

## 수면과 통증 Sleep and Pain

이진성<sup>1,2</sup> · 정도연<sup>3</sup>  
Jin-Seong Lee,<sup>1,2</sup> Do-Un Jeong<sup>3</sup>

### ■ ABSTRACT

The reciprocal interaction between sleep and pain has been reported by numerous studies. Patients with acute or chronic pain often complain of difficulty falling asleep, frequent awakenings, shorter sleep duration, unrefreshing sleep, and poor sleep quality in general. According to the majority of the experimental human studies, sleep deprivation may produce hyperalgesic changes. The selective disruption of slow wave sleep has shown this effect more consistently, while results after selective REM sleep deprivation remain unclear. Patients with chronic pain have a marked alteration of sleep structure and continuity, such as frequent sleep-stage shifts, increased nocturnal awakenings, decreased slow wave sleep (SWS), decreased rapid eye movement (REM) sleep, and alpha-delta sleep. Many analgesic medications can alter sleep architecture in a manner similar to the effects of acute and chronic pain, suppressing SWS and REM sleep. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2012 : 19(2) : 63-67**

**Key words:** Pain · Sleep · Sleep deprivation.

### 서론

통증(pain)은 임상에서 가장 흔한 증상 중 하나로, 여러 가지 급성, 만성 질환에서 유발될 뿐만 아니라 수술과 같은 치료 과정에서도 생긴다. 통증은 지속 시간에 따라 일반적으로 급성 통증과 만성 통증으로 나뉘며, 만성 통증은 6개월 이상 지속되는 경우이다. 일반인의 17.1~20.0%가 만성 통증을 가

지고 있고, 만성 통증이 있을 경우 스스로 평가한 건강상태가 좋지 못하고 심리적으로 어려움을 겪고 있으며, 일상 생활 수행에도 장애가 있다(Blyth 등 2001). 급성, 만성 통증 환자에서는 수면의 질이 낮고 불면증이 더 흔하다(Ohayon 2005). 통증은 각성을 유발하기 때문에 입면의 어려움, 수면 중 각성을 초래하고, 이러한 야간 수면구조(sleep structure)의 변화에 의해 주간졸림증과 낮잠이 증가하고 활동량은 감소한다. 이것이 다시 하루주기리듬(circadian rhythm)의 변화와 야간 수면의 질 저하를 일으키는 악순환이 반복된다(Lautenbacher 등 2006). 통증 환자에서 수면의 질이 저하되면 통증의 정도가 더 심해지는 것도 흔히 볼 수 있다. 그러나, 아직 통증과 수면의 상호 인과 관계는 명확히 알려져 있지 않다. 본고는 수면과 통증의 관련성, 수면박탈(sleep deprivation)이 통증 지각에 미치는 영향, 만성 통증 환자의 수면구조 변화, 그리고 흔히 사용되는 진통제가 수면구조에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

63

Received: November 25, 2012 / Revised: December 10, 2012

Accepted: December 14, 2012

본 연구는 2012년도 양산부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

<sup>1</sup>양산부산대학교병원 정신건강의학과

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

<sup>2</sup>양산부산대학교병원 의생명융합연구소

Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

<sup>3</sup>서울대학교병원 수면의학센터

Center for Sleep and Chronobiology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

**Corresponding author: Do-Un Jeong**, Center for Sleep and Chronobiology, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 02) 2072-2457, Fax: 02) 744-7241

E-mail: jeongdu@snu.ac.kr

### 본론

#### 1. 수면, 신체 질환, 그리고 통증의 관련성

급성 신체질환으로 입원한 환자의 수면 문제는 매우 흔하

다. 입원 치료를 받는 급성 신재질환 환자의 22~61%가 수면 장애를 호소한다(Redeker 2000). 환자들은 잠들기 어려움, 자주 깬, 수면 시간이 부족함, 일찍 깬, 주간 졸림증, 자고 나도 깨운하지 않음, 그리고 수면의 질 저하를 흔히 호소한다(Redeker 2000 ; Gabor 등 2001). 야간 수면다원검사를 이용해 수술 환자의 수면을 객관적으로 평가했을 때, 총수면시간(total sleep time)이 감소하고, 수면분절(sleep fragmentation)과 각성이 증가한다(Rosenberg-Adamsen 등 1996). 여기에는 여러 가지 인자들이 관여할 것이다. 통증 뿐만 아니라 불안, 우울, 성격, 약물, 소음, 빛과 같은 병실의 환경 등이 수면구조의 변화를 초래한다(Redeker 2000). 이 중에서 수술 후 통증은 불면증의 가장 강력한 예측인자이다(Closs 1992).

