

Ist der Schlaf der Hüter des protektiven Schmerzes?

Inaugural-Dissertation
in der Fakultät Humanwissenschaften
der Otto-Friedrich-Universität Bamberg



vorgelegt von
Cindy Strömel-Scheder, geb. Strömel
aus
Bad Frankenhausen/Kyffhäuser

Bamberg 2024

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2024

Dekan: Prof. Dr. Claus-Christian Carbon
Erstgutachter: Prof. Dr. Stefan Lautenbacher
Zweitgutachter: Prof. Dr. Paul Pauli
Drittgutachterin: Prof. Dr. Christiane Hermann

Dieses Werk ist als freie Onlineversion über das Forschungsinformationssystem (FIS; <https://fis.uni-bamberg.de>) der Universität Bamberg erreichbar. Das Werk steht unter der CC-Lizenz CC-BY.

Lizenzvertrag: Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



URN: urn:nbn:de:bvb:473-irb-937376
DOI: <https://doi.org/10.20378/irb-93737>

Von der oben genannten Lizenzangabe ausgenommen sind folgende Bestandteile dieser Dissertation:

Die Artikel "The effects of recovery sleep on pain perception: A systematic review" (S. 97-115) und "The Effects of Recovery Sleep on Experimental Pain" (S. 130-142) sind zur Wahrung der rechtlichen Bestimmungen des Verlags nur unter den Bedingungen des deutschen Urheberrechts nutzbar.

Der Artikel "Sleep, Experimental Pain and Clinical Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain and Healthy Controls" (S. 116-129) steht unter der CC-Lizenz CC BY-NC.

Lizenzvertrag: Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Einleitung.....	3
2 Theoretischer Hintergrund.....	7
2.1 Der Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz	7
2.2 Zugrundeliegende Mechanismen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs	10
2.3 Formen der Kopplung.....	16
3 Ziele der Dissertation	20
3.1 Literaturreview	21
3.2 Empirische Studien	22
3.2.1 Schlaf-Schmerz-Kopplung im milden bis moderaten Variationsbereich.....	22
3.2.2 Schlaf-Schmerz-Kopplung im hohen Variationsbereich	24
4 Eigene Arbeiten	27
4.1 Literaturreview	27
4.1.1 Methodik	27
4.1.2 Ergebnisse und Diskussion	28
4.2 Empirische Studien	30
4.2.1 Gemeinsame Methodik der experimentellen Arbeiten	30
4.2.2 Studie 1: Schlaf-Schmerz-Kopplung im milden bis moderaten Variationsbereich.....	36
4.2.3 Studie 2: Schlaf-Schmerz-Kopplung im hohen Variationsbereich	42
5 Übergreifende Diskussion	59
5.1 Der Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz: Was haben wir gelernt?	59
5.1.1 Erkenntnisse zu den Hauptfragestellungen der Schlaf-Schmerz-Kopplung und der Erholungsschlafeffekte auf Schmerz	60
5.1.2 Einbettung der Erkenntnisse zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang in ein übergreifendes Modell	64

5.2	Erkenntnisse zu den zugrundeliegenden Mechanismen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs	66
5.3	Ausblick und weitere Ansatzpunkte für zukünftige Forschung	69
5.4	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	74
	Danksagung	92
7	Anhang	93
7.1	Artikel 1	93
7.2	Artikel 2	112
7.3	Artikel 3	126
7.4	Artikel 4	139

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i> Beispielhafte Darstellung verschiedener Formen der Kopplung zwischen zwei Variablen	17
<i>Abbildung 2.</i> Schematische Darstellung des Studienablaufs	45

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ANOVA	Varianzanalyse
BL	Baseline
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CPM	Conditioned Pain Modulation
CS	Konditionierender Stimulus
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroencephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
HPA Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
Non-REM	Non Rapid-Eye-Movement Schlaf
PPT	Druckschmerzschwelle
PRE	Abendliche Labortestung
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
POST	Morgendliche Labortestung
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid-Eye-Movement Schlaf
RS	Erholungsschlaf
SCQ	Situational Catastrophizing Questionnaire
SE	Schlafeffizienz
SL	Einschlaflatenz
SWA	Slow Wave Aktivität
SWS	Tiefschlaf
TS	Test Stimulus
TSD	Gesamtschlafentzug
TSP	Temporale Schmerzsummation
TST	Gesamtschlafzeit

1 Einleitung

Schlaf stellt eines der wesentlichen Grundbedürfnisse des Menschen dar. Obgleich seine Funktionen noch nicht abschließend geklärt sind, wird angenommen, dass Schlaf bei der Regulation einer Vielzahl körperlicher, physiologischer und psychologischer Prozesse involviert ist und dass er eine bedeutsame Reparatur- und Erholungsfunktion für den Organismus innehat (Vyazovskiy, 2015). Beispielhaft sei an dieser Stelle der wesentliche Beitrag des Schlafs zur Aufrechterhaltung der Immunfunktion (Besedovsky, Lange, & Born, 2012), zu Gedächtnisbildung und synaptischer Plastizität (Rasch & Born, 2013; Tononi & Cirelli, 2014), zu Stoffwechselfunktionen und Energiemetabolismus (Benington & Heller, 1995; Berger & Phillips, 1995; Maquet, 1995; Scharf, Naidoo, Zimmerman, & Pack, 2008; Schmidt, 2014), wie auch zur Emotionsregulation (Baran, Pace-Schott, Ericson, & Spencer, 2012; Gujar, McDonald, Nishida, & Walker, 2011) genannt. Die Bedeutung des Schlafs zeigt sich vor allem darin, dass Schlafmangel zu einer Dysregulation jener Prozesse und Funktionen führen kann, während erholsamer Schlaf das Potenzial zu besitzen scheint, die auftretenden Veränderungen wieder rückgängig zu machen (Banks, van Dongen, Maislin, & Dinges, 2010; Belenky et al., 2003; van Dongen, Belenky, & Krueger, 2011; van Dongen, Maislin, Mullington, & Dinges, 2003). Dies deutet darauf hin, dass (guter) Schlaf eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung und auch der Wiederherstellung einer Homöostase hinsichtlich körperlicher, physiologischer und psychischer Funktionen spielt.

Lenken wir den Fokus zunächst auf schlechten Schlaf, so hat eine schlechte Schlafqualität nicht nur profunde Auswirkungen auf die mentale und körperliche Gesundheit, sie stellt auch einen Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen (Yin et al., 2017), Diabetes (Gangwisch et al., 2007), Demenz (Le Shi et al., 2018), Schmerz (Choy, 2015) und weiteren Erkrankungen dar. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass eine schlechte Schlafqualität und eine reduzierte Schlafquantität mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Schmerz-erkrankung einhergehen (Afolalu, Ramlee, & Tang, 2018). Darüber hinaus ist (chronischer) Schmerz ein Hauptgrund für den Verlust gesundheitsbezogener Lebensqualität, noch vor anderen hochprävalenten Erkrankungen wie beispielsweise Stimmungsstörungen (z.B. Depressionen), Angststörungen, hohem Blutdruck, respiratorischen Erkrankungen und auch kardiovaskulären Erkrankungen (Fernández et al., 2010). Diese Befunde verdeutlichen, dass es nicht nur einen wesentlichen Einfluss von (schlechtem) Schlaf auf Schmerz zu geben scheint, sondern auch, dass es imperativ ist sich – angesichts der hohen Belastung, mit denen Schmerzen für betroffene Personen einhergehen – näher mit der Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz auseinander zu setzen. Hierbei ist es aber nicht nur relevant, potenziell negative Einflüsse von schlechtem Schlaf auf Schmerz zu betrachten; vielmehr gilt es, zu prüfen, ob guter (erholsamer) Schlaf in der Lage ist, diese negativen Effekte „rückgängig“ zu machen – oder, in

anderen Worten – ob erholsamer Schlaf das Schmerzsystem auf einen Normalzustand „zurücksetzen“ kann.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Schlaf und Schmerz entlang bisheriger Forschung zeigt sich, dass Schmerz und Schmerzerkrankungen mit Störungen des Schlafs einhergehen (Andersen, Araujo, Frange, & Tufik, 2018; Mathias, Cant, & Burke, 2018; McBeth, Wilkie, Bedson, Chew-Graham, & Lacey, 2015) und dass Schlafstörungen ihrerseits zu einer Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit führen (Haack et al., 2012). Umgekehrt zeigt sich auch, dass eine Verbesserung von Schlafqualität bzw. Schlafquantität bei gesunden Personen zu einer geringeren Schmerzintensität bei experimentellen Hitzeschmerzreizen führen kann (Roehrs, Harris, Randall, & Roth, 2012) und dass Verbesserungen im Schlaf bei chronischen Schmerzpatient:innen mit verringertem Schmerz assoziiert sind (Smith et al., 2015; Vitiello et al., 2014). Dies verdeutlicht, dass Schlaf auch einen regulierenden Einfluss auf Schmerz innezuhaben scheint und dass Schlaf helfen kann, ein nach Schlafmangel oder Schlafentzug hyperalgetisch ausgelenktes Schmerzsystem wieder zu „re-normalisieren“.

Doch warum ist es wichtig, dass unser Schmerzsystem innerhalb eines „normalen“ Funktionsbereichs arbeitet und das Schmerzempfinden nicht bis hin zu einer Analgesie – also einer gänzlichen Ausschaltung des Schmerzempfindens – herunterreguliert wird? (Akut-)Schmerz hat eine wesentliche Warn- und Schutzfunktion inne, da er auf eventuelle, drohende oder tatsächliche Gewebsschädigungen hinweist. Um diese Schutzfunktion und eine Wahrung der körperlichen Integrität zuverlässig zu gewährleisten, ist eine „normale“ Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems unabdingbar. Verknüpft mit dem Schlaf kann daher die Überlegung aufgestellt werden, dass guter, gesunder Schlaf zur Aufrechterhaltung einer normalen Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems, vor allem des protektiven Schmerzes, beiträgt und dass erholsamer Schlaf ein nach Schlafmangel dysreguliertes Schmerzsystem wieder auf einen Normalzustand zurücksetzen kann. Da es bis dato aber noch an einer systematischen Betrachtung der Effekte erholsamen Schlafs auf Schmerz mangelt, soll das Hauptziel der vorliegenden Dissertation sein, Effekte von Erholungsschlaf nach Schlafentzug (als experimentelles Pendant zu erholsamem Schlaf nach einer Nacht von schlechter Schlafqualität) entlang bisheriger Forschungsbefunde zu systematisieren und darüber hinaus Erholungsschlafeffekte auf Schmerz empirisch zu untersuchen, um der Frage nachzugehen, ob Schlaf als Hüter des protektiven Schmerzes betrachtet werden kann.

Diese Perspektive lädt zudem weiterführende Betrachtungen hinsichtlich der Kopplung von Schlaf und Schmerz ein. Studien weisen darauf hin, dass Schlaf einen stärkeren Einfluss auf Schmerz innehat als dies umgekehrt der Fall ist (Andersen et al., 2018; Finan, Goodin, & Smith, 2013; Lavigne & Sessle, 2016; Schuh-Hofer et al., 2013). Interessant ist, dass es bei habituellem Nachtschlaf bei gesunden, schmerzfreien Personen eher keine Kopplung zu geben scheint (Karmann et al., 2018), wohingegen

sich vor allem nach profunden experimentellen Manipulationen des Schlafs (beispielsweise nach Schlafdeprivation) eine Hyperalgesie, also eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit, zeigt (Karmann, Kundermann, & Lautenbacher, 2014; Kundermann, Krieg, Schreiber, & Lautenbacher, 2004; Lautenbacher, Kundermann, & Krieg, 2006). Diese Befunde lassen vermuten, dass es – sofern Schlaf in pathologischen Bereichen variiert oder experimentell depriviert wird – eine Kopplung zwischen den beiden Systemen *Schlaf* und *Schmerz* zu geben scheint, während beide Systeme in nicht-pathologischen Bereichen hingegen nicht zu co-variiieren scheinen. Daraus leitet sich ab, dass zwar durchaus eine Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz zu existieren scheint, dass beide Systeme allerdings nicht in einer linearen Beziehung miteinander co-variiieren. Entlang der zuvor aufgeführten Befunde kann vermutet werden, dass erst ein gewisses Variabilitätsausmaß überschritten werden muss, damit Schlaf und Schmerz koppeln; bis dato bleibt aber noch größtenteils unklar, ab welcher „Schwelle“ beide Variablen miteinander koppeln und welche Form diese Kopplung annimmt. Eine Untersuchung des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs erfolgte bisher vor allem in den Extrembereichen der Variation (keine Variation bei habituellem Schlaf gesunder Versuchspersonen; hohe Variation bei experimenteller Schlafmanipulation), während Untersuchungen, die das Variabilitätsausmaß in feineren Abstufungen betrachten, bislang fehlen. Ergänzend zur Hauptfragestellung der vorliegenden Dissertation soll es daher ein weiteres Ziel sein, die Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz entlang feinerer Variabilitätsausmaßabstufungen zu untersuchen. An dieser Stelle soll nun auch der Bogen zu den eingangs erwähnten Effekten erholsamen Schlafs auf Schmerz gespannt werden, da die Untersuchung von Erholungsschlaf – nebst den vielfältigen Befunden zu Auswirkungen habituellen Nachtschlafs und experimentellen Schlafentzugs auf Schmerz – wertvolle Erkenntnisse für die Schlaf-Schmerz-Kopplung liefern kann. Mit dieser Betrachtung, die sich gleichfalls in die Überlegungen zu Schlaf als Hüter des protektiven Schmerzes einreicht, erweitern wir die Untersuchung der Schlaf-Schmerz-Kopplung um die Perspektive förderlicher Effekte erholsamen Schlafs auf Schmerz, während vorangegangene Forschung sich vorwiegend mit der Frage beschäftigte, inwiefern sich Schlafstörungen und Schlafentzug auf Schmerz auswirken.

Zur Untersuchung der beiden Hauptfragestellungen wird sich eine systematische Literaturarbeit zunächst einem Überblick über die Effekte von Erholungsschlaf (anschließend an experimentelle Schlafdeprivation) auf Schmerz widmen. Darauf fußend soll in die Untersuchung der Schlaf-Schmerz-Kopplung eingestiegen werden. Eine erste empirische Arbeit (Studie 1) wird sich hierbei dem Zusammenhang zwischen habituellem Nachtschlaf und Schmerz bei gesunden Personen und Personen mit chronischem muskuloskelettalem Schmerz, um Co-Variationen in einem moderaten Variationsbereich zu untersuchen. Im Rahmen einer weiteren Studie (Studie 2) wird der Fokus auf die Effekte experimentellen Erholungsschlafs auf Schmerz gelegt, um Co-Variationen in einem hohen Variationsbereich zu untersuchen.

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird zunächst im Rahmen einer theoretischen Einführung ein Einblick in den bisherigen Wissensstand zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang gegeben, wobei zusätzlich dargestellt werden soll, auf welchen Mechanismen dieser Zusammenhang fußen könnte und welche Formen der Kopplung zwischen beiden Systemen wahrscheinlich bzw. möglich sind. Nach einer detaillierten Zieldarstellung werden die Methoden und Ergebnisse der eigenen Arbeiten ausführlich dargestellt und diskutiert. Eine abschließende Diskussion entlang der Hauptfragestellungen wird schließlich die Frage danach, ob Schlaf als Hüter des protektiven Schmerzes betrachtet werden kann, beantworten und mit Perspektiven für zukünftige Forschung anreichern.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Der Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz

Schlaf und Schmerz stehen in einem komplexen Wechselwirkungsverhältnis (Finan et al., 2013; Lautenbacher, 2012, 2018; Roehrs & Roth, 2005). In der Bundesrepublik Deutschland zählen Schlafstörungen und Schmerzerkrankungen zu hochprävalenten Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung. Studien zufolge berichtet etwa ein Drittel der Deutschen potenziell klinisch relevante Ein- und Durchschlafstörungen (Schlack, Hapke, Maske, Busch, & Cohrs, 2013). Etwa 5.7% erfüllen die Screening-Kriterien für eine Insomnie – ein Wert, der als hoch zu betrachten ist (Schlack et al., 2013). Hinzu kommt, dass knapp 32.9% der Deutschen über chronische Schmerzen klagen (Häuser, Schmutzer, Hinz, Hilbert, & Brähler, 2013). Die Bedeutsamkeit des Zusammenhangs zwischen Schlaf und Schmerz zeigt sich hier darin, dass zwischen Schlafstörungen und Schmerzerkrankungen eine hohe Komorbidität besteht (Kelly, Blake, Power, O'Keeffe, & Fullen, 2011; Smith & Haythornthwaite, 2004), was verdeutlicht, dass es sich nicht nur um hochprävalente Erkrankungen per se handelt, sondern, dass klinische Schlaf- und Schmerzbeschwerden miteinander einhergehen können.

Die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz sind vielfältig und vielgestaltig, was eine Betrachtung aus verschiedenen Perspektiven einlädt. Betrachten wir zunächst den Einfluss, den Schmerz auf Schlaf ausübt, so ist nicht nur Akutschmerz in der Lage, den Schlaf zu stören und die Schlafqualität zu beeinträchtigen (Ellis & Dudley, 1976; Wylde, Rooker, Halliday, & Blom, 2011); auch Personen mit (chronischen) Schmerzerkrankungen weisen häufig komorbid auftretende Schlafprobleme auf (Bjurstrom & Irwin, 2016; Jennum & Jensen, 2002; Okura et al., 2008; Roehrs & Roth, 2005). Zusätzlich besitzen Medikamente, die bei der Behandlung von Schmerzen eingesetzt werden (beispielsweise Opioide, nichtsteroidale Antirheumatika, aktivierende trizyklische Antidepressiva, Beta-Blocker, Corticosteroide), das Potenzial, den Schlaf zu stören oder die Schlafarchitektur zu verändern (Dimsdale, Norman, DeJardin, & Wallace, 2007; Haack, Simpson, Sethna, Kaur, & Mullington, 2020; Onen, Onen, Courpron, & Dubray, 2005; van Gastel, 2018).

Umgekehrt existieren auch vielfältige Einflüsse von Schlaf auf den Schmerz. Schlafstörungen (wie beispielsweise Insomnien) können mit Veränderungen des Schmerzempfindens einhergehen (Haack et al., 2012) und die supraspinale Regulation von Schmerz stören (Smith, Quartana, Okonkwo, & Nasir, 2009). Die Frage nach dem Einfluss von (klinischen) Schlafstörungen bzw. Schlafmangel auf Schmerz kann zudem um eine experimentelle Perspektive angereichert werden: Schlafentzug kann hierbei als eine Form der experimentellen Nachbildung von Schlafstörungen dienen und erlauben, Auswirkungen

auf Schmerz in einem gut-kontrollierten Setting zu untersuchen. In Studien an gesunden Versuchspersonen zeigte sich, dass vor allem Gesamtschlafentzug zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) und vermehrten, subjektiv berichteten Schmerzbeschwerden führte (Karmann, Kundermann, & Lautenbacher, 2014; Kundermann, Krieg, Schreiber, & Lautenbacher, 2004; Lautenbacher, Kundermann, & Krieg, 2006).

Diese Befunde beleuchten jedoch nur eine Seite der komplexen Auswirkungen von Schlaf auf Schmerz – nämlich die Effekte von Schlafmangel auf Schmerz. Doch wie sieht die Befundlage für Effekte erholsamen Schlafs auf Schmerz aus?

Von einer Erholung bzw. einem „*Recovery*“ wird allgemein dann gesprochen, wenn eine Funktionsfähigkeit wiederhergestellt wird, nachdem diese eingeschränkt oder nicht mehr vorhanden war. In anderen Worten: die Funktionsfähigkeit wird auf ein vorhergehendes Niveau „zurückgesetzt“ oder „re-normalisiert“ (Vyazovskiy, 2015). Beziehen wir dies auf den Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz, so ergibt sich die Frage, wie sich erholsamer Schlaf nach einer Nacht mit schlechter Qualität – oder, unter einer experimentellen Perspektive – Erholungsschlaf (Recovery Sleep) nach einer Nacht experimenteller Schlafdeprivation auf Schmerz auswirkt.

Insgesamt bleiben die Effekte erholsamen Schlafs und experimentellen Erholungsschlafs (nach Schlafentzug) auf das Schmerzsystem noch größtenteils unklar. „Guter“ Schlaf könnte in der Lage sein, hyperalgetische Veränderungen des Schmerzsystems (die aufgrund von Schlafmangel entstehen) wieder rückgängig zu machen und das Schmerzsystem auf einen „Normalzustand“ zurückzusetzen. Beispielsweise zeigte sich, dass kurze Tagschlafphasen (*daytime naps*) nach Schlafentzug in der Lage waren, hyperalgetische Veränderungen im Schmerzsystem zurückzusetzen (Faraut et al., 2015). Weiterhin erwies sich kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie bei Personen mit chronischem Schmerz hinsichtlich einer Reduktion der Schmerzstärke und einer Verbesserung der Schlafqualität als erfolgversprechend (Smith & Haythornthwaite, 2004). Diese Ergebnisse liefern erste Hinweise darauf, dass erholsamer Schlaf zur Re-Normalisierung eines nach Schlafmangel hyperalgetisch ausgelenkten Schmerzsystem beiträgt.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass Erholungsschlaf eine besondere Rolle einnimmt und nicht mit habituellem Schlaf gleichzusetzen ist, da Erholungsschlaf aufgrund der vorab erfolgten Schlafdeprivation durch veränderte Schlafcharakteristika gekennzeichnet ist. Erholungsschlaf nach Schlafentzug ist typischerweise durch eine Verlängerung der Gesamtschlafzeit gekennzeichnet sowie durch eine bessere Schlaffeizienz und einen sogenannten Tiefschlafrebound, also einem Anstieg der Dauer und Intensität des Tiefschlafs (Arnal et al., 2015; Curcio, Ferrara, Pellicciari, Cristiani, & De Gennaro, 2003; Jay et al., 2007).

Nachdem nun ein Überblick über wechselseitige Einflüsse zwischen Schlaf und Schmerz gegeben wurde, stellt sich die Frage, ob die bisherige Befundlage eher darauf hindeutet, dass der Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz ein symmetrischer ist (in anderen Worten, dass sich beide Systeme gleichermaßen beeinflussen), oder ob sich ein stärkerer Einfluss einer Variablen auf die jeweils andere ergibt. Frühe Befunde zum Zusammenhang beider Systeme legten die Vermutung nahe, dass die Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz symmetrisch ist; sich also beide Systeme gegenseitig beeinflussen (Finan et al., 2013; Smith & Haythornthwaite, 2004). Neuere Studien weisen jedoch eher darauf hin, dass der Schlaf einen stärkeren und konsistenteren Einfluss auf Schmerz zu besitzen scheint als dies umgekehrt der Fall ist, vor allem im Hinblick auf akute und experimentelle Schmerzmodelle (Andersen et al., 2018; Finan et al., 2013; Lavigne & Sessle, 2016; Schuh-Hofer et al., 2013). Dies wird beispielsweise dadurch untermauert, dass sich bei gesunden Erwachsenen eine Vorhersage des Schmerzberichts durch die vorangegangene Schlafdauer zeigte (Edwards, Almeida, Klick, Haythornthwaite, & Smith, 2008). Bei Personen mit Schlafstörungen zeigte sich eine Vorhersage von tagsüber auftretenden Kopfschmerzen (Migräneattacken) durch eine verlängerte nächtliche Einschlaf-latenz, eine geringere Schlaffeffizienz, eine geringere Gesamtschlafzeit sowie durch längere und häufigere Wachphasen während der vorangegangenen Nacht (Göder et al., 2001). Weiterhin zeigte sich bei Personen mit chronischen Schmerzen und einer gleichzeitig bestehenden Insomnie eine Vorhersage von reduzierten Schmerzen durch eine bessere Schlafqualität in der vorangehenden Nacht (Tang, Goodchild, Sanborn, Howard, & Salkovskis, 2012). Diese Befunde weisen darauf hin, dass es eine Assoziation zwischen der nächtlichen Schlafkontinuität und der klinischen Schmerzintensität zu geben scheint.

In einer Zusammenschau der eben geschilderten Befunde lässt sich festhalten, dass Schlaf einen deutlichen Einfluss auf den Schmerz innzuhaben scheint und dass erholsamer Schlaf zur *Aufrechterhaltung* und zur *Wiederherstellung* einer normalen Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems beiträgt. Die Fähigkeit aller lebenden Organismen, potenziell gefährliche Stimuli schnell zu entdecken und zügig auf diese Reize zu reagieren, ist überlebenswichtig (Stucky & Mikezell, 2021). Akute (protektive) Schmerzen besitzen in der Regel eine solche Warn- und Schutzfunktion, da sie oft eindeutig zu lokalisieren sind und auf eine eventuelle, drohende oder tatsächliche Gewebsschädigung hinweisen (Raja et al., 2020). Das Empfinden von Schmerzen ist somit unabdingbarer Teil dieser Warn- und Schutzfunktion und gewährleistet eine zuverlässige Wahrung der körperlichen Integrität. In diesem Sinne umschreibt eine „normale Funktionsfähigkeit“ des Schmerzsystems einen wünschenswerten Zustand, da sowohl eine Herunterregulierung des Schmerzempfindens bis hin zu einer Ausschaltung der Schmerzempfindung (Analgesie) wie auch eine Heraufregulierung in einen Bereich der verstärkten Schmerzempfindung (Hyperalgesie) die Warn- und Schutzfunktion des Schmerzes signifikant beeinträchtigen. Im Falle einer Analgesie wären wir nicht mehr in der Lage, schmerzhaft, noxische

Reize zu spüren, während wir bei einer Hyperalgesie auch auf harmlose, im Normalfall nicht schmerzhaft Reize mit einer Schmerzempfindung reagieren würden.

Verknüpfen wir nun diesen Gedanken einer wünschenswerten normalen Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems mit den eingangs geschilderten Befunden zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang und der angenommenen regulierenden Funktion des Schlafs, so lässt sich der Hauptgedanke der vorliegenden Arbeit unter der Frage „Ist der Schlaf der Hüter des protektiven Schmerzes“ zusammenfassen.

Nachdem nun beschrieben wurde, inwiefern sich Schlaf und Schmerz gegenseitig beeinflussen, und sich die vorliegende Arbeit der Annahme widmet, dass guter Schlaf zu einer normalen Funktionsfähigkeit protektiven Schmerzes beiträgt, bleibt bislang noch unbeantwortet, auf Grundlage welcher *Mechanismen* und in welcher *Form* es einen Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz geben könnte. Diesen Fragen sollen sich die nachfolgenden beiden Abschnitte ausführlich widmen.

2.2 Zugrundeliegende Mechanismen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs

Betrachten wir die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz, so ist auch eine Betrachtung der möglichen zugrundeliegenden Mechanismen wesentlich. Über welche Mechanismen die Systeme Schlaf und Schmerz miteinander verbunden sind, ist zwar noch weitgehend unklar, dennoch gibt es eine Reihe möglicher Kandidaten, die im Folgenden näher beleuchtet werden sollen. Es soll an dieser Stelle zusätzlich erwähnt werden, dass die Mechanismen, die nachfolgend beschrieben werden, lediglich eine Auswahl darstellen.

Schlafcharakteristika und tageszeitliche Einflüsse

Schlaf ist ein hochgradig komplexer Prozess (Vassalli & Dijk, 2009) – dementsprechend anspruchsvoll ist es, zu erarbeiten, welche spezifischen Phänomene oder Kennzeichen des Schlafs im Sinne einer Erholungsfunktion mit verschiedenen physiologischen Variablen assoziiert sind (Vyazovskiy, 2015). Soll der Einfluss von Schlaf auf physiologische Variablen untersucht werden, so muss berücksichtigt werden, dass die Untersuchung des Schlafs stets mit einer Reihe konfundierender Faktoren einhergeht (beispielsweise Phase des zirkadianen Rhythmus, Tageszeit und viele mehr) – diese Faktoren erschweren es, konkrete Aussagen hinsichtlich einer Erholungsfunktion des Schlafs zu treffen (Vyazovskiy, 2015). Diese Anmerkungen vorangestellt sollen nun einige Überlegungen dahingehend folgen, inwiefern Schlaf einen Einfluss auf Schmerz ausüben kann, wobei sowohl ein Einfluss spezifischer Schlafstadien als auch ein Einfluss allgemeiner Schlafcharakteristika beschrieben werden soll.

Ein prägnantes Charakteristikum von Erholungsschlaf ist ein sogenannter Tiefschlafrebound – ein deutlicher Anstieg der Tiefschlafdauer und -intensität (Ferrara, De Gennaro, & Bertini, 1999; Jay et al., 2007; Ong, Lo, Gooley, & Chee, 2016). Beispielsweise zeigten frühere Studien, dass das Ausmaß des Tiefschlafs während Erholungsschlaf mit einem Anstieg mechanischer Schmerztoleranzschwellen korreliert war (Onen, Alloui, Gross, Eschallier, & Dubray, 2001). Weiterhin zeigte sich, dass eine Deprivation von Tiefschlaf (Stadium non-REM 4) mit dem Auftreten von muskuloskelettalen Schmerzen sowie einer mechanischen Hyperalgesie verbunden war, die sich nach Erholungsschlaf wieder zurückbildeten (Moldofsky, Scarisbrick, England, & Smythe, 1975).

Zusätzlich muss beachtet werden, dass es neben schlafabhängigen auch zirkadiane und tageszeitliche Einflüsse auf den Schmerz gibt (Aviram, Shochat, & Pud, 2015; Hagenauer et al., 2017). Beispielsweise zeigt sich, dass Menschen dann schmerzempfindlich sind, wenn sie müde sind. Zumeist findet sich ein distinkter Tiefpunkt der Schmerzempfindlichkeit am späten Nachmittag und der Höhepunkt nach Mitternacht (Hagenauer et al., 2017). Es lässt sich die Vermutung aufstellen, dass eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit dadurch zustande kommt, da durch eine verminderte Vigilanz während des Müde-seins kein adäquates Schmerz-Coping mehr stattfinden kann. Im Umkehrschluss könnte somit die Hypothese aufgestellt werden, dass ein verbessertes Schmerz-Coping nach erholsamem Schlaf eine Verringerung der Schmerzempfindlichkeit erklären könnte.

Im Hinblick auf eine zirkadiane Modulation des Schmerzes sollen die Hinterwurzelganglien (welche die Zellkörper der sensorischen afferenten Neurone enthalten) genannt werden, da diese einen endogenen zirkadianen Rhythmus aufzuweisen scheinen und CLOCK-Gene exprimieren, welche für die Generierung einer Rhythmizität im gesamten Körper verantwortlich sind (Hagenauer et al., 2017; Zhang et al., 2012). Es zeigen sich somit auf Ebene jener neuronalen Schaltkreise im Rückenmark, die der Schmerzempfindung zugrunde liegen, Hinweise auf einen zirkadianen Rhythmus.

Neuroanatomische Überschneidungen

Die Regulation von Schlaf und Schmerz auf neurobiologischer Ebene ist äußerst komplex; für den Zusammenhang beider Systeme ist jedoch wesentlich, dass sich bei der Regulation beider auch Überschneidungen finden. Im Hinblick auf Schmerz ist die Schmerz-Neuromatrix ein weit bekannter Begriff. Hierbei handelt es sich um ein komplexes Gefüge verschiedener Hirnareale (beispielsweise Thalamus, anteriorer cingulärer Cortex, somatosensorischer Cortex, und weitere), die bei Aktivierung zur Entstehung der Schmerzempfindung beitragen (Melzack, 2001; Moseley, 2003). Eine Vielzahl ebenjener Areale ist zusätzlich auch in die Arousal-Steuerung und die Schlaf-Wach-Regulation involviert, was in den nachfolgenden Abschnitten näher erläutert werden soll.

Allgemein gesprochen spielen bei der Schlaf-Wach-Regulation wie auch bei Schmerz thalamo-kortikale Netzwerke eine zentrale Rolle. Eine Aktivierung dieser Netzwerke ist wesentlich für die bewusste Schmerzantwort (Schaible, 2007), während eine Deaktivierung für die Schlafinitiierung bedeutsam ist (Cajochen, 2009).

Das thalamo-kortikale System kann in ein *laterales* und ein *mediales* thalamo-kortikales System unterschieden werden (Schaible, 2007; Treede, Kenshalo, Gracely, & Jones, 1999). Beim lateralen thalamo-kortikalen System finden sich sensorische Relaiszellen, die vom Ventrobasalkomplex des Thalamus zu den sensorischen Cortices (S1 und S2) führen. Eine Aktivierung dieses Systems ist verantwortlich für die sogenannte sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente, bei der es um eine Analyse der Lokalisation, Dauer und der Intensität von Schmerzreizen geht (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Atlas, Lindquist, Bolger, & Wager, 2014). Während des Schlafs findet sich eine aktive Hemmung der sensorischen Cortices, was somit Arousal verhindern und die Schlafkontinuität schützen kann. Beispielsweise zeigte sich, dass kortikale Antworten auf noxische Stimuli während des Schlafs deutlich abgeschwächt waren (Lavigne & Sessle, 2016). Somit kann Schlaf in der Lage sein, vor sensorischen Stimuli – und auch vor Schmerz – zu schützen. Im Gegensatz dazu zeigte sich in sensorisch-diskriminativen Regionen des somatosensorischen Cortex eine erhöhte Aktivität nach Schlafentzug (Krause, Prather, Wager, Lindquist, & Walker, 2019), wobei die Aktivität als Funktion der Schmerzintensität verabreichter noxischer Reize anstieg (Apkarian et al., 2005; Atlas et al., 2014; Krause et al., 2019). Diese Befunde könnten mit einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit (Schmerz-sensitivität) nach Schlafentzug und einer geringeren Schmerzsensitivität nach Erholungsschlaf einhergehen.

Beim medialen thalamo-kortikalen System finden sich Projektionen vom Thalamus in die Insula, den anterioren cingulären Cortex sowie in den Frontalcortex; zusätzlich erwähnenswert sind die Beziehungen dieses Systems zu limbischen Strukturen (Schaible, 2007). Diese Areale dienen der Analyse der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente (Price, 2000). Limbische und paralimbische Strukturen spielen auch bei der Schlafregulation eine Rolle (Braun et al., 1997; Hofle et al., 1997; Maquet et al., 1997; Maquet, 1997) und scheinen einen Einfluss auf die inhibitorische Modulation von Schlaf zu besitzen. Studien zeigten sowohl bei Insomniebetroffenen (Nofzinger et al., 2004) als auch bei Depressionsbetroffenen (Nofzinger et al., 2005), dass eine (Über)Aktivierung auf limbischem/paralimbischem Level des Arousal-Systems zu nicht erholsamem Schlaf führen kann. Diese Ergebnisse könnten gleichfalls auf den Schmerz übertragen werden, da auch Schmerz zu einer Aktivierung des Arousal-Systems auf limbischen/paralimbischem Level führt. Werden diese Erkenntnisse zusammengefasst, so ist es wahrscheinlich, dass eine Aktivierung thalamo-kortikaler Netzwerke durch Schmerz das Einschlafen stören und die Schlafqualität beeinträchtigen kann.

Letztlich findet sich auch eine Überschneidung der Schmerz-Neuromatrix mit Netzwerken der Arousal-Steuerung (beispielsweise Hirnstamm, Hypothalamus, basales Vorderhirn). Hier zeigt sich eine relative Abnahme des zerebralen Glukose-Metabolismus während des Übergangs vom Wachzustand zu non-REM Schlaf bei gesunden Personen, wobei diese Abnahme bei Personen mit Insomnie geringer ausfällt (Nofzinger et al., 2004). Eine anhaltende Aktivierung in diesem Netzwerk könnte somit bei Insomniebetroffenen schlechtere objektive und subjektive Schlafmaße erklären. Es kann die Hypothese aufgestellt werden, dass eine Aktivierung dieser (überlappenden) Netzwerke durch Schmerz gleiche Auswirkungen besitzt und zu einer Störung des Schlafs beitragen kann.

Opioide

Häufig diskutiert wird auch die vermittelnde Rolle von Opioiden beim Schlaf-Schmerz-Zusammenhang. Opioid-Rezeptoren finden sich in einer Vielzahl an Hirnkernen, die bei der Regulation von Schlaf und auch Schmerz eine Rolle spielen (Foo & Mason, 2003). Nennenswert sind beispielsweise der Nucleus suprachiasmaticus (Desjardins, Brawer, & Beaudet, 1990) oder das periaquäduktale Grau – ein Kern, der eine wichtige Rolle bei der absteigenden Schmerzhemmung spielt (Sastre, Buda, Kitahama, & Jouvet, 1996).

Tierstudien lieferten Befunde für eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit endogener und exogener Opioide nach Schlafentzug (Nascimento, Andersen, Hipólido, Nobrega, & Tufik, 2007; Ukponmwan, Ruprecht, & Dzoljic, 1984) sowie für eine eingeschränkte Responsivität der Opioid-Rezeptoren gegenüber endogenen Enkephalinen (Fadda, Tortorella, & Fratta, 1991; Onen, Alloui, Eschaliere, & Dubray, 2000). Eine weitere Studie fand allerdings weder nach Schlafentzug noch nach Erholungsschlaf eine veränderte μ -Opioid Rezeptorbindung (Nascimento et al., 2007). Da sich jedoch bei schlafdeprivierten Ratten eine eingeschränkte Morphin-Responsivität fand (Nascimento et al., 2007; Ukponmwan et al., 1984) sind Veränderungen im opioidergen System auf anderen Ebenen oder bei anderen Bindungsstellen plausibel; diese müssen aber noch für Erholungsschlaf untersucht werden.

Im Hinblick auf absteigende opioiderge Schmerzmodulationssysteme beim Menschen (Julien & Marchand, 2006; Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010; Smith, Edwards, McCann, & Haythornthwaite, 2007; Willer, Le Bars, & Broucker, 1990) zeigte sich eine beeinträchtigte Schmerzinhibition nach experimenteller Schlaffragmentierung (Smith et al., 2007), was darauf hinweist, dass eine ungestörte Schlafkontinuität eine wesentliche Rolle für eine „normal“ funktionierende Opioid-Analgesie spielen könnte (Kundermann et al., 2004).

Serotonin

Auch das Serotoninsystem ist ein System, welches in die Regulation von Schlaf (Lydic & Baghdoyan, 2005) und Schmerz – hier vor allem in die absteigende Schmerzhemmung (Basbaum & Fields, 1984) –

involviert ist. Vor allem dem serotonergen Nucleus Raphe kommt hierbei (zusammen mit benachbarten retikulären Kernen) eine wesentliche Bedeutung zu, da in diesen Kernen eine große Anzahl an Schaltkreisen der absteigenden Schmerzmodulation involviert sind (Foo & Mason, 2003). In den Nuclei Raphe findet sich zudem eine weite Verteilung anti-nozizeptiver Rezeptor-Subtypen (5-HT_{1A/1B}) (Burnet, Eastwood, Lacey, & Harrison, 1995), wodurch dieses Areal in schlafbedingte Schmerzveränderungen involviert sein könnte.

Tierstudien zeigten beispielsweise geringere 5-HT-Level (Serotonin-Level) bei schlafdeprivierten Ratten (Blanco-Centurion & Salin-Pascual, 2001; Farooqui, Brock, & Zhou, 1996), eine Serotonin-Depletion nach Schlafentzug (Farooqui et al., 1996) sowie eine erhöhte Serotonin-Synthese und Freisetzung (dorsaler Nucleus Raphe) nach Erholungsschlaf (Toru, Mitsushio, Mataga, Takashima, & Arito, 1984).

Humanstudien zeigten einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Tryptophan-Leveln und geringeren Schmerzschwellen (Martin et al., 2017). Von diesem Befund ließe sich ableiten, dass eine Serotonin-Depletion während Schlafentzug sowie ein nachfolgender Serotonin-Anstieg nach Erholungsschlaf die jeweils infolge auftretenden Schmerzveränderungen erklären könnte. Zusätzlich – da die wesentliche Rolle des Serotonins bei der absteigenden Schmerzhemmung bekannt ist – kann vermutet werden, dass eine gestörte Schlafkontinuität dazu führen kann, dass das Serotonin-System nicht mehr in der Lage ist, die Schmerzhemmung (die durch opioiderge Aktivierung produziert wird) zu unterstützen (Kundermann et al., 2004), wobei diese Veränderungen nach Erholungsschlaf mit wiederhergestellter Schlafkontinuität rückgängig gemacht werden könnten. Zusammenfassend ließe sich somit festhalten, dass das Serotoninsystem bei den Effekten von Schlaf bzw. Schlafmangel auf den Schmerz höchstwahrscheinlich involviert ist.

Cortisol

Im Rahmen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs ist auch Stress als möglicher Moderator zu nennen. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (auch bezeichnet als HPA-Achse; Englisch: hypothalamo-pituitary-adrenal axis) ist ein neuroendokrines System, das bei der Stressreaktion eine zentrale Rolle spielt. Das aus der Nebennierenrinde ausgeschüttete Hormon Cortisol ist hierbei ein wesentliches Stresshormon (Adam et al., 2017).

Interessanterweise bleiben die Effekte von Schlafentzug und Erholungsschlaf auf Cortisol weitgehend unklar, da ein Großteil früherer Studien keine Veränderungen in Cortisol-Leveln nach Schlafmanipulationen fand (Arnal et al., 2016; Brun et al., 1998; Faraut et al., 2011; Heiser et al., 2000; Honma et al., 2020; van Leeuwen et al., 2009). Lediglich eine Studie fand geringere Cortisol-Level nach Erholungsschlaf (welcher nach Schlafentzug durchgeführt wurde) (Vgontzas et al., 1999). Da Cortisol

eine eher anti-nozizeptive Substanz ist, bleiben Effekte niedriger Cortisol-Level nach Erholungsschlaf hinsichtlich einer Normalisierung des Schmerzempfindens unklar; die Ergebnisse in Bezug auf Stress und deren Auswirkungen auf das Schmerzempfinden bleiben daher nicht eindeutig.

Affekt und Stimmung

Weitere Faktoren, die die Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz erklären können, sind Affekt und Stimmung. Affekt und subjektive Schlafvariablen (beispielsweise die Schlafqualität, die Einschlafzeit und die Gesamtschlafdauer) stehen in einer reziproken Beziehung zueinander (Konjarski, Murray, Lee, & Jackson, 2018). Affektive Zustände können die Fähigkeit einzuschlafen wie auch die Schlafqualität beeinflussen; umgekehrt zeigen sich auch häufig Schlafstörungen bei verschiedenen Psychopathologien, die durch eine beeinträchtigte Stimmung bzw. einen beeinträchtigten Affekt gekennzeichnet sind (Konjarski et al., 2018).

Gleichfalls findet sich auch eine wechselseitige Beziehung zwischen Affekt/Stimmung und Schmerz. Negative Stimmung bzw. negative Emotionen (z.B. Furcht, Ärger) können zu gesteigertem Arousal und Hypervigilanz gegenüber Schmerz führen (Janssen, 2002). Betrachten wir klinische Stichproben, so zeigt sich bei Personen mit rheumatoider Arthritis verstärkter klinischer Schmerz entlang einer zunehmenden Stärke komorbid auftretender Depressionen (Wiech & Tracey, 2009). Demgegenüber ist positiver Affekt bei chronischem Schmerz in der Lage, die Schmerzwahrnehmung zu dämpfen und negative affektive Reaktionen gegenüber Schmerz zu mildern (Finan & Garland, 2015). Ergänzend ist hierbei zu beachten, dass positiver und negativer Affekt als distinkte Konstrukte zu betrachten sind (Finan & Garland, 2015).

