핀, 리스페리돈(risperidone), 지프라시돈은 서파수면을 늘리는 효과가 있다(Yamashita 등 2002 ; Salin-Pascual 등 2004). 그러나 5-HT₂ 길항 작용이 작은 퀘티아핀(quetiapine)은 서파수면 증가 효과가 없다(Krystal 등 2008).

결론

조현병에서 수면의 질 저하는 흔한 증상이며 병의 경과 증재발의 징후가 되기도 한다. 수면 관련 증상은 조현병의 진단과 치료에서 일차적인 증상 못지않게 중요하게 평가되어야 한다. 여러 연구들에서 수면 관련 증상들이 조현병의 병태생리와 관련됨이 보고되고 있다. 조현병에 동반될 수 있는 일차성 수면장애에 대한 주의가 필요하며 수면의 질을 향상시킬 수 있는 수면위생 등 인지행동치료 기법에 대한 관심이 필요하다.

중심 단어 : 수면 · 조현병 · 수면의 질 · 항정신병약물.

REFERENCES

Benca RM. Sleep in psychiatric disorders. *Neurol Clin* 1996;14:739-764.

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:651-668; discussion 669-670.

Boufidis S, Kosmidis MH, Bozikas VP, Daskalopoulou-Vlahoyianni E, Pitsavas S, Karavatos A. Treatment outcome of obstructive sleep apnea syndrome in a patient with schizophrenia: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33:305-310.

Caldwell DF, Domino EF. Electroencephalographic and eye movement patterns during sleep in chronic schizophrenic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967;22:414-420.

Chemerinski E, Ho BC, Flaum M, Arndt S, Fleming F, Andreasen NC. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002;43:393-396.

Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2004;30: 957-967.

Cohrs S, Meier A, Neumann AC, Jordan W, Ruther E, Rodenbeck A. Improved sleep continuity and increased slow wave sleep and REM latency during ziprasidone treatment: a randomized, controlled, crossover trial of 12 healthy male subjects. *J Clin Psychiatry* 2005;66:989-996.

Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:421-429.

Dennis JL, Crisham KP. Chronic assaultive behavior improved with sleep apnea treatment. *J Clin Psychiatry* 2001;62:571-572.

Diphillipo M, Fry J. Is schizophrenia a contraindication for nasal CPAP treatment? *Sleep Res* 1990;19:212.

Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res* 2000;97:165-172.

Feinberg I, Koresko RL, Gottlieb F. Further Observations on Electro-physiological Sleep Patterns in Schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1965;58:21-24.

Ferrarelli F, Huber R, Peterson MJ, Massimini M, Murphy M, Riedner BA, et al. Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2007;164:483-492.

Ferrarelli F, Peterson MJ, Sarasso S, Riedner BA, Murphy MJ, Benca RM, et al. Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. *Am J Psychiatry* 2010;167:1339-1348.

Haffmans PM, Hoencamp E, Knegtering HJ, van Heycop ten Ham BF. Sleep disturbance in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; 165:697-698.

Herz MI, Melville C. Relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137:801-805.

Hofstetter JR, Lysaker PH, Mayeda AR. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry* 2005;5:13.

Hofstetter JR, Mayeda AR, Happel CG, Lysaker PH. Sleep and daily activity preferences in schizophrenia: associations with neurocognition and symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:408-410.

Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, et al. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1078-1083.

Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Stanley JA, Pettegrew JW. Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh High Risk Study. *World Psychiatry* 2004;3:163-168.

Keshavan MS, Miewald J, Haas G, Sweeney J, Ganguli R, Reynolds CF. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 1995;29:303-314.

Keshavan MS, Reynolds CF 3rd, Miewald JM, Montrose DM. A longitudinal study of EEG sleep in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996;59:203-211.

Kraus T, Schulz A, Pollmacher T. Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:478-479.

Krystal AD, Goforth HW, Roth T. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:150-160.

Lee JH, Woo JI, Meltzer HY. Effects of clozapine on sleep measures and sleep-associated changes in growth hormone and cortisol in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001;103:157-166.

McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized,

- double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050-1060.
- Mills JN, Morgan R, Minors DS, Waterhouse JM. The free-running circadian rhythms of two schizophrenics. *Chronobiologia* 1977; 4:353-360.
- Monti JM, Monti D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev* 2004;8:133-148.
- Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992;15:S1-S4.
- Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:147-153.
- Ritsner M, Gibel A, Perelroyzen G, Kurs R, Jabarin M, Ratner Y. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:582-591.
- Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Lurrabaquio MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999; 46:141-143.
- Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Rosas M, Brunner E. Low delta sleep predicted a good clinical response to olanzapine administration in schizophrenic patients. *Rev Invest Clin* 2004;56:345-350.
- Sarkar S, Katshu MZ, Nizamie SH, Praharaj SK. Slow wave sleep deficits as a trait marker in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;124:127-133.
- Serretti A, Mandelli L, Lattuada E, Smeraldi E. Depressive syndrome in major psychoses: a study on 1351 subjects. *Psychiatry Res* 2004;127:85-99.
- Sugishita K, Yamasue H, Kasai K. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea improved negative symptoms in a patient with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 64:665.
- Takahashi KI, Shimizu T, Sugita T, Saito Y, Takahashi Y, Hishikawa Y. Prevalence of sleep-related respiratory disorders in 101 schizophrenic inpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:229-231.
- Tandon R, Shipley JE, Eiser AS, Greden JF. Association between abnormal REM sleep and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;27:359-361.
- Urbano MR, Ware JC. Restless legs syndrome caused by quetiapine successfully treated with ropinirole in 2 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:704-705.
- Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:109-111.
- Winkelman JW. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 2001;62:8-11.
- Wirz-Justice A, Cajochen C, Nussbaum P. A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res* 1997;73:83-90.
- Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S. Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1525-1530.
- Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S, Horiguchi J, Nagao M. Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry Res* 2002;109:137-142.
- Yang C, Winkelman JW. Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;82:251-260.
- Zarcone VP, Benson KL. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;66:111-120.