급성 통증이 수면에 미치는 영향은 화상 환자에서 좀 더 명확히 알 수 있다. 화상 환자 237명을 대상으로 한 연구에서, 환자의 50%가 입원 기간 중 수면 장애를 경험하고 퇴원 후 2개월이 지나도 40%에서 여전히 수면 장애를 겪는다고 보고되었다(Lawrence 등 1998). Raymond 등은 화상 환자의 야간 수면의 질과 주간 통증의 정도를 활동기록기(actigraphy)와 통증 일기를 사용하여 조사하였는데, 수면의 질이 저하되면 그 다음 날 낮에 통증이 심하고, 낮에 통증이 심하면 그날 밤 수면의 질이 저하되었다(Raymond 등 2001 ; Raymond 등 2004). 이 연구에서는 아편양 진통제(opioid analgesics)의 사용량도 같이 조사하였는데, 낮 동안 진통제를 많이 사용하면 그날 밤 수면의 질이 더 낮았다. 즉, 수면의 질이 낮으면 그 다음날 통증이 심해지고, 그에 따라 진통제의 사용량도 증가함을 시사한다. 이러한 결과를 통해 원인적 선후관계는 알기 어렵지만 수면의 질과 통증의 정도가 서로 관련됨을 알 수 있다.

급성 통증뿐만 아니라 만성 통증도 수면과 관련이 있다. 호주에서 1,765명을 대상으로 한 역학 연구에서 통증은 수면 문제의 가장 강력한 예측인자였고, 통증을 유발하는 가장 유의한 인자는 관절염(arthritis)이었다(Moffitt 등 1991). 유럽에서 시행된 역학 연구에서는 만성 통증이 있는 사람의 23%가 적어도 하나 이상의 불면증상(입면의 장애, 수면지속의 장애, 이른 시각에 각성, 비회복 수면)을 호소하고, 불면증상이 있는 사람의 40.2%가 만성 통증을 가지고 있었다(Ohayon 2005). 고관절 성형술(total hip arthroplasty)을 받고 나면 주관적인 수면의 질 뿐만 아니라 활동기록기로 측정된 객관적 수면의 질이 개선되며, 75%의 환자가 통증으로 인한 수면 장애가 수술 후 호전되었다고 보고하였다(Fielden 등 2003). 만성 요통 환자를 대상으로 하루 중 통증의 변화 정도를 조사하고 활동기록기로 수면을 기록한 연구에서는, 통증의 변화가 심할수록 수면이 더 불안정하였다(Liszka-Hackzell과 Martin 2005). 만성 통증 환자에서 수면의 질에 영향을 끼치는

인자는 통증 이외에도 정서적 인자(우울, 불안), 전반적 신체 상태, 피로, 인지적 측면 등 여러 가지가 관련이 있기 때문에 아직까지는 원인적 선후 관계를 명확히 알기 어렵고 후속 연구가 필요하다.

## 2. 수면박탈이 통증에 미치는 영향

수면박탈과 통증의 관련성에 대한 최초의 통제된 연구는 Moldofsky 등에 의해 이루어졌다(Moldofsky 등 1975). 건강한 성인에서 사흘 동안 서파수면을 박탈하면 근육통이 유발되고, 기계적인 통증 역치(mechanical pain threshold)가 감소되었다. 저자들은 후속 연구에서 서파수면 박탈과 렘수면 박탈을 비교했는데, 서파수면 박탈 후에는 기계적 통증 역치가 감소하였지만 렘수면 박탈 후에는 통증 역치의 변화가 없었으며, 렘수면 박탈 후보다 서파수면 박탈 후 더 심한 근육통이 유발되었다(Moldofsky와 Scarisbrick 1976). 그러나 이후 다른 연구들의 결과는 일관되게 나오지 않았다. 수면박탈 후 열(thermal) 혹은 압력(pressure) 통증 역치에 변화가 없었다는 결과(Drewes 등 1997 ; Arima 등 2001), 3일 동안의 수면 박탈 후 통증 역치가 감소했다는 상반된 결과(Lentz 등 1999 ; Onen 등 2001)가 모두 보고되었다. 이를 동안의 수면박탈을 정상수면과 비교한 연구에서는, 수면박탈 후 열, 냉(cold) 통증 역치가 감소하였고, 수면박탈이 회복(recovery sleep)된 후에는 통증 역치의 감소가 소실되었다(Kundermann 등 2004). 부분(partial) 수면박탈 4시간과 렘수면 박탈 후 아침에 통각과민(hyperalgesia)이 유발된다는 보고도 있다(Roehrs 등 2006). 연구 결과들을 정리해보면, 수면박탈은 통각과민을 유발하는데, 서파수면을 선택적으로 박탈했을 때 그 효과가 더 뚜렷하며, 렘수면 박탈의 효과는 일관되지 않은 것으로 보인다. 흥미로운 것은 수면박탈 후 정상 수면을 취하도록 하여 서파수면이 회복되면 통각과민이 소실된다는 것이다.