Eine Studie an chronischen Schmerzpatient:innen konnte zeigen, dass negative Stimmung die Beziehung zwischen Schlafstörungen und Schmerz mediierte (O'Brien et al., 2010). Eine weitere Studie – durchgeführt mit Kindern und Jugendlichen, die an chronischen Schmerzen litten – fand einen Zusammenhang zwischen schlechter Schlafqualität und erhöhter Schmerzintensität sowie Schmerzinterferenz, wobei dieser Zusammenhang durch Angst und depressive Symptome (nicht-klinisches Niveau) mediiert wurde (Pavlova, Ference, Hancock, & Noel, 2017). Letztlich fand eine weitere Studie eine Mediation der Beziehung zwischen Schlafstörungen und der Gesamtschlafzeit mit der Schmerzinterferenz durch positiven und negativen Affekt (ebenfalls im nicht-klinischen Bereich) in einer Stichprobe chronischer Schmerzpatient:innen (Ravyts, Dzierzewski, Raldiris, & Perez, 2019). Diese Befunde heben die Bedeutung von Affekt und Stimmung bei der Betrachtung des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs hervor; schlechter Schlaf bzw. eine schlechte Schlafqualität könnte sich somit durch einen beeinträchtigten positiven Affekt und/oder verstärkten negativen Affekt auf Schmerz auswirken.

2.3 Formen der Kopplung

Nachdem nun verschiedene Mechanismen beleuchtet wurden, auf denen der Schlaf-Schmerz-Zusammenhang fußen könnte, soll sich der nachfolgende Abschnitt näher mit möglichen Formen der Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz beschäftigen. Einführend sollen – bevor auf Fragen der Kopplung näher eingegangen wird – kurze allgemeine Vorbemerkungen zur Kopplung von Variablen vorangestellt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit umfasst der Begriff der *Kopplung*, dass Oszillationen in einem Prozess (beispielsweise Änderungen in der Amplitude und/oder der Geschwindigkeit der Oszillation) in parallelen oder entgegengesetzten Änderungen in einer anderen Variable resultieren (Hessler, Finan, & Amazeen, 2013). Weiterhin ist es – wenn Zeitreihen zweier Variablen betrachtet werden – möglich, dass Co-Variationen zwischen den Variablen unmittelbar oder aber erst mit einem zeitlichen Versatz (*lag*) auftreten („*Time-Lag Covariation*“). Da eine Kopplung zwischen Variablen entsprechend vielgestaltig sein kann, soll die nachfolgende Abbildung 1 eine schematische Übersicht über ausgewählte Formen der Kopplung geben.

In Anlehnung an Lautenbacher (2018) sind im Hinblick auf die Kopplung von Schlaf und Schmerz verschiedene Formen möglich bzw. wahrscheinlich. So können bei einer Kopplung im Sinne einer „*Damped Covariation*“ Variationen im Schlaf zu parallelen Variationen im Schmerz führen, jedoch mit verringerter Amplitude. Bei der „*Threshold-Dependent Covariation*“ handelt es sich um eine Form der Beziehung zwischen Variablen, bei der eine Kopplung beider erst nach Überschreiten einer kritischen Schwelle der Variabilität auftritt. Bei Schlaf und Schmerz kann die Vermutung aufgestellt werden, dass es erst zu einer Kopplung zwischen beiden Variablen kommen könnte, wenn die Variation im Schlaf (beispielsweise im Rahmen klinischer Schlafstörungen oder experimenteller Manipulationen des Schlafs) eine kritische Schwelle übersteigt und dass beide Variablen unterhalb dieser Variationschwelle voneinander entkoppelt bleiben. Ein gleichfalls möglicher Kandidat ist die bereits erwähnte „*Time-Lag Covariation*“. Diese Kopplungsform beschreibt, dass ein Einfluss einer Variable auf eine zweite Variable erst mit einem gewissen zeitlichen Versatz (*lag*) auftritt, wobei auch Einflüsse weiterer Variablen auf diesen zeitlichen Versatz angenommen werden können. Beim Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz könnte dies bedeuten, dass Variationen im Schlaf erst nach einer gewissen zeitlichen Latenz zu parallelen Variationen im Schmerz führen. Doch welche Erkenntnisse bestehen aktuell bezüglich der Kopplung beider Variablen?

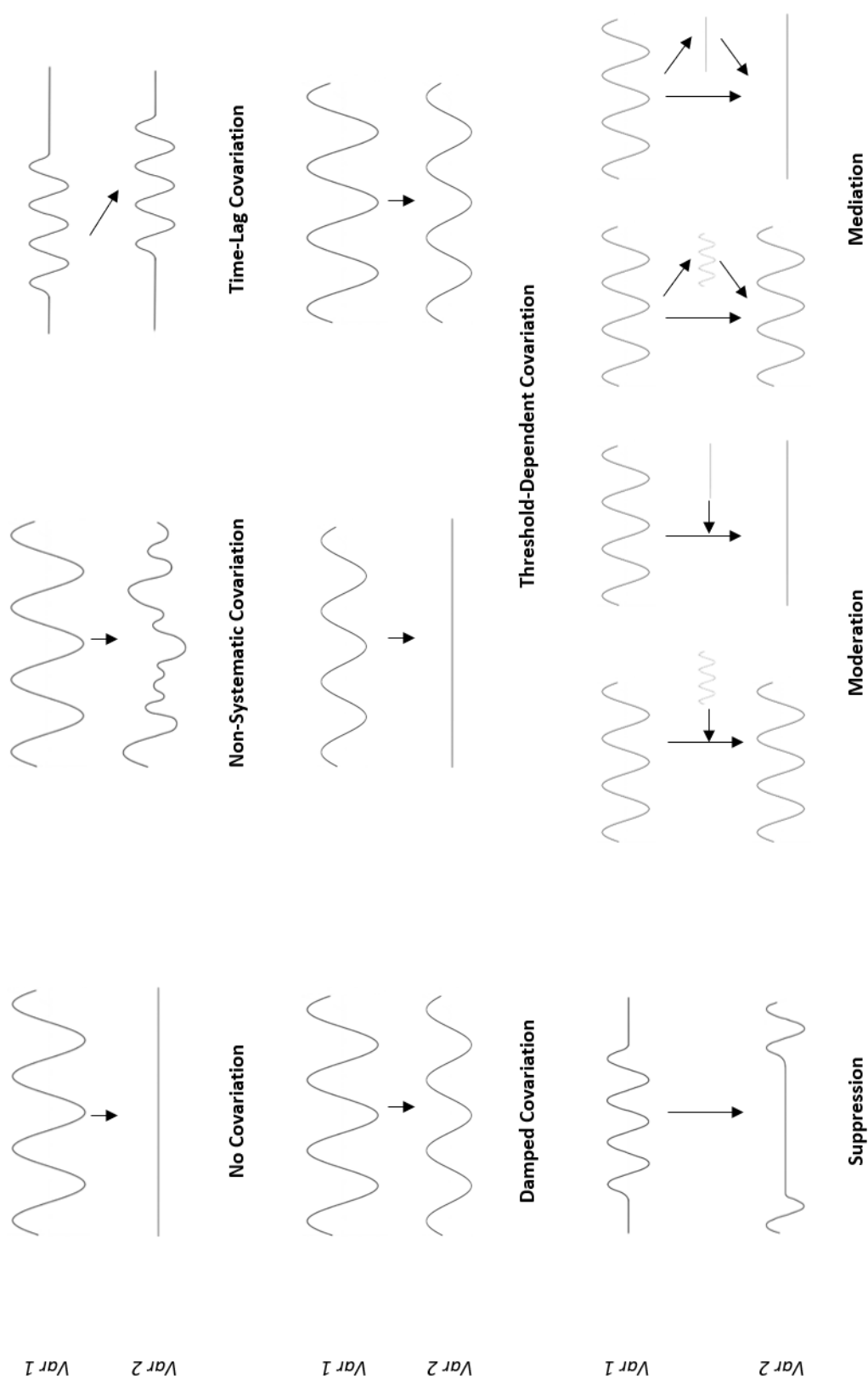


Abbildung 1. Beispielhafte Darstellung verschiedener Formen der Kopplung zwischen zwei Variablen

Var = Variable

Es kann angenommen werden, dass Co-Variationen zwischen Schlaf und Schmerz eher gering ausfallen sollten, sofern Schlaf und Schmerz in normalen, nicht-pathologischen Bereichen variieren (Lautenbacher, 2018). Bleiben wir bei dieser Perspektive, so ist es wahrscheinlich, dass alltägliche Variationen im Schlaf in einem nicht-pathologischen Bereich keine bzw. nur geringe Auswirkungen auf das Schmerzsystem haben. In Einklang damit fand eine Studie, die den habituellen Nachtschlaf schmerzfreier und schlafgesunder Versuchspersonen untersuchte, kaum Vorhersagewert erhobener Schlafparameter (subjektiv und objektiv) für über Nacht auftretende Veränderungen in experimentellen Schmerzmaßen (Karmann et al., 2018). Beide Systeme könnten somit so lange voneinander entkoppelt sein, solange sie sich innerhalb normaler, geringer Variationen bewegen. Dieser Befund spräche für eine „*Threshold-Dependent Covariation*“ (siehe Abbildung 1); in anderen Worten, dass erst eine gewisse „Schwelle der Variation“ im Schlaf überschritten werden muss, damit beide Systeme koppeln.

Nebst diesen Befunden, die sich auf „normale“ Variationen in beiden Systemen beziehen, lassen vor allem starke Variationen im Schlaf die Auswirkungen auf Schmerz deutlich werden (Lautenbacher, 2018). Studien zu experimenteller Schlafdeprivation (Gesamtschlafentzug, Schlaffragmentierung, Schlafrestriktion und weitere) zeigen deutliche Auswirkungen auf den Schmerz, was sich beispielsweise anhand geringerer Schmerzschnellen und vermehrter klinischer Schmerzbeschwerden äußert (Karmann et al., 2014; Kundermann, et al., 2004; Lautenbacher et al., 2006). Ähnliche Befunde finden sich auch in einem klinischen Setting. Beispielsweise zeigte sich, dass alltägliche Fluktuationen in der Stärke von Insomnie-Symptomen bei Personen mit kranio-mandibulärer Dysfunktion Fluktuationen im alltäglichen Schmerz vorhersagen konnten (Quartana, Wickwire, Klick, Grace, & Smith, 2010).

In ihrer Summe legen diese Befunde die Vermutung nahe, dass die beiden Systeme *Schlaf* und *Schmerz* miteinander gekoppelt sind, sowohl bei moderaten als auch bei starken Variationen im Schlaf, die ihren Ursprung in einer experimentellen Manipulation oder in klinischen Schlafstörungen finden. Offen bleibt jedoch, wie langanhaltend und/oder substantiell Unterbrechungen des Schlafs sein müssen, um das Schmerzsystem zu dysregulieren (Lautenbacher, 2018), also ab welchem *Ausmaß der Variation* im Schlaf (im Hinblick auf Dauer und/oder Intensität) eine Beeinflussung des Schmerzsystems aufzutreten beginnt. Bisherige Forschung – wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt – bezog sich bislang vorwiegend auf die Extrembereiche des Schlafs (normaler gesunder Schlaf versus Schlafdeprivation und Schlafstörungen). Daher ist es notwendig, die Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz in feineren Abstufungen zu betrachten und zu prüfen, welche Form der Kopplung sich zwischen den beiden Variablen offenbart (Lautenbacher, 2018), was im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift umgesetzt werden soll. In anderen Worten formuliert soll untersucht werden, ab welchem

Variationsausmaß Schlaf einen Einfluss auf (protektiven) Schmerz nimmt und in welcher *Form* sich dieser Zusammenhang ausgestaltet.

3 Ziele der Dissertation

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit zwei Hauptzielen. Zum einen soll es darum gehen, besonderes Augenmerk auf die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz legen. Wie in der theoretischen Einführung erläutert, wird angenommen, dass Schlaf eine Vielzahl körperlicher, physiologischer und psychischer Funktionen reguliert und dass erholsamer Schlaf nach Schlafdeprivation ebenjene Funktionen re-normalisiert, also auf ein normales Niveau zurücksetzt. In Einklang damit lassen Studien zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang vermuten, dass Schlaf auch im Hinblick auf Schmerz einen solchen regulierenden Effekt hat und damit zu einer normalen Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems beitragen könnte. **Es soll somit ein Hauptziel sein, zu prüfen, ob Erholungsschlaf das Schmerzsystem (nach einer Hyperalgesie nach Schlafentzug) wieder auf einen Normalzustand zurücksetzen kann.** Die Untersuchung von Erholungsschlafeffekten auf Schmerz erlaubt es zudem, Erkenntnisse zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang zu gewinnen, die über die Betrachtung der Effekte habituellen Nachtschlafs und experimenteller Schlafdeprivation hinausgehen, was uns zum zweiten Ziel der vorliegenden Arbeit führt. Genauer soll es darum gehen, den Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz unter besonderer Berücksichtigung des Ausmaßes an Variabilität, das der Schlaf aufweisen muss, damit beide Systeme „koppeln“ und in der Folge co-variiieren, zu untersuchen. **Ein zweites Ziel soll es daher sein, die Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz zu betrachten und zu beantworten, ab welchem Variabilitätsausmaß und in welcher Form eine Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz auftritt.**

Bevor die Ziele der Arbeit sowie die mit ihnen verbundenen Fragestellungen ausführlicher beschrieben werden, ist es an dieser Stelle wesentlich, zu erwähnen, dass die Dissertationsschrift den Schlaf-Schmerz-Zusammenhang aus der Perspektive der experimentellen Humanforschung untersucht. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer, fruchtbarer Forschungsperspektiven, die sich dem Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz widmen, die aber *nicht* Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind: hier wären beispielsweise epidemiologische, klinische und auch pharmakologische Forschung zu nennen. Im Rahmen eines klinischen Forschungsfokus stellen sich Fragen im Hinblick auf den Schlaf-Schmerz-Zusammenhang beim Vorliegen von Schlafstörungen (z.B. Insomnien) oder auch bei anderen Erkrankungen (z.B. Depressionen), welche das Auftreten und die Form der Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz beeinflussen können. Zusätzlich kann auch ein therapeutischer Fokus von Interesse sein, zum Beispiel was die Behandlung von Schlafstörungen und/oder Schmerz sowie mögliche Wechselwirkungen beider betrifft. Gleiches findet sich auch für die pharmakologische Forschung, bei der ein zentrales Interesse die pharmakologische Behandlung von Schlafstörungen und Schmerzerkrankungen ist und inwiefern sich auch hier potenzielle Wechselwirkungen (nachteiliger

oder förderlicher Natur) finden. Diesen Perspektiven kommt zweifelsohne eine wesentliche Bedeutung und Relevanz zu – sie können im Rahmen der vorliegenden Arbeit aber nicht abgedeckt werden.

Fußend auf den theoretischen Vorbemerkungen der vorliegenden Arbeit sollen nun die beiden Hauptziele der Arbeit – die Untersuchung der Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz sowie die Schlaf-Schmerz-Kopplung – ausführlicher dargestellt und die damit verbundenen Forschungsfragen und Hypothesen beschrieben werden.

3.1 Literaturreview

Für die vorliegende Dissertationsschrift ist es wesentlich, in einem ersten Schritt entlang vorangehender Forschung bisher berichtete Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz zu systematisieren und zusammenzufassen. Dem soll im Rahmen eines systematischen Literaturreviews Rechnung getragen werden. Wie in der theoretischen Einführung erläutert, zeigen sich Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz oftmals in einem klinischen Kontext oder auch bei experimenteller Manipulation des Schlafs. Beispielsweise klagen Patient:innen mit chronischem Schmerz oft über Schlafprobleme (Finan et al., 2013; McBeth et al., 2015; Sivertsen et al., 2015; Smith & Haythornthwaite, 2004; Tang et al., 2012); zudem ist nicht-erholsamer Schlaf prädiktiv für die Entwicklung von Schmerz und die Verschlimmerung von bestehendem Schmerz (Gupta et al., 2007; Mork & Nilsen, 2012). An dieser Stelle sei der Vollständigkeit halber erneut auf die Effekte von experimentellem Schlafentzug auf Schmerz verwiesen (Karmann et al., 2014; Kundermann, et al., 2004; Lautenbacher et al., 2006) sowie auf die Befunde, die darauf hindeuten, dass Schlaf helfen kann, das Schmerzsystem über Nacht zu re-normalisieren. Studien zeigten hierbei, dass eine Verbesserung der Schlafqualität bzw. Schlafquantität bei gesunden schlafdeprivierten Personen zu einer geringeren berichteten Schmerzintensität bei experimentellen Schmerzreizen führte (Roehrs et al., 2012) und dass eine Verbesserung des Schlafs nach kognitiv-behavioraler Therapie bei chronischen Schmerzpatient:innen (Osteoarthritis) mit geringerem Schmerz assoziiert war (Smith et al., 2015; Vitiello et al., 2014).

Während Schlafdeprivationseffekte auf Schmerz weit bekannt und wiederholt systematisch zusammengefasst worden sind, ist dies für den Erholungsschlaf noch nicht der Fall. Es stellt sich also die Frage, inwiefern frühere Forschungsbefunde zeigen, dass Erholungsschlaf in der Lage ist, die negativen Auswirkungen von vorhergehendem Schlafentzug auf Schmerz zurückzusetzen und so eine normale Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems wiederherzustellen. Eine Fragestellung soll daher sein, ob Erholungsschlaf nach Schlafentzug in der Lage ist, ein hyperalgetisch ausgelenktes Schmerz-

system auf einen Normalzustand „zurückzusetzen“. Hierfür erfolgt eine systematische Literaturanalyse zu Erholungsschlafeffekten auf Schmerz in Form einer Literaturübersichtsarbeit, in welcher Studien betrachtet werden, die mit erwachsenen Menschen und Tieren (Ratten, Mäuse) durchgeführt wurden und in denen die Effekte von Schlafentzug und anschließend Erholungsschlaf auf Maße des Schmerzes systematisch erfasst wurden. Es wird hypostasiert, dass Erholungsschlaf nach Schlafentzug einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit entgegenwirkt und das Schmerzsystem re-normalisiert. Zusätzlich hierzu stellt sich die Frage, ob sich die Erholungsschlafeffekte auf Schmerz unter Berücksichtigung verschiedener Moderatorvariablen unterscheiden. Es soll hierbei exploriert werden, ob eine Reihe potenzieller Moderatorvariablen (z.B. Stichprobengröße, Art der Schmerzinduktion sowie Schmerzmaße, Design und Länge des Schlafentzuges, Länge des Erholungsschlafs) die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz beeinflussen. Die Bearbeitung dieser beiden Fragen entlang vorhergehender Forschungsergebnisse erlaubt es, die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz unter der Annahme zu betrachten, dass hyperalgetische Veränderungen, die nach Schlafentzug auftreten, durch Erholungsschlaf möglicherweise zurückgesetzt werden können, und zu erörtern, inwiefern mögliche Moderatorvariablen die angenommene Erholungsfunktion des Schlafs beeinflussen.

3.2 Empirische Studien

Zusätzlich zu einer Systematisierung der Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz im Rahmen einer Literaturarbeit soll sich die vorliegende Dissertation dem übergeordneten Forschungsziel der Untersuchung der Erholungsschlafeffekte auf Schmerz sowie dem damit verbundenen Ziel der Betrachtung der Schlaf-Schmerz-Kopplung auch auf empirischer Ebene widmen. Um den Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz zu untersuchen, kann es ein gewinnbringender Ansatz sein, nicht nur – wie bislang zumeist geschehen – die Extrembereiche der Variation zu betrachten, sondern verschiedene *Variabilitätsausmaße* des Schlafes in feineren Abstufungen zu untersuchen und deren Effekte auf Schmerz zu erfassen. Dem soll im Rahmen zweier empirischer Studien Rechnung getragen werden, deren Forschungsfragen nachfolgend ausgeführt werden.

3.2.1 Schlaf-Schmerz-Kopplung im milden bis moderaten Variationsbereich

Während bei der Verwendung von starken Interventionen zur Beeinflussung des Schlafs (z.B. experimenteller Schlafentzug) oder bei klinischen Veränderungen des Schlafs die Effekte auf den Schmerz in besonderem Maße deutlich werden (Karmann et al., 2014; Kundermann, et al., 2004;

Lautenbacher et al., 2006), zeigte eine Untersuchung an schlafgesunden, schmerzfreien Personen nur geringe Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz. In Regressionsanalysen kam Parametern normalen Nachtschlafs nahezu keine Vorhersagekraft für experimentelle Schmerzparameter zu (Karmann et al., 2018). Das lässt vermuten, dass Schlaf und Schmerz solange nicht miteinander gekoppelt sind, solange sie in nicht-pathologischen Bereichen variieren; die Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz könnte somit erst offensichtlich werden, sobald ein kritisches Variabilitätsausmaß im Schlaf überschritten ist (Lautenbacher, 2018).

Diese bisherigen Befunde geben Auskunft über die Schlaf-Schmerz-Kopplung in Extrembereichen der Variation (keine Variation bei habituellem Schlaf gesunder Versuchspersonen; hohe Variation bei experimenteller Schlafmanipulation), während Untersuchungen, die das Variabilitätsausmaß in feineren Schritten abstufen, bislang fehlen. Um dem Rechnung zu tragen und ein moderates Variabilitätsniveau zu erreichen, kann es hilfreich sein, eine Stichprobe zu untersuchen, die sowohl aus gesunden Versuchspersonen (Schlaf und Schmerz variieren im nicht-pathologischen Bereich) als auch aus Personen mit chronischen Schmerzen (milde bis moderate Pathologie in beiden Systemen) besteht. Chronische Schmerzpatient:innen zeigen im Vergleich zu gesunden Personen in der Regel schlechteren Schlaf (Bjurstrom & Irwin, 2016; Jennum & Jensen, 2002; Okura et al., 2008; Roehrs & Roth, 2005) und mehr Schmerz (Arendt-Nielsen, Fernández-de-Las-Peñas, & Graven-Nielsen, 2011; Arendt-Nielsen & Graven-Nielsen, 2003; Campbell et al., 2010; Ge, Vangsgaard, Omland, Madeleine, & Arendt-Nielsen, 2014; Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2002; Owens et al., 2016; Potvin & Marchand, 2016). Da sich diese Gruppenunterschiede auf das Niveau zwischen beiden Gruppen beziehen – mit jeweils ähnlicher *between-subject* Varianz innerhalb der Gruppen – erzeugt das Zusammenfassen beider Gruppen zu einer einzelnen Stichprobe mit hoher *between-subject* Varianz günstige Umstände, um die Co-Variation zwischen Schlaf und Schmerz in einem moderaten Variabilitätsniveau zu untersuchen.

In einer ersten empirischen Studie soll daher geprüft werden, inwiefern Schlaf und Schmerz in einem milden bis moderaten Variationsbereich zusammenhängen. Eine erste Frage soll hierbei sein, ob sich in einer Stichprobe mit milder bis moderater Varianz eine Vorhersage von Schmerz durch Parameter habituellen Nachtschlafs zeigt. Hierbei sollen im Rahmen von Studie 1 experimentelle Schmerzmaße betrachtet werden, genauer die Schmerzsensitivität und die endogene Schmerzmodulation, wobei wir hypostasieren, dass über Nacht auftretende Veränderungen in diesen Schmerzparametern durch Schlafparameter vorhergesagt werden können.

In Ergänzung zu dieser Fragestellung ergeben sich zusätzlich noch zwei untergeordnete Fragestellungen, die gleichfalls in Studie 1 betrachtet werden sollen. Wie die oben beschriebenen Befunde zeigen, ergeben sich zwischen gesunden Personen und Schmerzpatient:innen in der Regel

Unterschiede in Schlaf- und Schmerzparametern. Es stellt sich somit die Frage, ob frühere Befunde zu Unterschieden in Schlafparametern und Schmerzparametern zwischen gesunden Personen und Personen mit chronischem Schmerz in unserer Stichprobe repliziert werden können. Wir hypostasieren, dass die von uns untersuchten Schmerzpatient:innen im Vergleich zu gesunden Personen schlechteren Schlaf, eine erhöhte Schmerzsensitivität, eine eingeschränkte endogene Schmerzmodulation und ein erhöhtes situationelles Schmerzkatastrophisieren aufweisen.

Wird der Fokus nun auf die Gruppe der chronischen Schmerzpatient:innen gelegt, so zeigt sich aus klinischer Perspektive oft auch ein Zusammenhang zwischen schlechtem Schlaf und einer höheren Schmerzvulnerabilität sowie stärkerem klinischen Schmerz. In anderen Worten: Schlecht schlafende Schmerzpatient:innen zeigen eine höhere klinische Schmerzintensität als gut schlafende Patient:innen (Morin, Gibson, & Wade, 1998). Unklar bleibt bis dato, ob sich dieser Unterschied – der bis jetzt anhand subjektiver Maße festgestellt wurde – auch findet, wenn experimentelle Schmerzmaße und situationelles Schmerzkatastrophisieren betrachtet werden. Eine zweite zusätzliche Frage soll daher sein, ob schlechter Schlaf bei den chronischen Schmerzpatient:innen mit einer höheren klinischen Schmerzintensität, schlechteren Werten in experimentellen Schmerzparametern und mehr Schmerzkatastrophisieren assoziiert ist. Es soll angenommen werden, dass schlecht schlafende Patient:innen eine höhere Schmerzsensitivität, eine eingeschränkte endogene Schmerzmodulation und ein erhöhtes situationelles Schmerzkatastrophisieren sowie stärkeren klinischen Schmerz aufweisen als gut schlafende Patient:innen.

3.2.2 Schlaf-Schmerz-Kopplung im hohen Variationsbereich

Mit der zuvor beschriebenen empirischen Studie soll ein erster Schritt getan werden, um die Schlaf-Schmerz-Kopplung bei habituellem Nachtschlaf in einer Stichprobe mit gesunden Versuchspersonen und chronischen Schmerzpatient:innen in einem somit *milden bis moderaten Variationsbereich* zu untersuchen. In einem nächsten Schritt soll sich eine zweite empirische Studie mit der Schlaf-Schmerz-Kopplung in einem *hohen Variationsbereich* auseinandersetzen. Hierfür soll – bei schmerzfreien, schlafgesunden Versuchspersonen – auf experimentelle Schlafmanipulationen rückgegriffen werden, im Besonderen auf Schlafentzug und nachfolgenden Erholungsschlaf als experimentelle Nachbildung von klinischer Schlaffragmentierung und nachfolgendem erholsamem Schlaf. Diese experimentellen Nachbildungen können es erlauben, kausale Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz untersuchbar zu machen. In Ergänzung zum Literaturreview erlaubt es Studie 2 auch, über die Schlaf-Schmerz-Kopplung hinausgehend neue Erkenntnisse zu Erholungsschlafeffekten auf Schmerz zu generieren, also zu beiden übergeordneten Zielstellungen der vorliegenden Dissertation beizutragen.

Beschäftigen wir uns mit der Frage der Schlaf-Schmerz-Kopplung in einem hohen Variationsbereich, so lässt sich feststellen, dass in früheren Studien – die die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz untersucht haben – vorwiegend Schmerzschwellen als ein Maß der Schmerzempfindlichkeit betrachtet wurden. Zumeist zeigte sich hierbei eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) nach Schlafentzug, die sich nach Erholungsschlaf in vielen Fällen wieder re-normalisierte. Was bis dato jedoch kaum betrachtet wurde sind Erholungsschlafeffekte auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation, welche die Grundlage von Änderungen der Schmerzsensitivität sein könnten. Häufig verwendete experimentelle Paradigmen sind hierbei die temporale Schmerzsummation (TSP), welche exzitatorische Prozesse widerspiegelt, sowie die Conditioned Pain Modulation (CPM), welche wiederum inhibitorische Prozesse widerspiegelt. Frühere Studien zeigten beispielsweise, dass CPM nach Schlaffragmentierung eingeschränkt und nach anschließendem Erholungsschlaf wieder auf einen vorherigen Normalzustand zurückgesetzt werden konnte (Smith et al., 2007). Zudem war TSP (Kälteschmerz) nach länger andauerndem Schlafentzug erhöht, wobei sich nach Erholungsschlafnächten mit eingeschränkter Gesamtschlafzeit keine Re-Normalisierung zeigte (Simpson, Scott-Sutherland, Gautam, Sethna, & Haack, 2018). Somit liefern die wenigen, bisher verfügbaren Ergebnisse noch keinen starken Beleg dafür, dass Erholungsschlaf die endogene Schmerzmodulation zuverlässig re-normalisiert. Da sich Schmerzschwellen aus dem Zusammenspiel exzitatorischer und inhibitorischer Schmerzmodulationsprozesse ergeben, verdeutlicht dies die Wichtigkeit, Effekte von Erholungsschlaf auch auf die endogene Schmerzmodulation zu untersuchen. Auf Grundlage der vorhergehenden Forschungsbefunde und der Ergebnisse unserer Literaturarbeit soll daher die Forschungsfrage beantwortet werden, ob Erholungsschlaf nebst der Schmerzsensitivität auch exzitatorische und inhibitorische Schmerzmodulationsparameter (nach einer Hyperalgesie durch Schlafentzug) wieder auf ein normales Niveau zurücksetzen kann. Hierbei gehen wir davon aus, dass eine Nacht Schlafentzug zu einer Erhöhung der Schmerzsensitivität, einer Verstärkung exzitatorischer und einer Einschränkung inhibitorischer Schmerzmodulation führt, wobei diese Veränderungen nach einer anschließenden Erholungsnacht wieder zurückgesetzt werden können.

Analog zu Studie 1, in der in einem moderaten Variationsbereich geprüft werden soll, ob Parameter habituellen Schlafs über Nacht auftretende Schmerzveränderungen vorhersagen können, stellt sich nun in Studie 2 die Frage, ob spezifische Parameter des Erholungsschlafs die Schmerzempfindlichkeit und Schmerzmodulation nach einer Erholungsnacht vorhersagen können. Eine Studie von Onen et al. fand beispielsweise eine Korrelation zwischen der Dauer des Tiefschlafs während des Erholungsschlafs sowie höheren mechanischen Schmerztoleranzschwellen nach Erholungsschlaf (Onen et al., 2001). Dies liefert einen ersten Hinweis darauf, dass Tiefschlaf einen Einfluss auf die Re-Normalisierung von Schmerztoleranzschwellen nach einer schlafentzugsbedingten Hyperalgesie innehat; eine systematische Vorhersage von Parametern der Schmerzsensitivität und -modulation durch verschiedene

Erholungsschlafparameter wurde jedoch bis dato nicht durchgeführt, weshalb auch dieser Frage in Studie 2 Rechnung getragen werden soll. Im Sinne einer möglichen Schlaf-Schmerz-Kopplung in einem hohen Variationsbereich soll exploriert werden, ob Schlafparameter des Erholungsschlafs in der Lage sind, über Nacht auftretende Veränderungen in experimentellen Schmerzmaßen vorherzusagen.

Abschließend sei angemerkt, dass zur Untersuchung der eben beschriebenen beiden hauptsächlichen Fragestellungen von Studie 2 ein neues methodisches Framework entwickelt werden soll, welches es erlaubt, die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz ohne Nutzung eines Schlaflabors zu erfassen. Während bisherige Studien, die sich mit den Effekten von Erholungsschlaf auf Schmerz beschäftigt haben, nahezu ausschließlich in einem Laborsetting (z.B. Schlafmessung im Schlaflabor) durchgeführt wurden, soll für Studie 2 eine Methodik entwickelt werden, in denen es den teilnehmenden Versuchspersonen ermöglicht wird, eine Nacht habituellen Schlafs und eine Erholungsnacht zu Hause in gewohnter Schlafumgebung zu verbringen, wobei der Schlaf dieser Nächte valide erfasst werden soll. Dies ist wichtig, um sicherzustellen, dass die Nächte (habitueeller Schlaf, Schlafentzug, Erholungsschlaf) valide implementiert werden, damit auf Grundlage dessen die Auswirkungen der drei Nächte auf Schmerz fundiert erfassbar und interpretierbar sind.

Um das neu entwickelte methodische Framework zu validieren sollen – neben den Hauptfragestellungen rund um Schmerz als der Hauptfokus der Arbeit – zwei zusätzliche, ergänzende Fragestellungen betrachtet werden. Einerseits soll geprüft werden, ob sich bei Verwendung des neuen methodischen Frameworks im Erholungsschlaf (nach einer Nacht Gesamtschlafentzug) Veränderungen im Schlaf ergeben, die für eine erste Erholungsnacht typisch sind und ob diese Veränderungen vergleichbar sind zu jenen, die sich in Laborstudien mit ähnlichem Design finden. Zusätzlich sollen Auswirkungen der Schlafmanipulationen auf die neurobehavioralen Variablen Aufmerksamkeit und Fatigue betrachtet werden, da diese Variablen sensible Indikatoren für die Effekte von Schlafentzug und Erholungsschlaf sind. Frühere Studien zeigten eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung und verstärkte Fatigue nach Schlafentzug, wobei nachfolgender Erholungsschlaf diese Veränderungen wieder rückgängig machen konnte (Arnal et al., 2015; Ikegami et al., 2009; Lamond et al., 2007). Die Erfassung der Effekte der Schlafmanipulationen auf Aufmerksamkeit und Fatigue erlaubt es somit, zu prüfen, ob sich nach Schlafentzug und Erholungsschlaf typische Veränderungen zeigen, die wiederum für eine valide Implementierung der Schlafmanipulationen sprechen. Diese beiden zusätzlichen Fragestellungen dienen – in Ergänzung zu den Hauptfragestellungen zu den Effekten von Erholungsschlaf auf Schmerz sowie der Schlaf-Schmerz-Kopplung – der Prüfung der Validität und der Anwendbarkeit des neu entwickelten experimentellen Frameworks zum Erfassen von Erholungsschlaf in gewohnter Schlafumgebung.

4 Eigene Arbeiten

4.1 Literaturreview

Stroemel-Scheder, C., Kundermann, B., & Lautenbacher, S. (2020). The effects of recovery sleep on pain perception: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 113, 408-425.

4.1.1 Methodik

Das Literaturreview wurde unter Berücksichtigung der „*PRISMA Guidelines For Systematic Reviews And Meta-Analyses*“ (Moher et al., 2015; Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009) erstellt. In Anlehnung an frühere Reviews wurden drei elektronische Datenbanken (PubMed, Web of Science, PsycINFO) mit Hilfe eines vorab definierten Suchalgorithmus nach passenden Studien durchsucht.

Suchalgorithmus: (sleep deprivation OR sleep interruption OR sleep restriction OR sleep loss) AND (recovery sleep OR recovery night) AND (pain OR nociception)

Im Anschluss an die Studiensuche wurden Duplikate entfernt. Titel und Abstracts der verbliebenen Studien wurden analysiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die für das Review in Frage kommen könnten. Anschließend erfolgte ein Volltext-Screening der identifizierten Studien, bei welchem anhand spezifischer Kriterien geprüft wurde, ob die Studien ins Review einbezogen werden konnten. Die Kriterien lauteten wie folgt:

- (1) Die Studie wurde in einem Journal mit *peer-review* veröffentlicht.
- (2) Die Studie wurde mit adulten Tieren oder erwachsenen Menschen durchgeführt.
- (3) In der Studie wurde eine Schlafdeprivation implementiert (z.B. Gesamtschlafdeprivation, Schlafrestriktion und weitere).
- (4) Zusätzlich zur Schlafdeprivation wurde anschließender Erholungsschlaf gewährt.
- (5) Schmerz wurde als abhängige Variable erhoben.

Auf diesem Weg wurden 25 Studien identifiziert. Als letzter Schritt wurden zudem Quellenangaben in den identifizierten Artikeln betrachtet, wobei sich vier zusätzliche relevante Studien ergaben. Insgesamt wurden somit 29 Studien in das Review einbezogen.

Zur Beurteilung der Qualität der Studien wurde in Anlehnung an die *Newcastle-Ottawa Scale* (Wells et al., 2015) und einem früheren, in unserer Arbeitsgruppe erstellten Index (Basten-Günther, Peters, & Lautenbacher, 2019) ein Qualitätsindex entwickelt, bei welchem unterschiedliche Kategorien (z.B. Stichprobengröße, Beschreibung und Kontrolle der Schlafdeprivation und des Erholungsschlafs) mit Qualitätspunkten bewertet wurden. Die Qualität der Tierstudien konnte hierbei minimal 1.5 bis maximal 12 Punkte betragen; die Qualität der Humanstudien minimal 1.5 bis maximal 16 Punkte. Je höher der erreichte Punkte-Score war, desto höher war die Bewertung der Qualität der Studie.

4.1.2 Ergebnisse und Diskussion

Ziel des Reviews war es, die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz entlang der Befunde vorangegangener Forschung systematisch zusammenzufassen und zu explorieren, ob sich Moderatorvariablen identifizieren lassen, die einen Einfluss auf die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz ausüben.

In der Tat zeigte ein Großteil der Ergebnisse eine Normalisierung des Schmerzempfindens (nach einer Hyperalgesie, die durch Schlafentzug ausgelöst wurde). Es muss angemerkt werden, dass zusätzlich ein substanzieller Anteil der Ergebnisse nicht interpretierbar war, da – als notwendige Voraussetzung – nach Schlafentzug keine Hyperalgesie aufgetreten ist.

Es zeigte sich, dass größere *Stichprobengrößen* mit mehr positiven Ergebnissen und eine bessere *Studienqualität* mit einer Reduktion nicht-interpretierbarer Ergebnisse einhergingen, was darauf hindeutet, dass eher Studien von hoher methodischer Qualität Erholungseffekte zeigen. Hinsichtlich des *Geschlechts* als Moderatorvariable ergaben sich keine systematischen Zusammenhänge. Bei Humanstudien zeigte sich hinsichtlich des Moderators *Alter*, dass Studien mit größerem Altersrange eher nicht-interpretierbare Ergebnisse lieferten. Da sich bei Schlafentzugsstudien mit „älteren“ Teilnehmenden oftmals zeigt, dass diese nach Schlafentzug hinsichtlich neurobehavioraler Maße weniger stark beeinträchtigt sind als „jüngere“ Teilnehmende (Duffy, Willson, Wang, & Czeisler, 2009), könnte analog hierzu vermutet werden, dass ältere Personen auch weniger wahrscheinlich hyperalgetische Veränderungen nach Schlafentzug aufweisen.

Bei Betrachtung der *Schmerzmaße* und *-modalitäten* zeigte sich aufgrund der Vielzahl positiver Ergebnisse, dass vor allem Druckschmerz (genauer: Druckschmerzschwellen) ein sensibles Maß bei Schlafentzug und Erholungsschlaf zu sein schien. Es wird angenommen, dass Muskel-Nozizeption sensitiver auf die absteigende Schmerzinhibition reagiert (Aboodarda, Spence, & Button, 2015; Mense, 2000, 2003), welche wiederum besonders durch Schlaf beeinflusst wird (Smith et al., 2007). Zusätzlich

zeigten sich bezüglich Hitzeschmerz bei Tierstudien viele positive, bei Humanstudien jedoch eher gemischte Ergebnisse. Dies ist vermutlich auf Unterschiede in der Stimulationsmethodik zurückzuführen, da bei Tierstudien *paw withdrawal thresholds/latencies* als standardisiertes Maß erfasst wurden, während beim Menschen verschiedene anatomische Regionen getestet wurden, die sich hinsichtlich ihrer räumlichen Summation unterscheiden (Staud, Vierck, Robinson, & Price, 2004; Weissman-Fogel, Brayer-Zwi, & Defrin, 2012) und die zudem durch unterschiedliche Hauttypen gekennzeichnet sind (Mancini et al., 2014).

Hinsichtlich *Schlafdeprivationsdesigns* und *-dauern* als moderierende Variablen zeigte sich, dass sich vor allem bei einer starken Störung des Schlafs (akuter Gesamtschlafentzug, Schlafrestriktion) positive Ergebnisse zeigten, was darauf hindeutet, dass hyperalgetische Veränderungen durch eine Störung der Schlafkontinuität bedingt sein könnten, wobei eine Wiederherstellung der Schlafkontinuität während des Erholungsschlafs die auftretenden Schmerzveränderungen möglicherweise wieder zurücksetzt. Bei weniger starken Störungen des Schlafs (z.B. kurz andauernde Schlafrestriktion, selektive Schlafstadien-Deprivation) zeigten sich gemischte Ergebnisse. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass sich vor allem bei kurzen Schlafentzugsdauern positive Ergebnisse ergaben, während die Ergebnisse bei länger andauerndem Schlafentzug negativ waren. Dies lässt vermuten, dass Erholungsschlaf nach kurzer Deprivation hyperalgetische Veränderungen unmittelbar re-normalisieren kann, während bei längerer Deprivation längerer bzw. „mehr“ Erholungsschlaf benötigt wird, um das Schmerzempfinden auf einen Normalzustand zurückzusetzen. Bei genauerer Analyse des *Erholungsschlafs* zeigte sich zudem, dass bei Humanstudien eine bis zwei Nächte Erholungsschlaf (jeweils ohne eingeschränkte Gesamtschlafzeit; mindestens acht Stunden Dauer) in der Lage waren, das Schmerzempfinden zu re-normalisieren, während dies bei Erholungsschlaf mit limitierter Gesamtschlafdauer (z.B. begrenzt auf maximal acht Stunden) nicht der Fall war.

Die Literaturarbeit ist die erste Arbeit, die die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz systematisiert und zusammenfasst, wobei eine Vielzahl an Ergebnissen auf eine unmittelbare Re-Normalisierung des Schmerzempfindens nach Erholungsschlaf (nach einer Hyperalgesie aufgrund von vorangehendem Schlafentzug) hinwies. Zukünftige Studien sollten vor allem die zugrundeliegenden Mechanismen beleuchten, da dies helfen kann, die Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz besser zu verstehen und klinische Interventionen zu entwickeln, die Schmerz und Schlafstörungen gemeinsam behandeln.

4.2 Empirische Studien

Unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Lautenbacher und mit Unterstützung der Schmerztagesklinik der Sozialstiftung Bamberg (Studie 1) wurden zwei experimentelle Studien an der Universität Bamberg durchgeführt, mit Hilfe derer die Zusammenhänge zwischen Schlaf bzw. Erholungsschlaf und Schmerz näher untersucht werden sollten.

Studie 1 beschäftigte sich hierbei mit dem Schlaf-Schmerz-Zusammenhang in einem *milden bis moderaten Variationsbereich*. Genauer wurden in Studie 1 Zusammenhänge zwischen habituellem Schlaf (in gewohnter Schlafumgebung) und Schmerz in einer Stichprobe bestehend aus Patient:innen mit chronischem muskuloskelettalem Schmerz sowie gesunden Kontrollpersonen betrachtet, um ein höheres Variationsausmaß zu untersuchen, als es bei Betrachtung einer Stichprobe bestehend aus nur gesunden Personen (geringer Variationsbereich) der Fall ist. Im Rahmen von Studie 2 wurde der Schlaf-Schmerz-Zusammenhang schließlich in einem *hohen Variationsbereich* untersucht. In dieser Studie wurde auf experimentelle Schlafmanipulationen zurückgegriffen und bei gesunden Versuchspersonen untersucht, wie sich Erholungsschlaf (nach einer Nacht Schlafentzug) auf Schmerz auswirkt. Beide empirischen Studien dienten somit dazu, zu prüfen, wie sich – innerhalb verschiedener Variationsbereiche – Schlaf auf Schmerz auswirkt, wobei der Fokus im Rahmen der zweiten Studie im Besonderen auf die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz gelegt wurde.

In den nachfolgenden Abschnitten soll zunächst die gemeinsame Methodik beider Studien beschrieben werden, bevor anschließend näher auf beide Studien und ihre Ergebnisse eingegangen wird.

4.2.1 Gemeinsame Methodik der experimentellen Arbeiten

4.2.1.1 Erfassung der Schmerzparameter

Im Rahmen beider Studien fanden identische experimentelle Schmerztestungen statt, welche in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden sollen.