통증 지각에는 수면 뿐만 아니라 정서적 상태(emotional state), 피로, 인지(cognition) 등 다양한 요인이 관여하며, 수면박탈에 의해서도 피로감의 증가, 활력 저하, 긴장, 우울감, 분노, 혼돈, 그리고 부적절한 다행감(inadequate euphoria)이 유발된다(Hill 등 1996). 신체화장애(somatoform disorder) 중의 하나인 통증장애(pain disorder) 환자를 대상으로 한 연구에서, 수면박탈 후 통증 자극에 대한 역치는 변화가 없었지만 통증장애의 증상은 악화되었고, 우울과 분노가 유의하게 감소되었다(Busch 등 2012). 따라서 수면박탈에 의한 통각과민을 이해할 때 정서 상태에 대한 고려가 필요하다. 수면박탈에 의한 통각과민에 대한 연구는 대부분 실험실 안에서 급성 통증 자극으로 단기간(1~3일) 동안에 이루어졌다. 임상에서 더 흔한 만성 통증과 오랜 기간 동안의 수면박탈과의 관련성에 대

한 통제된 연구가 앞으로 필요하다.

### 3. 만성 통증 환자의 수면분절과 수면 중 각성

통증을 유발하는 여러 가지 질환에서 수면구조가 변화한다. 수면단계의 변화가 빈번해지고, 수면 중 각성, 얇은 수면(1, 2단계 비렘수면)과 움직임의 증가, 서파수면과 렘수면의 감소, 그리고 alpha-delta 수면이 흔하다. 통증을 동반하는 몇 가지 신체 질환에서 나타나는 수면구조의 변화를 살펴보고자 한다.

#### 1) 류마티스 질환(rheumatic disease)과 근골격계질환

쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 관절염, 강직척수염(ankylosing spondylitis), 그리고 통풍(gout)과 같은 류마티스 질환을 앓는 환자들은 수면분절, 수면 중 각성, 주기성사지운동(periodic limb movements)을 흔히 경험한다. 특히 근골격계 통증은 서파수면을 감소시킨다고 알려져 있다(Drewes 1999).

섬유근통증후군(fibromyalgia) 환자에서 비렘수면 동안 alpha파가 증가(alpha-delta 수면)하는데, 이것은 비렘수면 중 각성의 정도를 반영하여 비렘수면의 회복 기능 저하를 초래한다(Moldofsky 등 1975). Alpha-delta 수면의 출현 빈도가 그 다음 날 통증 역치의 감소와 비례한다고 보고되기도 하였지만, 건강한 정상인 대조군을 사용한 후속 연구에서 증명되지는 못했다(Horne과 Shackell 1991). 이후의 다른 연구들에서 alpha-delta 수면은 섬유근통증후군에 특이한 현상은 아니고 류마티스 관절염, 일차성 불면증에서도 나타난다고 보고되었다(Drewes 등 1998 ; Schneider-Helmert 등 2001).

#### 2) 심장 질환

관상동맥 질환(coronary diseases)에서 서파수면의 감소, 수면분절의 증가가 나타나며, 허혈성 삽화가 렘수면 중에 더 빈번하게 발생한다(Murao 등 1972).

#### 3) 신경성 동통(neuropathic pain)

신경성 동통을 유발하는 말초신경병증(peripheral neuropathy), 수근관 증후군(carpal tunnel syndrome), 삼차신경통(trigeminal neuralgia)은 수면구조에 영향을 끼쳐 수면분절이 증가하고 수면의 질이 저하된다(Zelman 등 2006). 말초신경병증은 하지불안증후군(restless legs syndrome)과 밀접한 관련이 있어 입면을 방해하고 수면의 질을 저하시킨다(Allen 등 2003).