Geräte

Druckalgometer: Während der Schmerztestung saßen die Versuchspersonen auf einem bequemen Stuhl an einem Tisch, auf dem das für die Schmerztestung verwendete Druckalgometer positioniert war. Das Druckalgometer (Noxitest Biomedical, Aalborg, Dänemark) war computergesteuert und bestand aus einem Stab, an dessen Spitze eine runde Aluminiumplatte (1 cm²) befestigt war. Der Stab wurde von einem elektrischen Motor angetrieben; die Druckstimulation wurde hierbei durch das

Feedback eines eingebauten Kraftaufnehmers kontrolliert. Im Rahmen der beiden durchgeführten Studien wurde das Druckalgometer für die Verabreichung von Druckreizen (Erfassung der Druckschmerzschwellen, der temporalen Schmerzsummation und der Verabreichung von Teststimuli im CPM-Paradigma) genutzt.

Wasserbad: Ein zirkulierendes Wasserbad (WiseCircu WCB-11, Witeg GmbH, Wertheim, Deutschland) wurde genutzt, um Hitzereize als konditionierende Reize (CS) im CPM-Paradigma zu verabreichen. Die Temperatur des Wassers betrug 46.0°C und wurde durch ein Thermostat konstant gehalten. Die Versuchspersonen waren instruiert, die rechte Hand bis zum Handgelenk für die gesamte Dauer des entsprechenden Experiments (ca. sechs Minuten) einzutauchen.

Druckschmerzschwellen

Zu Beginn jeder Schmerztestung wurden die Druckschmerzschwellen (*pressure pain thresholds, PPTs*) der Versuchspersonen separat für den Zeige- und Mittelfinger der linken Hand mittels Grenzwertmethode (*method of limits*) bestimmt. Die Schwellenbestimmung begann stets mit dem linken Zeigefinger.

Die Aluminiumplatte des Druckalgometers verabreichte einen kontinuierlich ansteigenden Druck (beginnend bei 0 kPa; *rate of rise*: 50 kPa/s) mittig auf die Fingerkuppe. Die Versuchspersonen hielten eine Stoppvorrichtung in der rechten Hand und waren instruiert, den Knopf der Vorrichtung zu drücken, sobald sie einen ersten Schmerz spürten. Sobald die Stoppvorrichtung betätigt wurde, fuhr der Stab des Druckalgometers unmittelbar in seine Ausgangsposition zurück. Nach zwei Übungsdurchgängen je Finger wurde das beschriebene Vorgehen insgesamt fünfmal wiederholt (Inter-Stimulus-Intervall: 8 s). Der Mittelwert dieser fünf Durchgänge diente als Maß der individuellen Schmerzschwelle der Versuchsperson. Für nachfolgende Auswertungen wurden die Schwellenwerte für Zeige- und Mittelfinger zu einem Gesamtwert gemittelt.

Temporale Schmerzsummation und Conditioned Pain Modulation

Nach Bestimmung der Druckschmerzschwellen fand im Rahmen der weiteren experimentellen Schmerztestung die Durchführung zweier Blöcke (Baseline-Block, CPM-Block) statt. Während des ersten Blocks (Baseline-Block) wurden ausschließlich Druckreize verabreicht; während des zweiten Blocks (CPM-Block) wurden zeitgleich Druckreize sowie tonische Hitze (als konditionierender Stimulus, CS) verabreicht. Die verabreichten Druckreize hatten hierbei zwei verschiedene Funktionen inne: Einerseits dienten sie dazu, die temporale Schmerzsummation (TSP; Beschreibung siehe unten) auszulösen; andererseits dienten ebendiese Druckreize auch als Teststimuli (TS) im CPM-Paradigma. Während des ersten Blocks wurde TSP erfasst; während des zweiten Blocks wurden TSP und CPM

erfasst. Für eine weitere Auswertung wurde lediglich die temporale Schmerzsummation, die während des Baseline-Blocks erfasst wurde, berücksichtigt.

Temporale Schmerzsummation (TSP)

TSP wurde erfasst, indem die Empfindung – ausgelöst durch eine Serie von fünf aufeinanderfolgenden Druckpulsen (nur der letzte Druckpuls wurde bewertet) – mit der Empfindung eines einzelnen Druckpulses verglichen wurde. Die fünf aufeinanderfolgenden Druckpulse wurden mit einer Wiederholungsfrequenz von 0.5 Hz verabreicht. In alternierender Reihenfolge wurden insgesamt drei Einzeldruckpulse und drei Mehrfachdruckpulse verabreicht. Das Inter-Stimulus-Intervall betrug 60 s.

Im Rahmen des ersten Blocks (Baseline-Block) wurden die Druckreize auf die Fingerkuppe des linken Zeigefingers verabreicht; während des zweiten Blocks (CPM-Block) auf die Fingerkuppe des linken Mittelfingers. Die Stimulus-Intensität der verabreichten Reize wurde an die Schmerzschwelle der Versuchsperson angepasst (50% über der Schwelle des jeweiligen Fingers) und stieg mit einer *rate of rise* von 75% der Zielintensität pro Sekunde. Die verabreichten Stimuli wurden in einer „Sägezahnform“ verabreicht mit einer Gesamtdauer der maximalen Druckintensität von 0.1 s. Ein Sicherheitslimit von 750 kPa erlaubte keine Stimulation oberhalb dieses Wertes.

Die Versuchspersonen wurden instruiert, die empfundene Schmerzintensität der verabreichten Reize auf einer numerischen Skala von „0 – kein Schmerz“ bis „10 – extrem starker Schmerz“ einzuschätzen. Bei Mehrfachdruckpulsen wurde ausschließlich die Empfindung des letzten verabreichten Reizes eingeschätzt.

Die TSP-Scores wurden berechnet, indem die numerischen Ratings der Mehrfachdruckpulse und die Ratings der Einzelpulse separat gemittelt wurden; anschließend wurde die Differenz des Mittelwerts der Mehrfachdruckpulse und Einzelpulse berechnet, sodass höhere Werte eine stärkere Schmerzsummation anzeigen. Wie zuvor erwähnt wurden für weitere Auswertungen nur TSP-Scores des Baseline-Blocks verwendet.

Conditioned Pain Modulation (CPM)

Während des zweiten experimentellen Blocks (CPM-Block) wurde der CPM-Effekt erfasst. Hierfür wurde Wasser von schmerzhafter Hitze (46°C) als konditionierender Reiz (CS) genutzt sowie Druckreize (wie zuvor beschrieben) als Testreize (TS). Es wird angenommen, dass die empfundene Schmerzintensität der TS durch den CS moduliert wird. Während des Blocks tauchten die Versuchspersonen ihre rechte Hand bis zum Handgelenk in das Heißwasserbecken – für eine Gesamtdauer von etwa sechs Minuten – ein.

Die Versuchspersonen wurden instruiert, nun sowohl die Druckreize als auch die Hitzereize unter Nutzung der gleichen Skala wie zuvor beschrieben zu bewerten. Für das Erfassen des CPM-Effekts wurden TS-Ratings, während die rechte Hand ins Wasserbad eingetaucht war (CPM-Block), mit den TS-Ratings ohne gleichzeitige Applikation des CS (Baseline-Block) verglichen. Die Differenzen der gemittelten Ratings für die TS ohne gleichzeitige CS-Applikation und der gemittelten Ratings für die TS während gleichzeitiger CS-Applikation wurden separat für die Ratings der einzelnen Druckpulse und der Pulsserien berechnet. Anschließend wurden beide Werte gemittelt, was in einem einzelnen Wert für den CPM-Effekt resultierte. Positive Werte geben hierbei eine Schmerzhemmung (Inhibition) an, negative Werte eine Schmerzverstärkung (Fazilitation).

Situationelles Schmerzkatastrophisieren

Zur Erfassung des situationellen Schmerzkatastrophisierens wurde der SCQ Fragebogen (Situational Catastrophizing Questionnaire (Edwards, Smith, Stonerock, & Haythornthwaite, 2006)) genutzt, welcher von der Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995) abgeleitet ist. Eine deutsche Version dieses Fragebogens wurde in unserer Arbeitsgruppe unter Nutzung einer *forward-backward*-Übersetzung erstellt und in früheren Studien erfolgreich angewendet (Horn-Hofmann, Kunz, Madden, Schnabel, & Lautenbacher, 2018; Karmann et al., 2016; Karmann et al., 2018). Der Fragebogen wurde unmittelbar nach der Schmerztestung vorgelegt, um das Ausmaß situationellen Schmerzkatastrophisierens bezogen auf die zuvor präsentierten noxischen Stimuli zu erfassen. Der SCQ besteht aus insgesamt sechs Items, beispielsweise „Ich wünschte mir ständig ein Ende der Schmerzen herbei.“, welche auf einer Skala von „0 – trifft überhaupt nicht zu“ bis „4 – trifft immer zu“ zu beurteilen waren.

4.2.1.2 Erfassung der Schlafparameter

Ambulante Polysomnographie

Die ambulante Polysomnographie (PSG) wurde mittels der SOMNOWatch™ plus EEG6 (SOMNOmedics, Randersacker, Deutschland) durchgeführt. Das Anbringen des Polysomnographen erfolgte stets am Ende der abendlichen Laboruntersuchungen in der Universität. Für die PSG-Messung wurden vier EEG-Kanäle (C3, C4, O1, O2), zwei EOG-Kanäle sowie zwei EMG-Kanäle (befestigt am M. submentalis) genutzt. Als Elektroden dienten Goldnapfelektroden (Grass Technologies, West Warwick, USA). Das Anbringen der Elektroden erfolgte nach dem internationalen 10-20-System. Cz diente als Referenz. Bevor die Elektroden angebracht wurden, wurde die entsprechende Stelle an der Kopfoberfläche bzw. dem Gesicht der Versuchsperson mittels Peeling-Gel gereinigt, um den Hautleitwiderstand zu senken. Schließlich wurden die Elektroden mit Hilfe eines Stücks Mull und einem kleinen Pflaster befestigt. Der

Polysomnograph wurde – nach Anbringen der Elektroden – mit einem lockeren Schulter- und Brustgurt am Oberkörper der Versuchsperson befestigt. Im Anschluss an das Anbringen des Polysomnographen verließen die Versuchspersonen das Labor, um ihre Nacht zu Hause in gewohnter Schlafumgebung zu verbringen. Am nächsten Morgen kamen die Versuchspersonen zurück ins Labor und vor Beginn der morgendlichen Laboruntersuchung wurde der Polysomnograph schließlich wieder abgenommen. Die aufgezeichneten Daten wurden auf dem Polysomnographen gespeichert und im Anschluss an die erfassten Nächte für eine weitere Auswertung ausgelesen.

Auswertung der Polysomnographie-Daten. Die Polysomnographie-Daten wurden mittels der DOMINO light Software (SOMNOmedics, Randersacker, Deutschland) vorverarbeitet, gefiltert und einer automatischen Schlafstadienklassifizierung (Wach- und Schlafstadien, 30s-Epochen) unterzogen. Im Anschluss erfolgte eine visuelle Überprüfung der automatisch kategorisierten Schlafstadien anhand des standardisierten PSG-Protokolls (Rechtschaffen & Kales, 1968). Falls sich eine Diskrepanz zwischen dem automatisch klassifizierten Stadium und den Rechtschaffen-und-Kales-Kriterien ergab, so wurde die automatische Analyse manuell überschrieben und das Stadium neu klassifiziert.

Parameter. Für die weitere Auswertung wurden die Schlafparameter aufgeteilt in allgemeine Schlafparameter („*general PSG*“) und in Schlafstadien-spezifische Parameter („*sleep-stage specific PSG*“). Allgemeine Schlafparameter beinhalteten hierbei die Gesamtschlafzeit (*total sleep time*, TST; definiert als Zeitspanne zwischen „Licht aus“ und „Licht an“, abzüglich der Einschlaf latenz und Wachphasen), die Schlafeffizienz (*sleep efficiency*, SE; Gesamtschlafzeit / gesamte im Bett verbrachte Zeit * 100), die Einschlaf latenz (*sleep onset latency*, SOL; definiert als Zeit von „Licht aus“ bis zum ersten Auftreten non-REM 2) sowie die Anzahl und Dauer der nächtlichen Wachphasen. Schlafstadien-spezifische Parameter beinhalteten die Schlafstadien non-REM 1, non-REM 2, REM-Schlaf und Tiefschlaf (*slow wave sleep*, SWS; Summe aus non-REM 3 und non-REM 4).

Abend- und Morgenprotokolle

Abend- und Morgenprotokolle der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) wurden genutzt, um die selbstberichtete Schlafqualität der Versuchspersonen zu erfassen (Hoffmann, Müller, Hajak, & Cassel, 1997). Diese Protokolle sind ein vielfach verwendetes Instrument zur Erfassung subjektiver Schlafdaten in deutschsprachigen Stichproben. Die Protokolle wurde am Ende der Abendtestung ausgehändigt und am nächsten Morgen – vor Beginn der morgendlichen Labortestung – wieder eingesammelt.

Zur weiteren Auswertung der subjektiven Schlafqualität („*subjective sleep quality*“) wurden vier Items des Morgenprotokolls, welches von den Versuchspersonen direkt nach dem Aufwachen am Morgen ausgefüllt wurde, genutzt. Drei Items fragten hierbei nach dem subjektiven Befinden am Morgen;

genauer nach „Stimmung“ („bedrückt“ bis „unbeschwert“), „Frische“ („matt“ bis „frisch“) und „Anspannung“ („angespannt“ bis „entspannt“), die jeweils auf einer sechs-Punkt-Skala beantwortet wurden. Ein viertes Item fragte nach der Erholsamkeit des Schlafs („gar nicht erholsam“ bis „sehr erholsam“) und wurde auf einer fünf-Punkt-Skala bewertet.

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der PSQI (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1988) ist ein Selbstberichtsfragebogen, welcher bezogen auf den Zeitraum der vergangenen vier Wochen reguläre Schlafgewohnheiten erfragt. Zusätzlich werden auch eventuelle Schlafprobleme erfragt (z.B. Probleme beim Durchschlafen, Schmerz, Atemprobleme). Der PSQI besteht aus insgesamt sieben Subskalen (subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum, Tagemüdigkeit) und einem Gesamtwert. Ein PSQI-Gesamtindex von ≤ 5 weist auf guten Schlaf hin. Der PSQI wurde stets am Ende der ersten morgendlichen Laboruntersuchung ausgefüllt, um habituelle Schlafcharakteristika der Versuchspersonen zu erfassen.

4.2.2 Studie 1: Schlaf-Schmerz-Kopplung im milden bis moderaten Variationsbereich

Stroemel-Scheder, C., Karmann, A. J., Ziegler, E., Heesen, M., Knippenberg-Bigge, K., Lang, P. M., & Lautenbacher, S. (2019). Sleep, Experimental Pain and Clinical Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain and Healthy Controls. *Journal of Pain Research*, 12, 3381-3393.

Studie 1 widmete sich dem Ziel, die Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz in einem milden bis moderaten Variationsbereich zu untersuchen. Die hauptsächliche Forschungsfrage beinhaltete, zu prüfen, ob Schlafparameter habituellen Nachtschlafs über Nacht auftretende Schmerzveränderungen in der von uns untersuchten Stichprobe vorhersagen können. Zwei zusätzlich zu betrachtende Fragen beschäftigten sich damit, ob sich – im Sinne einer Replikation früherer Befunde – Unterschiede in den Schlaf- und Schmerzparametern zwischen gesunden Personen und Schmerzpatient:innen finden und ob sich in der Gruppe der Schmerzpatient:innen Personen mit gutem und schlechtem Schlaf hinsichtlich klinischer und experimenteller Schmerzmaße unterscheiden.

4.2.2.1 Methodik

Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 20 gesunde Personen (14 weiblich) mit einem mittleren Alter von 47.45 Jahren ($SD = 8.85$; $range = 32 - 59$) sowie 20 Patient:innen mit chronischem muskuloskelettalem Schmerz (ebenfalls 14 weiblich) mit einem mittleren Alter von 47.25 Jahren ($SD = 9.02$; $range = 25 - 62$) teil. Gesunde Versuchspersonen wurden über Aushänge in der Universität Bamberg sowie über Aufrufe lokaler Zeitungen rekrutiert. Ausschlusskriterien für die gesunden Versuchspersonen waren körperliche Erkrankungen (v.a. Schmerzerkrankungen und Schlafstörungen), psychische Erkrankungen sowie eine regelmäßige und aktuelle Medikamenteneinnahme (Ausnahme: hormonelle Verhütungsmittel). Schmerzpatient:innen, die eine Diagnose muskuloskelettalen Schmerzes aufwiesen (z.B. chronischer Rückenschmerz), wurden aus der Schmerztagesklinik der Sozialstiftung Bamberg im Vorfeld eines vierwöchigen Schmerzmanagement-Programms rekrutiert. Spannungskopfschmerzen waren als sekundäre Diagnose zugelassen. Patient:innen, die zusätzlich unter einer weiteren Schmerzerkrankung litten, sich kürzlich einem operativen Eingriff unterzogen haben oder schwerwiegende affektive Erkrankungen aufwiesen, wurden nicht in die Studie inkludiert. Die teilnehmenden Patient:innen wurden nicht gebeten, ihre Einnahme schmerzlindernder Medikamente zu unterbrechen, um eventuelle Auswirkungen auf ihre Schmerztherapie zu vermeiden.

Studienablauf und Methoden

Die Studie beinhaltete das Erfassen von Schlafparametern während zweier nicht aufeinanderfolgender Nächte, die die Versuchspersonen zu Hause in gewohnter Schlafumgebung verbrachten. Schlaf wurde mittels ambulanter Polysomnographie sowie einem Schlafragebogen (Abend- und Morgen-Protokoll der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin) erfasst (siehe Abschnitt [4.2.1.2]). Vor (18:00 Uhr) und nach (08:00 Uhr) jeder der beiden Nächte wurden Laboruntersuchungen durchgeführt. Diese Laboruntersuchungen waren stets gleich aufgebaut und beinhalteten das Erfassen der Einflüsse von Schlaf auf verschiedene Variablen (Cortisol, Aufmerksamkeit, Schmerz); die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die erhobenen Schlaf- und Schmerzdaten. Die Laboruntersuchungen beinhalteten experimentelle Schmerztestungen, in welcher Druckschmerzschwellen (PPTs), die temporale Schmerzsummation (TSP) und die Conditioned Pain Modulation (CPM) erfasst wurden. Zusätzlich erfolgte im Anschluss an die Erhebung der experimentellen Schmerzparameter die Erfassung situationellen Schmerzkatastrophisierens. Ausführliche Informationen zur Erfassung der Schmerzparameter können Abschnitt [4.2.1.1] entnommen werden.

Am Ende der ersten morgendlichen Laborsitzung wurden zudem Angaben der Versuchspersonen zu ihrem habituellen Schlaf erfragt (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI, siehe Abschnitt [4.2.1.2]). Bei den teilnehmenden Schmerzpatient:innen wurden zusätzlich Angaben zu klinischen Schmerzen mittels des Deutschen Schmerzfragebogens (DSF) erfasst (Nagel, Gerbershagen, Lindena, & Pfingsten, 2002). Die Patient:innen füllten hierbei die ersten zwölf Items des DSF aus; diese beinhalteten eine Beschreibung des Schmerzes (inklusive einer Zeichnung der schmerzenden Körperstellen) sowie die Erfassung von Schmerzintensität, Dauer, Zeitverlauf sowie der Häufigkeit des Schmerzes, Schmerzattacken, schmerzbezogenen Beeinträchtigungen sowie den Auswirkungen des Schmerzes auf das alltägliche Leben.

4.2.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Vorhersage von Schmerzveränderungen durch Schlafparameter

Zur Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Schlaf und Schmerz wurde in einem ersten Schritt mittels hierarchischer Regressionsanalysen geprüft, ob über Nacht auftretende Schmerzveränderungen durch Schlafparameter vorhergesagt werden können. Hierfür wurden die gesunden Kontrollpersonen und die Schmerzpatient:innen als gemeinsame Stichprobe betrachtet, um eine möglichst hohe Varianz in Parametern des Schlafs und des Schmerzes zu erreichen. Hinsichtlich der Schmerzveränderungen wurden für die experimentellen Schmerzparameter (PPT, TSP, CPM, SCQ) Differenz-Scores berechnet (morgens minus abends), welche als Kriterien für die Regression dienten.

Je Regressionsanalyse wurden die Variablen „Nacht“ (Nacht 1, Nacht 2) sowie „Gruppe“ (Kontrollpersonen, Patient:innen) als Dummy-codierte Variablen einbezogen, sowie zusätzlich jeweils einer der insgesamt drei Schlafparameter-Blöcke („*general PSG*“, „*sleep-stage specific PSG*“, „*subjective sleep quality*“; siehe Abschnitt [4.2.1.2]) als Prädiktoren. Keine der insgesamt zwölf durchgeführten Regressionsanalysen wurde signifikant; somit zeigte sich keine Vorhersage von über Nacht auftretenden Schmerzveränderungen durch die verschiedenen Schlafparameter.

Dieses Ergebnis lässt im Hinblick auf die Schlaf-Schmerz-Kopplung darauf schließen, dass die Assoziation zwischen Schlaf und Schmerz weniger gut zu etablieren ist, als dies von früheren Studien vorgeschlagen wird. Vorhergehende Befunde zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang wurden vor allem auf Grundlage experimenteller Studien mit starken Interventionen (z.B. Schlafentzug) oder in klinischen Stichproben berichtet, was nahelegt, dass eine Verbindung zwischen beiden Systemen erst dann auftritt, wenn entweder deutliche pathologische Veränderungen im Schlaf auftreten oder eine Störung durch eine experimentelle Intervention stattfindet. Bei Variationen innerhalb normalen Schlafs (Karmann et al., 2018) beziehungsweise Variationen in einem milden/moderaten Bereich – wie in unserer Studie implementiert – scheint sich eher keine Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz zu zeigen. Beide Systeme scheinen somit auch in einem moderaten Variationsbereich weitgehend voneinander entkoppelt zu sein.

Unterschiede in Schlaf- und Schmerzparametern zwischen gesunden Kontrollpersonen und Personen mit chronischem muskuloskelettalem Schmerz

Nebst der Hauptfragestellung der Schlaf-Schmerz-Kopplung wurde in Studie 1 zusätzlich betrachtet, ob sich frühere Befunde zu Unterschieden hinsichtlich Schlaf- und Schmerzparametern bei gesunden Personen und chronischen Schmerzpatient:innen in unserer Studie replizieren lassen. Hierfür wurden die erfassten Schlaf- und Schmerzparameter unter Nutzung von Varianzanalysen mit Messwiederholung zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den Schmerzpatient:innen verglichen.

Hinsichtlich der Schlafparameter zeigte sich ein signifikanter Effekt für den Faktor „Gruppe“ bei den allgemeinen Schlafparametern („*general PSG*“). Post-hoc t-Tests ergaben, dass Schmerzpatient:innen eine signifikant kürzere Gesamtschlafzeit und eine geringere Schlafeffizienz aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen sowie eine längere Zeitdauer, die sie während der Nacht wach waren. Zusätzlich ergab sich ein signifikanter Effekt für den Faktor „Gruppe“ bei der subjektiven Schlafqualität („*subjective sleep quality*“). Schmerzpatient:innen zeigten in allen subjektiven Maßen (Erholbarkeit des Schlafs, Stimmung, Anspannung, Frische) schlechtere Werte als die gesunden Kontrollpersonen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der einzelnen Schlafstadien ergaben sich zwischen den Gruppen nicht.

Es ist gut bekannt, dass Personen mit chronischem Schmerz Störungen der Schlafaufrechterhaltung und -kontinuität aufweisen (Bjurstrom & Irwin, 2016; Blågestad et al., 2012; Diaz-Piedra et al., 2015; Finan et al., 2013; O'Donoghue, Fox, Heneghan, & Hurley, 2009; Okura et al., 2008) sowie auch eine schlechtere selbstberichtete Schlafqualität (Bjurstrom & Irwin, 2016; Diaz-Piedra et al., 2015; O'Donoghue et al., 2009). Unsere Ergebnisse stehen somit in Einklang mit früherer Forschung. Unterschiede hinsichtlich der Dauer einzelner Schlafstadien konnten in unserer Studie nicht festgestellt werden; frühere Studien lieferten hierbei inkonsistente Ergebnisse (Jennum & Jensen, 2002; Roehrs & Roth, 2005).

Bezogen auf die Schmerzparameter ergab sich ein signifikanter Effekt für den Faktor „Gruppe“ bei den Schmerzschwellen (PPTs), wobei die Schmerzpatient:innen geringere Schmerzschwellen aufwiesen als die gesunden Kontrollpersonen. Es fanden sich keine signifikanten Gruppeneffekte für Parameter der endogenen Schmerzmodulation (TSP, CPM) oder für das situationelle Schmerzkatastrophisieren (SCQ).

Die geringeren Schmerzschwellen bei den Schmerzpatient:innen können als robuster Marker einer mechanischen Hyperalgesie in dieser Personengruppe betrachtet werden (Ge et al., 2014). Hinsichtlich der temporalen Schmerzsummation zeigten frühere Studien, dass sich vor allem bei Patient:innen mit chronischem Schmerz, der sich auf weite Körperbereiche erstreckt, Veränderungen zeigten (Graven-Nielsen et al., 2000; Price et al., 2002; Sörensen, Graven-Nielsen, Henriksson, Bengtsson, & Arendt-Nielsen, 1998; Staud, Robinson, Vierck, & Price, 2003; Staud, Vierck, Cannon, Mauderli, & Price, 2001), während sich hingegen keine Veränderungen bei Personen mit chronischem lokalen Schmerz zeigten (Goubert et al., 2017), was bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. Der Befund, dass sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich CPM gezeigt haben, ist konträr zu früheren Befunden (Arendt-Nielsen et al., 2011; Potvin & Marchand, 2016) und bedarf weitergehender Untersuchung. Werte des Schmerzkatastrophisierens waren bei den Patient:innen zwar deskriptiv höher als bei den Gesunden (Campbell et al., 2010), allerdings bleibt zu beachten, dass die Ratings generell sehr niedrig waren, da die Schmerztestung von den teilnehmenden Versuchspersonen ohnehin als wenig belastend wahrgenommen und bewertet wurde.

Unterschiede zwischen Schmerzpatient:innen mit gutem und schlechtem Schlaf im Hinblick auf klinische und experimentelle Schmerzmaße

Im Sinne einer klinischen Perspektive war eine zweite zusätzliche Frage, die in Studie 1 betrachtet wurde, ob sich in der Gruppe der Schmerzpatient:innen Personen mit gutem und schlechtem Schlaf hinsichtlich klinischer und experimenteller Schmerzmaße unterscheiden. Für die varianzanalytische Untersuchung wurden die aktuelle Schmerzintensität sowie die durchschnittliche und stärkste Schmerzintensität der letzten vier Wochen als klinische Schmerzparameter genutzt (gemessen anhand

des Deutschen Schmerzfragebogens); weiterhin wurden auch die experimentellen Schmerzparameter PPT, TSP, CPM und SCQ betrachtet. Eine Einteilung in guten Schlaf (Schlafeffizienz $\geq 85\%$) und schlechten Schlaf (Schlafeffizienz $< 85\%$) erfolgte anhand der objektiven Schlafqualität. Insgesamt zeigten Patient:innen mit schlechterem Schlaf zwar deskriptiv höhere klinische Schmerzintensitäten, geringere Schmerzschwellen und stärkeres Schmerzkatastrophisieren, allerdings ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass in früheren Studien eine Einteilung in guten und schlechten Schlaf vorwiegend auf Grundlage subjektiver Einschätzungen der Schlafqualität vorgenommen wurde. Im Gegensatz dazu arbeitete die vorliegende Studie mit der polysomnographisch ermittelten Schlafeffizienz. In Zusammenschau mit den beiden vorherigen Fragestellungen zeigen unsere Daten, dass bei Schmerzpatient:innen Störungen des Schlafs und Schmerzbeschwerden zwar durchaus gemeinsam auftreten, dass der Einfluss von moderat schlechtem Schlaf auf klinischen und experimentellen Schmerz allerdings weniger bedeutsam zu sein scheint als in bisherigen Studien angenommen (McCracken & Iverson, 2002; Morin et al., 1998; O'Donoghue et al., 2009). Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die erhobene Stichprobengröße möglicherweise zu klein war, um subtile Beziehungen zwischen Schlaf und Schmerz aufzudecken; nachfolgende Studien könnten sich daher innerhalb größerer Stichprobengrößen den Zusammenhängen zwischen Schlaf und Schmerz widmen.

Zusammenfassung

Im Hinblick auf das Hauptziel der Studie – der Untersuchung der Schlaf-Schmerz-Kopplung in einem milden bis moderaten Variationsbereich – waren in der vorliegenden Stichprobe Schlafparameter habituellen Schlafs nicht in der Lage, über Nacht auftretende Schmerzveränderungen vorherzusagen. Unsere Hypothese einer Vorhersage von Schmerz durch Schlaf in einem milden bis moderaten Variationsbereich konnte somit nicht bestätigt werden. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass beide Systeme innerhalb eines milden/moderaten Variationsbereich weniger zu co-variierten scheinen als bisher angenommen.

In Einklang mit früheren Befunden zeigte sich, dass Schmerzpatient:innen schlechteren Schlaf und eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Druckschmerzschwellen) aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen; die Ergebnisse früherer Studien konnten somit zu einem Großteil repliziert werden, was die hypostasierten Unterschiede zwischen beiden Gruppen belegt. Bei den Schmerzpatient:innen wurden allerdings keine Unterschiede in experimentellen und klinischen Schmerzmaßen zwischen Personen mit „gutem“ und „schlechtem“ Schlaf festgestellt, was die Hypothese von stärkerem klinischen Schmerz und beeinträchtigten bzw. schlechteren experimentellen Schmerzmaßen bei Schmerzpatient:innen mit schlechtem Schlaf nicht bestätigt.

In Zusammenschau zeigen unsere Ergebnisse, dass der Einfluss von moderat schlechtem Schlaf auf klinischen und auch experimentellen Schmerz weniger stark bzw. bedeutsam zu sein scheint als in bisherigen Studien angenommen, und dass sich in diesem Variationsbereich eher keine Beziehung zwischen Schlaf und Schmerz zeigt, also beide Systeme weitgehend voneinander entkoppelt bleiben.

4.2.3 Studie 2: Schlaf-Schmerz-Kopplung im hohen Variationsbereich

Stroemel-Scheder, C., & Lautenbacher, S. (2022). The Effects of Recovery Sleep on Experimental Pain. *The Journal of Pain*, 24(3), 490-501.

Stroemel-Scheder, C., & Lautenbacher, S. (2021). Assessment of effects of total sleep deprivation and subsequent recovery sleep: a methodological strategy feasible without sleep laboratory. *BMC psychology*, 9(1), 1-16.

Die nachfolgend beschriebenen Artikel 3 und 4 der vorliegenden Dissertationsschrift fußen auf der gleichen Studie (Studie 2). Die beiden Hauptziele der Studie waren die Untersuchung der Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz sowie auch die Untersuchung der Schlaf-Schmerz-Kopplung in einem *hohen Variationsbereich*.

In Studie 2 wurde nun mit experimentellen Manipulationen des Schlafs gearbeitet; genauer wurden eine Nacht habituellen Schlafs zu Hause in gewohnter Schlafumgebung, eine Nacht Gesamtschlafentzug und eine darauffolgende Nacht Erholungsschlaf (ebenfalls zu Hause in gewohnter Schlafumgebung) implementiert, wobei vor und nach jeder der drei Nächte experimentelle Schmerztestungen durchgeführt wurden. Ein erstes Ziel war es hierbei, zu untersuchen, ob Erholungsschlaf nebst der Schmerzsensitivität auch exzitatorische und inhibitorische Schmerzmodulationsparameter (nach einer Hyperalgesie durch Schlafentzug) wieder auf ein normales Niveau zurücksetzen kann. Zusätzlich sollte betrachtet werden, ob spezifische Parameter des Erholungsschlafs die Schmerzempfindlichkeit und Schmerzmodulation nach einer Erholungsnacht vorhersagen können, um daraus Erkenntnisse für die Schlaf-Schmerz-Kopplung in einem hohen Variationsbereich abzuleiten. Diesen beiden Fragestellungen widmete sich der Artikel „*The Effects of Recovery Sleep on Experimental Pain*“, welcher der dritte Artikel der vorliegenden Dissertation ist.

Um die Effekte von Erholungsschlaf – der zu Hause in gewohnter Schlafumgebung verbracht wird – auf Schmerz valide untersuchbar zu machen, wurde für Studie 2 ein neues methodisches Framework entwickelt; es war daher ebenfalls wesentlich, dieses Framework erfolgreich zu validieren, damit die Auswirkungen von Schlaf und Schlafmanipulationen auf Schmerz zuverlässig erfassbar und interpretierbar sind. Für die Validierung der neu entwickelten Methodik wurde einerseits geprüft, ob sich hinsichtlich objektiver und subjektiver Schlafparameter des Erholungsschlafs (nach einer Nacht Gesamtschlafentzug) Veränderungen ergaben, die für eine erste Erholungsnacht typisch sind und ob

diese Veränderungen vergleichbar sind zu jenen, die sich in Laborstudien mit ähnlichem Design finden. Zusätzlich sollten die Auswirkungen der drei implementierten Nächte auf neurobehaviorale Variablen betrachtet werden, die sensible Indikatoren für die Effekte von Schlafentzug und Erholungsschlaf sind (Aufmerksamkeit und Fatigue), um zu prüfen, ob sich nach den experimentellen Schlafmanipulationen typische Veränderungen zeigten. Die Ergebnisse der Validierung des methodischen Frameworks wurden zur Untermauerung der Anwendbarkeit der genutzten Methodik im Artikel *„Assessment of effects of total sleep deprivation and subsequent recovery sleep: a methodological strategy feasible without sleep laboratory“* separat publiziert (Artikel 4 der vorliegenden Arbeit).

In den nachfolgenden Abschnitten wird zunächst der allgemeine Studienablauf von Studie 2 mitsamt der Methodik, die beiden publizierten Artikeln zugrunde liegt, beschrieben. Anschließend wird dargestellt, welche Maße und Methoden der Bearbeitung der Hauptfragestellungen und welche der Validierung des methodischen Frameworks dienten. Es folgen die Hauptegebnisse und deren Diskussion im Hinblick auf die Hauptfragestellungen der Erholungsschlafeffekte auf Schmerz sowie der Schlaf-Schmerz-Kopplung, an welche sich Ergebnisse und Diskussion der Validierung anschließen. Eine übergreifende Diskussion wird die Befunde rund um Studie 2 letztlich abrunden.

4.2.3.1 Methodik

Stichprobe

Die untersuchte Stichprobe bestand aus 30 gesunden Versuchspersonen (15 weiblich) mit einem mittleren Alter von $M = 33.70$ Jahren ($SD = 10.47$; $range = 19 - 55$ Jahre). Ausschlusskriterien waren körperliche und psychische Erkrankungen, akuter oder chronischer Schmerz, Schlafstörungen, Schichtarbeit sowie eine aktuelle oder regelmäßige Medikamenteneinnahme (Ausnahme: hormonelle Verhütungsmittel). Die Versuchspersonen mussten einen konsistenten Schlaf-Wach-Rhythmus aufweisen (regelmäßige Zubettgeh- und Aufstehzeiten; keine Verschiebung von mehr als zwei Stunden am Wochenende) sowie habituelle Schlafdauern von sieben bis neun Stunden pro Nacht. Eine Teilnahme bei Schwangerschaft oder Stillzeit war ausgeschlossen. Es wurden keine Personen untersucht, die bereits an einer vorangegangenen Schlafstudie unserer Arbeitsgruppe teilgenommen hatten. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor der Versuchsteilnahme im Rahmen eines kurzen Telefoninterviews erfasst und zu Beginn der ersten Laborsitzung nochmals abgefragt. Insgesamt nahmen an der Studie 33 Versuchspersonen teil, von denen $n = 3$ ausgeschlossen werden mussten ($n = 1$ starke Abweichung von normalem Schlaf während Baseline-Nacht; $n = 1$ verschlafen während Erholungsnacht; $n = 1$ technisches Problem), wodurch sich die finale Stichprobengröße von 30 Personen ergab.

Studienablauf

Insgesamt beinhaltete die Studie zwei Teile: der erste Teil beinhaltete eine Baseline-Nacht (habituellem Schlaf in gewohnter Schlafumgebung, BL); der zweite Teil beinhaltete eine Nacht Gesamtschlafentzug (*total sleep deprivation*, TSD) und eine darauffolgende Erholungsnacht in gewohnter Schlafumgebung (*recovery sleep*, RS). Laboruntersuchungen, während derer Stress (Speichel-Cortisol), Fatigue, Alertness und Schmerz erfasst wurden, wurden jeweils am Abend vor jeder Nacht sowie am Morgen nach jeder Nacht durchgeführt. Die Abendtestungen (PRE) fanden hierbei um 18.00 Uhr statt und die Morgentestungen (POST) um 08.00 Uhr. Während der Durchführung der Laboruntersuchungen wurden die Proband:innen durch die Versuchsleitung beobachtet, um Wachheit sicherzustellen; dies war vor allem in den Testungen nach Schlafentzug relevant. Ein schematischer Überblick über den Studienablauf kann der nachfolgenden Abbildung 2 entnommen werden.

Während der gesamten Studienteilnahme waren die Versuchspersonen instruiert, keinen Alkohol zu trinken, keine Medikamente zu nehmen und tagsüber nicht zu schlafen. Sie sollten ihre regulären Gewohnheiten hinsichtlich des Konsums von Koffein und Nikotin sowie das übliche Level ihrer körperlichen Aktivität beibehalten. Es fanden keine Untersuchungen in der Woche nach Umstellung auf Sommer- bzw. Winterzeit statt.

In den nachfolgenden Abschnitten soll nun ein ausführlicher Überblick über den Studienablauf (in chronologischer Reihenfolge) sowie über die verwendeten Maße und Methoden gegeben werden. Eine detaillierte Beschreibung des *Manipulation Checks* sowie der Abhängigen Variablen findet sich in den darauffolgenden Abschnitten.

Baseline-Erhebungen

Die Versuchspersonen kamen am ersten Untersuchungstag um 18.00 Uhr in unser Labor für eine erste Laboruntersuchung (BL PRE). Bereits vor der Studienteilnahme erhielten alle Versuchspersonen ausführliche Informationen zur Studie (schriftlich per Mail); diese Informationen wurden nun nochmals wiederholt. Anschließend wurden verschiedene soziodemographische und klinische Variablen erhoben (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Sehhilfen, Rauchen, Bildungsabschluss sowie die zuvor genannten Ein- und Ausschlusskriterien). Die Versuchspersonen füllten zusätzlich die Regensburger Insomnie-Skala aus (Crönlein et al., 2013), einen kurzen Selbstberichtsfragebogen, um Insomnie-Symptome zu erfassen. Darauffolgend fand eine erste Erhebung von Fatigue und Alertness statt (ausführliche Informationen finden sich im nachfolgenden Abschnitt „Abhängige Variablen für die Validierung des methodischen Frameworks“).

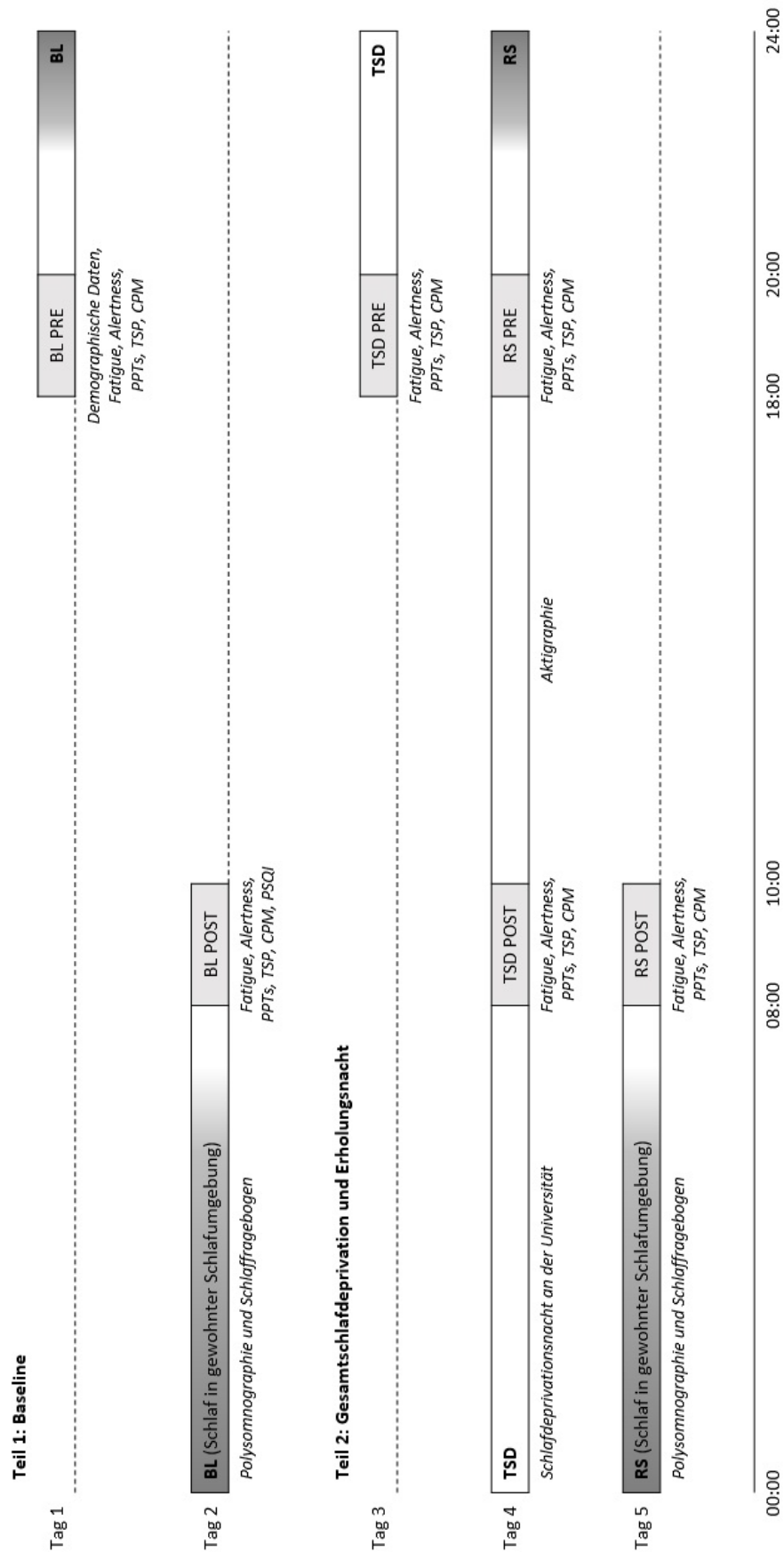


Abbildung 2. Schematische Darstellung des Studienablaufs

Die experimentellen Manipulationen sind mit BL (Baseline-Nacht, habitueller Schlaf), TSD (Total Sleep Deprivation, Gesamtschlafentzug) und RS (Recovery Sleep, Erholungsnacht) bezeichnet. Die Nächte, während der der Schlaf der Versuchspersonen gemessen wurde (BL, RS), sind mit dunkelgrauen Boxen gekennzeichnet. Vor und nach jeder Nacht wurden Laboruntersuchungen durchgeführt (gekennzeichnet mit hellgrauen Boxen, PRE = Abendsitzung, POST = Morgensitzung), während derer die in der Abbildung aufgeführten abhängigen Variablen erhoben wurden.

CPM = Conditioned Pain Modulation, PPTs = Pressure Pain Thresholds, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, TSP = Temporal Summation of Pain

Es folgte eine experimentelle Schmerztestung, innerhalb derer Druckschmerzschwellen als Maß der Schmerzsensitivität sowie die temporale Schmerzsummation und die Conditioned Pain Modulation als Maße der endogenen Schmerzmodulation erfasst wurden (siehe Abschnitt [4.2.1.1]). Am Ende der Laborsitzung wurden die Versuchspersonen mit einem ambulanten Polysomnographen ausgestattet (siehe Abschnitt [4.2.1.2]). Den Versuchspersonen wurde zusätzlich ein Abend- und Morgenprotokoll ausgehändigt, welches die Erfassung von subjektiven Schlafparametern erlaubte (siehe Abschnitt [4.2.1.2]).

Anschließend verließen die Versuchspersonen das Labor und verbrachten ihre Baseline-Nacht habituellen Schlafs (BL) zu Hause in gewohnter Schlafumgebung. Die Gesamtschlafzeit der Versuchspersonen war einzig dadurch eingeschränkt, dass sie am nächsten Morgen um 08.00 Uhr pünktlich zur Morgentestung im Labor erscheinen mussten.

Während der morgendlichen Labortestung (08.00 Uhr, BL POST) wurde den Versuchspersonen zunächst der ambulante Polysomnograph abgenommen und das Abend- und Morgenprotokoll wurde eingesammelt. Anschließend fand eine erneute Erfassung von Fatigue und Alertness statt, woran sich die experimentelle Schmerztestung anschloss. Letztlich füllten die Versuchspersonen den Pittsburgh Sleep Quality Index aus, mittels welchem habituelle Schlafcharakteristika der letzten vier Wochen erfragt wurden (siehe Abschnitt [4.2.1.2]).

Gesamtschlafentzug und Erholungsnacht

Die Nacht habituellen Schlafs (BL) und die Nacht Gesamtschlafentzug (TSD) wurden nicht direkt aufeinanderfolgend durchgeführt; zwischen beiden Nächten lag ein Intervall von einer bis vier Nächten ohne experimentelle Erhebungen.

Vor Beginn des Schlafentzugs wurde eine Abendtestung durchgeführt (18.00 Uhr, TSD PRE), während der Fatigue, Alertness sowie Schmerzparameter erfasst wurden. Nach Ende der Testung (circa 19.00 Uhr) wurden die Versuchspersonen in ein Büro der Universität gebracht, in welchem die Nacht Gesamtschlafentzug durchgeführt wurde. Die Prozedur wurde nochmals im Detail erklärt und die Versuchspersonen erhielten die Gelegenheit, sich mit dem Büroraum vertraut zu machen.

Während der Schlafentzugsnacht (TSD; 20.00 Uhr bis 08.00 Uhr) wurde Schlaf vollständig unterbunden. Um sicherzustellen, dass die Versuchspersonen die gesamte Nacht lang wach waren, wurden sie von Versuchsleiter:innen begleitet. Um die Vigilanz der Versuchsleiter:innen sicherzustellen wurde die Schlafentzugsnacht in zwei Schichten durchgeführt (erste Schicht: 20.00 – 02.00 Uhr, zweite Schicht: 02.00 – 08.00 Uhr), wobei sich die Schichten für die Versuchsleiter:innen abwechselten. Die Schlafentzugsnacht wurde entlang eines standardisierten Ablaufs mit verschiedenen Aktivitäten (beispielsweise Spaziergänge, Konsolenspiele, Gesellschaftsspiele) und Aktivitätsniveaus (niedrig,

mittel, hoch) durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde in Anlehnung an eine vorherige Schlafentzugsstudie entwickelt (Kundermann, Spenal, Huber, Krieg, & Lautenbacher, 2004) und entsprechend angepasst, um außerhalb eines klinischen Settings durchführbar zu sein. Für den Fall, dass eine Versuchsperson starke Müdigkeit berichtete oder einzuschlafen drohte, wurde eine Aktivität mit höherem Aktivitätsniveau durchgeführt. Die Versuchsleiter:innen protokollierten alle durchgeführten Aktivitäten, das zugehörige Aktivitätsniveau sowie eventuelle Abweichungen vom Protokoll. Um 07.00 Uhr am Morgen erhielten die Versuchspersonen ein Standard-Frühstück (Brötchen mit Honig, Tasse Kräutertee oder Früchtetee). Falls von den Versuchspersonen gewünscht, konnten diese zudem noch einen kurzen Spaziergang vor ihrer Morgentestung (TSD POST) unternehmen.

Während der Morgentestung (08.00 Uhr, TSD POST) wurden erneut Fatigue, Alertness sowie Schmerzparameter erfasst. Am Ende der Laborsitzung wurden die Versuchspersonen instruiert, ihren Tag normal zu verbringen, sich aber nicht schlafen zu legen, keine motorisierten Verkehrsmittel zu führen und keine Aktivitäten durchzuführen, die ein besonders hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern (alle Informationen wurden den Versuchsteilnehmenden bereits vor der Studienteilnahme zur Verfügung gestellt und nun wiederholt). Die Studienteilnehmenden wurden zudem mit einem Aktigraphen ausgestattet und erhielten ein Booklet, das sowohl die Richtlinien für ihr Verhalten als auch verschiedene Fragen hinsichtlich ihres Tages enthielt (ausführliche Informationen hierzu im nachfolgenden Abschnitt „Manipulation Check“). Im Anschluss verließen die Versuchspersonen das Labor.

Am Abend (18.00 Uhr, RS PRE) kamen die Versuchspersonen zurück ins Labor. Für die Studienteilnehmenden war diese Laboruntersuchung jene mit der längsten kontinuierlichen Wachheit. Zunächst wurde der Aktigraph abgenommen und das Booklet eingesammelt. Anschließend erfolgte eine Erfassung von Fatigue, Alertness und Schmerzparametern. Die Versuchspersonen wurden – analog zur Abendtestung BL PRE – mit dem ambulanten Polysomnographen ausgestattet und erhielten erneut ein Abend- und Morgenprotokoll. Anschließend verließen die Versuchspersonen das Labor und verbrachten ihre Erholungsnacht (RS) zu Hause in gewohnter Schlafumgebung. Erneut war die Gesamtschlafzeit der Versuchspersonen nur dadurch eingeschränkt, dass sie am nächsten Morgen pünktlich zur Morgentestung (RS POST, 08.00 Uhr) im Labor sein mussten. Bei dieser letzten Laborsitzung wurde die ambulante Polysomnographie angenommen, das Abend- und Morgenprotokoll eingesammelt und eine letzte Erhebung von Fatigue, Alertness und Schmerzparametern durchgeführt.

Manipulation Check

Ambulante Polysomnographie

Eine ausführliche Beschreibung der ambulanten Polysomnographie findet sich in Abschnitt [4.2.1.2]. Die ambulante Polysomnographie wurde am Ende der beiden abendlichen Labortestungen BL PRE und RS PRE vorbereitet, um eine Aufzeichnung des Schlafs der Versuchspersonen während ihrer Baseline- und Erholungsnacht zu ermöglichen.

Abend- und Morgen-Protokolle

Zur Erfassung subjektiver Schlafdaten wurden Abend- und Morgen-Protokolle der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin verwendet. Eine ausführliche Beschreibung findet sich gleichfalls in Abschnitt [4.2.1.2].

Aktigraphie

Im Anschluss an die Laborsitzung TSD POST (morgendliche Laborsitzung nach Gesamtschlafentzug) wurden die Versuchspersonen mit einem Aktigraphen ausgestattet, um ihre Aktivität während des Tages zu messen. Hierzu wurde die SOMNOWatch™ verwendet. Das Gerät zeichnete die Beschleunigung in drei Achsen (x-, y-, z-Achse) auf und speicherte diese als *Magnitude Signal*. Die Versuchspersonen trugen den Aktigraphen am Handgelenk ihres nicht-dominanten Arms; das Gerät wurde mit einem Klettband um das Handgelenk befestigt. Die Versuchspersonen wurden instruiert, den Aktigraphen während des gesamten Tages zu tragen und diesen nur zum Baden/Duschen abzulegen. Hierzu erhielten die Versuchspersonen ein Booklet, welches einerseits die Richtlinien für ihr Verhalten enthielt (tagsüber nicht schlafen, keine motorisierten Fahrzeuge führen, keine Tätigkeiten durchführen, die ein hohes Aufmerksamkeitsniveau erfordern), Hinweise, wie der Aktigraph zu handhaben war sowie verschiedene Fragen zum Tag der Versuchspersonen. Diese Fragen beinhalteten, ob der Aktigraph abgelegt wurde (falls ja, wann, wie lange und warum), ob tagsüber geschlafen wurde (falls ja, wann und wie lange) sowie eine offene Frage, bei der die Versuchspersonen angeben konnten, ob sonst etwas von Relevanz während ihres Tages passiert war.

Abhängige Variablen für die Untersuchung der beiden Hauptfragestellungen (Artikel 3)

Experimentelle Schmerzparameter

In den Laborsitzungen vor und nach jeder Nacht wurden Druckschmerzschwellen (pressure pain thresholds, PPTs) als Maß der Schmerzsensitivität sowie die temporale Schmerzsummation (temporal summation of pain, TSP) und die Conditioned Pain Modulation (CPM) als Maße endogener Schmerzmodulation erfasst. Das genaue Vorgehen der Erhebung der Schmerzparameter ist in Abschnitt [4.2.1.1] ausführlich beschrieben.

Abhängige Variablen für die Validierung des methodischen Frameworks (Artikel 4)

Fatigue

Während jeder Labortestung wurde der POMS (Profile of Mood States) erhoben (Albani et al., 2005; Grulke et al., 2006; McNair, Lorr, & Droppleman, 1992). Der Fragebogen besteht aus 35 Adjektiven (z.B. aktiv, müde, abgeschlafte), anhand derer die Versuchspersonen ihre aktuelle Stimmung auf einer sieben-Punkt Rating-Skala („0: überhaupt nicht“ bis „6: sehr stark“) einschätzten. Der POMS beinhaltet vier distinkte Skalen (Niedergeschlagenheit/Angst, Müdigkeit, Tatendrang, Missmut), wobei die Skala „Müdigkeit“ für die weitere Auswertung verwendet wurde. Diese Skala besteht aus den Adjektiven *müde, erschöpft, abgeschlafte, lustlos, träge, ermattet* und *entkräftet*. Der Fatigue-Score kann zwischen 0 und 42 Punkten variieren, wobei ein höherer Score eine stärkere Fatigue widerspiegelt.

Aufmerksamkeit

Zur Erfassung tonischer und phasischer Alertness wurde der Subtest „Alertness“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) verwendet (Zimmermann & Fimm, 2002). Zur Erfassung tonischer Alertness wurden unbedingte Reaktionszeiten erfasst; bei dieser Aufgabe wurde somit vor einem Testreiz (Kreuz auf Monitor) kein Warnreiz verabreicht. Tonische Alertness spiegelt die allgemeine Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung wider. Bei phasischer Alertness wurden bedingte Reaktionszeiten erfasst. In dieser Aufgabe wurde vor dem Testreiz ein Warnreiz (Ton) abgespielt, der das Auftreten des Testreizes ankündigte. Phasische Alertness gibt an, inwiefern ein Warnreiz (vor dem Testreiz) in der Lage ist, die Geschwindigkeit einer Reaktion zu erhöhen. Beide sind Maße der Intensität der Aufmerksamkeit und sensitiv im Hinblick auf die Vigilanz der Versuchspersonen. Für die weitere Auswertung wurden die Mediane der unbedingten Reaktionszeiten (tonische Alertness), deren Standardabweichungen (als Maß der Aufmerksamkeitsvariabilität) sowie die Mediane der bedingten Reaktionszeiten (phasische Alertness) betrachtet.

Während des Tests saßen die Versuchspersonen mit dem Rücken zur Versuchsleitung. Mittels einer Webcam vor den Versuchspersonen war die Versuchsleitung in der Lage, die Personen im Blick zu behalten und zu intervenieren, falls sie einschlafen sollten. Dies war vor allem während der Laborsitzungen TSD POST und RS PRE nach Schlafentzug wichtig.

4.2.3.2 *Ergebnisse und Diskussion*

Hauptfragestellungen: Erholungsschlafeffekte auf Schmerz und Schlaf-Schmerz-Kopplung im hohen Variationsbereich (Artikel 3)

Validität und Reliabilität der Schmerzmaße

In einem ersten Schritt wurden die Validität und Reliabilität der erfassten Schmerzparameter geprüft. Die temporale Schmerzsummation (TSP) wurde erfolgreich induziert; dies zeigte sich darin, dass Mehrfachdruckpulse als schmerzhafter geratet wurden als Einzeldruckpulse. Dem hingegen konnte die Conditioned Pain Modulation (CPM) nur bei der ersten Testung (BL PRE) erfolgreich induziert werden, was bedeutet, dass nur während der ersten Testung die Testreize (TS) während der CS Applikation (Heißwasserbecken) als niedriger geratet wurden als TS ohne gleichzeitige CS Applikation. Bei nachfolgenden Testungen konnte CPM nicht mehr erfolgreich ausgelöst werden. Dies spiegelt sich auch in der Reliabilität wider; während die Reliabilität von PPTs und TSP exzellent war, war diese bei CPM nur mittel.

Effekte von Schlafdeprivation und Erholungsschlaf auf Experimentelle Schmerzparameter

Im Hinblick auf die Druckschmerzschwellen zeigte sich im Rahmen einer Messwiederholungs-ANOVA eine signifikante Interaktion zwischen „Bedingung“ (BL, TSD, RS) und „Testzeitpunkt“ (abends, morgens). Die Schmerzschwellen waren nach Schlafentzug signifikant niedriger (-6.23%) und stiegen nach Erholungsschlaf deskriptiv wieder an (+3.92%). Somit zeigten sich nach Schlafentzug hyperalgetische Veränderungen, die sich nach Erholungsschlaf zum Teil wieder zurücksetzten. Zusätzlich – da die Schmerzschwellendaten einen signifikanten (negativen) linearen Trend aufwiesen – wurden die Daten mittels linearer Regression um diesen Trend bereinigt, sodass nachfolgend auch die trendbereinigten Daten (Residuen) analysiert werden konnten. Es zeigte sich in einer Messwiederholungs-ANOVA eine signifikante Interaktion zwischen „Bedingung“ und „Testzeitpunkt“; nun war die Schwellensenkung nach Schlafentzug (-9.28%) nicht signifikant, der Schwellenanstieg nach Erholungsschlaf aber signifikant (+9.35%). In der Zusammenschau zeigen diese Ergebnisse das erwartete „Zick-Zack“-Muster mit einer Schwellenreduktion nach Schlafentzug und einem Schwellenanstieg nach Erholungsschlaf, wobei die Re-Normalisierung der Schwellen vor allem in den trendbereinigten Daten sichtbar wurde.

Eine frühere Studie, die die Effekte von Erholungsschlaf auf die Schmerzsensitivität in einem Laborsetting untersucht hat, zeigte, dass drei Nächte non-REM 4 Schlafentzug zu einer erhöhten Druckschmerzempfindlichkeit führte, wobei sich diese nach nachfolgendem Erholungsschlaf zurücksetzte (Moldofsky et al., 1975). Demgegenüber konnte eine weitere Studie, die gleichfalls drei Nächte Tiefschlafentzug durchführte, die Ergebnisse einer Hyperalgesie nach Schlafentzug und einer Re-

Normalisierung nach Erholungsschlaf nicht replizieren (Older et al., 1998). Bei Studien, die Erholungsschlaf in gewohnter Schlafumgebung erfasst haben, zeigte sich nach Gesamtschlafentzug (Kristiansen et al., 2017) bzw. nach Schlafrestriktion (Kamiyama et al., 2019) eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit, die sich nach nachfolgendem Erholungsschlaf zurücksetzte. Unsere Ergebnisse stehen somit im Einklang mit früheren Studien, die Schlaf in einem *at-home* Setting erfasst haben und erweitern Befunde aus Laborstudien. Werden diese Ergebnisse in eine klinische Perspektive gesetzt, so kann eine Untersuchung, ob die Schmerzempfindlichkeit bei chronischen Schmerzpatient:innen unterschiedlich durch Schlafverlust und -erholung beeinflusst wird, eine lohnenswerte Forschungsfrage in zukünftigen Studien sein, da bekannt ist, dass die Schmerzsensitivität bei chronischen Schmerzpatient:innen erhöht ist (Amiri, Alavinia, Singh, & Kumbhare, 2021; Goubert et al., 2017; Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2002).

Im Hinblick auf die temporale Schmerzsummation und die Conditioned Pain Modulation zeigte sich keine signifikante Interaktion „Bedingung x Testzeitpunkt“, was darauf hindeutet, dass beide Schmerzmaße nicht durch Schlafentzug und Erholungsschlaf beeinflusst wurden.

Das in unserer Studie verwendete TSP-Protokoll zeigte eine hervorragende Validität und Reliabilität, jedoch zeigten sich keine Effekte der Schlafmanipulationen auf die temporale Schmerzsummation. Eine frühere Studie zeigte eine verstärkte temporale Summation (Kälteschmerz) nach zwei bis drei Wochen Schlafrestriktion (Simpson et al., 2018), allerdings fand sich keine Re-Normalisierung nach Erholungsschlaf mit begrenzter Gesamtschlafzeit. Hinsichtlich CPM stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit einer früheren Studie, die keine CPM Veränderungen nach Gesamtschlafentzug und Erholungsschlaf fand (Kristiansen et al., 2017). Weitere Studien konzentrierten sich ausschließlich auf die Auswirkungen von Schlafentzug auf CPM und fanden entweder eine eingeschränkte CPM nach 24 Stunden Gesamtschlafentzug (Staffe et al., 2019), keine Auswirkung einer partiellen Schlafrestriktion auf CPM (Matre, Andersen, Knardahl, & Nilsen, 2016) oder eine verringerte Schmerzhemmung nach Gesamtschlafentzug bei weiblichen, aber nicht bei männlichen Versuchspersonen (Eichhorn, Treede, & Schuh-Hofer, 2018). Dies wenigen und sehr divergenten Ergebnisse unterstreichen die große Notwendigkeit weiterer Studien zu den Auswirkungen von Schlafentzug und Erholungsschlaf auf CPM.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Reliabilität unseres CPM-Protokolls nur mittelgradig war. CPM konnte nur während der ersten Labortestung (BL PRE) induziert und verlässlich gemessen werden, was darauf hindeutet, dass CPM nur einmal erfolgreich ausgelöst werden konnte und dass das verwendete CPM-Protokoll anfällig für die Effekte wiederholten Erfassens war. Dadurch verlor das CPM-Protokoll kontinuierlich inhibitorische Kraft und war somit wahrscheinlich nicht in der Lage, intra-individuelle Variationen zu erfassen, was eine Erklärung für die geringe Reliabilität sein könnte. Da unsere Versuchspersonen den konditionierenden Stimulus (CS) als

schmerzhaft bewertet haben, ist davon auszugehen, dass das Heißwasser per se ein für das CPM-Paradigma geeigneter und potenter Schmerzreiz war. Auch in früheren Studien wurde Heißwasser als CS bereits erfolgreich verwendet (Granovsky, Miller-Barmak, Goldstein, Sprecher, & Yarnitsky, 2016; Jurth, Rehberg, & Dincklage, 2014; Wilson, Carvalho, Granot, & Landau, 2013). Es bleibt anzumerken, dass die Interession-Reliabilität für Heißwasser als CS in CPM-Paradigmen in vorherigen Studien deutlich schwankte (von mittelgradig bis exzellent) (Kennedy, Kemp, Ridout, Yarnitsky, & Rice, 2016) und dass darüber hinaus – allgemein gesprochen – die Wiederholbarkeit verschiedener TS und CS über Testungen hinweg variiert, was dementsprechend die Wiederholbarkeit des CPM-Paradigmas als Ganzes einschränken kann (Kennedy et al., 2016).

In der vorliegenden Studie wurde neben den Parametern endogener Schmerzmodulation (TSP, CPM) auch die Schmerzsensitivität (Druckschmerzschwellen) erfasst, da Veränderungen in der Schmerzmodulation Änderungen in der Schmerzsensitivität zugrunde liegen können (Grouper, Eisenberg, & Pud, 2019). In unserer Studie schien das allerdings nicht der Fall zu sein; frühere Befunde zeigten bereits, dass Schmerzsensitivität und die endogene Schmerzmodulation nicht immer miteinander korreliert sind (Zheng, Wang, Yao, Xue, & Arendt-Nielsen, 2014).

Weiterhin ist zu erwähnen, dass wir in der vorliegenden Studie spezifische (TSP, CPM) wie auch unspezifische experimentelle Schmerzparameter (PPTs) erfasst haben. Schmerzschwellen erfassen eine breite Vielzahl zugrundeliegender Prozesse und können somit als eine Variable mit multifaktorieller Bedingtheit und geringer Spezifität betrachtet werden. Dies erlaubt es, weitreichend für Effekte von Schlaf und Schlafmanipulationen zu „screenen“. Im Gegensatz dazu weisen Parameter der endogenen Schmerzmodulation (TSP, CPM) eine hohe Spezifität auf; in unserer Studie zeigten sich jedoch eine nicht ausreichende Reliabilität (CPM) und keine Effekte der Schlafmanipulationen auf exzitatorische Prozesse (TSP). Das kann darauf hindeuten, dass Schmerzschwellen aufgrund der niedrigeren Spezifität besonders gut in der Lage sind/waren, Veränderungen aufgrund von Schlafmanipulationen abzubilden, während die hohe Spezifität von TSP und CPM diese Parameter weniger gut in diese Lage versetzt.

Letztlich bleibt zu erwähnen, dass für die Erfassung von Schmerzschwellen Schmerzreize von geringerer Intensität genutzt wurden als für die Erfassung von TSP und CPM. Dies könnte eine geringere Aktivierung des nozizeptiven Systems während der Schwellenerfassung widerspiegeln, was gleichfalls den Mangel an Korrelation zwischen den Parametern erklären könnte.

Vorhersage der Schmerzparameter durch Schlafparameter

Da nur die ANOVA für die Schmerzschwellen eine signifikante Interaktion zwischen „Bedingung“ und „Testzeitpunkt“ zeigte (die auf eine hyperalgetische Veränderung nach Schlafentzug und eine Re-Normalisierung der Schwellen nach Erholungsschlaf hinwies), wurden nur für die Schmerzschwellen

Regressionsanalysen für die Vorhersage der Schwellen durch Parameter des Erholungsschlafs berechnet. Die Erholungsschlafparameter (Prädiktoren) wurden – wie auch schon in Studie 1 – in drei Blöcke eingeteilt (allgemeine Schlafparameter, Schlafstadien-spezifische Parameter, subjektive Schlafqualität; siehe auch Abschnitt [4.2.1.2]). Veränderungen hinsichtlich der Schmerzschwellen ($PPT_{RS\ POST\ minus\ RS\ PRE}$; trendbereinigte Daten) wurden jeweils als Kriterien genutzt. Wider Erwarten zeigte keine der drei Regressionsanalysen eine signifikante Vorhersage von Schmerzschwellenänderungen durch Parameter des Erholungsschlafs.

Die von uns durchgeführten Regressionsanalysen beinhalteten eine Vielzahl verschiedener Schlafparameter die – in einzelne Blöcke gruppiert, um verschiedene Domänen von Schlafparametern getrennt zu halten – eine weitaus umfassendere Analyse erlaubten als dies in vorangehenden Studien der Fall war, in denen nur einzelne Parameter betrachtet wurden. Eine frühere Studie fand eine Korrelation zwischen der Tiefschlafdauer und Schmerzveränderungen nach Erholungsschlaf (Onen et al., 2001), was auf einen Einfluss von Tiefschlaf (*Slow Wave Sleep*) auf Schmerzveränderungen hinweist; in unseren Analysen erwies sich der Tiefschlaf jedoch nicht als signifikanter Prädiktor. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Regressionsanalyse, welche *Schlafstadien* des Erholungsschlafs als Prädiktoren nutzte, einen deutlich höheren Anteil aufgeklärter Varianz aufwies, als die anderen beiden Regressionen, die allgemeine Schlafparameter und die subjektive Schlafqualität als Prädiktoren nutzten. Andererseits kann es aber auch sein, dass andere Parameter, die in unserer Studie nicht erfasst wurden (z.B. Schlafspindelaktivität) einen Einfluss auf die Re-Normalisierung der Schmerzsensitivität haben könnten. Hinzukommt außerdem, dass neurobiologische Veränderungen, die während Schlafdeprivation und Erholungsschlaf auftreten und sich nicht in den Standard-Schlafparametern widerspiegeln, möglicherweise einen Einfluss innehaben könnten. Ein Kandidat, der die auftretenden Schmerzveränderungen erklären könnte, ist die serotonerge Aktivität, da Serotonin in die Regulation von Schlaf und auch Schmerz involviert ist. Wie bereits in der theoretischen Einführung der vorliegenden Arbeit beschrieben zeigten frühere Studien eine Serotonin-Depletion nach Schlafdeprivation bei Ratten (Farooqui et al., 1996) sowie einen Anstieg der Serotoninsynthese nach Erholungsschlaf (Toru et al., 1984). Da auch Studien am Menschen eine Assoziation zwischen geringeren Tryptophan-Leveln und einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Hitzeschmerz fanden (Martin et al., 2017) kann hypostasiert werden, dass Abnahmen in Serotoninspiegel nach Schlafdeprivation und ein Anstieg nach Erholungsschlaf die Veränderungen im Schmerz durch die Schlafmanipulationen bedingen könnten.

Validierung des experimentellen Frameworks (Artikel 4)

Zur Validierung des neu entwickelten methodischen Frameworks wurde auf die Daten der ambulanten Polysomnographie (objektive Schlafparameter), der Abend- und Morgen-Protokolle (subjektive Schlafparameter) sowie der Aktigraphie zurückgegriffen. Als abhängige Variablen wurden, wie zuvor beschrieben, Fatigue und Alertness erfasst.

Effekte der experimentellen Manipulationen auf Schlaf

Zur Überprüfung der Effekte der experimentellen Manipulationen auf Schlafparameter wurden multivariate Varianzanalysen (MANOVAs) mit dem Innersubjektfaktor „Nacht“ (BL, RS) für die erhobenen Schlafparameter (allgemeine Schlafparameter, Schlafstadien-spezifische Parameter, subjektive Schlafqualität) durchgeführt. In allen drei Analysen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Baseline- und der Erholungsnacht. Letztere war durch eine signifikant längere Gesamtschlafzeit, weniger und kürzere Wachphasen, eine höhere Schlaffeffizienz, einen Anstieg der Tiefschlafdauer sowie durch eine bessere Schlafqualität gekennzeichnet.

Diese Ergebnisse sind typisch für eine erste Nacht Erholungsschlaf nach Schlafentzug (Arnal et al., 2015; Curcio et al., 2003; Jay et al., 2007). Vor allem der deutliche Tiefschlaf-Rebound, der nach Phasen längerer Wachheit zu finden ist, ist ein typisches Merkmal von Erholungsschlaf (Arnal et al., 2015; Curcio et al., 2003; Jay et al., 2007) und kann auf einen erhöhten homöostatischen Schlafdruck hinweisen, der dem vorangegangenen Schlafentzug entgegenwirkt (Borbély, 1982; Daan, Beersma, & Borbély, 1984; Horne, 1992; McHill, Smith, & Wright, 2014; Vyazovskiy & Delogu, 2014). Allgemein findet sich ein kompensatorischer Anstieg der Tiefschlafaktivität nach längeren Phasen anhaltender Wachheit und eine Abnahme nach Schlaf; es wird angenommen, dass diese Prozesse die Korrelate des „Recovery“-Prozesses sind (Vyazovskiy, 2015). Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass die experimentellen Schlafmanipulationen in unserer Studie erfolgreich implementiert wurden.

Vergleich zwischen at-home Schlaf und Laborschlaf

Die Schlafparameter unserer Studie (erfasst in gewohnter Schlafumgebung) wurden zusätzlich mit jenen aus früheren Studien verglichen, die Schlaf in einem Laborsetting erfasst haben (Achermann, Finelli, & Borbély, 2001; Arnal et al., 2015; Curcio et al., 2003; De Gennaro & Ferrara, 2000). Entlang des Vergleichs der von uns erhobenen Schlafdaten mit jenen, die in vorangehender Literatur berichtet wurden, wurde erwartet, dass sich die Schlafparameter zwischen den Settings nicht bedeutsam voneinander unterscheiden. Insgesamt zeigte sich bei den betrachteten Laborstudien eine große Variabilität in den Schlafparametern, wobei sich die Parameter unserer Studie in jene Variabilität einfügten. In Bezug auf die Schlaffeffizienz, die Schlaflatenz, die Zeit, die die Versuchspersonen während der Nacht wach waren, sowie auch die Dauern der einzelnen Schlafstadien zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen *at-home* Schlaf und Laborschlaf. Ein wesentlicher Unterschied

war darin zu finden, dass die Versuchspersonen in unserer Studie eine längere Gesamtschlafzeit während ihrer Erholungsnacht aufwiesen, da sie – aufgrund des *at-home* Settings – länger schlafen konnten, als dies im Schlaflabor möglich war. Dieser Umstand ist insofern zu betonen, da Erholungsschlaf so unbegrenzt wie möglich sein sollte (i.d.R. mindestens neun Stunden), damit ein „*Recovery*“ so vollständig wie möglich ist (Lamond et al., 2007). Gleichfalls zeigte sich sowohl im *at-home* Setting als auch im Laborsetting während der Erholungsnacht der typische Tiefschlaf-Rebound, der im vorangegangenen Abschnitt bereits näher erläutert wurde.

Es bleibt anzumerken, dass es einen wesentlichen methodischen Unterschied zwischen unserer Studie und Laborstudien gibt. Oftmals wird in Laborstudien eine Adaptationsnacht (vor einer Baseline-Nacht) durchgeführt, welche dazu dient, dass sich die Versuchspersonen mit dem Setting und der Polysomnographie vertraut machen können und sich an diese gewöhnen. Diese Adaptationsnacht wurde in unserer Studie nicht implementiert, da die Versuchspersonen sich ausschließlich an die ambulante Polysomnographie gewöhnen mussten. Bereits in einer früheren Studie hat sich die ambulante Variante der Polysomnographie als gut akzeptierte Methode erwiesen, um Schlaf in einem *at-home* Setting zu erfassen (Karmann et al., 2018), was in unseren Ergebnissen weitere Bestätigung findet.

Effekte der experimentellen Manipulationen auf Fatigue und Alertness

Die Effekte der experimentellen Manipulationen auf Fatigue und Alertness wurden mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung geprüft, mit dem Ziel, die Validität unserer Studienmethodik zu untermauern.

Fatigue ist eine normale Reaktion auf Anstrengung und/oder Stress (Finsterer & Mahjoub, 2014; Hossain et al., 2005) und kann aufgrund physiologischer Auswirkungen anhaltender Wachheit oder nicht-ausreichenden Schlafs entstehen (Banks et al., 2010; Dinges et al., 1997; Goel, Abe, Braun, & Dinges, 2014). Allgemein gesprochen verstehen wir unter Fatigue das subjektive Erleben von Einbußen in der physiologischen und psychologischen Funktionsfähigkeit (Brown, 1994; Hossain et al., 2005). Wie erwartet berichteten die Versuchspersonen eine signifikant verstärkte Fatigue nach einer Nacht Schlafentzug sowie eine verringerte Fatigue nach einer Nacht Erholungsschlaf, was ein vollständiges „*Recovery*“ widerspiegelt. Diese Befunde stehen in Einklang mit früheren Forschungsergebnissen (Banks et al., 2010; Ikegami et al., 2009) und zeigen, dass eine Nacht Erholungsschlaf in der Lage war, auftretende Fatigue wieder zurückzusetzen.

Im Hinblick auf Alertness zeigte sich, dass die Versuchspersonen nach Schlafentzug deutlich langsamere unbedingte Reaktionszeiten aufwiesen (tonische Alertness), wobei sich diese Werte nach Erholungsschlaf wieder re-normalisierten. Diese Befunde stehen in Einklang mit früheren Forschungsergebnissen, bei denen eine Nacht Erholungsschlaf in der Lage war, auftretende Einschränkungen in

der Aufmerksamkeit wieder zurückzusetzen (Arnal et al., 2015). Auch bei der Aufmerksamkeitsvariabilität wiesen die Versuchspersonen nach Schlafentzug erhöhte Werte auf, was darauf hindeutet, dass die Versuchspersonen nicht mehr in der Lage waren, auf „stabile“ Art und Weise auf Reize zu reagieren; die Werte normalisierten sich nach Erholungsschlaf aber nur teilweise. Bei phasischer Alertness zeigten sich keine Veränderungen nach Schlafentzug und Erholungsschlaf. In Einklang mit früheren Befunden lassen diese Ergebnisse vermuten, dass sich Schlafentzug vor allem auf die allgemeine Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung auswirkt (tonische Alertness), was sich in verlangsamten (unbedingten) Reaktionszeiten nach Schlafentzug widerspiegelt; dem hingegen hilft ein Warnreiz auch nach Schlafentzug dabei, die Aufmerksamkeit kurzfristig zu erhöhen (phasische Alertness), was zu schnelleren Reaktionszeiten führt (Roca et al., 2012).

Compliance der Versuchspersonen und technische Aspekte

Die Schlaf-Messungen mittels ambulanter Polysomnographie wurden von den Versuchspersonen gut akzeptiert. Die Instruktionen wurden gleichfalls gut befolgt; nur eine Versuchsperson musste wegen Non-Compliance ausgeschlossen werden (Verschlafen während der Erholungsnacht). Keine der Versuchspersonen war während der Nacht des begleiteten Schlafentzugs in den Räumen der Universität eingeschlafen; eine Versuchsperson war während des Tages nach Schlafentzug für wenige Minuten eingeschlafen. Keine der Versuchspersonen berichtete Probleme dabei, den Aktigraphen für die Körperpflege ab- und wieder anzulegen. Zusätzlich hat keine Versuchsperson die Studienteilnahme vorzeitig beendet. Insgesamt gab es nur einen technischen Ausfall während der Studie (Aktigraphie); ansonsten erwies sich das verwendete Gerät (SOMNOWatch™) als robust und es kann davon ausgegangen werden, dass die Versuchspersonen sorgsam mit dem Gerät umgegangen sind. Auch diese Befunde unterstreichen die Anwendbarkeit des neu entwickelten methodischen Frameworks.

Übergreifende Diskussion zu Studie 2

In den nun folgenden Abschnitten soll unter Berücksichtigung ihrer Stärken und Schwächen Studie 2 allgemein diskutiert und die Ausführungen zur Studie abgerundet werden.

Allgemein muss berücksichtigt werden, dass – um Effekte von Schlaf und Schlafmanipulationen auf Schmerz (und weitere Variablen) zu untersuchen – zeitlich festgelegte Abend- und Morgen-Testungen notwendig sind (Vyazovskiy, 2015). Da Schlaf und Tageszeit per se miteinander konfundiert sind, müssen tageszeitliche Effekte auf die Schmerzwahrnehmung nebst Effekten des Schlaf-Wach-Rhythmus berücksichtigt werden (Aviram et al., 2015; Hagenauer et al., 2017). Es kann somit sein, dass Schmerzveränderungen, die sich zwischen abendlichen und morgendlichen Untersuchungen ergeben, nicht nur auf Schlaf oder Schlafmangel zwischen diesen Sitzungen zurückzuführen sind, sondern auch, dass diese Unterschiede Ausdruck von tageszeitlichen Variationen in der Schmerzverarbeitung sind.

Eine Studie, die sich mit tageszeitlichen Variationen der Schmerzempfindung bei verschiedenen Modalitäten (z.B. Hitzeschmerz, Kälteschmerz, Druckschmerz) beschäftigte, lieferte inkonsistente Ergebnisse (Aviram et al., 2015); wünschenswert wäre es daher, tageszeitliche Variationen in der Schmerzempfindung weitergehend zu untersuchen, sodass die Erkenntnisse bei der Erfassung von Effekten von Schlaf und Schlafmangel auf Schmerz Berücksichtigung finden können.

Zusätzlich sei erwähnt, dass sich auch Effekte des Chronotyps ergeben können. Zwischen den zirkadianen Typen (Morgentyp, Abendtyp) sind Unterschiede in der homöostatischen Regulation bekannt (Mongrain & Dumont, 2007). Morgentypen reagieren stärker auf einen Anstieg im homöostatischen Schlafdruck (Mongrain & Dumont, 2007), wahrscheinlich aufgrund einer schnelleren Akkumulation des Schlafdrucks während fortgesetzter Wachheit (Taillard, Philip, Coste, Sagaspe, & Bioulac, 2003). Somit kann hypostasiert werden, dass Unterschiede in der homöostatischen Regulation (je nach Chronotyp der Versuchsperson) verschieden starke Auswirkungen auf Erholungsschlaf ausüben könnten, was in zukünftigen Studien mit untersucht werden kann.

Als Stärken der Studie können die Stichprobengröße und das ausgewogene Geschlechterverhältnis hervorgehoben werden. Einschränkend ist hingegen zu erwähnen, dass wir im Rahmen der Studie keine Kontrollgruppe untersucht haben. Für zukünftige Studien kann es daher ein gewinnbringender nächster Schritt sein, zusätzlich eine Kontrollgruppe (drei Nächte habituellen Schlafs) zu untersuchen und auch die Effekte dieser Nächte auf Schmerzparameter zu erfassen. Insgesamt hat die vorliegende Studie einen ersten wesentlichen ersten Schritt in Richtung der Untersuchung der Effekte von Schlafentzug und Erholungsschlaf auf die Schmerzsensitivität und die endogene Schmerzmodulation gemacht, auf dem nachfolgende Studien aufbauen können. Interessant wäre hierbei auch eine Implementierung von mehr als einer Nacht Erholungsschlaf, um weiterführende Erkenntnisse hinsichtlich der Re-Normalisierung des Schmerzsystems nach längerem und/oder wiederholtem Erholungsschlaf zu erhalten, sowie auch die Untersuchung von chronischen Schmerzpatient:innen, um die Ergebnisse in eine klinische Perspektive zu übertragen und um zu untersuchen, wie sich Erholungsschlaf das Schmerzsystem chronischer Schmerzpatient:innen auswirkt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das für Studie 2 neu entwickelte experimentelle Protokoll in der Lage war, Erholungsschlaf in einem naturalistischen Setting (Schlaf zu Hause in gewohnter Schlafumgebung) zu erfassen. Die erfolgreiche Implementierung zeigte sich vor allem in typischen Schlafveränderungen während des Erholungsschlafs (verlängerte Gesamtschlafzeit, höhere Schlaffeffizienz, Tiefschlafrebound) sowie auch in der Ähnlichkeit zu Erholungsschlafparametern, die in Laborsettings erhoben wurden. Somit bietet das dargestellte Protokoll aufgrund der einfachen Durchführbarkeit einen guten methodologischen „Werkzeugkasten“ für kleinere, weniger gut ausgestattete Labore, die an der Untersuchung von Erholungsschlaf interessiert sind. Zusätzlich kann

auch die hohe ökologische Validität, die sich aus den Schlafmessungen in gewohnter Schlafumgebung sowie der gut kontrollierten Durchführung ergibt, hervorgehoben werden. Die Ergebnisse zeigen somit eine erfolgreiche Validierung des methodischen Frameworks, wodurch ideale Umstände geschaffen waren, um die Zusammenhänge von Schlaf und Schmerz zuverlässig zu erfassen und zu interpretieren, um die Hauptfragestellungen von Studie 2 (Erholungsschlafeffekte auf Schmerz sowie Schlaf-Schmerz-Kopplung im hohen Variationsbereich) zu beantworten. Im Hinblick auf Schmerz zeigte sich, dass eine Nacht Gesamtschlafdeprivation zu einer erhöhten Schmerzsensitivität (Druckschmerzschwellen) führte, die nach einer Nacht Erholungsschlaf wieder abnahm. Die Re-Normalisierung der Schmerzschwellen konnte jedoch nicht durch Schlafparameter des Erholungsschlafs vorhergesagt werden. Bei Parametern der endogenen Schmerzmodulation (temporale Schmerzsummation, Conditioned Pain Modulation) fanden sich keine Effekte von Schlafentzug und Erholungsschlaf. Somit zeigte sich, dass sich Erholungsschlaf vor allem auf die Schmerzsensitivität auswirkte, was Hinweise auf eine schwellenabhängige Kopplung von Schlaf und der Schmerzsensitivität in einem hohen Variationsbereich liefert. Im Gegensatz dazu kann vermutet werden, dass sich eine Kopplung zwischen Schlaf und der Schmerzmodulation erst nach länger andauerndem Schlafentzug und nachfolgendem Erholungsschlaf zeigen könnte.

5 Übergreifende Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob Erholungsschlaf das Schmerzsystem (nach einer Hyperalgesie durch Schlafentzug) wieder auf einen Normalzustand zurücksetzen kann. Die Befunde eines hierfür durchgeführten systematischen Literaturreviews sowie einer empirischen Studie konnten dies untermauern und wiesen auf eine unmittelbare Re-Normalisierung der Schmerzsensitivität nach Erholungsschlaf hin; entgegen unserer Erwartung zeigten sich jedoch keine Effekte auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation. Ein zweites Ziel der Dissertation beschäftigte sich – unter Nutzung der Erkenntnisse zu Erholungsschlafeffekten auf Schmerz – damit, ab welchem *Variabilitätsausmaß* und in welcher *Form* eine Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz auftritt. Zwei empirische Studien widmeten sich hierfür jeweils einem *milden bis moderaten* sowie einem *hohen Variabilitätsausmaß*, wobei sich insbesondere bei letzterem Zusammenhänge zwischen den implementierten experimentellen Schlafmanipulationen (Schlafentzug und Erholungsschlaf) und der Schmerzsensitivität zeigten. Eine Vorhersage von über Nacht auftretenden Schmerzveränderungen durch Schlafparameter habituellen Schlafs (Studie 1) und Erholungsschlafs (Studie 2) zeigte sich wider Erwarten nicht.

Im Rahmen der Diskussion sollen nun die wesentlichen Ergebnisse der Dissertation entlang der Hauptfrage, ob Schlaf als Hüter des protektiven Schmerzes betrachtet werden kann, ausführlich vor dem Hintergrund aktueller Forschung diskutiert werden. Hierfür sollen die neu gewonnenen Erkenntnisse zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang – in Bezug auf die Direktionalität der Kopplung, des benötigten Variabilitätsausmaßes und der Form der Kopplung – diskutiert und in ein übergreifendes Modell übertragen werden, wobei besonderes Augenmerk auf konkreten Ansatzpunkten für zukünftige Forschung liegen soll. Weiterhin soll umrissen werden, inwiefern sich aus unseren Ergebnissen neue Erkenntnisse hinsichtlich möglicher zugrundeliegender Mechanismen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs ergeben, wobei schließlich ein Ausblick und eine Zusammenfassung die Diskussion abrunden werden.

5.1 Der Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz: Was haben wir gelernt?

Entlang des Titels der vorliegenden Dissertation – „Ist der Schlaf der Hüter des protektiven Schmerzes?“ – soll nun diskutiert werden, welche neuen Erkenntnisse im Hinblick auf den Schlaf-Schmerz-Zusammenhang aus unseren Ergebnissen abgeleitet werden können. Ausgangspunkt der nachfolgenden Überlegungen ist, dass Schlaf zur Aufrechterhaltung einer Homöostase vielzähliger körperlicher, physiologischer und psychischer Variablen und Funktionen beiträgt und dabei helfen kann, nach Schlafmangel oder Schlafentzug dysregulierte Funktionen wieder auf ein normales Niveau

zurückzusetzen. Übertragen auf den Schmerz wollen wir uns dem Einfluss von *Schlaf auf Schmerz* unter der Annahme widmen, dass „guter“ bzw. „gesunder“ Schlaf nicht nur dabei helfen kann, eine normale Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems aufrechtzuhalten, sondern auch hyperalgetischen Veränderungen (die nach Schlafmangel auftreten) entgegenzuwirken und das Schmerzsystem wieder auf einen Normalzustand zurückzusetzen.