#### 4) 두통(headache)

야간에 발생하는 두통은 수면 장애를 유발한다. 군발두통

(cluster headache)이 있을 경우 폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea), 상기도 저항 증후군(upper airway resistance syndrome)을 고려해야 한다(Chervin 등 2000). 군발두통과 돌발반두통(paroxysmal hemicranias)은 렘수면에서 흔히 발생한다. 수면유발두통(hypnic headache)도 렘수면과 관련된다고 알려져 있는데, 대개 첫 번째 렘수면에 발생하기 때문에 렘수면 장애를 유발한다.

#### 5) 암 통증(cancer pain)

암 환자에서 흔한 수면 장애는 불면증, 주간 졸림증, 하지불안증후군이다. 암 환자에서 통증은 불면증의 가장 흔한 원인이다(Davidson 등 2002). 비회복 수면, 수면 유지 어려움, 입면의 어려움이 가장 흔한 호소이며, 자율신경계 기능이상, 약물의 영향, 우울증이 암 환자의 불면증에 관여하는 원인적 인자로 알려져 있다(Sela 등 2005).

### 4. 진통제가 수면에 미치는 영향

통증을 완화시키기 위해 다양한 종류의 진통제가 사용되는데, 진통제 투여에 의해 통증의 완화뿐만 아니라 통증에 의한 수면구조의 변화도 줄어들 것이라고 추정해 볼 수 있다. 그리고 진통제가 중추신경계에 작용하여 초래되는 신경화학적 변화도 수면구조에 영향을 끼칠 것이다. 각성 상태에서 수면 상태로의 이행에는 여러 가지 신경전달물질이 관여한다. 잠이 들어 비렘수면에 들어가면 중추신경계의 adenosine, PG-D<sub>2</sub>(prostaglandin D<sub>2</sub>), GABA(gamma-aminobutyric acid)의 활성도가 증가하고, serotonin, noradrenalin, histamine, choline의 활성도는 감소한다. 비렘수면에서 렘수면 상태로 변화하면 choline의 활성도는 각성시와 비슷한 정도로 증가하고, serotonin, noradrenalin, histamine의 활성도는 더욱 감소한다고 알려져 있다(Mignot 등 2002 ; Siegel 2004 ; Saper 등 2005). 따라서, 항콜린 효과를 가진 진통제는 비렘수면을 강화하고 렘수면은 억제할 것이고, SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)와 같이 모노아민 활성도를 증가시키는 진통제는 입면을 방해하고 수면을 억제한다고 예상할 수 있다. 그러나, 다양한 기전을 가진 진통제들이 수면에 미치는 영향에 대한 연구가 많이 이루어져 있지는 않은 실정이다. 대표적인 진통제들이 수면에 미치는 영향을 살펴보면 다음과 같다.

#### 1) 항우울제(antidepressants)

전통적인 항우울제인 TCA(tricyclic antidepressants)는 신경성 동통과 섬유근통증후군과 같은 만성 근육통에 효과적이다(Saarto와 Wiffen 2005). TCA는 serotonin과 noradre-

nalin의 재흡수를 억제하고  $\alpha_1$ -adrenergic, muscarinic cholinergic, H<sub>1</sub> histaminergic receptor를 차단한다. 따라서 렘수면을 억제하며, 비렘수면을 부분적으로 항진하는 효과를 가진다(Riemann 등 1990 ; Chalon 등 2005). Paroxetine과 같은 SSRI, serotonin과 noradrenalin에 이중 효과를 가지는 duloxetine 역시 렘수면을 억제한다고 보고되었다(Sharpley 등 1996 ; Chalon 등 2005). 반면에 mirtazapine과 같은 새로운 항우울제는  $\alpha_2$ -adrenergic, 5-HT<sub>2</sub>, histamine receptor를 차단하여 렘수면에 영향을 끼치지 않고 서파수면을 증가시킨다(Mayers과 Baldwin 2005).

2) 아편유사 진통제(opioid analgesics)

Codeine, morphine, 그리고 fentanyl과 같은 아편유사 진통제들이 여러 가지 급성, 만성 통증에서 사용되고 있다. 진통 효과는  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ -receptor의 활성화를 통해 일어나고, 진정 효과는 주로  $\mu$ -receptor의 매개를 통한 cholinergic, noradrenergic system의 억제에 의해 나타난다(Garzon 등 1995). 동물과 사람을 대상으로 한 여러 연구에서 morphine의 급성, 만성 투여에 의해 렘수면과 서파수면이 억제되고, 1, 2단계의 비렘수면은 항진된다고 보고되었다(Kay 등 1981 ; de Andres 등 1984 ; Knill 등 1990 ; Robert 등 1999).