5.1.1 Erkenntnisse zu den Hauptfragestellungen der Schlaf-Schmerz-Kopplung und der Erholungsschlafeffekte auf Schmerz

Die beiden im Rahmen der Dissertation durchgeführten empirischen Studien können als eine Art „Schwellenfinder“-Experimente betrachtet werden, da – zur Untersuchung der Effekte von Schlaf auf Schmerz – das untersuchte Variabilitätsausmaß im Schlaf schrittweise gesteigert wurde. Entlang der Studien sollen nun die neu gewonnenen Erkenntnisse zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang und zu Erholungsschlafeffekten auf Schmerz dargestellt werden.

Die Studien bauen auf der Arbeit von Karmann et al. (2018) auf, in welcher habitueller Schlaf und experimenteller Schmerz bei gesunden, schmerzfreien Versuchspersonen in einem somit niedrigen Variationsbereich untersucht wurden. Diese Studie fand kaum Einfluss von Schlafparametern auf über Nacht auftretende Veränderungen experimenteller Schmerzparameter; somit zeigte sich, dass in dieser Stichprobe – in der sowohl Schlaf als auch Schmerz in normalen, nicht-pathologischen Limits variierten – keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz deutlich wurden. Es kann somit vermutet werden, dass innerhalb eines niedrigen Variationsbereichs Schlaf und Schmerz weitestgehend entkoppelt bleiben. Hierbei lässt sich der adaptive Wert einer (Nicht)-Kopplung von Schlaf und Schmerz betonen, was vor allem dahingehend sinnvoll erscheint, dass das Schmerzsystem nicht bereits bei geringfügigen Variationen des Schlafs sofort dysreguliert (Lautenbacher, 2018).

Dieser Befund wurde als Ausgangsbasis für Studie 1 der vorliegenden Arbeit genutzt, in der in einer Stichprobe bestehend aus gesunden Personen und chronischen Schmerzpatient:innen nun ein höheres (*between-subject*) Variabilitätsausmaß im Hinblick auf Schlaf und Schmerz untersucht wurde. Diese Variabilität speiste sich daraus, dass chronische Schmerzpatient:innen hinsichtlich ihres Schlafs und Schmerzes eine milde bis moderate Pathologie aufweisen, während sich die Variationen bei gesunden Versuchspersonen in einem nicht-pathologischen Bereich bewegen. In dieser Studie im Bereich milder bis moderater Variabilität zeigte sich bei den untersuchten Schmerzpatient:innen, dass schlechter Schlaf und stärkerer Schmerz (hier vor allem eine erhöhte Schmerzsensitivität) durchaus gemeinsam auftraten, dass sich aber für die Gesamtstichprobe keine Vorhersage von über Nacht auftretenden Veränderungen in experimentellen Schmerzmaßen durch objektive und subjektive Schlafparameter fand.

Werden die Ergebnisse von Studie 1 in den Kontext früherer Forschungsarbeiten eingebettet, so muss berücksichtigt werden, dass sich vor allem klinische Studien mit einer Vorhersage von Schmerz durch Schlaf beschäftigt haben. Beispielsweise zeigte eine Studie – durchgeführt mit chronischen Schmerzpatient:innen, die an einer gleichzeitig bestehenden Insomnie litten – einen Zusammenhang zwischen einer besseren nächtlichen Schlafqualität und weniger Schmerz am nächsten Tag (Tang et al., 2012). Das gleiche Muster fand sich auch in einer Studie mit Fibromyalgie-Patientinnen (Affleck, Urrows, Tennen, Higgins, & Abeles, 1996). Lewandowski et al. (2010) fanden bei Jugendlichen mit chronischem Schmerz eine Vorhersage von Schmerz am nächsten Tag durch die Schlafdauer und durch die Wachzeit (*wake after sleep onset*) während der vorangegangenen Nacht. Demgegenüber fand die gleiche Studie keine Vorhersage von Schmerz durch die Schlafqualität oder -effizienz; sie zeigte jedoch, dass Jugendliche mit Schmerz einen stärkeren Zusammenhang zwischen Schlaffeffizienz und Schmerz aufwiesen als gesunde Jugendliche (Lewandowski, Palermo, La Motte, & Fu, 2010). Die angeführten Studien mit klinischen Stichproben lieferten somit positive Ergebnisse im Sinne einer Vorhersage von Schmerz durch Schlaf, wobei sich zudem zeigte, dass guter Schlaf mit förderlichen Effekten auf Schmerz einherging (Tang et al., 2012).

Es ist an dieser Stelle wesentlich, hervorzuheben, dass sich die eben dargestellten Studien in mehrerlei Hinsicht von der von uns durchgeführten Studie 1 unterscheiden. Zunächst ist zu erwähnen, dass vorrangig klinische Stichproben untersucht wurden; in unserer Studie wurden sowohl gesunde Versuchspersonen als auch Personen mit chronischem Schmerz in einer zusammengefassten Stichprobe untersucht. In unseren Untersuchungen wurden zudem objektive Schmerzparameter (Schmerzschwellen, endogene Schmerzmodulation) sowie objektive Schlafparameter (ambulante Polysomnographie) erfasst, während sich die zuvor beschriebenen Studien vor allem auf subjektive Maße – also den Selbstbericht – stützten. Während frühere Studien somit eine Vorhersage von Schmerz durch Schlaf bei der Betrachtung von subjektiven Parametern fanden, zeigte Studie 1 weder bei Parametern der subjektiven (selbstbeurteilten) Schlafqualität noch bei objektiven (polysomnographischen) Schlafparametern eine Vorhersage.

Insgesamt weisen die Ergebnisse unserer Studie 1 darauf hin, dass sich auch im Bereich *niedriger bis milder/moderater Variationen* im Schlaf noch keine Kopplung mit dem Schmerzsystem zeigt. Es zeigen sich jedoch bei Betrachtung von Schmerzpatient:innen (bei denen eine moderate Pathologie in den Bereichen Schlaf und Schmerz vorliegt) Hinweise auf gemeinsam auftretende Veränderungen in Schlaf und Schmerz; dies findet bei Betrachtung früherer Studien, in denen klinische Stichproben (beispielsweise Personen mit Schlafstörungen und/oder Schmerzerkrankungen) untersucht und Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz deutlich gemacht werden konnten, Bestätigung. Somit zeigt sich in einer Zusammenschau, dass – sobald klinische Stichproben betrachtet werden – Zusammenhänge

zwischen Schlaf und Schmerz deutlich werden, besonders, was Schmerzbeschwerden, klinischen Schmerz und die Schmerzsensitivität betrifft. Hervorzuheben ist hierbei, dass vorangehende Studien auch eine Verknüpfung zwischen besserem Schlaf (im Sinne einer besseren Schlafqualität) und weniger Schmerzen am nächsten Tag fanden (Tang et al., 2012), was darauf hinweist, dass guter Schlaf bestehenden Schmerzbeschwerden entgegenzuwirken scheint.

Nach der Untersuchung habituellen Nachtschlafs in Studie 1 beinhaltete ein nächster Schritt eine weitere Erhöhung der Variabilität im Schlaf durch das Implementieren von experimentellen Schlafmanipulationen. Hierfür wurde in Studie 2 eine Nacht Gesamtschlafentzug (als stärkste Form akuten Schlafentzugs) sowie eine nachfolgende Nacht Erholungsschlaf bei schlafgesunden und schmerzfreien Versuchspersonen untersucht. Schlafentzug und Erholungsschlaf wurden hierbei als experimentelle Pendanten zu klinischen Schlafstörungen und erholsamem Schlaf verwendet. Es sollte geprüft werden, ob in diesem hohen Variationsbereich das Schmerzsystem nach akutem Schlafentzug dysreguliert und ob die auftretenden Veränderungen durch Erholungsschlaf unmittelbar wieder zurückgesetzt werden können, was sich in den Ergebnissen als eine Art „Zick-Zack“-Muster niederschlagen sollte. Es zeigte sich in der Tat, dass die Schmerzschwellen der untersuchten Versuchspersonen nach Schlafentzug geringer waren, was in Einklang mit früheren Befunden steht (Karmann et al., 2014; Kundermann et al., 2004; Lautenbacher et al., 2006). Die erhöhte Schmerzempfindlichkeit kann bedeuten, dass das Warnsystem, das protektiver Schmerz für den Körper innehat, bei schlafdeprivierten Personen „leichter“ aktiviert wird und somit in einem stärkeren Ausmaß vor einer potentiellen oder tatsächlichen Gewebeschädigung warnt, als dies nach gesundem Schlaf der Fall wäre. Dies scheint zur Wahrung der körperlichen Integrität in einem ermüdeten Zustand, wenn Personen möglicherweise auch weniger vigilant sind, sinnig. Nach einer nachfolgenden Erholungsnacht stiegen die Schmerzschwellen der Versuchspersonen wieder an; in unseren Ergebnissen zeigte sich somit das erwartete „Zick-Zack“-Muster („runter“ nach Schlafentzug, „rauf“ nach Erholungsschlaf). Die nach akutem Schlafmangel auftretenden hyperalgetischen Veränderungen konnten durch nachfolgenden Erholungsschlaf unmittelbar wieder auf ein Prä-Deprivations-Niveau zurückgesetzt werden, was sich mit den Befunden unseres Literaturreviews zu Erholungsschlafeffekten auf Schmerz, bei denen sich gleichfalls eine zumeist unmittelbare Re-Normalisierung der Schmerzsensitivität nach Erholungsschlaf zeigte, deckt. Die Re-Normalisierung der Schmerzsensitivität auf ein „normales“ Niveau kann somit als Ausdruck der Wiederherstellung einer „normalen“ Warnfunktion des Schmerzes betrachtet werden.

In ihrer Summe weisen diese Ergebnisse von Studie 2 darauf hin, dass sich bei einer erhöhten Variation im Schlaf (induziert durch akute Schlafdeprivation und nachfolgenden Erholungsschlaf) nun eine Co-Variation von Schlaf und der Schmerzsensitivität zeigt. Dieser Befund deckt sich mit der Annahme einer „*Threshold-Dependent Covariation*“, also einer Co-Variation zwischen Schlaf und Schmerz, die bei

Erreichen einer kritischen Variationsschwelle zu finden ist. Studie 2 macht somit deutlich, dass erholsamer Schlaf als „Hüter“ der Schmerzsensitivität betrachtet werden kann, da eine Nacht Erholungsschlaf in der Lage ist, die schlafentzugsbedingten Veränderungen in der Schmerzsensitivität zügig und unmittelbar wieder rückgängig zu machen. Zusätzlich deckt sich dieser Befund auch mit der Annahme, dass „guter“ Schlaf zur Wiederherstellung einer normalen Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems (in unseren Daten: vor allem der Schmerzsensitivität) beiträgt.

Interessant ist, dass sich demgegenüber keine Effekte der Schlafmanipulationen auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation (temporale Schmerzsummation, Conditioned Pain Modulation) gezeigt haben. Eine frühere Studie zeigte im Hinblick auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation hyperalgetische Veränderungen nach zwei bis drei Wochen Schlafrestriktion (Simpson et al., 2018), also einer länger anhaltenden Schlafdeprivation, wobei sich keine Re-Normalisierung nach Erholungsschlaf mit begrenzter Gesamtschlafzeit (zwei Nächte mit jeweils acht Stunden Schlaf) zeigte. Dies lässt vermuten, dass sich erst nach länger andauernder Schlafdeprivation Effekte auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation ergeben und dass die auftretenden Veränderungen in der Folge auch längere und/oder wiederholte Erholungsschlafepisoden benötigen, um auf das jeweilige Ausgangsniveau zurückgesetzt werden zu können (Simpson et al., 2018).

Um die Schmerzsensitivität und Parameter der endogenen Schmerzmodulation nun noch zueinander in Beziehung zu setzen, sei angemerkt, dass Prozesse der endogenen Schmerzmodulation (Prozesse der Inhibition und Fazilitation) der Schmerzsensitivität zugrunde liegen; die Schmerzsensitivität ergibt sich somit aus einem Zusammenspiel exzitatorischer und inhibitorischer Schmerzmodulationsprozesse. Wie in Abschnitt [4.2.3.2] ausführlich erläutert muss bei den Ergebnissen von Studie 2 berücksichtigt werden, dass Schmerzschwellen eine breite Vielzahl zugrundeliegender Prozesse erfassen; daher können sie als eine Variable mit multifaktorieller Bedingtheit (geringer Spezifität) betrachtet werden. Dem gegenüber weisen Parameter der endogenen Schmerzmodulation (TSP, CPM) eine hohe Spezifität auf. Das lässt vermuten, dass Schmerzschwellen in besonderem Maße in der Lage sind, Veränderungen aufgrund von Schlafmanipulationen abzubilden – oder, in anderen Worten – als Screening für auftretende Veränderungen zu fungieren. Weitere Studien, die sich Effekten von Schlafentzug und Erholungsschlaf auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation widmen, können in diesem Zusammenhang wesentlich dazu beitragen, aufzuklären, inwieweit diese Parameter in der Lage sind, Veränderungen aufgrund von Schlafmanipulationen abzubilden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass sich nach ersten Hinweisen auf eine Kopplung zwischen Schlaf und der Schmerzsensitivität in einem *milden/moderaten Variationsbereich* (Studie 1) schließlich eine Kopplung in einem *hohen Variationsbereich* (akuter Schlafentzug und Erholungsschlaf; Studie 2) zeigte, was (Erholungs-)Schlaf als Hüter der Schmerzsensitivität hervorhebt. Inwiefern die Ergebnisse

in ein übergreifendes Modell eingebettet und mit konkreten Ansatzpunkten für zukünftige Forschung angereichert werden können, soll im nun folgenden Abschnitt ausgearbeitet werden.

5.1.2 Einbettung der Erkenntnisse zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang in ein übergreifendes Modell

Entlang der vorangehenden Ausführungen lässt sich festhalten, dass es wahrscheinlich nicht *eine* Form der Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz gibt, sondern, dass unterschiedliche Teile des Schmerzsystems in jeweils unterschiedlicher Weise mit dem Schlaf gekoppelt sein könnten. Werden die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation mit den Ergebnissen früherer Studien kombiniert, so lässt sich der Schlaf-Schmerz-Zusammenhang hinsichtlich (1) der Direktionalität der Kopplung, (2) des benötigten Variabilitätsausmaßes zur Etablierung einer Kopplung und (3) der Form der Kopplung in einem *Modell einer variabilitätsabhängigen Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz* abbilden.

Widmen wir uns dem *Einfluss von Schlaf auf Schmerz* so findet sich in einem niedrigen Variationsbereich, in welchem Schlaf und Schmerz innerhalb eines normalen, nicht-pathologischen Bereichs variieren, keine Kopplung zwischen beiden Systemen. Dies ist insofern sinnvoll, dass das Schmerzsystem nicht bereits bei geringfügigen Variationen des Schlafs sofort dysreguliert (Lautenbacher, 2018). Somit scheinen kürzere Störungen des Schlafs oder „schlechte Nächte“ keine unmittelbaren, schwerwiegenden Auswirkungen auf das Schmerzsystem zu haben.

In einem milden bis moderaten Variationsbereich (der sich aus einer gemeinsamen Untersuchung gesunder Versuchspersonen und Personen mit chronischem Schmerz speisen kann) findet sich ebenfalls eine noch weitgehende Entkopplung von Schlaf und Schmerz. Bei Personen mit chronischen Schmerzen, bei denen eine moderate Pathologie in den Bereichen Schlaf und Schmerz vorliegt, finden sich erste Hinweise auf gemeinsam auftretende Veränderungen im Schlaf und auch im Schmerz (Studie 1). Eine Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz wird somit ab einem milden/moderaten Variationsbereich wahrscheinlicher.

In einem hohen Variationsbereich (induziert durch experimentelle Manipulationen des Schlafs, beispielsweise durch akuten Schlafentzug und nachfolgenden Erholungsschlaf) zeigt sich schließlich eine Kopplung zwischen Schlaf und der Schmerzsensitivität, da die Schmerzempfindlichkeit, die nach Schlafentzug erhöht ist, durch nachfolgenden Erholungsschlaf unmittelbar wieder re-normalisiert wird. Da diese Kopplung nach Erreichen einer kritischen Variabilitätsschwelle erreicht wurde, weisen die Befunde somit auf eine „*Threshold-Dependent Covariation*“ hin (Literaturreview und Studie 2). Die Schmerzsensitivität (gemessen anhand von Schmerzschwellen) könnte hierbei aufgrund der geringen

Spezifität gut in der Lage sein, auftretende Schmerzveränderungen aufgrund der Schlafmanipulationen abzubilden. Zukünftige Studien sollten sich weiterhin den Effekten von Erholungsschlaf auf die Schmerzsensitivität und auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation (TSP, CPM) widmen, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu replizieren und weitergehende Erkenntnisse zu den Effekten von Schlafentzug und Erholungsschlaf auf die temporale Schmerzsummation und die Conditioned Pain Modulation zu generieren. Die Wichtigkeit der Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation liegt hierbei darin begründet, dass diese ein Prädiktor für die Entwicklung von chronischen Schmerzen darstellt (Landau et al., 2010; Wilder-Smith, Schreyer, Scheffer, & Arendt-Nielsen, 2010; Yarnitsky et al., 2008), weshalb weitere Untersuchungen dahingehend, ob erholsamer Schlaf die endogene Schmerzmodulation stützen und so – übertragen in eine klinische Perspektive – der Entwicklung von chronischem Schmerz möglicherweise entgegenwirken bzw. vorbeugen kann, besonders wertvoll sind. Inwiefern sich erholsamer Schlaf auch auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation auswirkt, konnte im Rahmen der vorliegenden Dissertation in ersten Ansätzen beleuchtet werden und bleibt somit eine fruchtbare und bedeutsame Forschungsfrage für zukünftige Studien.

In einem sehr hohen Variationsbereich, welcher ebenfalls durch experimentelle Manipulationen des Schlafs induziert werden kann (beispielsweise durch länger andauernden Schlafentzug und nachfolgenden Erholungsschlaf), lässt sich anhand einer früheren Studie die Vermutung aufstellen, dass nun eine Kopplung zwischen Schlaf und der endogenen Schmerzmodulation (temporale Schmerzsummation, Conditioned Pain Modulation) auftreten könnte (Simpson et al., 2018). Unter diesem Gesichtspunkt kann es in zukünftigen Studien interessant sein, Parameter der endogenen Schmerzmodulation unter der Annahme einer eventuell zeitversetzt auftretenden Kopplung („*Time-Lag Covariation*“) näher zu betrachten. Hierbei böten sich vor allem längere Schlafdeprivationsdauern (beispielsweise mehrere konsekutive Nächte Schlafrestriktion) sowie längere und/oder wiederholte Erholungsschlafnächte an. Analog zu den von uns durchgeführten Studien können hierbei vor und nach jeder Nacht Schmerzparameter erfasst werden, was es nicht nur ermöglicht, unmittelbare Effekte von Schlafentzug (bzw. Schlafrestriktion) und Erholungsschlaf auf Schmerz zu erfassen, sondern auch, im Sinne einer „*Time-Lag Covariation*“ zu prüfen, ob sich Auswirkungen auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation erst mit einem zeitlichen Versatz finden. Gerade unter Anbetracht des Umstands, dass Erholungsschlaf eine im Optimalfall unbegrenzte Gesamtschlafzeit aufweisen sollte, damit ein „*Recovery*“ so vollständig wie möglich stattfinden kann (Lamond et al., 2007), kann es interessant sein, längere Erholungsschlafdauern sowie mehrere konsekutive Erholungsschlafnächte zu untersuchen.

5.2 Erkenntnisse zu den zugrundeliegenden Mechanismen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs

In der theoretischen Einführung der vorliegenden Arbeit wurde eine ausführliche Zusammenfassung zu verschiedenen Mechanismen, die dem Schlaf-Schmerz-Zusammenhang zugrunde liegen könnten, dargestellt. Interessant ist es nun, zu betrachten, inwiefern die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation neue Erkenntnisse zu diesen Mechanismen liefern können.

Bei der Betrachtung von Schlafcharakteristika als mögliche Verknüpfung zwischen Schlaf und Schmerz ist ein interessanter Befund der vorliegenden Arbeit, dass weder bei habituellem Nachtschlaf (Studie 1: milder bis moderater Variationsbereich) noch bei einer Nacht Erholungsschlaf (Studie 2: hoher Variationsbereich) über Nacht auftretende Veränderungen in der Schmerzsensitivität durch Schlafparameter vorhergesagt werden konnten, obgleich sich vor allem im hohen Variationsbereich ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Schlafmanipulationen und der Schmerzsensitivität zeigte. Ein charakteristisches Merkmal von Erholungsschlaf nach Schlafentzug ist ein Tiefschlafrebound, der sich auch während der Erholungsnacht in unserer Studie 2 fand. Während frühere Studien einen Zusammenhang zwischen Tiefschlaf und einem Anstieg mechanischer Schmerztoleranzschwellen (Onen et al., 2001) beziehungsweise einen Einfluss von Tiefschlafdeprivation auf das Auftreten von muskuloskelettalen Schmerzen (Moldofsky et al., 1975) fanden, zeigte sich in unseren Ergebnisse keine Vorhersage von über Nacht auftretenden Veränderungen in experimentellen Schmerzparametern – weder durch die Tiefschlafdauer noch durch andere Schlafparameter habituellen Schlafs sowie Erholungsschlafs. Es gilt zu beachten, dass auch Parameter des Schlafs, die in unseren Studien nicht erfasst wurden, eine Rolle spielen könnten. Hier sei vor allem die *Slow Wave Activity* (SWA) – ein sensibles Maß für die Schlafintensität (Vyazovskiy, 2015) – genannt, die ein womöglich besserer Indikator für die Erholungsfunktion des Schlafes sein könnte, da die SWA als Marker der homöostatischen Schlafregulation dient (Tononi & Cirelli, 2014). Der kompensatorische SWA-Anstieg nach Wachheit (in Abhängigkeit von der Dauer der Wachheit) und die Abnahme während des Schlafs werden als Korrelat des Erholungsprozesses während des Schlafs betrachtet (Vyazovskiy, 2015), weshalb sich die *Slow Wave Activity* für weiterführende Betrachtungen anbietet.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zu betonen, dass Schlaf ein komplexer, hierarchischer Prozess ist, der aus einer Vielzahl verschiedener Prozesse, involvierter Hirnstrukturen, biochemischer Veränderungen und vielen weiteren Prozessen/Veränderungen besteht, die miteinander interagieren und sich wechselseitig beeinflussen (Vyazovskiy, 2015). Es kann somit angenommen werden, dass Schlaf insgesamt vermutlich eher als ein *globales Phänomen* betrachtet werden sollte und dass die förderlichen Effekte von Schlaf – die im Sinne einer Erholungsfunktion angenommen werden –

wahrscheinlich eher auf einem „übergeordneten“ Level zu finden sind (Vyazovskiy, 2015), statt in spezifischen unabhängigen Variablen (wie beispielsweise in spezifischen Schlafstadien oder anderen singulären Schlafcharakteristika).

Nebst Schlafcharakteristika wird im Hinblick auf mögliche zugrundeliegende Mechanismen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs auch der Einfluss von Opioiden diskutiert. Betrachten wir absteigende opioiderge Schmerzmodulationssysteme beim Menschen, so zeigte sich in einer früheren Studie eine beeinträchtigte Schmerzinhibition nach experimenteller Schlafragmentierung (Smith et al., 2007), was einen Hinweis darauf lieferte, dass eine ungestörte Schlafkontinuität eine wesentliche Rolle für eine „normal“ funktionierende Opioid-Analgesie spielen könnte (Kundermann et al., 2004). Im Gegensatz dazu zeigte sich in unseren Ergebnissen keine beeinträchtigte Schmerzinhibition (Conditioned Pain Modulation) nach Gesamtschlafentzug (Studie 2), wodurch unsere Befunde nicht in Einklang mit vorangehender Forschung stehen. Wichtig zu beachten ist hierbei, dass bei der Studie von Smith et al. (2007) mehrere Nächte Schlafragmentierung implementiert wurden, während in unserer Studie 2 eine Nacht Gesamtschlafentzug durchgeführt wurde. Dies lässt vermuten, dass eine Dysregulation opioiderger Schmerzmodulationssysteme womöglich erst nach länger andauernder Schlafdeprivation (und weniger wahrscheinlich nach akuter Schlafdeprivation, wie in unserer Studie 2 implementiert) auftritt. Dies kann sich in Folge dessen in einer beeinträchtigten Schmerzinhibition nach Schlafentzug widerspiegeln, wobei eine Re-Normalisierung längere und/oder wiederholte Phasen des Erholungsschlafs benötigen könnte, um die hyperalgetischen Veränderungen wieder vollständig rückgängig zu machen. An dieser Stelle sei erneut auf die bereits thematisierte Studie von Simpson et al. (2018) hingewiesen, die in Übereinstimmung mit der eben aufgestellten Vermutung hyperalgetische Veränderungen in Parametern der endogenen Schmerzmodulation nach längeren, wiederholten Phasen der Schlafrestriktion sowie keine Re-Normalisierung nach Erholungsschlaf mit begrenzter Gesamtschlafzeit fand. Abschließend bleibt festzuhalten, dass – obgleich wir anhand unserer Studien keine expliziten Aussagen zu Opioiden als mögliches Verbindungsglied des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs treffen können – unsere Befunde diese Perspektive jedoch dahingehend bereichern, dass gewinnbringende Fragen für zukünftige Forschung sein können, wie sich akuter und chronischer Schlafentzug auf opioiderge Schmerzmodulationssysteme auswirken und inwiefern nachfolgender Erholungsschlaf in der Lage ist, eventuell auftretende Veränderungen wieder zurückzusetzen.

Weiterhin können wir anhand der von uns durchgeführten Studien auch Aussagen im Hinblick auf Cortisol als möglichen Moderator im Rahmen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs treffen. In den von uns durchgeführten Studien wurden in jeder Labortestung auch Speichelcortisolproben erhoben, wobei es uns Studie 2 erlaubt, die Effekte von Schlafentzug und Erholungsschlaf auf Cortisol-Level zu betrachten (nicht publizierte Daten). In vorangehender Forschung zeigt sich, dass die Effekte von

Schlafentzug und Erholungsschlaf auf Cortisol noch weitgehend unklar sind. Eine Vielzahl an Studien konnte keinen Einfluss von Schlafmanipulationen auf Cortisol-Level feststellen (Arnal et al., 2016; Brun et al., 1998; Faraut et al., 2011; Heiser et al., 2000; Honma et al., 2020; van Leeuwen et al., 2009). In unseren Daten (Studie 2) zeigte sich, dass die Cortisol-Level am Morgen nach Schlafentzug signifikant geringer waren als am Morgen nach einer Nacht habituellen Schlafs. Diese niedrigeren Cortisol-Level könnten durch eine Abschwächung der eigentlich ansteigenden Cortisol-Freisetzung in der zweiten Nachthälfte sowie dem Fehlen eines stimulierenden Effekts des Aufwachens zustande kommen (Balbo, Leproult, & van Cauter, 2010). Nach einer Nacht Erholungsschlaf stiegen die Cortisol-Level wieder signifikant an und erreichten die ursprünglichen Baseline-Level, was ein vollständiges Recovery widerspiegelt. Gehen wir von der Annahme aus, dass Cortisol eher als anti-nozizeptive Substanz fungiert, so könnten die niedrigeren Cortisol-Level nach Schlafentzug mit einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit einhergehen, während die höheren Cortisol-Level nach Erholungsschlaf mit einer Re-Normalisierung der Schmerzsensitivität verknüpft sein könnten. Eine frühere Studie weist zudem darauf hin, dass geringere tägliche Schwankungen im Cortisol-Level (also geringere intra-individuelle Variationen im Cortisol-Level über den Tag hinweg) mit einer höheren Schmerzempfindlichkeit assoziiert sind (Godfrey et al., 2014). Auch dieser Befund steht in Einklang mit unseren Ergebnissen und kann vermuten lassen, dass niedrigere Schwankungen im Cortisol-Level nach Schlafentzug mit hyperalgetischen Veränderungen einhergehen, die nach Erholungsschlaf (mit in Folge höheren Schwankungen im Cortisol-Level) wieder zurückgesetzt werden. Zusammenfassend liefern unsere Ergebnisse einen Hinweis darauf, dass Cortisol in der Tat ein möglicher Moderator im Rahmen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs sein kann, was in zukünftigen Studien näher untersucht werden sollte.

Zum Abschluss der nun dargestellten neuen Erkenntnisse zu möglichen zugrundeliegenden Mechanismen des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs sollen noch einige allgemeine Bemerkungen und Überlegungen den vorliegenden Abschnitt abrunden. Beschäftigen wir uns mit der Erholungsfunktion von Schlaf – nicht nur bezogen auf den Schmerz, sondern auch darüber hinaus – so sei angemerkt, dass diese in einer Art *Metaregulation* begründet sein kann. Das wesentliche Ziel einer solchen Metaregulation kann allgemein darin bestehen, eine physiologische Homöostase und eine „adaptive Wachheit“ aufrechtzuerhalten (Vyazovskiy, 2015). „Adaptive Wachheit“ wird als ein Zustand definiert, in dem ein Organismus effektiv mit der Umwelt interagieren kann und in der Lage ist, innerhalb strikter physiologischer Grenzen normale physiologische Wachheitsfunktionen aufrechtzuerhalten; dies erhöht aus phylogenetischer Perspektive die Chancen für Überleben und Fortpflanzung (Vyazovskiy, 2015). Diese Sichtweise beinhaltet, dass Schlaf nicht als eine „distinkte Entität“ angesehen wird, die unabhängig reguliert wird und eine spezifische Funktion hat, sondern, dass Schlaf vielmehr einen Prozess der Metaregulation darstellt, der eine Interaktion aus internalen und externalen Faktoren wie

auch homöostatischen Bedürfnissen widerspiegelt (Vyazovskiy, 2015). Es sei somit betont, dass eine weitergehende Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen der Schlaf-Schmerz-Kopplung ein sehr zentraler und wesentlicher Bestandteil zukünftiger Forschung sein sollte, um die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz besser verstehen zu können; dass aber auch der Komplexität der Schlafregulation Rechnung getragen und in Erwägung gezogen werden sollte, dass unter Umständen keine singulären Prädiktoren oder Mechanismen identifiziert werden können. Es scheint wahrscheinlich, dass sich der Schlaf-Schmerz-Zusammenhang aus komplexen Wechselwirkungen verschiedener Prozesse und Mechanismen speist, wobei der Schlaf vor allem hinsichtlich der Aufrechterhaltung einer „adaptiven Wachheit“ zum damit verknüpften Aufrechterhalten einer normalen Funktionsfähigkeit des (protektiven) Schmerzes beitragen könnte.

5.3 Ausblick und weitere Ansatzpunkte für zukünftige Forschung

Nachdem in den vorangehenden Abschnitten verschiedene Ansatzpunkte für zukünftige Forschung hinsichtlich der Schlaf-Schmerz-Kopplung und der zugrundeliegenden Mechanismen des Zusammenhangs dargestellt worden sind, ist es weiterhin interessant, einen Ausblick dahingehend zu geben, welche weiteren Einflussfaktoren sich auf den Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz ergeben können und wie sich die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit in einen klinischen Kontext (beispielsweise hinsichtlich einer therapeutischen Nutzbarmachung) übertragen lassen können.

Eine besonders fruchtbare Forschungsperspektive kann in einem klinischen Kontext sein, Stichproben zu untersuchen, die von psychischen oder körperlichen Erkrankungen betroffen sind und zu prüfen, inwiefern die Effekte von Erholungsschlaf auf Schmerz in diesen Stichproben gegebenenfalls verändert sind. Wie in vorangehenden Abschnitten bereits dargestellt können Schlafstörungen und Schmerz-erkrankungen beispielsweise per se die Schlaf-Schmerz-Kopplung beeinflussen. In der von uns durchgeführten Studie 1 wurden bereits Personen mit chronischem muskuloskelettalem Schmerz untersucht, wobei sich bei diesen Personen eine erhöhte Schmerzsensitivität sowie schlechtere allgemeine Schlafparameter (geringere Gesamtschlafzeit, geringere Schlafeffizienz) zeigten, als dies bei gesunden Personen der Fall war. Nicht untersucht wurden Personen mit Schlafstörungen (z.B. Insomnien), was gleichfalls ein Bestandteil zukünftiger Studien sein kann. Darüber hinaus ist auch die komplexe Wechselwirkung zwischen Schlaf und Schmerz bei Depressionsbetroffenen bekannt (Boakye et al., 2016), was die Bedeutsamkeit hervorhebt, auch bei depressiven Personen den Schlaf-Schmerz-Zusammenhang zu untersuchen und eventuell auftretende moderierende oder mediierende Effekte der Depression auf den Zusammenhang zu beleuchten. Zusätzlich unterliegen Schlaf und Schmerz auch altersabhängigen Veränderungen (Lautenbacher, Peters, Heesen, Scheel, & Kunz, 2017; Mander,

Winer, & Walker, 2017), was gleichfalls die Kopplung beider Variablen sowie Erholungsschlafeffekte auf Schmerz beeinflussen kann. Aus diesem Grund kann auch die Untersuchung altersbezogener Effekte auf den Schlaf-Schmerz-Zusammenhang wertvolle Erkenntnisse für die Kopplung beider Variablen in unterschiedlichen Altersgruppen geben.

Widmen wir uns weiter einer klinischen Perspektive, so kann zukünftige Forschung zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang auch – wie bereits angedeutet – Fragen der therapeutischen Nutzbar-machung der Kopplung Rechnung tragen. Hierzu sei an dieser Stelle das Konzept der Resilienz genannt. Der Begriff *Resilienz* beschreibt die gute Funktionsfähigkeit eines Individuums trotz des Vorliegens aversiver Umstände und/oder innerem Distress (Karoly & Ruehlman, 2006; Sturgeon & Zautra, 2010). Innerhalb der letzten Jahrzehnte ist – gerade mit der Entwicklung von Antonovskys Konzept der Salutogenese (Antonovsky, 1997) – das Interesse am Konzept der Resilienz- bzw. Schutzfaktoren in der Schmerzforschung stetig gewachsen, da es das Resilienzkonzept ermöglicht, Interventions- und Präventionsmaßnahmen vor allem auch in Hinblick auf chronischen Schmerz zu entwickeln (Goubert & Trompetter, 2017). Ein wesentliches Resilienz-Outcome ist das „*Recovery*“, was bedeutet, dass eine Abweichung von einer ursprünglichen Funktionsfähigkeit minimiert oder gänzlich aufgehoben wird; dieses Outcome ist somit besonders bei der Untersuchung der „Rückkehr zum Normalzustand“ bei Störungen der Homöostase von Bedeutung, die aus stressbedingten Umständen oder Reizen entstehen können (Sturgeon & Zautra, 2010). Da Schlaf eine zentrale Rolle bei der Wiederherstellung und Aufrechterhaltung einer Homöostase körperlicher, physiologischer und psychischer Funktionen spielt, deckt sich dies mit der Annahme, dass Schlaf im Sinne des „*Recovery*“-Outcomes dazu beiträgt, jene Störungen der Homöostase, die durch vorangehende Wachheit entstehen, wieder zu re-normalisieren bzw. zurückzusetzen. Dies reiht sich in unsere Überlegungen zum Einfluss von Schlaf auf Schmerz ein, da erholsamer Schlaf in der Lage scheint, (protektiven) Schmerz zu „schützen“ und zur Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung einer normalen Funktionsfähigkeit des Schmerzsystems beizutragen. Das „*Recovery*“ ist uns – im exakten Wortsinn – schon vom Erholungsschlaf, dem *Recovery Sleep*, geläufig. Wie die Daten unseres Literaturreviews und der von uns durchgeführten Studie 2 verdeutlichen, geht experimenteller Erholungsschlaf mit einer Re-Normalisierung der Schmerz-sensitivität (nach einer Hyperalgesie durch vorher erfolgten Schlafentzug) einher, was auf eine Wiederherstellung einer normalen Schmerzsensitivität hinweist und somit den Schlaf als „Hüter“ der Schmerzsensitivität bekräftigt. Bezogen auf das Konzept der Resilienz können wir somit festhalten, dass Schlaf als Resilienzfaktor im Hinblick auf das Schmerzsystem betrachtet werden kann.

Gehen wir nun einen Schritt weiter und übertragen diese Erkenntnis in einen klinischen Kontext, so stellt sich die Frage, von welchen Interventionen Schlafstörungen bzw. schlechter Schlaf und komorbid auftretende Schmerzbeschwerden profitieren können. Vorangehende Studien zeigen bereits, dass

kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie sekundär zu chronischem Schmerz (welche darauf ausgerichtet ist, den Schlaf zu verbessern) positive Effekte auf den Schlaf zeigte (Currie, Wilson, Pontefract, & deLaplante, 2000; Edinger, Wohlgemuth, Krystal, & Rice, 2005), was wiederum mit positiven Effekten auf den Schmerz (beispielsweise im Sinne reduzierter Schmerzbeschwerden) einhergehen kann. Bei Personen mit Osteoarthritis zeigte sich eine Verbesserung objektiver Schlafparameter, die eine Reduktion klinischen Schmerzes vorhersagen konnte (Smith et al., 2015) und auch bei Personen mit Fibromyalgie zeigten sich bei kognitiver Verhaltenstherapie (die sowohl auf Schlaf als auch auf Schmerz abzielte) Verbesserungen in subjektiven Schlafparametern und eine Verringerung der Schmerzstärke (Lami et al., 2018). Dies liefert erste Hinweise darauf, dass im Rahmen von Therapien (z.B. kognitiver Verhaltenstherapie) auf der Schlaf-Schmerz-Kopplung aufgebaut werden kann, was das Konzept des Schlafs als Schutzfaktor (Resilienzfaktor) für Schmerz weiter unterstreicht. Obgleich aufgrund der Daten der vorliegenden Dissertationsschrift Fragen im Hinblick auf die klinische Nutzbarmachung der Schlaf-Schmerz-Beziehung nicht beantwortet werden können, hebt sie diese als gewinnbringende zukünftige Forschung hervor.

An diese Perspektive schließen sich Gedanken zur Untersuchung des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs in einem pharmakologischen Kontext nahtlos an, wobei es auch hier interessant sein kann, zu untersuchen, wie eine eventuelle Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz durch die Gabe von Medikamenten beeinflusst und therapeutisch nutzbar gemacht werden kann. Beispielsweise zeigte sich bei Personen mit rheumatischer Arthritis, dass eine Behandlung mit Triazolam, einem Benzodiazepin, mit Verbesserungen im Hinblick auf Schlaf und auch Schmerz einherging (Walsh, Muehlbach, Lauter, Hilliker, & Schweitzer, 1996). Umgekehrt zeigte sich, dass Opiode, nichtsteroidale Antirheumatika und weitere Medikamente, die zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden, den Schlaf stören können (Dimsdale et al., 2007; Onen et al., 2005). Die Gabe von Opioiden kann zu einer deutlichen Reduktion von Tiefschlaf führen (Dimsdale et al., 2007); da angenommen wird, dass es vor allem der Tiefschlaf ist, dem eine wesentliche Rolle bei der Erholungsfunktion des Schlafs zukommt, sollte dieser Umstand bei einer Behandlung mit Opioiden dringend beachtet werden. Bei adjuvanter Analgesie (diese bezieht sich vor allem auf Antidepressiva und Antikonvulsiva) zeigte sich, dass Trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin) eine zumeist schlaffördernde Wirkung besitzen und sich sowohl auf Schlaf als auch auf Schmerz positiv auswirken können (Haack et al., 2020; Onen et al., 2005). Abschließend zeigen diese Befunde, dass eine Erweiterung der von uns durchgeführten Forschung zum Schlaf-Schmerz-Zusammenhang um einen pharmakologischen Kontext eine Vielzahl neuer und wertvoller Erkenntnisse mit sich bringen kann.

5.4 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschäftigte sich mit der Frage, ob Schlaf als „Hüter“ des protektiven Schmerzes betrachtet werden kann. Ein erstes Ziel war es hierbei, zu prüfen, ob Erholungsschlaf das Schmerzsystem (nach einer Hyperalgesie durch Schlafentzug) wieder auf einen Normalzustand zurücksetzen kann. Die Befunde eines systematischen Literaturreviews sowie der von uns durchgeführten Studie 2 konnten dies untermauern und wiesen auf eine unmittelbare Re-Normalisierung der Schmerzsensitivität nach Erholungsschlaf hin. Als zweites Ziel wurde – unter Nutzung der Erkenntnisse zu Erholungsschlafeffekten auf Schmerz – die Schlaf-Schmerz-Kopplung näher untersucht, vor allem im Hinblick darauf, ab welchem *Variabilitätsausmaß* und in welcher *Form* eine Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz auftritt. Es zeigten sich in einem milden/moderaten Variabilitätsbereich erste Zusammenhänge zwischen Schlaf und der Schmerzsensitivität (Studie 1) und in einem hohen Variabilitätsbereich schließlich eine Kopplung beider (Studie 2), was für eine schwellenabhängige Kopplung („*Threshold-Dependent Covariation*“) spricht. Entgegen unserer Erwartung zeigte sich keine Vorhersage von über Nacht auftretenden Schmerzveränderungen durch Schlafparameter habituellen Schlafs (Studie 1) und Erholungsschlafs (Studie 2). Es bleibt daher eine interessante Frage für zukünftige Studien, welche Mechanismen dem Schlaf-Schmerz-Zusammenhang zugrunde liegen und hierbei auch zu beachten, dass Schlaf vermutlich als ein komplexer Prozess der Metaregulation betrachtet werden kann, wobei Zusammenhänge zwischen Schlaf und Schmerz wahrscheinlich auf einer Vielzahl verschiedener Mechanismen anstelle einzelner, singulärer Prädiktoren basieren. Ein besseres Verständnis jener Mechanismen kann die Untersuchung der Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz wesentliche Schritte voranbringen und bleibt damit ein wesentliches Forschungsdesiderat.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit festgestellten Effekte erholsamen Schlafs im Sinne einer Re-Normalisierung der Schmerzsensitivität (nach einer Hyperalgesie durch Schlafmangel) verdeutlichen, dass Schlaf vor allem im Hinblick auf die Schmerzsensitivität eine normale Funktionsfähigkeit aufrechterhalten bzw. diese nach einer (akuten) Dysregulation unmittelbar wiederherstellen kann. Dieses Ergebnis eröffnet eine Vielzahl weiterer Forschungsperspektiven, die gewinnbringende neue Erkenntnisse zur Schlaf-Schmerz-Kopplung beitragen können. Beispielsweise kann in zukünftigen Studien geprüft werden, welche Effekte sich in einem hohen bis sehr hohen Variationsbereich auf die Schmerzsensitivität und auch auf Parameter der endogenen Schmerzmodulation ergeben, wobei ebenfalls geprüft werden kann, ob sich Hinweise auf weitere Formen der Kopplung, beispielsweise im Sinne einer „*Time-Lag Covariation*“, finden. Zusätzlich kann eine Einbettung des Schlaf-Schmerz-Zusammenhangs in psychologische, klinische oder auch pharmakologische Kontexte Fragen nach einer möglichen therapeutischen Nutzbarmachung des Zusammenhangs Rechnung tragen und darüber

hinaus beleuchten, welche zusätzlichen Einflussfaktoren sich hinsichtlich der Kopplung zwischen Schlaf und Schmerz finden.

Schlussendlich lässt sich festhalten, dass die vorliegende Dissertation Hinweise darauf liefert, dass Schlaf als „Hüter“ der Schmerzsensitivität betrachtet werden kann und dass Schlaf – im Sinne einer Resilienz-Perspektive – einen wesentlichen Beitrag zur Aufrechterhaltung und Wiederherstellung einer normalen Funktionsfähigkeit des protektiven Schmerzes leistet.

6 Literaturverzeichnis

- Aboodarda, S. J., Spence, A. J., & Button, D. C. (2015). Pain pressure threshold of a muscle tender spot increases following local and non-local rolling massage. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *16*, 265.
- Achermann, P., Finelli, L. A., & Borbély, A. A. (2001). Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Research*, *913*(2), 220–223.
- Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *83*, 25–41.
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., & Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, *68*(2), 363–368.
- Afolalu, E. F., Ramlee, F., & Tang, N. K. Y. (2018). Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: A systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *39*, 82–97.
- Albani, C., Blaser, G., Geyer, M., Schmutzer, G., Brähler, E., Bailer, H., & Grulke, N. (2005). Überprüfung der Gütekriterien der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States“ (POMS) in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe [The German short version of „Profile of Mood States“ (POMS): psychometric evaluation in a representative sample]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, *55*(7), 324–330.
- Amiri, M., Alavinia, M., Singh, M., & Kumbhare, D. (2021). Pressure Pain Threshold in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *100*(7), 656–674.
- Andersen, M. L., Araujo, P., Frange, C., & Tufik, S. (2018). Sleep Disturbance and Pain: A Tale of Two Common Problems. *Chest*, *154*(5), 1249–1259.
- Antonovsky, A. (1997). *Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit*. (Forum für Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis, Band 36). Tübingen: dgvt Verlag.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, *9*(4), 463–484.
- Arendt-Nielsen, L., Fernández-de-Las-Peñas, C., & Graven-Nielsen, T. (2011). Basic aspects of musculoskeletal pain: From acute to chronic pain. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, *19*(4), 186–193.

- Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2003). Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Current Pain and Headache Reports*, 7(5), 355–361.
- Arnal, P. J., Drogou, C., Sauvet, F., Regnauld, J., Dispersyn, G., Faraut, B., Millet, G. Y., Leger, D., Gomez-Merino, D., & Chennaoui, M. (2016). Effect of Sleep Extension on the Subsequent Testosterone, Cortisol and Prolactin Responses to Total Sleep Deprivation and Recovery. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(2).
- Arnal, P. J., Sauvet, F., Leger, D., van Beers, P., Bayon, V., Bougard, C., Rabat, A., Millet, G. Y., & Chennaoui, M. (2015). Benefits of Sleep Extension on Sustained Attention and Sleep Pressure Before and During Total Sleep Deprivation and Recovery. *Sleep*, 38(12), 1935–1943.
- Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Bolger, N., & Wager, T. D. (2014). Brain mediators of the effects of noxious heat on pain. *Pain*, 155(8), 1632–1648.
- Aviram, J., Shochat, T., & Pud, D. (2015). Pain perception in healthy young men is modified by time-of-day and is modality dependent. *Pain Medicine*, 16(6), 1137–1144.
- Balbo, M., Leproult, R., & van Cauter, E. (2010). Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *International Journal of Endocrinology*, 2010.
- Banks, S., van Dongen, H. P. A., Maislin, G., & Dinges, D. F. (2010). Neurobehavioral Dynamics Following Chronic Sleep Restriction: Dose-Response Effects of One Night for Recovery. *Sleep*, 33(8), 1013–1026.
- Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ericson, C., & Spencer, R. M. C. (2012). Processing of emotional reactivity and emotional memory over sleep. *The Journal of Neuroscience*, 32(3), 1035–1042.
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 309–338.
- Basten-Günther, J., Peters, M., & Lautenbacher, S. (2019). Optimism and the Experience of Pain: A Systematic Review. *Behavioral Medicine*, 45(4), 323–339.
- Belenky, G., Wesensten, N. J., Thorne, D. R., Thomas, M. L., Sing, H. C., Redmond, D. P., Russo, M. B., & Balkin, T. J. (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *Journal of Sleep Research*, 12(1), 1–12.
- Benington, J. H., & Heller, H. C. (1995). Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progress in Neurobiology*, 45(4), 347–360.
- Berger, R. J., & Phillips, N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 65–73.

- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 463(1), 121–137.
- Bjurstrom, M. F., & Irwin, M. R. (2016). Polysomnographic characteristics in nonmalignant chronic pain populations: A review of controlled studies. *Sleep Medicine Reviews*, 26, 74–86.
- Blågestad, T., Pallesen, S., Lunde, L.-H., Sivertsen, B., Nordhus, I.-H., & Grønli, J. (2012). Sleep in Older Chronic Pain Patients: A Comparative Polysomnographic Study. *The Clinical Journal of Pain*, 28(4), 277–283.
- Blanco-Centurion, C. A., & Salin-Pascual, R. J. (2001). Extracellular serotonin levels in the medullary reticular formation during normal sleep and after REM sleep deprivation. *Brain Research*, 923(1–2), 128–136.
- Boakye, P. A., Olechowski, C., Rashid, S., Verrier, M. J., Kerr, B., Witmans, M., Baker, G., Joyce, A., & Dick, B. D. (2016). A Critical Review of Neurobiological Factors Involved in the Interactions Between Chronic Pain, Depression, and Sleep Disruption. *The Clinical Journal of Pain*, 32(4), 327–336.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195–204.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G., & Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain*, 120(7), 1173–1197.
- Brown, I. D. (1994). Driver fatigue. *Human Factors*, 36(2).
- Brun, J., Chamba, G., Khalfallah, Y., Girard, P., Boissy, I., Bastuji, H., Sassolas, G., & Claustrat, B. (1998). Effect of modafinil on plasma melatonin, cortisol and growth hormone rhythms, rectal temperature and performance in healthy subjects during a 36 h sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, 7(2), 105–114.
- Burnet, P., Eastwood, S. L., Lacey, K., & Harrison, P. J. (1995). The distribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNA in human brain. *Brain Research*, 676(1), 157–168.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1988). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research*, 28, 193–213.
- Cajochen, C. (2009). Sleep regulation. *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin*, 13, 64–71.
- Campbell, C. M., Kronfli, T., Buenaver, L. F., Smith, M. T., Berna, C., Haythornthwaite, J. A., & Edwards, R. R. (2010). Situational versus dispositional measurement of catastrophizing: Associations with pain responses in multiple samples. *The Journal of Pain*, 11(5), 443–453.

- Choy, E. H. S. (2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(9), 513–520.
- Crönlein, T., Langguth, B., Popp, R., Lukesch, H., Pieh, C., Hajak, G., & Geisler, P. (2013). Regensburg Insomnia Scale (RIS): A new short rating scale for the assessment of psychological symptoms and sleep in insomnia; study design: Development and validation of a new short self-rating scale in a sample of 218 patients suffering from insomnia and 94 healthy controls. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 1-8.
- Curcio, G., Ferrara, M., Pellicciari, M. C., Cristiani, R., & De Gennaro, L. (2003). Effect of total sleep deprivation on the landmarks of stage 2 sleep. *Clinical Neurophysiology*, 114(12), 2279–2285.
- Currie, S. R., Wilson, K. G., Pontefract, A. J., & deLaplante, L. (2000). Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(3), 407–416.
- Daan, S., Beersma, D. G., & Borbély, A. A. (1984). Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *The American Journal of Physiology*, 246(2), R161-R183.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2000). Sleep Deprivation and Phasic Activity of REM Sleep: Independence of Middle-Ear Muscle Activity From Rapid Eye Movements. *Sleep*, 23(1), 1–5.
- Desjardins, G. C., Brawer, J. R., & Beaudet, A. (1990). Distribution of mu, delta, and kappa opioid receptors in the hypothalamus of the rat. *Brain Research*, 536(1-2), 114–123.
- Diaz-Piedra, C., Catena, A., Sánchez, A. I., Miró, E., Martínez, M. P., & Buela-Casal, G. (2015). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: The role of clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients. *Sleep Medicine*, 16(8), 917–925.
- Dimsdale, J. E., Norman, D., DeJardin, D., & Wallace, M. S. (2007). The effect of opioids on sleep architecture. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(1), 33–36.
- Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K. A., Powell, J. W., Ott, G. E., Aptowicz, C., & Pack, A. I. (1997). Cumulative Sleepiness, Mood Disturbance, and Psychomotor Vigilance Performance Decrements During a Week of Sleep Restricted to 4–5 Hours per Night. *Sleep*, 20(4), 267–277.
- Duffy, J. F., Willson, H. J., Wang, W., & Czeisler, C. A. (2009). Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(7), 1245–1251.
- Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., Krystal, A. D., & Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, 165(21), 2527–2535.
- Edwards, R. R., Almeida, D. M., Klick, B., Haythornthwaite, J. A., & Smith, M. T. (2008). Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain*, 137(1), 202–207.

- Edwards, R. R., Smith, M. T., Stonerock, G., & Haythornthwaite, J. A. (2006). Pain-related Catastrophizing in Healthy Women Is Associated With Greater Temporal Summation of and Reduced Habituation to Thermal Pain. *Clinical Journal of Pain*, 22(8), 730–737.
- Eichhorn, N., Treede, R.-D., & Schuh-Hofer, S. (2018). The Role of Sex in Sleep Deprivation Related Changes of Nociception and Conditioned Pain Modulation. *Neuroscience*, 387, 191–200.
- Ellis, B. W., & Dudley, H. (1976). Some aspects of sleep research in surgical stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 20(4), 303–308.
- Fadda, P., Tortorella, A., & Fratta, W. (1991). Sleep deprivation decreases μ and δ opioid receptor binding in the rat limbic system. *Neuroscience Letters*, 129(2), 315–317.
- Faraut, B., Boudjeltia, K. Z., Dyzma, M., Rousseau, A., David, E., Stenuit, P., Franck, T., Van Antwerpen, P., Vanhaeverbeek, M., & Kerkhofs, M. (2011). Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(1), 16–24.
- Faraut, B., Léger, D., Medkour, T., Dubois, A., Bayon, V., Chennaoui, M., & Perrot, S. (2015). Napping reverses increased pain sensitivity due to sleep restriction. *PloS One*, 10(2), e0117425.
- Farooqui, S. M., Brock, J. W., & Zhou, J. (1996). Changes in monoamines and their metabolite concentrations in REM sleep-deprived rat forebrain nuclei. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(2), 385–391.
- Fernández, A., Saameño, J. A. B., Pinto-Meza, A., Luciano, J. V., Autonell, J., Palao, D., Salvador-Carulla, L., Campayo, J. G., Haro, J. M., & Serrano, A. (2010). Burden of chronic physical conditions and mental disorders in primary care. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(4), 302–309.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., & Bertini, M. (1999). Selective slow-wave sleep (SWS) deprivation and SWS rebound: Do we need a fixed SWS amount per night? *Sleep Research Online: SRO*, 2(1), 15–19.
- Finan, P. H., & Garland, E. L. (2015). The role of positive affect in pain and its treatment. *The Clinical Journal of Pain*, 31(2), 177–187.
- Finan, P. H., Goodin, B. R., & Smith, M. T. (2013). The association of sleep and pain: An update and a path forward. *The Journal of Pain*, 14(12), 1539–1552.
- Finsterer, J., & Mahjoub, S. Z. (2014). Fatigue in healthy and diseased individuals. *The American Journal of Hospice & Palliative Care*, 31(5), 562–575.
- Foo, H., & Mason, P. (2003). Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Medicine Reviews*, 7(2), 145–154.

- Gangwisch, J. E., Heymsfield, S. B., Boden-Albala, B., Buijs, R. M., Kreier, F., Pickering, T. G., Rundle, A. G., Zammit, G. K., & Malaspina, D. (2007). Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. Sample. *Sleep*, 30(12), 1667–1673.
- Ge, H.-Y., Vangsgaard, S., Omland, Ø., Madeleine, P., & Arendt-Nielsen, L. (2014). Mechanistic experimental pain assessment in computer users with and without chronic musculoskeletal pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15(1), 1–10.
- Göder, R., Fritzer, G., Kapsokalyvas, A., Kropp, P., Niederberger, U., Streng, H., Gerber, W. D., & Aldenhoff, J. B. (2001). Polysomnographic findings in nights preceding a migraine attack. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 21(1), 31–37.
- Godfrey, K. M., Strachan, E., Dansie, E., Crofford, L. J., Buchwald, D., Goldberg, J., Poeschla, B., Succop, A., Noonan, C., & Afari, N. (2014). Salivary cortisol and cold pain sensitivity in female twins. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, 47(2), 180–188.
- Goel, N., Abe, T., Braun, M. E., & Dinges, D. F. (2014). Cognitive workload and sleep restriction interact to influence sleep homeostatic responses. *Sleep*, 37(11), 1745–1756.
- Goubert, D., Danneels, L., Graven-Nielsen, T., Descheemaeker, F., Coppieters, I., & Meeus, M. (2017). Differences in pain processing between patients with chronic low back pain, recurrent low back pain and fibromyalgia. *Pain Physician*, 20(4), 307–318.
- Goubert, L., & Trompetter, H. (2017). Towards a science and practice of resilience in the face of pain. *European Journal of Pain*, 21(8), 1301–1315.
- Granovsky, Y., Miller-Barmak, A., Goldstein, O., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2016). Cpm Test-Retest Reliability: “Standard” vs “Single Test-Stimulus” Protocols. *Pain Medicine*, 17(3), 521–529.
- Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2002). Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: An experimental approach. *Current Rheumatology Reports*, 4(4), 313–321.
- Graven-Nielsen, T., Kendall, S. A., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A., Gerdle, B., & Arendt-Nielsen, L. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, 85(3), 483–491.
- Grouper, H., Eisenberg, E., & Pud, D. (2019). The relationship between sensitivity to pain and conditioned pain modulation in healthy people. *Neuroscience Letters*, 708, 134333.

- Grulke, N., Bailer, H., Schmutzer, G., Brähler, E., Blaser, G., Geyer, M., & Albani, C. (2006). Normierung der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States“ (POMS) anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe—Kurzbericht [Standardization of the German short version of „profile of mood states“ (POMS) in a representative sample—short communication]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 56(9-10), 403–405.
- Gujar, N., McDonald, S. A., Nishida, M., & Walker, M. P. (2011). A role for REM sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions. *Cerebral Cortex*, 21(1), 115–123.
- Gupta, A., Silman, A. J., Ray, D., Morriss, R., Dickens, C., MacFarlane, G. J., Chiu, Y. H., Nicholl, B., & McBeth, J. (2007). The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: Results from a prospective population-based study. *Rheumatology*, 46(4), 666–671.
- Haack, M., Scott-Sutherland, J., Santangelo, G., Simpson, N. S., Sethna, N., & Mullington, J. M. (2012). Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *European Journal of Pain*, 16(4), 522–533.
- Haack, M., Simpson, N., Sethna, N., Kaur, S., & Mullington, J. (2020). Sleep deficiency and chronic pain: Potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 205–216.
- Hagenauer, M. H., Crodelle, J. A., Piltz, S. H., Toporikova, N., Ferguson, P., & Booth, V. (2017). The Modulation of Pain by Circadian and Sleep-Dependent Processes: A Review of the Experimental Evidence. In A. T. Layton & L. A. Miller (Eds.), *Association for Women in Mathematics Series: Vol. 8, Women in Mathematical Biology: Research Collaboration Workshop, NIMBioS, Knoxville, June 2015* (pp. 1–21). Cham: Springer International Publishing; Imprint; Springer.
- Häuser, W., Schmutzer, G., Hinz, A., Hilbert, A., & Brähler, E. (2013). Prävalenz chronischer Schmerzen in Deutschland. Befragung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe [Prevalence of chronic pain in Germany. A representative survey of the general population]. *Schmerz*, 27(1), 46–55.
- Heiser, P., Dickhaus, B., Schreiber, W., Clement, H. W., Hasse, C., Hennig, J., Remschmidt, H., Krieg, J. C., Wesemann, W., & Opper, C. (2000). White blood cells and cortisol after sleep deprivation and recovery sleep in humans. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(1), 16–23.
- Hessler, E. E., Finan, P. H., & Amazeen, P. G. (2013). Psychological Rhythmicities. In J. P. Sturmborg & C. M. Martin (Eds.), *Handbook of Systems and Complexity in Health* (pp. 127–146). New York, NY: Springer.
- Hoffmann, R. M., Müller, T., Hajak, G., & Cassel, W. (1997). Abend-Morgenprotokolle in Schlafforschung und Schlafmedizin—Ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. *Somnologie - Schlafforschung Und Schlafmedizin*, 1(3), 103–109.

- Hofle, N., Paus, T., Reutens, D., Fiset, P., Gotman, J., Evans, A. C., & Jones, B. E. (1997). Regional Cerebral Blood Flow Changes as a Function of Delta and Spindle Activity during Slow Wave Sleep in Humans. *Journal of Neuroscience*, 17(12), 4800–4808.
- Honma, A., Revell, V. L., Gunn, P. J., Davies, S. K., Middleton, B., Raynaud, F. I., & Skene, D. J. (2020). Effect of acute total sleep deprivation on plasma melatonin, cortisol and metabolite rhythms in females. *The European Journal of Neuroscience*, 51(1), 366–378.
- Horne, J. (1992). Human slow wave sleep: A review and appraisal of recent findings, with implications for sleep functions, and psychiatric illness. *Experientia*, 48(10), 941–954.
- Horn-Hofmann, C., Kunz, M., Madden, M., Schnabel, E. L., & Lautenbacher, S. (2018). Interactive effects of conditioned pain modulation and temporal summation of pain-the role of stimulus modality. *Pain*, 159(12).
- Hossain, J. L., Ahmad, P., Reinish, L. W., Kayumov, L., Hossain, N. K., & Shapiro, C. M. (2005). Subjective fatigue and subjective sleepiness: two independent consequences of sleep disorders? *Journal of Sleep Research*, 14(3).
- Ikegami, K., Ogyu, S., Arakomo, Y., Suzuki, K., Mafune, K., Hiro, H., & Nagata, S. (2009). Recovery of cognitive performance and fatigue after one night of sleep deprivation. *Journal of Occupational Health*, 51(5), 412–422.
- Janssen, S. A. (2002). Negative affect and sensitization to pain. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(2), 131–137.
- Jay, S. M., Lamond, N., Ferguson, S. A., Dorrian, J., Jones, C. B., & Dawson, D. (2007). The Characteristics Of Recovery Sleep When Recovery Opportunity Is Restricted. *Sleep*, 30(3), 353–360.
- Jennum, P., & Jensen, R. (2002). Sleep and headache. *Sleep Medicine Reviews*, 6(6), 471–479.
- Julien, N., & Marchand, S. (2006). Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neuroscience Letters*, 401(3), 256–260.
- Jurth, C., Rehberg, B., & von Dincklage, F. (2014). Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Research & Management*, 19(2), 93–96.
- Kamiyama, H., Iida, T., Nishimori, H., Kubo, H., Uchiyama, M., de Laat, A., Lavigne, G., & Komiyama, O. (2019). Effect of sleep restriction on somatosensory sensitivity in the oro-facial area: An experimental controlled study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 46(4), 303–309.

- Karmann, A. J., Kundermann, B., & Lautenbacher, S. (2014). Schlafentzug und Schmerz: Ein Review der neuesten Literatur [Sleep deprivation and pain: a review of the newest literature]. *Schmerz*, 28(2), 141–146.
- Karmann, A. J., Lauer, C., Ziegler, E., Killian, L., Horn-Hofmann, C., & Lautenbacher, S. (2018). Associations of nocturnal sleep with experimental pain and pain catastrophizing in healthy volunteers. *Biological Psychology*, 135, 1–7.
- Karmann, A. J., Maihöfner, C., Lautenbacher, S., Sperling, W., Kornhuber, J., & Kunz, M. (2016). The Role of Prefrontal Inhibition in Regulating Facial Expressions of Pain: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. *The Journal of Pain*, 17(3), 383–391.
- Karoly, P., & Ruehlman, L. S. (2006). Psychological “resilience” and its correlates in chronic pain: Findings from a national community sample. *Pain*, 123(1), 90–97.
- Kelly, G. A., Blake, C., Power, C. K., O’Keeffe, D., & Fullen, B. M. (2011). The association between chronic low back pain and sleep: A systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, 27(2), 169–181.
- Kennedy, D. L., Kemp, H. I., Ridout, D., Yarnitsky, D., & Rice, A. S. C. (2016). Reliability of conditioned pain modulation: A systematic review. *Pain*, 157(11), 2410–2419.
- Konjarski, M., Murray, G., Lee, V. V., & Jackson, M. L. (2018). Reciprocal relationships between daily sleep and mood: A systematic review of naturalistic prospective studies. *Sleep Medicine Reviews*, 42, 47–58.
- Krause, A. J., Prather, A. A., Wager, T. D., Lindquist, M. A., & Walker, M. P. (2019). The Pain of Sleep Loss: A Brain Characterization in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 39(12), 2291–2300.
- Kristiansen, E. S., Nielsen, L. S., Christensen, S. S., Botvid, S. H. C., Nørgaard Poulsen, J., & Gazerani, P. (2017). Sleep deprivation sensitizes human craniofacial muscles. *Somatosensory & Motor Research*, 34(2), 116–122.
- Kundermann, B., Krieg, J.-C., Schreiber, W., & Lautenbacher, S. (2004). The Effects of Sleep Deprivation on Pain. *Pain Research and Management*, 9(1), 25–32.
- Kundermann, B., Sernal, J., Huber, M. T., Krieg, J. C., & Lautenbacher, S. (2004). Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 932–937.
- Lami, M. J., Martínez, M. P., Miró, E., Sánchez, A. I., Prados, G., Cáliz, R., & Vlaeyen, J. W. S. (2018). Efficacy of Combined Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia and Pain in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Cognitive Therapy and Research*, 42(1), 63–79.
- Lamond, N., Jay, S. M., Dorrian, J., Ferguson, S. A., Jones, C., & Dawson, D. (2007). The dynamics of neurobehavioural recovery following sleep loss. *Journal of Sleep Research*, 16(1), 33–41.

- Landau, R., Kraft, J. C., Flint, L. Y., Carvalho, B., Richebé, P., Cardoso, M., Lavand'homme, P., Granot, M., Yarnitsky, D., & Cahana, A. (2010). An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (35), e1671.
- Lautenbacher, S. (2012). Pain, sleeping problems and their many relatives. *Pain*, 153(6), 1138.
- Lautenbacher, S. (2018). Sleep and pain are definitely coupled-but how tight is this coupling? *Pain*, 159(1), 3–4.
- Lautenbacher, S., Kundermann, B., & Krieg, J.-C. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Reviews*, 10(5), 357–369.
- Lautenbacher, S., Peters, J. H., Heesen, M., Scheel, J., & Kunz, M. (2017). Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 104–113.
- Lavigne, G. J., & Sessle, B. J. (2016). The Neurobiology of Orofacial Pain and Sleep and Their Interactions. *Journal of Dental Research*, 95(10), 1109–1116.
- Lewandowski, A. S., Palermo, T. M., de La Motte, S., & Fu, R. (2010). Temporal daily associations between pain and sleep in adolescents with chronic pain versus healthy adolescents. *Pain*, 151(1), 220–225.
- Lydic, R., & Baghdoyan, H. A. (2005). Sleep, anesthesiology, and the neurobiology of arousal state control. *Anesthesiology*, 103(6), 1268–1295.
- Mancini, F., Bauleo, A., Cole, J., Lui, F., Porro, C. A., Haggard, P., & Iannetti, G. D. (2014). Whole-body mapping of spatial acuity for pain and touch. *Annals of Neurology*, 75(6), 917–924.
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94(1), 19–36.
- Maquet, P. (1995). Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 75–83.
- Maquet, P. (1997). Positron emission tomography studies of sleep and sleep disorders. *Journal of Neurology*, 244(1), S23-S28.
- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Péters, J.-M., Luxen, A., & Franck, G. (1997). Functional Neuroanatomy of Human Slow Wave Sleep. *Journal of Neuroscience*, 17(8), 2807–2812.
- Martin, S. L., Power, A., Boyle, Y., Anderson, I. M., Silverdale, M. A., & Jones, A. K. P. (2017). 5-HT modulation of pain perception in humans. *Psychopharmacology*, 234(19), 2929–2939.
- Mathias, J. L., Cant, M. L., & Burke, A. L. J. (2018). Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: A meta-analysis. *Sleep Medicine*, 52, 198–210.

- Matre, D., Andersen, M. R., Knardahl, S., & Nilsen, K. B. (2016). Conditioned pain modulation is not decreased after partial sleep restriction. *European Journal of Pain*, 20(3), 408–416.
- McBeth, J., Wilkie, R., Bedson, J., Chew-Graham, C., & Lacey, R. J. (2015). Sleep disturbance and chronic widespread pain. *Current Rheumatology Reports*, 17(1), 469.
- McCracken, L. M., & Iverson, G. L. (2002). Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain. *Pain Research and Management*, 7(2), 75–79.
- McHill, A. W., Smith, B. J., & Wright, K. P. (2014). Effects of caffeine on skin and core temperatures, alertness, and recovery sleep during circadian misalignment. *Journal of Biological Rhythms*, 29(2), 131–143.
- McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1992). Profile of mood states: manual. *EdITS*.
- Melzack, R. (2001). Pain and the Neuromatrix in the Brain. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1378–1382.
- Mense, S. (2000). Neurobiological concepts of fibromyalgia—the possible role of descending spinal tracts. *Scandinavian Journal of Rheumatology. Supplement*, 113, 24–29.
- Mense, S. (2003). Was ist das Besondere am Muskelschmerz? [What is different about muscle pain?]. *Schmerz*, 17(6), 459–463.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4, 1.
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., & Smythe, H. (1975). Musculoskeletal Symptoms and Non-REM Sleep Disturbance in Patients with “Fibrositis Syndrome” and Healthy Subjects. *Psychosomatic Medicine*, 37(4), 341–351.
- Mongrain, V., & Dumont, M. (2007). Increased homeostatic response to behavioral sleep fragmentation in morning types compared to evening types. *Sleep*, 30(6), 773–780.
- Morin, C. M., Gibson, D., & Wade, J. (1998). Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *The Clinical Journal of Pain*, 14(4), 311–314.
- Mork, P. J., & Nilsen, T. I. L. (2012). Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis and Rheumatism*, 64(1), 281–284.
- Moseley, G. (2003). A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Manual Therapy*, 8(3), 130–140.

- Nagel, B., Gerbershagen, H. U., Lindena, G., & Pfingsten, M. (2002). Entwicklung und empirische Überprüfung des Deutschen Schmerzfragebogens der DGSS [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz*, 16(4), 263–270.
- Nascimento, D. C., Andersen, M. L., Hipólido, D. C., Nobrega, J. N., & Tufik, S. (2007). Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behavioural Brain Research*, 178(2), 216–220.
- Nofzinger, E. A., Buysse, D. J., Germain, A., Price, J. C., Meltzer, C. C., Miewald, J. M., & Kupfer, D. J. (2005). Alterations in Regional Cerebral Glucose Metabolism Across Waking and Non–Rapid Eye Movement Sleep in Depression. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 387–396.
- Nofzinger, E. A., Buysse, D. J., Germain, A., Price, J. C., Miewald, J. M., & Kupfer, D. J. (2004). Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), 2126–2128.
- O’Brien, E. M., Waxenberg, L. B., Atchison, J. W., Gremillion, H. A., Staud, R. M., McCrae, C. S., & Robinson, M. E. (2010). Negative Mood Mediates the Effect of Poor Sleep on Pain Among Chronic Pain Patients. *The Clinical Journal of Pain*, 26(4), 310–319.
- O’Donoghue, G. M., Fox, N., Heneghan, C., & Hurley, D. A. (2009). Objective and subjective assessment of sleep in chronic low back pain patients compared with healthy age and gender matched controls: A pilot study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10(1), 1–9.
- Okura, K., Lavigne, G. J., Huynh, N., Manzini, C., Fillipini, D., & Montplaisir, J. Y. (2008). Comparison of sleep variables between chronic widespread musculoskeletal pain, insomnia, periodic leg movements syndrome and control subjects in a clinical sleep medicine practice. *Sleep Medicine*, 9(4), 352–361.
- Older, S. A., Battafarano, D. F., Danning, C. L., Ward, J. A., Grady, E. P., Derman, S., & Russell, I. J. (1998). The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *The Journal of Rheumatology*, 25(6), 1180–1186.
- Onen, S. H., Alloui, A., Eschallier, A., & Dubray, C. (2000). Vocalization thresholds related to noxious paw pressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat. *Neuroscience Letters*, 291(1), 25–28.
- Onen, S. H., Alloui, A., Gross, A., Eschallier, A., & Dubray, C. (2001). The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *Journal of Sleep Research*, 10(1), 35–42.
- Onen, S. H., Onen, F., Courpron, P., & Dubray, C. (2005). How pain and analgesics disturb sleep. *The Clinical Journal of Pain*, 21(5), 422–431.

- Ong, J. L., Lo, J. C., Gooley, J. J., & Chee, M. W. L. (2016). Eeg Changes across Multiple Nights of Sleep Restriction and Recovery in Adolescents: The Need for Sleep Study. *Sleep*, 39(6), 1233–1240.
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779–3787.
- Owens, M. A., Bulls, H. W., Trost, Z., Terry, S. C., Gossett, E. W., Wesson-Sides, K. M., & Goodin, B. R. (2016). An Examination of Pain Catastrophizing and Endogenous Pain Modulatory Processes in Adults with Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*, 17(8), 1452–1464.
- Pavlova, M., Ference, J., Hancock, M., & Noel, M. (2017). Disentangling the Sleep-Pain Relationship in Pediatric Chronic Pain: The Mediating Role of Internalizing Mental Health Symptoms. *Pain Research and Management*, 2017, 1–9.
- Potvin, S., & Marchand, S. (2016). Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain*, 157(8), 1704–1710.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288(5472), 1769–1772.
- Price, D. D., Staud, R., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., Cannon, R., & Vierck, C. J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, 99(1), 49–59.
- Quartana, P. J., Wickwire, E. M., Klick, B., Grace, E., & Smith, M. T. (2010). Naturalistic changes in insomnia symptoms and pain in temporomandibular joint disorder: A cross-lagged panel analysis. *Pain*, 149(2), 325–331.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681–766.
- Ravyts, S. G., Dzierzewski, J. M., Raldiris, T., & Perez, E. (2019). Sleep and pain interference in individuals with chronic pain in mid- to late-life: The influence of negative and positive affect. *Journal of Sleep Research*, 28(4), e12807.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, MD: US Dept of Health, Education and Welfare. *Public Health Service*.

- Roca, J., Fuentes, L. J., Marotta, A., López-Ramón, M.-F., Castro, C., Lupiáñez, J., & Martella, D. (2012). The effects of sleep deprivation on the attentional functions and vigilance. *Acta Psychologica*, 140(2), 164–176.
- Roehrs, T. A., Harris, E., Randall, S., & Roth, T. (2012). Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *Sleep*, 35(12), 1667–1672.
- Roehrs, T. A., & Roth, T. (2005). Sleep and pain: Interaction of two vital functions. *Seminars in Neurology*, 25(1), 106–116.
- Sastre, J., Buda, C., Kitahama, K., & Jouvet, M. (1996). Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by muscimol microinjections in the cat. *Neuroscience*, 74(2), 415–426.
- Schaible, H.-G. (2007). Pathophysiologie des Schmerzes [Pathophysiology of pain]. *Der Orthopäde*, 36(1), 8, 10-2, 14-6.
- Scharf, M. T., Naidoo, N., Zimmerman, J. E., & Pack, A. I. (2008). The energy hypothesis of sleep revisited. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 264–280.
- Schlack, R., Hapke, U., Maske, U., Busch, M., & Cohrs, S. (2013). Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 740–748.
- Schmidt, M. H. (2014). The energy allocation function of sleep: A unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 122–153.
- Schuh-Hofer, S., Wodarski, R., Pfau, D. B., Caspani, O., Magerl, W., Kennedy, J. D., & Treede, R.-D. (2013). One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: A surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain*, 154(9), 1613–1621.
- Shi, L., Chen, S.-J., Ma, M.-Y., Bao, Y.-P., Han, Y., Wang, Y.-M., Shi, J., Vitiello, M. V., & Lu, L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 4–16.
- Simpson, N. S., Scott-Sutherland, J., Gautam, S., Sethna, N., & Haack, M. (2018). Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization. *Pain*, 159(1), 33–40.
- Sivertsen, B., Lallukka, T., Petrie, K. J., Steingrimsdóttir, Ó. A., Stubhaug, A., & Nielsen, C. S. (2015). Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain*, 156(8), 1433–1439.

- Smith, M. T., Edwards, R. R., McCann, U. D., & Haythornthwaite, J. A. (2007). The Effects of Sleep Deprivation on Pain Inhibition and Spontaneous Pain in Women. *Sleep*, 30(4), 494–505.
- Smith, M. T., Finan, P. H., Buenaver, L. F., Robinson, M., Haque, U., Quain, A., McInrue, E., Han, D., Leoutsakis, J., & Haythornthwaite, J. A. (2015). Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatology*, 67(5), 1221–1233.
- Smith, M. T., & Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*, 8(2), 119–132.
- Smith, M. T., Quartana, P. J., Okonkwo, R. M., & Nasir, A. (2009). Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: A conceptual model. *Current Pain and Headache Reports*, 13(6), 447–454.
- Sörensen, J., Graven-Nielsen, T., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., & Arendt-Nielsen, L. (1998). Hyperexcitability in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 25(1), 152–155.
- Staffe, A. T., Bech, M. W., Clemmensen, S. L. K., Nielsen, H. T., Larsen, D. B., & Petersen, K. K. (2019). Total sleep deprivation increases pain sensitivity, impairs conditioned pain modulation and facilitates temporal summation of pain in healthy participants. *PLOS ONE*, 14(12), e0225849.
- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., & Price, D. D. (2003). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*, 101(1), 167–174.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1), 165–175.
- Staud, R., Vierck, C. J., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2004). Spatial summation of heat pain within and across dermatomes in fibromyalgia patients and pain-free subjects. *Pain*, 111(3), 342–350.
- Stucky, C. L., & Mikesell, A. R. (2021). Cutaneous pain in disorders affecting peripheral nerves. *Neuroscience letters*, 765, 136233.
- Sturgeon, J. A., & Zautra, A. J. (2010). Resilience: A new paradigm for adaptation to chronic pain. *Current Pain and Headache Reports*, 14(2), 105–112.
- Sullivan, M. J., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524.

- Taillard, J., Philip, P., Coste, O., Sagaspe, P., & Bioulac, B. (2003). The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *Journal of Sleep Research*, 12(4), 275–282.
- Tang, N. K. Y., Goodchild, C. E., Sanborn, A. N., Howard, J., & Salkovskis, P. M. (2012). Deciphering the temporal link between pain and sleep in a heterogeneous chronic pain patient sample: A multilevel daily process study. *Sleep*, 35(5), 675–687.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12–34.
- Toru, M., Mitsushio, H., Mataga, N., Takashima, M., & Arito, H. (1984). Increased brain serotonin metabolism during rebound sleep in sleep-deprived rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 20(5), 757–761.
- Treede, R.-D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2), 105–111.
- Ukponmwan, O. E., Ruprecht, J., & Dzoljic, M. R. (1984). REM sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water-swim. *General Pharmacology: The Vascular System*, 15(3), 255–258.
- Van Dongen, H. P., Belenky, G., & Krueger, J. M. (2011). A Local, Bottom-Up Perspective on Sleep Deprivation and Neurobehavioral Performance. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(19), 2414–2422.
- Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The Cumulative Cost of Additional Wakefulness: Dose-Response Effects on Neurobehavioral Functions and Sleep Physiology From Chronic Sleep Restriction and Total Sleep Deprivation. *Sleep*, 26(2), 117–126.
- Van Gastel, A. (2018). Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Medicine Clinics*, 13(2), 147–159.
- Van Leeuwen, W. M. A., Lehto, M., Karisola, P., Lindholm, H., Luukkonen, R., Sallinen, M., Härmä, M., Porkka-Heiskanen, T., & Alenius, H. (2009). Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One*, 4(2), e4589.
- Vassalli, A., & Dijk, D.-J. (2009). Sleep function: Current questions and new approaches. *The European Journal of Neuroscience*, 29(9), 1830–1841.
- Vgontzas, A. N., Mastorakos, G., Bixler, E. O., Kales, A., Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (1999). Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: Potential clinical implications. *Clinical Endocrinology*, 51(2), 205–215.

- Vitiello, M. V., McCurry, S. M., Shortreed, S. M., Baker, L. D., Rybarczyk, B. D., Keefe, F. J., & Korff, M. von (2014). Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain*, 155(8), 1547–1554.
- Vyazovskiy, V. V. (2015). Sleep, recovery, and metaregulation: Explaining the benefits of sleep. *Nature and Science of Sleep*, 7, 171–184.
- Vyazovskiy, V. V., & Delogu, A. (2014). Nrem and REM Sleep: Complementary Roles in Recovery after Wakefulness. *The Neuroscientist*, 20(3), 203–219.
- Walsh, J. K., Muehlbach, M. J., Lauter, S. A., Hilliker, N. A., & Schweitzer, P. K. (1996). Effects of triazolam on sleep, daytime sleepiness, and morning stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 23(2), 245–252.
- Weissman-Fogel, I., Brayer-Zwi, N., & Defrin, R. (2012). Spatial resolution of the pain system: A proximal-to-distal gradient of sensitivity revealed with psychophysical testing. *Experimental Brain Research*, 216(2), 181–190.
- Wells, G. A., Tugwell, P., O'Connell, D., Welch, V., Peterson, J., Shea, B., & Losos, M. (2015). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
- Wiech, K., & Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*, 47(3), 987–994.
- Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J., & Arendt-Nielsen, L. (2010). Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: A pilot study. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 24(2), 119–128.
- Willer, J. C., Le Bars, D., & De Broucker, T. (1990). Diffuse noxious inhibitory controls in man: Involvement of an opioidergic link. *European Journal of Pharmacology*, 182(2), 347–355.
- Wilson, H., Carvalho, B., Granot, M., & Landau, R. (2013). Temporal stability of conditioned pain modulation in healthy women over four menstrual cycles at the follicular and luteal phases. *Pain*, 154(12), 2633–2638.
- Wylde, V., Rooker, J., Halliday, L., & Blom, A. (2011). Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: Severity, sensory qualities and impact on sleep. *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research*, 97(2), 139–144.

- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L.-A., & Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain, 138*(1), 22–28.
- Yin, J., Jin, X., Shan, Z., Li, S., Huang, H., Li, P., Peng, X., Peng, Z., Yu, K., Bao, W., Yang, W., Chen, X., & Liu, L. (2017). Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association, 6*(9), e005947.
- Zhang, J., Li, H., Teng, H., Zhang, T., Luo, Y., Zhao, M., Li, Y.-Q., & Sun, Z. S. (2012). Regulation of peripheral clock to oscillation of substance P contributes to circadian inflammatory pain. *Anesthesiology, 117*(1), 149–160.
- Zheng, Z., Wang, K., Yao, D., Xue, C. C., & Arendt-Nielsen, L. (2014). Adaptability to pain is associated with potency of local pain inhibition, but not conditioned pain modulation: A healthy human study. *Pain, 155*(5), 968–976.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. *Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation, 110–151*.

Danksagung

Die Existenz dieser Dissertationsschrift ist zugleich Beweis dessen, dass ich diese Arbeit nicht allein, sondern nur mit der Hilfe und Unterstützung einer Vielzahl weiterer Personen erstellen konnte.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Stefan Lautenbacher, der mir nicht nur mit seiner Expertise als Navigator im Dschungel der Wissenschaft beiseite stand, sondern mir auch das Vertrauen entgegengebracht hat, ein derart umfangreiches Forschungsprojekt umsetzen zu können. Prof. Dr. Paul Pauli danke ich für den wertvollen wissenschaftlichen Input und die Bereitschaft, die Zweitbetreuung dieser Arbeit zu übernehmen. Darüber hinaus möchte ich Prof. Dr. Christiane Hermann für das Drittgutachten danken. Gleichfalls gilt mein Dank Dr. Bernd Kundermann für die Unterstützung, Hilfestellung und Geduld bei der Erarbeitung des Literaturreviews. Weiterhin danke ich dem Team der Physiologischen Psychologie für die Unterstützung auf fachlicher und persönlicher Ebene, wie auch für die gewinnbringende und angenehme Zusammenarbeit.

Im Rahmen der Konzeption, Durchführung und Auswertung meines Promotionsprojekts gilt dem Doktorandenprogramm *Biopsychology of Pain and Emotions* wie auch dem Evangelischen Studienwerk e.V. mitsamt den Mitgliedern des Promotionsschwerpunktes *Resilienzfaktoren in der Schmerzverarbeitung* mein Dank, da die hilfreichen Anmerkungen, das fachübergreifende Wissen und die klugen Fragen ein wesentlicher Motor des Projektfortschritts waren. Zusätzlich danke ich Elisabeth Ziegler, Regina Fauerbach und Daniel Fritsch, die mich als studentische Hilfskräfte nicht nur bei den Erhebungen tatkräftig unterstützt, sondern mit ihrem herausragenden Engagement einen immensen Beitrag zu den Projekten geleistet haben. Selbstredend gilt mein Dank auch allen Proband:innen und Patient:innen, die mit ihrer Teilnahme die Studien überhaupt erst ermöglicht haben.

Ich danke allen lieben Menschen, die – von nah und fern – mit offenen Ohren und ermutigenden Worten immer für mich da waren und sind. Meiner Familie danke ich für ihren unerschütterlichen Glauben an mich; und ich danke Michael, ohne dessen Unterstützung die vorliegende Arbeit nicht existieren würde.

Danke.

7 Anhang

7.1 Artikel 1

Stroemel-Scheder, C., Kundermann, B., & Lautenbacher, S. (2020). The effects of recovery sleep on pain perception: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 113, 408-425.

DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.028

Druckerlaubnis durch Elsevier im Rahmen der Dissertation



The effects of recovery sleep on pain perception: A systematic review

Cindy Stroemel-Scheder^{a,*}, Bernd Kundermann^{b,c}, Stefan Lautenbacher^a

^a Physiological Psychology, University of Bamberg, Bamberg, Germany

^b Vitos Clinic for Psychiatry and Psychotherapy Giessen, Giessen, Germany

^c Department of Psychiatry and Psychotherapy, Philipps-University of Marburg, Marburg, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Recovery Sleep
Sleep Deprivation
Pain Perception
Experimental Pain
Clinical Pain

ABSTRACT

Experimental studies highlight profound effects of sleep disruptions on pain, showing that sleep deprivation (SD) leads to hyperalgesic pain changes. On the other hand, given that sleep helps normalizing bodily functions, a crucial role of restorative sleep in the overnight restoration of the pain system seems likely. Thus, a systematic review of experimental studies on effects of recovery sleep (RS; subsequently to SD) on pain was performed with the aim to check whether RS resets hyperalgesic pain changes occurring due to SD. Empirical animal and human studies including SD-paradigms, RS and pain assessments were searched in three databases (PubMed, Web of Science, PsycINFO) using a predefined algorithm. 29 studies were included in this review. Most results indicated a reset of enhanced pain sensitivity and vulnerability following RS, especially when total SD was implemented and pressure pain or painful symptoms (human studies) were assessed. Further research should focus on whether and how recovery is altered in chronic pain patients, as this yields implications for pain treatment by enhancing or stabilizing RS.

1. Introduction

Reciprocal associations between sleep and pain have been proven since chronic pain conditions are often accompanied by sleep disturbances (Finan et al., 2013; McBeth et al., 2015; Sivertsen et al., 2015; Smith & Haythornthwaite, 2004; Tang et al., 2012) and since non-restorative sleep itself is predictive for the development of pain and the exacerbation of existing pain (Gupta et al., 2007; Mork & Nilsen, 2012). Additionally, experimental sleep deprivation (SD) studies have been conducted to assess effects of sleep alterations on pain in well-controlled laboratory settings, consistently showing hyperalgesic changes following SD (e.g. lower pain thresholds, enhanced pain complaints) (Karmann et al., 2014; Kundermann et al., 2004a; Lautenbacher et al., 2006). On the other hand, several findings may lead to believe that undisturbed (restorative) sleep might in turn help normalizing the pain system overnight. In accord, studies improving sleep quality/quantity in sleep-deprived healthy subjects tended to show reduced pain sensitivity thereafter (Roehrs et al., 2012). Further,

improvements in sleep after cognitive behavioral therapy in patients with chronic pain (osteoarthritis) were associated with reduced pain (Smith et al., 2015; Vitiello et al., 2014).