3) NSAIDs(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

NSAIDs는 cyclooxygenase와 PGD<sub>2</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 생성을 억제하는데, PGE<sub>2</sub>는 중추신경계 histamine을 활성화시켜 각성을 촉진하고, PGD<sub>2</sub>는 adenosine을 증가시켜 수면을 유도하는 효과를 가진다(Hayaishi과 Urade 2002 ; Hayaishi와 Huang 2004). Acetylsalicylic acid, ibuprofen은 총수면시간과 서파수면을 감소시키고, 수면 중 각성의 빈도는 증가시키지만 렘수면에는 영향이 없다(Murphy 등 1994). 반면에 그 이전은 아직 알려져 있지 않지만 acetaminophen은 사람의 수면구조에 유의한 영향을 미치지 않는다(Murphy 등 1994 ; Baker 등 2002).

4) 항경련제(antiepileptics)

항경련제는 종류에 따라 수면에 미치는 영향이 다르다. Phenytoin은 서파수면과 렘수면을 감소시키고, carbamazepine과 valproic acid는 수면구조에 영향을 미치지 않는다(Bazil 2003 ; Legros과 Bazil 2003). Tiagabine은 서파수면은 증가시키지만 렘수면을 감소시킨다(Walsh 등 2006). Gabapentin과 pregabalin은 렘수면에 영향을 끼치지 않으면서 서파수면을 증가시킨다(Legros과 Bazil 2003 ; Hindmarch 등 2005).

통증은 각성을 유발하고 수면의 질을 저하시킨다. 급성, 만성 통증 환자는 입면의 어려움, 수면 중 잦은 각성, 수면의 시간의 감소, 비회복 수면, 그리고 수면의 질 저하를 경험한다. 만성 통증의 의해 수면단계의 잦은 변화, 서파수면과 렘수면의 감소, 그리고 alpha-delta 수면과 같은 수면구조의 변화가 나타난다. 수면박탈에 의해 통각과민이 유발되며, 서파수면 박탈시 통각과민은 더 뚜렷이 나타난다. 통증의 치료에 사용되는 여러 가지 진통제도 수면구조를 변화시킨다. 수면과 통증은 서로 밀접한 관련성을 가지지만, 그 원인적 선후관계에 대해서는 추가적인 연구가 필요하며, 통증을 치료할 때 수면에 대한 고려가 반드시 필요하다.

중심 단어 : 통증 · 수면 · 수면박탈.

REFERENCES

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.

Arima T, Svensson P, Rasmussen C, Nielsen KD, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The relationship between selective sleep deprivation, nocturnal jaw-muscle activity and pain in healthy men. *J Oral Rehabil* 2001;28:140-148.

Baker FC, Driver HS, Paiker J, Rogers GG, Mitchell D. Acetaminophen does not affect 24-h body temperature or sleep in the luteal phase of the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 2002;92:1684-1691.

Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep structure: are all drugs equal? *CNS Drugs* 2003;17:719-728.

Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001; 89:127-134.

Busch V, Haas J, Cronlein T, Pieh C, Geisler P, Hajak G, et al. Sleep deprivation in chronic somatoform pain-effects on mood and pain regulation. *Psychiatry Res* 2012;195:134-143.

Chalon S, Pereira A, Lainey E, Vandenhende F, Watkin JG, Staner L, et al. Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177: 357-365.

Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology* 2000;54:2302-2306.

Closs SJ. Patients' night-time pain, analgesic provision and sleep after surgery. *Int J Nurs Stud* 1992;29:381-392.

Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002;54:1309-1321.

de Andres I, Villablanca JR, Burgess JW. Reassessing morphine effects in cats: II. Protracted effects on sleep-wakefulness and the EEG. *Pharmacol Biochem Behav* 1984;21:923-928.