During the past decades a major focus in sleep and pain research was on examining the deleterious effects of sleep deprivation on pain, which are meanwhile well known and repeatedly reviewed. But in line with the recent shift towards perspectives of resilience in pain research, an emphasis on positive outcomes and possible mechanisms of resilience, as these can be directly targeted in interventions (Goubert & Trompetter, 2017), begins to emerge. Therefore, the question whether recovery sleep is able to reset the deleterious effects of SD on pain has gained special interest. However, a systematic evaluation of effects of recovery sleep (RS) on pain is still missing, leaving unanswered whether undisturbed sleep following SD helps to reset occurring pain changes.

Also, mechanisms linking sleep and pain are not conclusively clarified, and thus, how restorative sleep might contribute to a pain normalization. For instance, slow wave sleep (SWS) rebound during RS was

Abbreviations: 5-HT, 5-Hydroxytryptamin / Serotonin; ANS, Autonomic Nervous System; BL, Baseline; CPM, Conditioned Pain Modulation; CPT, Cold Pressor Test; CS, Conditioning Stimulus; DNIC, Diffuse Noxious Inhibitory Controls; FA, Forced Awakenings; non-REM, non Rapid-Eye-Movement Sleep; PSG, Polysomnography; REM, Rapid-Eye-Movement Sleep; REM-SD, Rapid-Eye-Movement Sleep Deprivation; RS, Recovery Sleep; RSO, Restricted Sleep Opportunity; SD, Sleep Deprivation; SR, Sleep Restriction; Stage-4-SD, non Rapid-Eye-Movement Stage 4 Sleep Deprivation; SWS, Slow Wave Sleep; SWS-SD, Slow Wave Sleep Deprivation; TS, Test Stimulus; TSD, Total Sleep Deprivation

* Corresponding author at: Cindy Stroemel-Scheder, Department of Physiological Psychology, University of Bamberg, Markusplatz 3, 96045 Bamberg, Germany.

E-mail addresses: cindy.stroemel@uni-bamberg.de (C. Stroemel-Scheder), Bernd.Kundermann@vitos-giessen-marburg.de (B. Kundermann), stefan.lautenbacher@uni-bamberg.de (S. Lautenbacher).

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.028>

Received 23 November 2019; Received in revised form 13 March 2020; Accepted 29 March 2020

Available online 08 April 2020

0149-7634/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

emphasized to be involved in a normalization of pain processing (Azevedo et al., 2011; Onen et al., 2001; Smith et al., 2007). Further, since pain is modulated by sleep-dependent (e.g. by homeostatic sleep drive) and circadian processes, chronobiological contributions seem likely (Hagenauer et al., 2017). Other perspectives focus on the opioidergic system (Ukponmwan et al., 1984), central serotonergic transmission (Foo & Mason, 2003), stress (Alexander et al., 2009; Araujo et al., 2011; McEwen & Karatsoreos, 2015) as well as central (Krause et al., 2019) and autonomic nervous system activity (Meerlo et al., 2008) since these factors are related to both pain perception and sleep modulation.

Taking these considerations into account, the main objectives of this review are (1) to systematically summarize effects of RS on pain by retrieving all relevant publications using predefined criteria and (2) to elaborate possible mechanisms of action. For this purpose, empirical animal and human studies conducting experimental SD and subsequent RS were reviewed. Pain had to be measured as the dependent variable and compared between the RS treatment and either an untreated control group or a baseline-condition.

Additionally, we aimed at identifying variables possibly moderating associations between RS and pain, therefore accounting for divergent results. Age and sex of subjects were considered as moderating variables, since both are associated with sleep (Luca et al., 2015) and pain (Lautenbacher et al., 2005; Mogil, 2012; Vendruscolo et al., 2004). In animal (rodent) studies, strains of rodents were considered (Mogil, 2009). Due to enhanced statistical power in larger samples, we included sample size as moderating variable. To reveal if results differ according to methods of pain induction or measures of pain perception, these variables were included as well, as done by previous reviews on SD-effects on pain (Karmann et al., 2014; Kundermann et al., 2004a; Lautenbacher et al., 2006). Since design and duration of sleep manipulations are of important influence, SD design and length (Karmann et al., 2014; Kundermann et al., 2004a; Lautenbacher et al., 2006) as well as length of RS (Jay et al., 2007; Lamond et al., 2007) were considered. The described moderators could be chosen since publications retrieved for this review allowed for their consideration.

Based on our theoretical assumptions, we hypothesized that RS (subsequently to SD) normalizes the pain system overnight. To our knowledge, this is the first review to systematically examine effects of RS on pain, therefore adding to and extending previous findings in this field of research.

2. Methods

The present review was prepared in compliance with the PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analyses (Moher et al., 2015). The PRISMA flow diagram was used to organize the selection process of suitable publications. Publication retrieval was done in three steps: First, electronic databases were searched for fitting publications using a predefined algorithm (see: 2.1 Database Search), afterwards duplicates were removed. Second, titles and abstracts were screened, and publications relevant to the topic and meeting predefined criteria were extracted (see: 2.2 Analysis of Database Search Results). In a third step citations in selected publications were screened to identify further relevant studies (see: 2.3 Screening of Citations). Each step is described in the following paragraphs. The detailed selection process can be retrieved from Fig. 1.

2.1. Database Search

Three electronic databases (PubMed, Web of Science, PsycINFO) were searched for studies within their complete timespans until September 2019. A search algorithm combining search terms referring to sleep deprivation, recovery sleep and pain was used. For a detailed description see Table 1. This algorithm led to the identification of 254 studies that were potentially suitable for this review.

2.2. Analysis of Database Search Results

In a next step, after having duplicates removed, titles and abstracts of obtained publications were screened and studies that appeared irrelevant for the present review (e.g. studies without sleep manipulations and/or pain assessments) were excluded. Articles had to be written in English or German language. Remaining studies were analyzed according to predefined criteria, which allowed the studies to be included in the present review. The criteria were as follows: (1) The empirical study had to be published in a peer-reviewed journal and (2) it had to be conducted in either animals or adult human subjects. The study had to include (3) a sleep deprivation design (e.g. total sleep deprivation, sleep restriction, selective sleep stage deprivation) and (4) at least one night of subsequent recovery sleep. Furthermore, (5) dependent variables indicating effects of SD and RS had to be experimental pain measures (e.g. pain threshold, ratings of evoked pain) or clinical measures of pain (e.g. ratings of clinical pain complaints). Results of imaging studies assessing pain-related changes in brain activity were not considered. The analysis was independently conducted by two authors (C.S.S., B.K.). In case of disagreement, authors discussed their positions until reaching consensus. This procedure led to the identification of $k = 25$ relevant publications.

2.3. Screening of Citations

In a final step, citations in the identified articles were screened for further relevant studies. If there was a notion in the text indicating that a study could be relevant for the present review, or the title of a reference seemed appropriate, the article was screened according to the above listed inclusion criteria. Overall $k = 4$ additional studies met these criteria. Therefore, overall $k = 29$ studies were selected for the present review.

2.4. Moderator Variables

A classification of studies according to age, sex, sample size, study quality (see: 2.5 Assessing the Quality of Selected Studies), methods of pain induction and measures of pain assessment, sleep deprivation (design, length), and recovery sleep (length) was performed. In human studies it was considered whether studies were conducted in healthy subjects or in clinical pain populations; in animal studies the strain of animal (e.g. mice, rats) was considered. Results were summarized in form of a systematic literature review, since SD designs and measures of pain varied widely. The latter methodological variance prevented performing a meta-analysis.

2.5. Assessing the Quality of Selected Studies

All $k = 29$ selected studies were evaluated using an index of quality, which was based on an index previously elaborated in our workgroup (Basten-Günther et al., 2018) and derived from the Newcastle-Ottawa scale (Wells et al., 2000). It was modified to be applicable on studies examining sleep and pain. The quality categories comprised in the index and the points that could be awarded per category can be taken from Table 2. For animal and human studies different indices were used. Quality of animal studies could range from a minimum of 1.5 points to a maximum of 12 points; quality of human studies could range from 1.5 to 16 points.

3. Results

In the following paragraphs, the $k = 29$ studies will be described by detailing the study characteristics, the methods of pain induction and the measures of pain as well as sleep deprivation and recovery sleep; then, the main effects regarding the influence of recovery sleep on pain will be systematically summarized. Results are reported for animal and

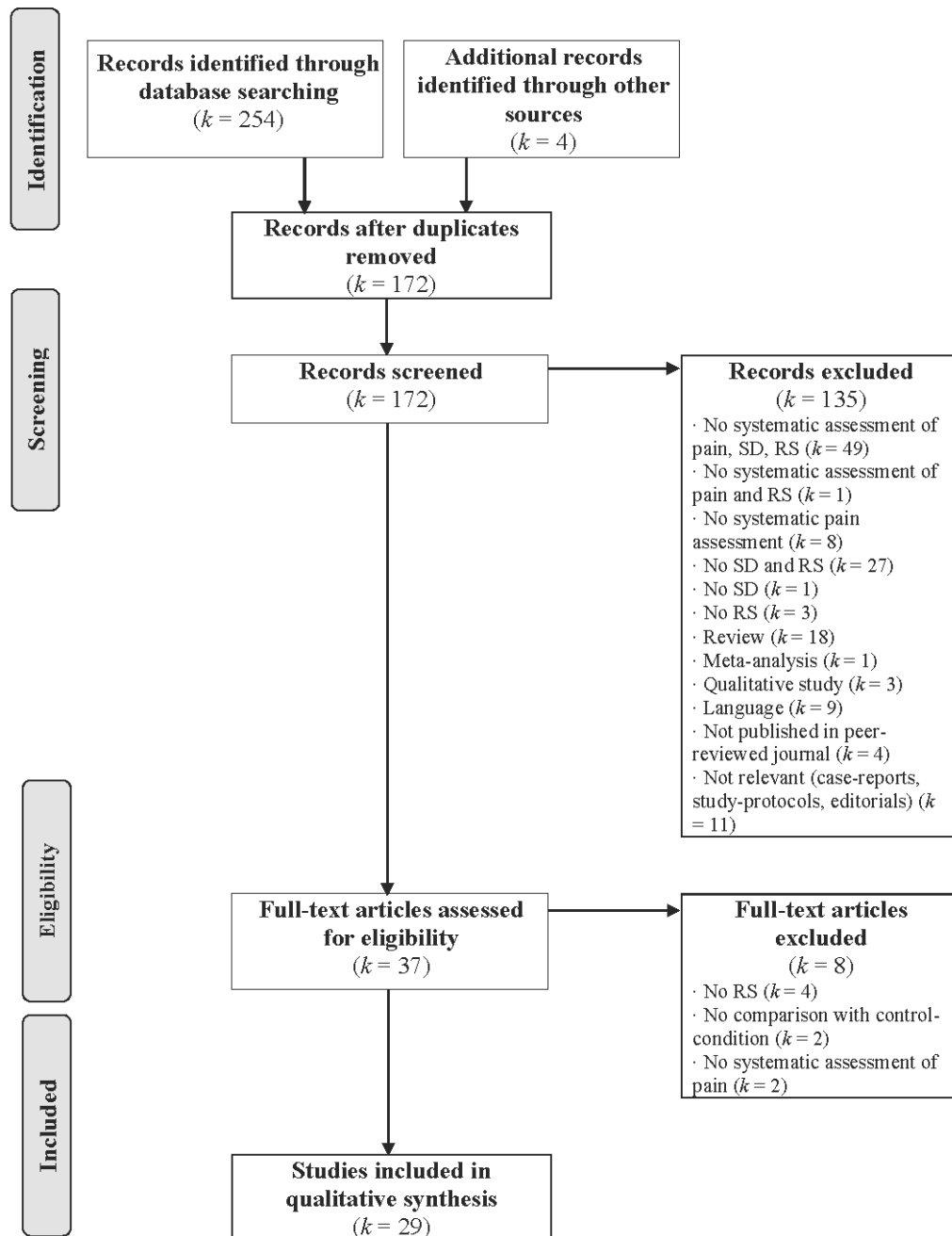


Fig. 1. Process of study selection according to PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) flow diagram.

Table 1
Search Query.

(sleep deprivation OR sleep interruption OR sleep restriction OR sleep loss)
AND (recovery sleep OR recovery night)
AND (pain OR nociception)

human subjects separately. A detailed overview can be found in Table 3 (animal studies) and 4 (human studies).

3.1. Animal Data

Some of the animal studies included - besides RS - other treatments like surgical or pharmacological interventions. However, results will only be given for pure RS-effects (retrieved from $k = 12$ studies).

Descriptions of these further interventions, which were not the primary aim of the present review, can be found in the supplementary material.

3.1.1. General Characteristics of the Reviewed Studies

3.1.1.1. Sample Characteristics

3.1.1.1.1. Sample Size. Sample sizes of examined groups varied between $n = 5$ and $n = 40$. Several of the reviewed studies did not comprehensively report overall sample sizes ($k = 6$) or total number and sizes of independent groups ($k = 3$).

3.1.1.1.2. Animals. $K = 5$ studies examined Sprague-Dawley rats ($k = 2$ female rats; $k = 1$ male rats; $k = 2$ both male and female rats). Age of animals was reported in $k = 3$ studies and ranged between 45 days and 16 weeks. Animals' weight was reported in $k = 4$ studies and ranged between 138 g and 350 g. $K = 5$ studies examined male Wistar rats. $K = 2$ studies reported the animals' age, which was 90 days, and $k = 4$ studies reported the animals' weight, which varied between 276 g

Table 2
Index of Quality.

Category	Points
Sample Size	Small ($n < 20$) 0.5
	Medium ($n: 20 - 40$) 1.0
	Large ($n > 40$) 1.5
Gender	Not reported 0
	One gender only 0.5
	Both genders, not well-balanced 1.0
	Well-balanced ratio (max. 40:60) 1.5
Age	Not well documented 0
	Moderately well documented (e.g. range or average) 0.5
	Well documented 1.0
Design	Cross-sectional 0.5
	Longitudinal/experimental 1.0
Type of Pain	Unclear description 0
	Moderately well described 0.5
	Sufficiently clear description 1.0
Description of Pain Measure	Unclear description 0
	Moderately well described 0.5
	Sufficiently clear description 1.0
Type of Pain Measure	Health-measure including a pain-item 0.5
	Specific pain measure 1.0
Description of Sleep Deprivation	Not reported 0
	Moderately well specified 0.5
	Precisely described 1.0
Control of Sleep Deprivation	Not reported 0
	Moderately well controlled 0.5
	Precisely controlled 1.0
Description of Recovery Sleep	Not reported 0
	Moderately well specified 0.5
	Precisely described 1.0
Control of Recovery Sleep	Not reported 0
	Moderately well controlled 0.5
	Precisely controlled 1.0
Description of Comorbidity ¹	Not reported 0
	Moderately well specified 0.5
	Precisely described 1.0
Control of Comorbidity ¹	Not reported 0
	Moderately well controlled 0.5
	Precisely controlled 1.0
Description of Medication ¹	Not reported 0
	Moderately well specified 0.5
	Precisely described 1.0
Control of Medication ¹	Not reported 0
	Moderately well controlled 0.5
	Precisely controlled 1.0

Note. ¹ These categories were not applied in animal studies. Human studies: $\min = 1.5$, $\max = 16$. Animal studies: $\min = 1.5$, $\max = 12$.

and 400 g. Lastly, $k = 2$ studies examined both male and female C57BL/6 J mice with an age varying between three and six months. Weight of animals was not reported.

3.1.1.1.3. Study Quality. Quality of reviewed studies varied between 7.5 and 11 points. The majority of studies was of medium quality (7.5 to 9.5 points, $k = 9$) and $k = 3$ studies were of high study quality (10 + points).

3.1.1.2. Pain Induction and Pain Measures

3.1.1.2.1. Pain Induction. $K = 2$ studies used electrical shocks administered to the animals' tail. Further forms of pain induction were applying pressure pain ($k = 6$), heat pain ($k = 7$) and cold pain ($k = 1$) to the paws.

3.1.1.2.2. Pain Measures. Pain perception measures were nociceptive thresholds. More precisely, studies assessed vocalization threshold ($k = 1$), threshold to tail flick ($k = 2$), and paw withdrawal thresholds/latencies ($k = 9$). $K = 1$ study additionally assessed the time spent on a noxious heat range on a thermal gradient. A thermal gradient consists of a continuous temperature gradient (ranging von 7 °C to 50 °C), which is established on a metallic base plate. Animals are allowed to freely move along this gradient. After a short period of

exploration, they show a distinct preference for the most comfortable temperature range (Alexandre et al., 2017). The time animals spend on the noxious heat-range (40–50 °C) was assessed and used as a measure of heat nociception.

3.1.1.3. Sleep Deprivation

3.1.1.3.1. Sleep Deprivation Design. REM-SD (rapid-eye-movement sleep deprivation) was conducted in $k = 9$ studies (SD length between one and five days). Of these studies, $k = 5$ used a water tank method. Here, groups of animals are placed in a tiled water tank with platforms, which are dipped in water until 1 cm of their upper surface. Total number and diameters of platforms varied. Animals were able to freely move inside the tank by jumping from one platform to another. $K = 4$ studies used the flower-pot technique, in which animals were housed separately in water-filled cages with a platform (water up to 1 cm of upper surface). In both methods animals will fall into the water due to muscle atonia during REM sleep and wake up.

$K = 3$ studies used sleep restriction paradigms, in which the sleep of rodents (regularly around 14 hours per day (Everson et al., 1989; Rechtschaffen et al., 1999)) was restricted to a fixed amount of time per day for several days. $K = 1$ study used a 15-day SR paradigm (sleep restricted to three hours per night), which was accomplished by using a modified multiple platform method, since this method significantly reduces both REM sleep and slow wave sleep (SWS) (Araujo et al., 2011; Zager et al., 2007). $K = 1$ study limited sleep to six hours per day over a period of five days, keeping animals awake by giving them new nesting material or placing novel objects in their cage. Lastly, $k = 1$ study limited sleep to six hours for four days (within a seven-day-period) by using tactile stimulation and engagement of the animals with the investigator.

Acute total sleep deprivation (TSD; sleep is fully prevented, including both REM sleep and non-REM sleep, throughout a specific period of time) was used by $k = 2$ studies, with sleep being prevented during periods of six, nine or 12 hours, after which RS followed.

3.1.1.3.2. Length of Sleep Deprivation. Overall lengths of all sleep deprivation experiments (prior to the implementation of RS) were six, nine, and 12 hours as well as one to five days, seven days and 15 days.

3.1.1.4. Recovery Sleep. Duration of RS opportunities (number of hours or days during which RS was granted) varied between 24 hours and 21 days. More precisely, durations were one day ($k = 5$), two days ($k = 2$), three days ($k = 1$), four days ($k = 2$), five days ($k = 1$), seven days ($k = 1$), and 21 days ($k = 1$). In the majority of studies, conditions under which RS was granted were not described in detail. Only $k = 4$ studies, which used water tank methods or the inverted flowerpot technique to achieve SD, stated that animals were returned to their home cages and were allowed to sleep in a dry environment (in tanks without water).

3.1.2. Moderation of RS-Effects on Pain by General Study Characteristics

In the following paragraphs, RS-effects on pain will be described in dependence of sample characteristics, pain induction methods and pain measures as well as sleep deprivation and RS characteristics as moderating variables. Results are termed as “positive”, if RS reset hyperalgesic changes following SD, or as “negative”, if RS did not reset hyperalgesic changes. If SD did not lead to hyperalgesic changes as prerequisite to study RS-effects, results for RS-effects were termed as “not interpretable”. In animal studies, overall 29 results were obtained, of which 13 (44.83%) were positive, 9 (31.03%) were negative, and 7 (24.14%) were not interpretable.

3.1.2.1. Moderation of RS-Effects on Pain by Sample Characteristics

3.1.2.1.1. Sample Size. $K = 9$ studies examining separate groups of $n < 10$ animals yielded 20 results (7 (35%) positive, 8 (40%) negative, 5 (25%) not interpretable). $K = 5$ studies examining separate groups of $n \geq 10$ animals yielded 9 results (6 (66.67%) positive, 1 (11.11%)

Table 3
Animal experiments on the effects of recovery sleep on pain.

Author	Animals	Treatment	Design	Pain Induction	Measures of Pain Perception	Main Results	Additional Findings
Hicks et al., 1978	Sprague-Dawley rats (♀) N = 36 QP: 9 Age: 45d Weight: 138–180g	REM-SD in different lengths: · 1d (n = 7) · 2d (n = 7) · 3d (n = 8), RS (24h)	· repeated measures · preliminary analysis, comparison of 2 groups: REM-SD (n = 22), CTRL (n = 14)	· electric shocks	· nociceptive thresholds (tail flick)	· SD: thresholds decreased · RS: thresholds still lower	
Hicks et al., 1979	Sprague-Dawley rats (♀) N = 30 QP: 9 Age: 45d Weight: 158g	REM-SD (4d), RS (96h)	· repeated measures · preliminary analysis, comparison of 2 groups: REM-SD (n = 15), CTRL (n = 15)	· electric shocks	· nociceptive thresholds (tail flick)	· SD: thresholds decreased · RS: thresholds still lower (until up to 96 h of RS)	
Onen et al., 2000	Wistar rats (♂) N = 16 QP: 7.5 Age: not stated Weight: 276–300g	BL, REM-SD (3d), RS (96h)	· repeated measures · comparison of 3 conditions: BL, REM-SD, RS · comparison of 2 groups: REM-SD (n = 8), CTRL (n = 8)	· pressure pain	· nociceptive thresholds (vocalization threshold)	· after 48 h & 72 h SD: lower thresholds · after 48 h, 72 h & 96 h RS: thresholds increased rapidly (descriptively higher after RS vs. BL)	
Nascimento et al., 2007	Wistar rats (♂) QP: 9 Age: 90d Weight: 300–400 g	REM-SD (96h), RS (24h) or no RS, injection of saline or morphine	· repeated measures · comparison of 3 groups: CTRL (n = 8), REM-SD (n = 8), REM-SD + RS (n = 8) · 4 pharmacological conditions: saline or morphine (2.5, 5 or 10 mg/kg)	· thermal pain (heat)	· nociceptive thresholds (paw withdrawal latency)	· after 48 h & 72 h SD: lower thresholds (vs. CTRL) · RS: thresholds still lower	Morphine condition REM-SD + RS · all doses elicited morphine analgesia in CTRL (higher thresholds) · 2.5 & 5 mg/kg: decreased thresholds after REM-SD and RS · 10 mg/kg: analgesic effect (higher thresholds after REM-SD and RS) · cage: normal sleep, no threshold changes in any group AIA: grid · SD: thresholds lower · RS: thresholds increased AIA: small & large platforms · SD: thresholds lower · RS: thresholds still lower CCI: grid · SD: thresholds lower · RS: thresholds still lower CCI: small & large platforms · SD: thresholds lower · RS: thresholds increased Amiripryline condition · analgesic effect of amiripryline in CTRL, but not after REM-SD (all doses)
Andersen et al., 2009	Wistar rats (♂) QP: 9 Age: ca. 90d Weight: not stated	BL (2d), REM-SD (4d), RS (3d)	· repeated measures · comparison of 3 conditions: BL, REM-SD, RS · comparison of 4 designs: cage (no SD), grid, small & large platforms (REM-SD) · 3 groups: AIA (adjuvant-induced arthritis, n = 40), CCI (chronic constrictive injury, n = 40), CTRL	· thermal pain (heat)	· nociceptive thresholds (paw withdrawal latency)	CTRL (all SD designs) · SD: lower thresholds · RS: thresholds returned to BL-levels (day 2 and 3 of RS)	
Damaseno et al., 2009	Wistar rats (♂) QP: 8 Age: not stated Weight: 300–350 g	Injections of saline or amiripryline (11d), REM-SD (72h or 96h), RS (24h)	· repeated measures · comparison of 3 groups: CTRL, REM-SD (72h), REM-SD (96h) · 4 pharmacological conditions: saline or amiripryline (3, 10 or 30 mg/kg)	· thermal pain (heat)	· nociceptive thresholds (paw withdrawal latency)	Saline condition · REM-SD (both groups): decreased thresholds · RS (both groups): thresholds still lower	

(continued on next page)

Table 3 (continued)

Author	Animals	Treatment	Design	Pain Induction	Measures of Pain Perception	Main Results	Additional Findings
Araujo et al., 2011	C57BL/6J mice (♂ & ♀) QP: 11 Age: ca. 90d Weight: not stated	· REM-SD (72 h) · SR (15d, sleep 3h/d) · REM-SD (72 h) + RS (24 h) · SR (15d, sleep 3h/d) + RS (24 h)	· comparison of 5 groups: CTRL (16d untreated, n = 10), REM-SD (n = 19 (9♂)), SR (n = 17 (8♂)), REM-SD + RS (n = 18 (8♂)), SR + RS (n = 9) · comparison of 4 groups: sleep + saline (n = 19), sleep + PAC (n = 21), SR + saline (n = 7), SR + PAC (n = 15)	· thermal pain (heat) · pressure pain	· nociceptive thresholds (paw withdrawal latency) · nociceptive thresholds (paw withdrawal threshold)	REM-SD + RS · SD: thresholds lower (vs. CTRL) · RS: thresholds restored SR + RS · SD: thresholds lower (vs. CTRL) · RS: thresholds still lower Saline + SR · SD: lower thresholds · RS: thresholds returned to BL-levels	· female SR + RS mice had lower thresholds than males
		· SR (4d during 7d interval; sleep opportunity limited to 6h during 12h-interval), RS (7d) · undisturbed sleep (7d), RS (7d) · both treatments conducted three times · both treatments combined with injections of saline or paclitaxel (PAC)					PAC + SR · SD: lower thresholds · RS: thresholds decreased further (downward trajectory over time) · no effects of sex on PAC-induced mechanical hypersensitivity
Wang et al., 2015	Sprague-Dawley rats N = 62 (31 ♂) QP: 10.5 Age: 14–16 weeks Weight: not stated	· REM-SD (6h/d, 5d) or CTRL (normal sleep, 3d) with/without incisional pain model, RS (15d) · presurgical REM-SD (6h/d, 3d) or CTRL (normal sleep, 3d) with/without incisional pain model, RS (9d) · bilateral adrenalectomy (or sham-surgery) · injections of glucocorticoid receptor antagonist ¹ or vehicle	Experiment 1 · comparison of 2 groups (n = 5/group): REM-SD, CTRL Experiment 2 · comparison of 4 groups (n = 5/group): sham + sleep, incision + sleep, sham + REM-SD, incision + REM-SD Experiment 3 · comparison of 4 male & 4 female groups (n = 5/group): sham + sleep, incision + sleep, sham + REM-SD, incision + REM-SD	· pressure pain · thermal pain (heat, cold)	· nociceptive thresholds (paw withdrawal threshold and latency)	Experiment 1 · SD: mechanical, heat and cold pain thresholds unchanged · RS: all thresholds lower Experiment 2 · incision + REM-SD: lower thresholds/latencies (vs. sham + sleep) · RS: prolonged recovery, thresholds returned to BL-levels after day 15 Experiment 3 · incision + REM-SD: lower thresholds/latencies (vs. incision + sleep) · RS: prolonged recovery (9d of RS not sufficient to restore thresholds/latencies) · adrenalectomy and injection of glucocorticoid receptor antagonist: no threshold changes after SD and RS	
Hambrecht-Wiedbusch et al., 2016	Sprague-Dawley rats Crl:CD*(SD) (♂ & ♀) QP: 8.5 Age: not stated Weight: 250–350 g	Experiment 1 SD (6h) or ad lib sleep (CTRL), surgical incision, RS (6d) Experiment 2 injection of vehicle or caffeine, SD (6h) or ad lib sleep, surgical incision, RS (6d) Experiment 3 injection of vehicle or drug ² , SD (6h) or ad lib sleep, surgical incision, RS (6d)	Experiment 1 · comparison of 2 groups: SD vs. CTRL (n = 18♂, 16♀) Experiment 2 · comparison of 3 groups (n = 6♂/group): vehicle + SD, vehicle + SD, caffeine + SD, caffeine + sleep Experiment 3: · comparison of 3 groups (n = 6♂/group): vehicle + SD, drug + SD, drug + sleep	· pressure pain · thermal pain (heat)	· nociceptive thresholds (paw withdrawal threshold and latency)	Experiment 1 · lower thresholds after incision (both groups) · prolonged time to recovery (5d in SD-group vs. 2d (♂) and 3d (♀) in CTRL) Experiment 2 · SD + incision: lower thresholds (both groups) · RS: thresholds increased · caffeine reduced postoperative mechanical hypersensitivity, faster recovery as in vehicle + SD Experiment 3 · SD + incision: lower thresholds (both groups) · RS: thresholds returned to BL-levels · drug ² : reduced postoperative mechanical hypersensitivity, faster recovery as in vehicle + SD	

(continued on next page)

Table 3 (continued)

Author	Animals	Treatment	Design	Pain Induction	Measures of Pain Perception	Main Results	Additional Findings
Vanini, 2016	Sprague-Dawley rats Crl:CD*(SD) (♂) N = 48 QP: 8.5 Age: not stated Weight: 250-350 g	Experiment 1 TSD (9h) or ad lib sleep, injection of saline or formalin (hind paw), RS (21d) Experiment 2 TSD (9h), RS (24h), formalin-injection, RS (21d)	Experiment 1 · repeated measures · comparison of days post-injection vs. BL · comparison of 4 groups: sleep + saline (n = 8), sleep + formalin (n = 10), TSD + saline (n = 10), TSD + formalin (n = 10) Experiment 2 · repeated measures · comparison of days post-injection vs. BL (n = 10)	· pressure pain · thermal pain (heat)	· nociceptive thresholds (paw withdrawal threshold and latency)	Experiment 1: Saline condition · SD, injection and RS: no threshold changes Experiment 1: Formalin condition · TSD + injection: decreased mechanical thresholds (bilateral) · RS: thresholds still lower after 21d RS opportunity · no effect on thermal nociception (SD, injection, RS) Experiment 2: · TSD + 24h RS + injection: decreased mechanical thresholds (ipsilateral) · RS: thresholds increased, hyperalgesia lasted for 10d · faster recovery as group without 24 h RS prior to injection · no effect on thermal nociception (SD, injection, RS) · RS after chronic SD: rebound of non-REM and REM sleep (no return to BL-levels) · increase of slow wave activity by about ~50% over BL sleep	
Alexandre et al., 2017	C57BL/6 J mice (♂ & ♀) QP: 10.5 Age: 3-6 months Weight: not stated	Experiment 1 BL, acute SD (6, 9, 12h), RS (24h) Experiment 2 BL, chronic SD (6 h for 5d; ad lib sleep in between), RS (2d)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS	· pressure pain · thermal pain (heat)	· nociceptive thresholds (paw withdrawal threshold and latency) · time spent on noxious heat range on thermal gradient	Experiment 1 · 6 h: no threshold-changes · 9 h: lower thresholds (pressure, heat) and less time spent on noxious heat range after SD, all measures normalized at RS · 12 h: lower thresholds (pressure, heat) after SD, measures normalized at RS Experiment 2: · SD: thresholds lower (pressure, heat) · RS: thresholds normalized · SD: decreased thresholds · RS: thresholds increased, but no full recovery	
Sardi et al., 2018	Wistar rats (♂) QP: 8 Age: not stated Weight: 250-300g	BL, REM-SD (24 h), RS (48h) · lesion or acute blockade of nucleus accumbens ³ · injections of adenosine A _{2A} and dopamine D ₂ receptor agonists and antagonists ⁴	· repeated measures · comparison of conditions: BL, REM-SD, RS · comparison of 2 groups: REM-SD, CTRL (normal sleep)	· pressure pain	· nociceptive thresholds (paw withdrawal threshold)	· lesion: prevented pro-nociceptive SD-effect · blockade: reversed pro-nociceptive SD-effect · adenosine A _{2A} receptor antagonist prevented pro-nociceptive SD-effect · adenosine A _{2A} receptor agonist impaired reversion of pro-nociceptive SD-effect during RS · dopamine D ₂ receptor antagonist: no effect · dopamine D ₂ receptor agonist prevented pro-nociceptive SD-effect · SD: thresholds and cumulative pain scores unchanged · incision: decreased thresholds, higher pain scores · RS: thresholds and pain scores returned to BL-level (day 9) · lesion: pro-nociceptive SD-effect on incisional pain partly reversed (no effect in sham-group) · injection of anti-BDNF (but not IgG) inhibited SD-induced aggravation of postoperative hypersensitivity	
Xue et al., 2018	Sprague-Dawley rats (♂) N = 16 QP: 7 Age: not stated Weight: 280-310g	BL, REM-SD (24 h), surgical incision, RS (9d) · lesion of dorsolateral funiculus (or sham-surgery) · intra-RVM injection of anti-BDNF or IgG ⁵	· repeated measures · comparison of conditions: BL, REM-SD, incision, RS · comparison of groups: incision + REM-SD (n = 8) incision + sleep (n = 8)	· pressure pain	· nociceptive thresholds (paw withdrawal threshold) · pain behavior: cumulative pain score	· RS: thresholds and pain scores returned to BL-level (day 9) · lesion: pro-nociceptive SD-effect on incisional pain partly reversed (no effect in sham-group) · injection of anti-BDNF (but not IgG) inhibited SD-induced aggravation of postoperative hypersensitivity	

(continued on next page)

(continued on next page)

Table 3 (continued)

Author	Animals	Treatment	Design	Pain Induction	Measures of Pain Perception	Main Results	Additional Findings
Kim et al., 2019	Sprague-Dawley rats (♂) N = 14 QP: 7 Age: not stated Weight: 190–220g	BL, REM-SD (96h) or CTRL (ad lib sleep) with simultaneous supradural injection of capsaicin, RS (28d)	<ul style="list-style-type: none"> repeated measures comparison of conditions: BL, REM-SD, RS comparison of groups: capsaicin + REM-SD (n = 6), capsaicin + CTRL (n = 8) 	<ul style="list-style-type: none"> pressure pain 	<ul style="list-style-type: none"> nociceptive threshold 		<ul style="list-style-type: none"> Capsaicin + CTRL: decreased thresholds, normalized at day 14 of RS Capsaicin + SD: decreased thresholds RS: thresholds increased gradually (normalized at day 28 of RS)

Note. ¹ Intrathecal injection of mifepristone (RU38486) 1 hour before SD-periods. ² The term “drug” refers to adenosine A_{2A} receptor antagonist ZM 241385, which was injected into the median preoptic nucleus. ³ Experiments included injections into the nucleus accumbens core (immediately before and after SD), after which RS opportunity was granted; Adenosine A_{2A} receptor agonist: CGS-21680, adenosine A_{2A} receptor antagonist: SCH-58261; Dopamine D₂ receptor agonist: piribedil, dopamine D₂ receptor antagonist: raclopride. ⁵ Microinjection of anti-BDNF (brain-derived neurotrophic factor) or IgG in rostral ventromedial medulla (RVM) at day 1 or day 4 after SD. Abbreviations: N = overall sample size, n = sizes of independent groups, d = days, h = hours, g = grams, A/A = adjuvant-induced arthritis, BL = baseline, CCI = chronic constriction injury, CTRL = control-group/condition, PAC = pacitaxel, QP = quality points, REM-SD = rapid-eye-movement sleep deprivation, RS = recovery sleep, SD = sleep deprivation, SR = sleep restriction, TSD = total sleep deprivation.

negative, 2 (22.22%) not interpretable). Results indicate that a normalization of pain sensitivity during RS was predominantly found in larger samples, whereas results in smaller samples were heterogeneous.

3.1.2.1.2. Animals. K = 5 studies examining healthy Sprague-Dawley rats yielded 10 results (1 (10%) positive, 4 (40%) negative, 5 (50%) not interpretable). K = 5 studies examining healthy Wistar rats yielded 8 results (4 (50%) positive, 4 (50%) negative). K = 2 studies examining healthy C57BL/6 J mice yielded 11 results (8 (72.72%) positive, 1 (9.09%) negative, 2 (18.18%) not interpretable). In summary, a majority of positive results was found in C57BL/6 J mice, whereas effects of RS on pain in Sprague-Dawley and Wistar rats were mixed.

3.1.2.1.3. Sex. Female animals were examined in k = 2 studies, yielding overall 4 negative results. Male animals were examined in k = 6 studies, yielding 10 results (4 (40%) positive, 4 (40%) negative, 2 (20%) not interpretable). Both male and female animals were examined in k = 4 studies, yielding 15 results (9 (60%) positive, 1 (6.67%) negative, 5 (33.33%) not interpretable). In summary, most positive results were found in mixed samples. Results obtained in solely male rodents were heterogeneous, whereas those obtained in female rodents were negative.

3.1.2.1.4. Age and Weight. Since many studies did not comprehensively report age and weight of examined animals (see: 3.1.1.1 Sample Characteristics), analyses of these variables as possible moderators were not feasible.

3.1.2.1.5. Study Quality. Study quality could range from a minimum of 1.5 points to a maximum of 12 points (with higher values indicating higher study quality). Studies reaching a quality of < 10 points (k = 9) yielded 17 results (4 (23.53%) positive, 8 (47.06%) negative, 5 (29.41%) not interpretable). Studies reaching a quality of ≥ 10 points (k = 3) yielded 12 results (9 (75%) positive, 1 (8.33%) negative, 2 (16.67%) not interpretable). Studies with higher quality tended to show more positive results, whereas studies with lower quality yielded mixed results.

3.1.2.2. Moderation of RS-Effects on Pain by Pain Induction Methods and Pain Measures

3.1.2.2.1. Pain Induction. Electrical shocks were used in k = 2 studies, yielding overall 4 negative results. Pressure pain was used in k = 6 studies, yielding 9 results (5 (55.56%) positive, 1 (11.11%) negative, 3 (33.33%) not interpretable). Heat pain was used in k = 7 studies, yielding 15 results (8 (53.33%) positive, 4 (26.67%) negative, 3 (20%) not interpretable). K = 1 study examining cold pain yielded 1 non-interpretable result. To sum up, mixed results were found for pressure and heat pain. The results for other pain induction methods were either negative or not interpretable.

3.1.2.2.2. Pain Measures. Latency to tail flick was assessed in k = 2 studies, yielding 4 negative results. Vocalization threshold was assessed in k = 1 study, yielding 1 positive result. Paw withdrawal latencies/thresholds were assessed in k = 9 studies, yielding 23 results (11 (47.83%) positive, 5 (21.74%) negative, 7 (30.44%) not interpretable). Lastly, k = 1 study assessed the time spend on a noxious heat-range on a thermal gradient and yielded 1 positive result. In summary, positive results were found for paw withdrawal thresholds and latencies, whereas results for other pain measures were mixed.

3.1.2.3. Moderation of RS-Effects on Pain by Sleep Deprivation. Since sleep deprivation serves as a methodological prerequisite for the implementation of recovery sleep, the moderating influence of SD on the effects of RS on pain will be listed in detail in the following paragraphs.

3.1.2.3.1. Sleep Deprivation Design and Length. K = 9 studies conducting REM-SD yielded 16 results (5 (31.25%) positive, 8 (50%) negative, 3 (18.75%) not interpretable). More specifically, one day of REM-SD (k = 2) yielded 2 negative results, two days (k = 2) yielded 4

Table 4
Experiments with human subjects on the effects of recovery sleep on pain.