Drewes AM. Pain and sleep disturbances with special reference to fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*

- 1999;38:1035-1038.
- Drewes AM, Nielsen KD, Arendt-Nielsen L, Birket-Smith L, Hansen LM. The effect of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep--an experimental study. *Sleep* 1997;20:632-640.
- Drewes AM, Svendsen L, Taagholt SJ, Bjerregard K, Nielsen KD, Hansen B. Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. *Br J Rheumatol* 1998;37:71-81.
- Fielden JM, Gander PH, Horne JG, Lewer BM, Green RM, Devane PA. An assessment of sleep disturbance in patients before and after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003;18:371-376.
- Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ. Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:21-27.
- Garzon M, Tejero S, Beneitez AM, de Andres I. Opiate microinjections in the locus coeruleus area of the cat enhance slow wave sleep. *Neuropeptides* 1995;29:229-239.
- Hayaishi O, Huang ZL. Role of orexin and prostaglandin E(2) in activating histaminergic neurotransmission. *Drug News Perspect* 2004;17:105-109.
- Hayaishi O, Urade Y. Prostaglandin D2 in sleep-wake regulation: recent progress and perspectives. *Neuroscientist* 2002;8:12-15.
- Hill DW, Welch JE, Godfrey JA 3rd. Influence of locus of control on mood state disturbance after short-term sleep deprivation. *Sleep* 1996;19:41-46.
- Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 2005;28:187-193.
- Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:271-276.
- Kay DC, Pickworth WB, Neider GL. Morphine-like insomnia from heroin in nondependent human addicts. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:159-169.
- Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology* 1990;73:52-61.
- Kundermann B, Sernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med* 2004;66:932-937.
- Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006;10:357-369.
- Lawrence JW, Fauerbach J, Eudell E, Ware L, Munster A. Sleep disturbance after burn injury: a frequent yet understudied complication. *J Burn Care Rehabil* 1998;19:480-486.
- Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med* 2003;4:51-55.
- Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999;26:1586-1592.
- Liszka-Hackzell JJ, Martin DP. Analysis of nighttime activity and daytime pain in patients with chronic back pain using a self-organizing map neural network. *J Clin Monit Comput* 2005;19:411-414.
- Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:533-559.
- Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 2002; 5 Suppl:1071-1075.
- Moffitt PF, Kalucy EC, Kalucy RS, Baum FE, Cooke RD. Sleep difficulties, pain and other correlates. *J Intern Med* 1991;230:245-249.
- Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976;38:35-44.
- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37:341-351.
- Murao S, Harumi K, Katayama S, Mashima S, Shimomura K. All-night polygraphic studies of nocturnal angina pectoris. *Jpn Heart J* 1972;13:295-306.
- Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Non-steroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav* 1994;55:1063-1066.
- Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res* 2005;39:151-159.
- Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001;10:35-42.
- Raymond I, Ancoli-Israel S, Choiniere M. Sleep disturbances, pain and analgesia in adults hospitalized for burn injuries. *Sleep Med* 2004;5:551-559.
- Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, Manzini C, Choiniere M. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain* 2001;92:381-388.
- Redeker NS. Sleep in acute care settings: an integrative review. *J Nurs Scholarsh* 2000;32:31-38.
- Riemann D, Velthaus S, Laubenthal S, Muller WE, Berger M. REM-suppressing effects of amitriptyline and amitriptyline-N-oxide after acute medication in healthy volunteers: results of two uncontrolled pilot trials. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:253-258.
- Robert C, Stinus L, Limoge A. Sleep impairments in rats implanted with morphine pellets. *Neuropsychobiology* 1999;40:214-217.
- Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep* 2006;29:145-151.
- Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth* 1996;76:552-559.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005454.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-1263.
- Schneider-Helmert D, Whitehouse I, Kumar A, Lijzenga C. Insomnia and alpha sleep in chronic non-organic pain as compared to primary insomnia. *Neuropsychobiology* 2001;43:54-58.
- Sela RA, Watanabe S, Nikolaichuk CL. Sleep disturbances in palliative cancer patients attending a pain and symptom control clinic. *Palliat Support Care* 2005;3:23-31.
- Sharpley AL, Williamson DJ, Attenburrow ME, Pearson G, Sargent P, Cowen PJ. The effects of paroxetine and nefazodone on sleep: a placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;126: 50-54.
- Siegel J. Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften* 2004;91:355-365.
- Walsh JK, Perlis M, Rosenthal M, Krystal A, Jiang J, Roth T. Tiagabine increases slow-wave sleep in a dose-dependent fashion without affecting traditional efficacy measures in adults with primary insomnia. *J Clin Sleep Med* 2006;2:35-41.
- Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006; 22:681-685.