Author	Subjects	Treatment	Design	Pain Induction	Measures of Pain Perception	Main Results	Additional Findings
Moldofsky et al., 1975	Healthy subjects N = 6 (♂) QP: 11 Age: 19–24y.	BL (2 nights), Stage-4-SD (3 nights), RS (2 nights)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS	· pressure pain	· nociceptive thresholds (26 body sites, often found to be tender points in fibromyalgia) · subjective ratings of musculoskeletal symptoms	· SD: lower pain thresholds, more musculoskeletal symptoms · RS: pain thresholds increased, remission of symptoms	· PSG (RS): slight REM-rebound during first night of RS
Moldofsky & Scarisbrick, 1976	Healthy subjects N = 13 (1 ♀) QP: 11.5 Age: 19–25y.	BL (2–3 nights), Stage-4-SD ¹ or REM-SD (3 nights), RS (2 nights)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS · comparison of 2 groups: REM-SD (n = 7), stage-4-SD (n = 6, ♂) ¹ · repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS · comparison of 2 groups: SWS-SD (n = 13, 3 ♀), CTRL (n = 6, 1 ♀) · repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS	· pressure pain	· nociceptive thresholds (26 body sites, often found to be tender points in fibromyalgia) · subjective ratings of musculoskeletal symptoms	REM-SD: · SD and RS: no consistent changes of threshold and symptoms	· PSG (RS): more REM (vs. BL), less non-REM 2, shorter REM latency
Older et al., 1998	Healthy subjects N = 19 (3 ♀) QP: 13 Age: 18–40y.	BL, SWS-SD (3 nights) or sleep (CTRL), RS (1 night)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS · comparison of 2 groups: SWS-SD (n = 13, 3 ♀), CTRL (n = 6, 1 ♀) · repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS	· pressure pain	· nociceptive thresholds (18 tender points) · musculoskeletal symptoms (VAS)	· SD and RS: no differences between or within groups	· both groups: pain thresholds lower in the morning vs. evening (SWS-SD seemed to augment this effect)
Arima et al., 2001	Healthy subjects N = 10 (♂) QP: 9.5 Mean age: 22.7 ± 0.9y.	BL, SWS-SD (3 nights), RS (1 night)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS	· pressure pain	· nociceptive thresholds; pressure pain thresholds · clinical pain measures (VAS) before and after sleep	· SD and RS: no changes in pain threshold and VAS scores	· SWS-SD in n = 5 subjects not successful · PSG: total sleep time not significantly different between SD and RS
Onen et al., 2001	Healthy subjects N = 9 (♂) QP: 13.5 Age: 26–43y. Mean age: 31y.	BL (1 night), TSD (1 night), REM-SD or SWS-SD (2 nights), RS (1 night)	· repeated measures · two-way crossover study · comparison of conditions: BL, TSD, REM-SD/SWS-SD, RS · comparison of 2 groups: SWS-SD, REM-SD	· thermal pain (heat) · pressure pain	· nociceptive thresholds: heat and pressure pain tolerance thresholds · clinical pain measures (VAS) before and after sleep	TSD: · pressure pain thresholds lower (vs. BL), heat pain threshold unchanged SWS-SD: · SD: pressure and heat pain thresholds unchanged · RS: pressure pain thresholds significantly higher, thermal pain thresholds unchanged REM-SD: · SD and RS: pressure and heat pain thresholds unchanged	· PSG (RS after SWS-SD): REM reached BL-levels, SWS rebound · PSG (RS after REM-SD): strong REM rebound, prolonged total sleep time · increase in normalized pain scores correlated to increase in SWS amount during RS
Kundermann et al., 2004b	Healthy subjects N = 20 (9 ♀) QP: 11.5 Age: 20–45y. Mean age: 35.8y.	TSD (1 night), RS (2 nights), TSD (1 night)	· repeated measures · comparison of 2 groups: TSD (n = 10), CTRL (undisturbed sleep, n = 10) · repeated measures · comparison of conditions: BL, FA/RSO, TSD, RS · comparison of 3 groups: CTRL (n = 12), FA (n = 10), RSO (n = 10)	· thermal pain (heat, cold) · cold pressor test	· nociceptive thresholds: cold and heat pain thresholds · pain complaints (number of painful sites, intensity, unpleasantness)	· SD: lower heat pain thresholds, cold pain thresholds unchanged · RS: heat pain thresholds increased, cold pain thresholds unchanged	· detection thresholds (cold, warmth) not altered following SD and RS · insufficient data for analyzing pain complaints
Smith et al., 2007	Healthy subjects N = 32 (♀) QP: 14 Mean age (CTRL): 25.3 ± 6.2y. Mean age (RSO): 26.5 ± 4.7y. Mean age (FA): 24.2 ± 3.9y.	BL (1 night), FA ² or RSO ³ (3 nights), TSD (1 night), RS (11h)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, FA/RSO, TSD, RS · comparison of 3 groups: CTRL (n = 12), FA (n = 10), RSO (n = 10)	· pressure pain · cold pressor test	· nociceptive thresholds; pressure pain thresholds (trapezius muscle, masseter muscle, brachioradialis muscle) · self-reported painful symptoms · DNIC	FA-group: · SD: thresholds unchanged, DNIC lower, symptoms increased · RS: thresholds unchanged, DNIC restored, symptoms decreased RSO-group: · SD: thresholds unchanged, DNIC unchanged, symptoms increased · RS: thresholds and DNIC unchanged, symptoms decreased	· PSG (RS): prolonged total sleep time, more SWS and REM

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Author	Subjects	Treatment	Design	Pain Induction	Measures of Pain Perception	Main Results	Additional Findings
Haack et al., 2009	Healthy subjects N = 24 (7 ♀) QP: 14.5 Mean age: 35.1 ± 7.1y	BL, TSD (88 h), RS (12 h)	· repeated measures · comparison of 2 groups: CTRL (normal sleep, n = 9), TSD (n = 15) · repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS · comparison of 3 groups: CTRL (normal sleep, n = 10), TSD (n = 9), REM-SD (n = 9)	· radiant heat laser pulses	· ratings of spontaneous pain (VAS) · nociceptive thresholds: pain threshold, LEP threshold (if N2-P2 was detected) · ratings of perceived pain intensity	· SD: increase in spontaneous pain · RS: ratings returned to BL-levels	
Azevedo et al., 2011	Healthy subjects N = 28 (♂) QP: 14 Age: 19–28y.	BL (1 night), TSD (48 h) or REM-SD (96 h), RS (1 night)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS · comparison of 3 groups: CTRL (normal sleep, n = 10), TSD (n = 9), REM-SD (n = 9)	· radiant heat laser pulses	· ratings of spontaneous pain (VAS) · nociceptive thresholds: pain threshold, LEP threshold (if N2-P2 was detected) · ratings of perceived pain intensity	TSD: · SD: pain threshold unchanged, LEP thresholds higher, increase in perceived pain · RS: pain threshold unchanged, LEP thresholds decreased, perceived pain decreased REM-SD: · SD: pain threshold unchanged, descriptive increase in LEP thresholds and perceived pain · RS: pain threshold unchanged, descriptive decrease in LEP thresholds and perceived pain · SD: clinical pain higher, all thresholds unchanged · RS: clinical pain returned to BL- levels, all thresholds significantly higher (vs. BL)	· warmth detection threshold not altered (SD and RS) · PSG (RS after REM-SD): REM rebound · PSG (RS after TSD): SWS rebound · sleep rebound after TSD greater analgesic effect (vs. REM-SD)
Busch et al., 2012	Patients with somatoform pain disorder N = 20 (14 ♀) QP: 12 Mean age: 50.1 ± 9.1y. Healthy subjects N = 11 (♂) QP: 12 Age: 25–32y. Mean age: 27 ± 1.6y.	BL (1 night), TSD (1 night), RS (9 h)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS	· thermal pain (heat, cold) · pressure pain	· nociceptive thresholds: heat, cold, and pressure pain thresholds · clinical pain perception (VAS)	· detection thresholds (cold, warmth) unchanged	
Faraat et al., 2015	Healthy subjects N = 11 (♂) QP: 12 Age: 25–32y. Mean age: 27 ± 1.6y.	BL (8 hours), SR ^a (2 hours of sleep during 1 night) with/without 2 naps (each 30 min) the following day, RS (1 night)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SR with/ without naps, RS	· thermal pain (heat, cold) · pressure pain	· nociceptive thresholds: heat, cold, and pressure pain thresholds (supraspinatus, lower back, thigh (as control area))	SR without naps: Lower back · SD: heat pain thresholds lower, cold and pressure pain thresholds unchanged · RS: heat pain thresholds higher, cold and pressure pain thresholds unchanged Supraspinatus · SD: pressure pain thresholds lower, heat and cold pain thresholds unchanged · RS: pressure pain thresholds higher, heat and cold pain thresholds unchanged	· as expected no pain changes following SD and RS at thigh (served as control area) SR with naps: · hyperalgesia for pressure and heat stimuli after SR abolished by naps (morning and afternoon), no significant differences to BL-level
Kristiansen et al., 2017	Healthy subjects N = 15 (9 ♂) QP: 11 Mean Age: 23.1 ± 2.4y.	BL (1 night), TSD (1 night), RS (1 night)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS	· pressure pain · cold pressor test	· nociceptive thresholds: pressure pain threshold (temporal and masseter muscles) · CPM	· SD: thresholds lower, CPM unchanged · RS: thresholds returned to BL- levels, CPM unchanged	· CPM effect present at BL

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Author	Subjects	Treatment	Design	Pain Induction	Measures of Pain Perception	Main Results	Additional Findings
Simpson et al., 2017	Healthy subjects N = 17 (9 ♂) (n = 13 completed whole study) QP: 15 Age (♂): 19–31y. Mean age (♂): 24.7 ± 1.2y. Age (♀): 20–32y. Mean age (♀): 25.1 ± 1.0y.	BL (2 nights), RSO (4 hours of sleep/ night, 5 nights), RS (8 hours of sleep/night, 2 nights) · RSO and RS conducted three times	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SD, RS · comparison of 2 groups: CTRL (3 weeks, each night 8 hours of sleep), RSO	· thermal pain (heat, cold) · cold pressor test	· nociceptive thresholds: heat pain threshold, cold pain tolerance · temporal summation of cold pain · spontaneous pain (VAS)	Heat pain thresholds: · decreased during 1 st week of RSO, still lower after 1 st RS (gradually returned to BL-levels in 2 nd & 3 rd week) Cold pain tolerance: · less habituation to cold pain over 3 weeks (vs. CTRL), no changes during RSO and RS Temporal summation of cold pain: · enhanced in 2 nd & 3 rd week, also during RS (1 st & 3 rd week) Spontaneous pain: · higher average ratings ⁵ after SD, lower after RS · SD: thresholds lower · RS: thresholds returned to BL-level	
Kamiyama et al., 2018	Healthy subjects N = 13 (7 ♂) QP: 8 Mean age: 27.6 ± 2.5y.	BL (1 night), SR (1 night) or CTRL (habitual sleep), RS (1 night)	· repeated measures · comparison of conditions: BL, SR, RS	· pressure pain thresholds	· nociceptive thresholds: pressure pain thresholds		

Note. ¹ This experiment includes the same sample as [Moldofsky et al. \(1975\)](#), in which stage-4-SD was conducted. ² FA: Forced awakenings; 7 x 20 min awakenings and 1 x 60 min awakening, maximum total sleep of 280 min. ³ RSO: Restricted sleep opportunity; maximum total sleep of 280 min. ⁴ SR: Sleep restriction with maximum sleep of 2 hours. ⁵ Ratings of generalized body pain, headache, back pain, abdominal pain. Abbreviations: N = overall sample size, n = sizes of independent groups, d = days, h = hours, BL = Baseline, CPM = conditioned pain modulation, CTRL = control-group/condition, DNIC = diffuse noxious inhibitory controls, FA = forced awakenings, LEP = laser-evoked potential, non-REM = non rapid-eye-movement sleep, PSG = polysomnography, QP = quality points, REM = rapid-eye-movement sleep, REM-SD = rapid-eye-movement sleep deprivation, RS = recovery sleep, RSO = restricted sleep opportunity, SD = sleep deprivation, SR = sleep restriction, stage-4-SD = non-REM stage 4 sleep deprivation, SWS = slow wave sleep, SWS-SD = slow wave sleep deprivation, TSD = total sleep deprivation, VAS = visual analogue scale.

results (3 (75%) positive, 1 (25%) negative), three days ($k = 4$) yielded 4 results (2 (50%) positive, 2 (50%) negative), four days ($k = 3$) yielded 3 negative results, and five days ($k = 1$) yielded 3 non-interpretable results. SR was conducted in $k = 3$ studies, yielding 4 results (3 (75%) positive, 1 (25%) negative). SR of six hours/day over five days ($k = 1$) yielded 2 positive results. Sleep restricted to six hours/day (during four days in a seven-day-period, $k = 1$) yielded 1 positive result and a restriction to three hours/day over 15 days ($k = 1$) yielded 1 negative result. TSD was conducted in $k = 2$ studies and yielded 9 results (5 (55.56%) positive, 4 (44.44%) not interpretable). TSD of six hours ($k = 1$) yielded 2 non-interpretable results, TSD of nine hours ($k = 2$) yielded 5 results (3 (60%) positive, 2 (40%) not interpretable), and TSD of twelve hours ($k = 1$) yielded 2 positive results. In summary, RS-effects following REM-SD and SR were inconsistent. Experiments conducting TSD indicated a normalization of pain following RS after longer periods of continuous sleep deprivation.

3.1.2.4. Moderation of RS-Effects on Pain by Recovery Sleep Characteristics. RS opportunity of 24 hours was granted in $k = 5$ studies, yielding 15 results (6 (40%) positive, 7 (46.67%) negative, 2 (13.33%) not interpretable). $K = 2$ studies granted RS opportunity of 48 hours, yielding 3 results (2 (66.67%) positive, 1 (33.33%) negative). RS opportunity of 72 hours was granted in $k = 1$ study, yielding 3 positive results. RS opportunity of 96 hours was granted in $k = 2$ studies, yielding 1 (50%) positive and 1 (50%) negative result. RS opportunity of five days was granted in $k = 1$ study, yielding 3 non-interpretable results. Longer periods of RS opportunity were seven days ($k = 1$, 1 positive result) and 21 days ($k = 1$, 2 non-interpretable results). In summary, results show that 24 hours of RS opportunity were not sufficient to reset hyperalgesic changes occurring after SD and highlight that longer periods of RS opportunity are needed for a full recovery [Table 4](#).

3.2. Human Data

3.2.1. General Characteristics of the Reviewed Studies

3.2.1.1. Sample Characteristics

3.2.1.1.1. Sample Size. Overall sample sizes of $k = 14$ reviewed studies varied between $n = 6$ and $n = 32$. Several studies ($k = 6$) conducted experiments with separate groups of subjects (between-group comparisons of experimental conditions), with sizes of independent groups varying between $n = 6$ and $n = 15$. $K = 3$ studies used a within-design, with all participants completing all sleep deprivation experiments. Overall, a total of $n = 237$ subjects was examined.

3.2.1.1.2. Sex. $K = 1$ study focused solely on healthy females, $k = 5$ studies examined healthy males, and $k = 7$ studies examined healthy participants of both genders.

3.2.1.1.3. Age. The age of healthy participants varied between 18 and 55 years.

3.2.1.1.4. Study Quality. Quality of studies varied between 8 and 15 points. $K = 9$ studies were of medium quality (8–13 points) and $k = 5$ studies were of high study quality (13.5–15 points).

3.2.1.1.5. Clinical Study. $K = 1$ of the reviewed studies was conducted in patients with chronic somatoform pain disorder (both male and female, $n = 20$, mean age of 50.1 years), which was the only study in patients.

3.2.1.2. Pain Induction and Pain Measures

3.2.1.2.1. Methods of Pain Induction. Considering experimental pain, pressure pain ($k = 10$), heat pain ($k = 5$), cold pain ($k = 6$, of these studies $k = 3$ ran a cold pressor test (CPT; hand immersion into cold water)) and laser-evoked pain ($k = 1$) were assessed.

3.2.1.2.2. Measures of Pain Perception. Static measures (e.g. pain thresholds, pain tolerance thresholds) as well as dynamic measures (e.g. tests of endogenous pain modulation) of experimental pain were

assessed. Considering static measures of experimental pain, pain thresholds ($k = 12$) and pain tolerance thresholds ($k = 2$) were assessed. An additional study assessed laser-evoked potential thresholds. Further, also dynamic pain protocols were used. $K = 1$ study assessed temporal summation of pain by using the CPT. In this study, temporal summation refers to a progressive increase in pain perception over time during cold water immersion administration ([Simpson et al., 2017](#)). Additionally, $k = 2$ studies assessed conditioned pain modulation (CPM; previously termed DNIC (diffuse noxious inhibitory controls)). CPM is a phenomenon when the application of a tonic painful stimulus (conditioning stimulus, CS) may inhibit pain evoked by a second remote phasic painful stimulus (test stimulus, TS). It therefore reflects a measure of pain inhibition ([Yarnitsky et al., 2010](#)). Subjective ratings of evoked pain were assessed in $k = 1$ study. Lastly, considering clinical pain, intensity of pain complaints in healthy subjects were assessed in $k = 8$ studies ($k = 3$ asked for the number of painful symptoms, $k = 6$ for pain intensity and $k = 1$ for unpleasantness of painful symptoms). The clinical study ($k = 1$) assessed intensity of clinical pain complaints.

3.2.1.3. Sleep Deprivation

3.2.1.3.1. Design of Sleep Deprivation. $K = 5$ studies implemented total sleep deprivation (TSD, sleep is completely prevented). Additionally, $k = 1$ study combined TSD with either rapid-eye-movement sleep deprivation (REM-SD) or slow wave sleep deprivation (SWS-SD).

Further studies conducted selective sleep stage deprivation, specifically REM-SD ($k = 2$) or SWS-SD ($k = 3$; either as non-REM stage 4 deprivation ($k = 1$) or as non-REM stage 3 and 4 deprivation ($k = 2$)).

$K = 1$ study conducted three nights of forced awakenings (FA) or restricted sleep opportunities (RSO) with an additional subsequent night of TSD. During FA, subjects were granted a total of 280 minutes sleep-time during an 8-h period, resulting from one 1-h waking phase and seven 20-minute waking phases (randomly distributed over the remaining seven hours). Subjects of the RSO-group as well had a maximum sleep-time of 280 minutes, resulting from a delayed bedtime, which was restricted and yoked to a corresponding subject in the FA-group.

$K = 2$ studies used acute SR. One of these two studies restricted sleep to two hours during one night. The second study implemented “voluntary” SR, which was not further specified. Lastly, $k = 1$ study conducted chronic SR (4 hours of sleep per night for 5 nights) over the course of three weeks.

3.2.1.3.2. Length of Sleep Deprivation Experiments. Overall lengths of SD experiments, including all subsequently conducted SD nights, were either one night ($k = 5$), two nights ($k = 1$), three nights ($k = 6$), four nights ($k = 2$) or five nights ($k = 1$).

3.2.1.4. Recovery Sleep. The majority of studies ($k = 10$) implemented one night of RS, with sleep times being either not restricted ($k = 7$) or restricted to nine hours ($k = 1$, clinical study), eleven hours ($k = 1$) or 12 hours ($k = 1$). Two nights of RS were implemented in $k = 4$ studies, with $k = 3$ not restricting total sleep time and $k = 1$ restricting RS opportunity to eight hours per night. Furthermore, in $k = 9$ studies RS was controlled using polysomnography (PSG). In $k = 1$ study only the second of two RS nights was polysomnographically controlled and $k = 4$ studies did not implement PSG.

3.2.2. Moderation of RS-Effects on Pain by General Study Characteristics

In human studies, overall, 46 results were obtained, of which 15 (32.61%) were positive, 4 (8.70%) were negative and 27 (58.70%) were not interpretable.

3.2.2.1. Moderation of RS-Effects on Pain by Sample Characteristics

3.2.2.1.1. Sample Size. $K = 9$ studies with small sample sizes ($n < 20$) yielded 27 results (8 (29.63%) positive, 3 (11.11%)

negative, 16 (59.26%) not interpretable). $K = 4$ studies with medium sample sizes (n : 20–40) yielded 15 results (6 (40%) positive, 1 (6.67%) negative, 8 (53.33%) not interpretable). In summary, studies with medium sample sizes yielded rather positive and less non-interpretable results than studies with small sample sizes.

3.2.2.1.2. Sex. $K = 1$ study that exclusively focused on healthy female participants yielded 6 results (3 (50%) positive, 3 (50%) not interpretable). $K = 5$ studies examining healthy male participants yielded 20 results (5 (25%) positive, 1 (5%) negative, 14 (70%) not interpretable). $K = 7$ studies examining both healthy men and women yielded 16 results (6 (37.50%) positive, 3 (18.75%) negative, 7 (43.75%) not interpretable). In summary, results did not systematically vary depending on sex of examined subjects.

3.2.2.1.3. Age. $K = 9$ studies examined younger subjects (age range: 19 – 32 years) and yielded 33 results (12 (36.36%) positive, 4 (12.12%) negative, 17 (51.52%) not interpretable). $K = 4$ studies examined participants of a wide age range including older subjects (age range: 18 – 55 years) and yielded 9 results (2 (22.22%) positive, 7 (77.78%) not interpretable). To sum up, results in younger subjects were mixed and in samples with a wide age range mostly not interpretable.

3.2.2.1.4. Study Quality. $K = 8$ studies reached a quality of ≤ 13 points and yielded 21 results (8 (38.10%) positive, 13 (61.90%) not interpretable). $K = 5$ studies reached a high quality of 13.5 – 15 points and yielded 21 results (6 (28.57%) positive, 4 (19.05%) negative, 11 (52.38%) not interpretable). Studies with higher quality yielded rather mixed results, whereas studies of medium quality showed either no changes or positive results, suggesting an influence of study quality on results.

3.2.2.1.5. Clinical study. The study examining pain patients (both genders, wide age range) yielded 1 (25%) positive and 3 (75%) non-interpretable results. Since it was the only study that examined pain patients, results in this population yet remain premature.

3.2.2.2. Moderation of RS-Effects on Pain by Pain Induction Methods and Pain Measures

3.2.2.2.1. Methods of Pain Induction. In healthy subjects, pressure pain was assessed in $k = 9$ studies, yielding 13 results (5 (38.46%) positive, 8 (61.54%) not interpretable). Heat pain was assessed in $k = 4$ studies, yielding 6 results (2 (33.33%) positive, 1 (16.67%) negative, 3 (50%) not interpretable). Cold pain was assessed in $k = 3$ studies, yielding 5 results (2 (40%) negative, 3 (60%) not interpretable). Laser-evoked pain was assessed in one study, yielding 6 results (1 (16.67%) positive, 1 (16.67%) negative, 4 (66.67%) not interpretable). In summary, in healthy subjects most positive results were found for pressure pain, whereas other results were mixed.

3.2.2.2.2. Measures of Pain Perception. As static measures of pain perception, pain thresholds were assessed in $k = 11$ studies, yielding 20 results (7 (35%) positive, 1 (5%) negative, 12 (60%) not interpretable). Pain tolerance thresholds were assessed in $k = 2$ studies, yielding 5 results (1 (20%) negative, 4 (80%) not interpretable). Considering dynamic pain protocols, temporal summation of pain was assessed in $k = 1$ study (one negative result), and CPM/DNIC was assessed in $k = 2$ studies, yielding 4 results (1 (25%) positive, 3 (75%) not interpretable).

Subjective ratings of evoked pain were assessed in one study and yielded 1 positive and 1 non-interpretable result.

Clinical pain was assessed in both healthy subjects ($k = 8$) and pain patients ($k = 1$). In $k = 1$ study (healthy subjects), too few participants reported pain complaints, hence, an analysis of pain intensity, number of painful symptoms and unpleasantness was not feasible. Intensity of painful symptoms was evaluated in $k = 5$ studies (6 results: 4 (60%) positive, 2 (40%) not interpretable) and number of painful symptoms in $k = 2$ studies (2 results: 1 (50%) positive, 1 (50%) not interpretable). Ratings of clinical pain in pain patients yielded one positive result. In summary, positive results were found for pain thresholds and intensity-ratings of clinical pain. Results of further pain perception measures were mixed.

3.2.2.3. Moderation of RS-Effects on Pain by Sleep Deprivation. Since hyperalgesic pain changes following SD are a prerequisite for a normalization of pain sensitivity following RS, RS induced pain-changes in dependence of the used SD-design and length will be described in detail.

3.2.2.3.1. Design of Sleep Deprivation. TSD was conducted in $k = 4$ studies, yielding 10 results for RS-effects (5 (50%) positive, 1 (10%), negative, 4 (40%) not interpretable). Protocols of sleep restriction (SR and RSO) were conducted in $k = 3$ studies, yielding 11 results for RS-effects (4 (36.36%) positive, 3 (27.27%) negative, 4 (36.36%) not interpretable). RSO with one night of TSD was conducted in $k = 1$ study, yielding 3 results (1 (33.33%) positive, 2 (66.67%) not interpretable). FA with one night of TSD were conducted in $k = 1$ study, yielding 3 results (2 (66.67 %) positive, 1 (33.33%) not interpretable). REM-SD with one night of TSD as well as SWS-SD with one night of TSD were conducted in $k = 1$ study, yielding two non-interpretable results each. REM-SD was conducted in $k = 2$ studies, yielding 5 non-interpretable results. SWS-SD was conducted in $k = 2$ studies, yielding 4 non-interpretable results. Stage-4-SD was conducted in $k = 1$ study, yielding 2 positive results. Summarizing these results, a normalization of pain sensitivity following RS is predominantly found in studies conducting TSD. Results of other SD designs were mixed.

3.2.2.3.2. Length of Sleep Deprivation. In healthy subjects, SDs of one night ($k = 4$) yielded 13 results for RS-effects (6 (46.15%) positive, 7 (53.85%) not interpretable). SDs of two nights ($k = 1$) yielded 3 results (1 (33.33%) positive, 1 (33.33%) negative, 1 (33.33%) not interpretable). SDs of three nights ($k = 6$) yielded 13 results (3 (23.08%) positive, 10 (76.92%) not interpretable). SDs of four nights ($k = 2$) yielded 9 results (3 (33.33%) positive, 6 (66.67%) not interpretable) and SDs of five nights ($k = 1$) yielded 4 results (1 (25%) positive, 3 (75%) negative). Thus, studies with shorter SD durations yielded predominantly positive and non-interpretable results, whereas studies with longer durations tended to show more negative results, indicating no normalization of pain sensitivity by RS following prolonged SD.

3.2.2.4. Moderation of RS-Effects on Pain by Recovery Sleep Characteristics

3.2.2.4.1. Recovery Sleep. Limited RS with 9 hours of sleep opportunity ($k = 1$, clinical study) yielded 1 (25%) positive and 3 (75%) non-interpretable results. RS of 11 hours ($k = 1$) yielded 3 (50%) positive and 3 (50%) non-interpretable results. RS of 12 hours ($k = 1$) yielded 1 positive result.

One night of RS (without limiting total sleep time, $k = 7$) yielded 25 results (6 (24%) positive, 1 (4%) negative, 18 (72%) not interpretable). Two nights of RS with 8 hours of sleep per night ($k = 1$) yielded 1 (25%) positive and 3 (75%) negative results. Two nights of RS (without limiting total sleep time, $k = 3$) yielded 6 results (3 (50%) positive, 3 (50%) not interpretable).

Considering, whether RS was polysomnographically controlled, $k = 9$ studies with PSG yielded 31 results (9 (29.03%) positive, 1 (3.23%) negative, 21 (67.74%) not interpretable). $K = 1$ study implementing PSG only during the second of two RS nights yielded 1 (25%) positive and 3 (75%) negative results. $K = 3$ studies not implementing PSG yielded 7 results (4 (57.14%) positive, 3 (42.86%) not interpretable).

Results indicate that longer RS-periods are accompanied by more positive results. Furthermore, limiting total sleep times to eight hours does not allow recovery, showing that longer total sleep times during RS are needed for a pain recovery. Further, results suggest no differences between studies with and without polysomnographic control of RS.

4. Discussion

The aim of this systematic review was to provide an overview about

experimental research on the effects of recovery sleep on pain. Of overall 41 results showing hyperalgesic pain changes following SD (retrieved from 26 studies¹), 28 (68.29%) indicated a normalization of pain sensitivity after RS, whereas 13 (31.71%) indicated no normalization. Further, many non-interpretable results were obtained (34 results), originating from SD not leading to hyperalgesic changes that are a prerequisite for demonstrating a normalization of pain sensitivity after RS. This failure of demonstration is often due to methodological problems (e.g. small sample sizes, short SD duration), highlighting the necessity of high methodological standards as a requirement for demonstrating recovery-effects in experimental studies.

Findings of the present review about RS-effects extend previous results concerning effects of SD on pain (Karmann et al., 2014; Kundermann et al., 2004a; Lautenbacher et al., 2006), by showing that RS has the potential to restore normal pain sensitivity after hyperalgesia occurring due to SD. This is in line with studies showing beneficial effects of restorative sleep (i.e. enhanced sleep quality or quantity) on pain sensitivity (Roehrs et al., 2012; Smith et al., 2015; Vitiello et al., 2014). In the following paragraphs, results will be discussed considering variables moderating RS-effects on pain. Additionally, possible mechanisms of action, limitations of the reviewed studies and the review itself as well as implications for further research will be discussed.

4.1. Moderating Variables

4.1.1. Methodological Requirements

In both animal and human studies, greater sample sizes tended to reveal a greater number of positive results, indicating an effect of sample size on results. Further, higher study quality was accompanied by more positive results in animal studies and in human studies by a reduction of non-interpretable findings. Results therefore seem to vary in dependence of sample size and study quality, since large sample sizes and high quality allow for enhanced statistical power and supposedly yield more valid data. This indicates that the more trustworthy studies proved the existence of recovery-effects on pain processing.

4.1.2. Age and Sex

Animal studies including both sexes yielded mostly positive results; in human studies, results did not systematically vary according to sex of subjects. Despite previous studies showing sex differences in both sleep (Luca et al., 2015) and pain (Mogil, 2012; Vendruscolo et al., 2004), the present results indicate no sex-specific effects on a pain normalization following RS. Further, age of subjects was considered in human subjects, with “younger samples” yielding predominantly mixed results and samples with a wider age range mostly showing non-interpretable results. Changes of sleep architecture during aging (e.g. lower sleep efficiency, less SWS) (Luca et al., 2015) might render “older” subjects less susceptible to effects of SD. The increasing robustness of other neuro-behavioral functions against SD-effects in older individuals is suggested by the observation that sleep-deprived older subjects had faster reaction times and fewer attentional failures than younger subjects (Duffy et al., 2009). Hence, if the pain system becomes similarly robust against the influence of SD while aging, more non-interpretable results concerning RS-effects on pain might result due to an increasing lack of hyperalgesic changes following SD. According to these arguments, higher age might limit the methodological prerequisite to demonstrate effects of RS on pain.

¹ Overall $k = 29$ studies were included in the present review, however, no pure RS-effects on pain without further interventions could be obtained from three rodent-studies (Hambrecht-Wiedbusch et al., 2017; Kim et al., 2019; Xue et al., 2018). Therefore, results of these studies (see: supplementary material) were not included in the summary of results of healthy animals. Thus, results were retrieved from $k = 26$ studies.

4.1.3. Clinical study

As the only study with pain patients (chronic somatoform pain disorder) (Busch et al., 2012) yielded mixed results, it cannot yet be validly concluded, how RS-effects take shape in chronic pain samples.

4.1.4. Methods of Pain Induction and Measures of Pain Perception

Pressure pain appeared to be a sensitive measure to assess pain sensitivity changes due to RS in rodents and humans, as it yielded many positive results, mainly manifesting in normalized paw withdrawal thresholds (a well-established measure in animal testing (Barrot, 2012)) or pressure pain thresholds in humans. Earlier research highlights that pressure pain targets deep and superficial tissue nociception (reflecting muscle and skin nociception), whereas i.e. heat pain only targets superficial tissue nociception (reflecting skin nociception) (Kundermann et al., 2004a). As muscle nociception seems to be more profoundly influenced by the descending pain inhibitory control system (Aboodarda et al., 2015; Menze, 2000, 2003), which itself is assumed to be altered by sleep manipulations (Smith et al., 2007), pressure pain seems to be most sensitive to sleep alterations as compared to other pain modalities, what is further underlined by findings of the present review.

In rodent studies, many positive results were found for heat pain, whereas results in human studies were mixed, what is likely due to methodological differences. In most animal studies, the hot plate test with a measurement of paw withdrawal thresholds/latencies was used as a standardized method; in human studies, different pain sites were tested (e.g. volar forearm, supraspinatus, lower back), which are known to differ in spatial summation of pain (Staud et al., 2004; Weissman-Fogel et al., 2012) and are characterized by different skin types (hairy, glabrous) (Mancini et al., 2014), which might account for divergent results.

Lastly, in rodent studies no conclusions can be derived for electrical pain (and measurement of threshold to tail flick) and cold pain, as there were only few results available per category. For the same reason, in human studies no conclusions can be derived for cold pain, laser-evoked potentials, temporal summation and CPM. Future research should fill into these gaps.

4.1.5. Sleep Deprivation Design

In animal studies, RS following TSD (sleep is fully prevented; TSD durations of more than six hours) and SR (profound disturbance of sleep continuity) yielded mostly positive results. In human studies, results of RS-effects following TSD were as well positive, whereas results following SR were mixed. Altogether, RS following TSD reset pain sensitivity changes, whereas results concerning RS following SR remained ambiguous. Results, however, favor the assumption that pain sensitivity changes are reversed due to the restoration of sleep continuity and architecture during RS (which was significantly disturbed during preceding SD), rather than by a compensatory rebound of specific sleep stages. Since SD disrupts sleep continuity (with TSD as the most extreme form of sleep disruption) and RS restores it, corresponding changes in the analgesic action of opioids might accordingly lead to enhanced pain sensitivity after SD and normal pain sensitivity after RS. This assumption is in line with research showing that the analgesic action of endogenous and exogenous opioids is dependent on undisturbed sleep continuity (Ukponmwan et al., 1984).

Considering RS-effects following REM-SD, rodent studies yielded mixed results. Previous research consistently showed enhanced pain sensitivity following REM-SD (Karmann et al., 2014; Kundermann et al., 2004a; Lautenbacher et al., 2006), however, the present review did not corroborate a normalization of pain sensitivity following RS. Since REM-SD is of considerable stress for rodents (Araujo et al., 2011), the stress inherent in the sleep deprivation procedure might hamper the analgesic action of RS. In summary, RS-effects on pain following REM-SD remain equivocal and should be subject of further research.

Lastly, no valid conclusions about RS-effects can be derived from other SD designs in human studies (stage-4-SD, RSO and FA combined

with TSD, REM-SD, SWS-SD), as each yielded only few results.

4.1.6. Length of Sleep Deprivation

Considering SD-length in human studies as a critical influence on RS-effects, shorter deprivation periods were accompanied by more positive results, whereas longer periods (i.e. 5 nights of SD) yielded more negative results. Therefore, a normalization of pain sensitivity after RS seems to promptly occur following short-term sleep disturbances, whereas longer SD periods might delay RS-induced normalization. In contrast, in rodent studies no specific pattern regarding SD length became apparent.

4.1.7. Recovery Sleep

In human studies, a normalization of pain processing was found following one night (restricted and unrestricted total sleep times) and two nights of RS (unrestricted total sleep times). Conversely, two nights of RS with sleep restricted to eight hours per night were not sufficient to reset hyperalgesic pain changes. This indicates that RS-durations of more than eight hours per night are needed for a normalization of pain sensitivity, which is in accordance with previous studies showing a normalization of other neurobehavioral measures only after more than eight hours of RS (Jay et al., 2007; Lamond et al., 2007). Further, as the RS-amount needed for a normalization of neurobehavioral function depends on preceding SD-duration (Lamond et al., 2007), it is likely that after prolonged SD even longer RS periods are needed to reset pain sensitivity changes.

Seven human studies conducting pain tests provided information about polysomnographic sleep characteristics during RS (Arima et al., 2001; Martins et al., 2010; Moldofsky et al., 1975; Moldofsky & Scarisbrick, 1976; Older et al., 1998; Onen et al., 2001; Smith et al., 2007). RS characteristics of these studies (e.g. longer total sleep times, better sleep efficiency, lower number of arousals, SWS rebound) were in accordance with those found in studies not including pain tests (Ferrara et al., 1999; Jay et al., 2007; Ong et al., 2016).

In rodent studies, 24 hours of RS opportunity were not able to reset hyperalgesic changes, whereas longer periods (48 and 72 hours) yielded positive results. For note, rodents sleep around 60% (14 hours) per day during regular sleep, with increases to about 80% per day when starting recovery sleep (Everson et al., 1989; Rechtschaffen et al., 1999). Thus, RS opportunities of more than 24 hours are needed to ease deprivation effects on pain in laboratory rodents. Though, the small number of results for longer RS periods limits the interpretability of findings.

To sum up, findings indicate a restoration of pain sensitivity in human subjects, if an unrestricted RS-duration (total sleep time of more than eight hours) is granted. In laboratory rodents, more than 24 hours of RS opportunity are needed to ease deprivation effects. Since RS-effects depend on previous SD-duration, extended RS opportunities might be needed to counterbalance longer and more severe preceding sleep deprivation.

4.2. Mechanisms of Action

The question to be answered up to here was under which conditions RS resets pain sensitivity changes after disturbed sleep. Now, some speculations about possible mechanisms of action will follow. Namely, sleep-dependent and circadian processes, opioidergic and serotonergic transmission, stress as well as central and autonomic nervous system activity will be discussed.

Sleep is involved in the overnight restoration of many bodily functions (e.g. inflammatory and immune functions) (Faraut et al., 2012), making its contribution to the dampening of hyperalgesia (which is regularly produced by extended wake phases) likely. In this context, two explanations for these sleep-effects on pain seem plausible, with either specific sleep stages (e.g. SWS) or general characteristics of sleep (e.g. total sleep time, sleep efficiency) being of influence. In view of the first perspective, RS is characterized by SWS rebound (Ferrara et al.,

1999; Jay et al., 2007; Ong et al., 2016). Onen and colleagues found increases in SWS amounts during RS to be correlated to increases in mechanical pain tolerance scores (Onen et al., 2001), emphasizing a role of SWS duration in the overnight normalization of pain processing. Further, a deprivation of non-REM sleep stage 4 was associated with the occurrence of (musculoskeletal) symptoms that ceased following the return to regular delta-sleep during RS (Moldofsky et al., 1975). Alternatively, as highlighted before, total sleep duration or sleep continuity during RS might influence an overnight normalization of pain processing, which leads to the second perspective focusing on the relevance of general sleep characteristics. Therefore, future studies should disentangle effects of specific sleep stages and effects of RS architecture on a normalization of pain processing.

Furthermore, there is evidence that pain sensitivity changes during SD and RS can be attributed to both sleep-dependent (e.g. increase in homeostatic sleep drive following SD) and circadian processes (Hagenauer et al., 2017). Pain sensitivity itself shows diurnal variations, with painful stimuli being perceived as most painful during times when subjects are likely to be tired, like afternoon, evening and night (Aviram et al., 2015; Hagenauer et al., 2017). Thus, low vigilance following SD might lead to higher pain sensitivity and prevent adequate pain coping, whereas a restoration of vigilance following RS might be accompanied by a normalization of pain perception. However, separating effects of chronobiological and sleep-dependent processes on pain sensitivity is experimentally difficult to accomplish.

Additionally, varying effects of SD and RS on pain according to the type of pain measured are likely, since C-fiber input and tonic pain sensitivity seem to be influenced by chronobiological and sleep-dependent processes, whereas fast Aδ-input and reflexive pain measures might be less susceptible to these effects (Hagenauer et al., 2017). To sum up, effects of circadian rhythm, time-of-day and homeostatic sleep drive on pain sensitivity are known and should be carefully considered in future studies implementing SD and RS.

Further, as mentioned before, opioidergic pathways are likely involved in pain changes following sleep alterations. In rodents, REM-SD was found to impair the analgesic action of endogenous and exogenous opioids (Ukponmwan et al., 1984) and to decrease the responsiveness of opioid receptors to endogenous enkephalins (Fadda et al., 1991; Onen et al., 2000). Considering opioidergic descending pain modulatory systems in humans (Julien & Marchand, 2006; Ossipov et al., 2010; Smith et al., 2007; Willer et al., 1990), pain inhibition was impaired following sleep disruption (Smith et al., 2007). This emphasizes undisturbed sleep continuity, rather than REM-sleep, to be a prerequisite for normal functioning opioid-analgesia (Kundermann et al., 2004a). However, recent findings in rats highlight that pain changes following SD and RS are not due to altered brain μ -opioid receptor binding (Nascimento et al., 2007). Alterations in central μ -opioid binding might therefore not be responsible for pain changes during SD and RS. In face of diminished morphine-responsivity in sleep-deprived rats (Nascimento et al., 2007; Ukponmwan et al., 1984), changes in the opioidergic system at other levels and binding sites are still plausible mechanisms of action, but these have yet to be examined for RS.

Serotonergic activity is as well of interest, considering its role in the regulation of both sleep and pain. In rodent studies, serotonin (5-HT) depletion was found following 96 hours of REM-SD (Farooqui et al., 1996), whereas the release and synthesis of serotonin (dorsal raphe area) was increased following RS (Toru et al., 1984). In the nucleus raphe, which also regulates sleep, a wide distribution of anti-nociceptive receptor subtypes (high concentrations of 5-HT_{1A/1B}) can be found (Burnet et al., 1995), which qualifies this brain region to cause sleep-related changes in pain sensitivity. In humans, lowered levels of tryptophan (and thus 5-HT) were congruently associated with lower pain thresholds (Martin et al., 2017), indicating enhanced pain sensitivity. Therefore, tryptophan depletion during SD and a subsequent augmentation during RS could, at least in part, account for hyperalgesic changes following SD and a normalization of pain processing following

RS (Onen et al., 2000).

Moreover, since SD is a substantial stressor for both animals and humans (Araujo et al., 2011; Brock et al., 1994; Galvão et al., 2009; Suchecki et al., 1998), one might speculate that pain changes following SD and RS are due to changes in stress rather than due to alterations in sleep. Increased corticosterone-levels were found in REM-deprived, but not in chronically sleep restricted mice (Araujo et al., 2011), highlighting REM-SD to be an inherently stressful procedure. However, since recent research in humans suggests an increased activity of the endocrine stress system during SD (Simpson et al., 2016) and a suppression of cortisol-release during RS (Faraut et al., 2012), and since cortisol is supposed to be rather an anti-nociceptive substance, effects of low cortisol levels during RS in the form of a reset of increased pain sensitivity remain puzzling. To sum up, findings in both rodent and human studies considering the role of stress and its effect on a pain sensitivity normalization during RS are still ambiguous.

Further, an increase in pain sensitivity due to insufficient sleep was found to be associated with increased activity within the primary somatosensory cortex; an area, which is known to encode the intensity dimension of pain (Krause et al., 2019). On the other hand, attenuated activity during noxious stimulation was found within regions known to modulate higher-order evaluation of pain, namely the insula, nucleus accumbens and thalamus (Krause et al., 2019; Seminowicz et al., 2019). These findings corroborate central changes in nociception due to sleep disruption, however, compensatory activity changes within the above stated areas due to RS are yet to be established.

Finally, also changes in autonomic nervous system (ANS) activity due to sleep loss and recovery sleep are known (Meerlo et al., 2008), which might account for pain changes due to SD and RS because of certain known interactions between ANS and nociception (Cortelli et al., 2013). Increased sympathetic activity is found to occur during sleep deprivation as well as sleep fragmentation (e.g. increases in blood pressure, heart rate), which has been found to persist if recovery sleep is insufficient (Meerlo et al., 2008). Since there are yet no studies available that examine autonomic nervous system activity as a moderating variable considering RS-effects on pain, investigation of this role should be subject of future research.

Altogether, a reset of hyperalgesia during RS (produced by extended phases of wakefulness before RS) seems to be mainly driven by recovery of sleep continuity; additionally, rebounds of SWS, chronobiological stabilization and enhanced serotonergic transmission may play a role. Findings regarding opioidergic involvement and stress remain equivocal.

4.3. Limitations

First, limitations of the reviewed studies will be discussed. Some of the animal studies did not thoroughly report overall sample sizes or sizes and numbers of independent groups, which restricts interpretability of findings. Additionally, most studies did not describe how animals slept when receiving opportunity for RS (time, housing). Therefore, future studies should put special emphasis on a thorough description of crucial methodological issues. Human studies mostly examined small sample sizes, healthy young subjects and in some cases subjects of only one gender, which again highlights the need to meet higher methodological standards (e.g. sufficient sample sizes, examination of both genders in a well-balanced ratio, wide age range) when examining effects of both SD and RS on pain. Further, all human studies conducted RS during subjective night (which refers to the nighttime in a light-dark-cycle). This leaves unanswered whether pain sensitivity might also recover during daytime sleeping periods (Dawson & McCulloch, 2005). This would be of special interest in face of the impact of night shift work on pain. Additionally, this review itself has some shortcomings. Studies included in this review had to be written in English or German language, therefore articles in other languages could not be considered. We furthermore do not have information about

possible publication biases, as unpublished data in this field are not systematically available via respective study registers.

4.4. Implications for Further Research

This review largely focused on recovery sleep effects on pain in healthy participants without sleep or pain disorders. However, it has to be kept in mind that SD- and RS-effects in clinical populations may be different. Thus, it is critical to evaluate how recovery-effects take shape in disorders affecting one or both main variables of interest. Therefore, the examination of patients with chronic pain or sleep disorders (e.g. insomnia, restless legs syndrome, sleep apnea) should be subject of further research. Additionally, it is important to examine whether disorder-related influences on RS-effects can be determined (e.g. certain pathophysiology, sleep or pain medication intake, other ongoing therapy, etc.). Only one study included in this review examined SD and RS in chronic pain patients (somatoform pain disorder) (Busch et al., 2012). Results showed enhanced clinical pain after SD being reversed to baseline-levels by following RS. In rodent studies, it was shown that a normalization of pain processing by RS was less efficient in rats with chronic pain than in control rats (Andersen et al., 2009) and that the time needed for recovery was prolonged when pre- or postsurgical REM-SD were conducted (Wang et al., 2015). It is therefore likely that chronic pain diminishes the capacity of sleep to normalize the pain system overnight and, vice versa, that individuals are more likely to develop chronic pain, if no overnight restoration of normal pain sensitivity occurs.

Also, considering clinical pain, a thorough evaluation of a variety of clinical pain measures, such as pain intensity, localization of pain, disability and pain unpleasantness is strongly recommended. Considering pain measures in human studies, the focus was mostly on pain thresholds and pain complaints. Only few studies additionally examined endogenous pain modulation, like temporal summation of pain or conditioned pain modulation (Kristiansen et al., 2017; Simpson et al., 2017; Smith et al., 2007). As these measures are associated with the development and maintenance of clinical pain (Pielsticker et al., 2005; Staud et al., 2001; Staud et al. 2003; Yarnitsky et al., 2008), they should gain special interest in future studies.

4.5. Conclusion

The present review is the first to systematically summarize effects of recovery sleep (RS) on pain perception after disturbed or deprived sleep. Most findings indicated a restoration of pain sensitivity following RS. Future studies should focus on implementing first-class methodological standards (e.g. sufficient sample sizes, assessment of pain modulation) and on elaborating mechanisms of action linked to the normalization of pain sensitivity, as this contributes to our understanding of the sleep and pain relationship and might help to illuminate possible clinical interventions to conjointly treat pain and sleeping problems.

Declaration of Competing Interest

None.

Acknowledgements

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.028>.

References

- Aboodarda, S.J., Spence, A.J., Button, D.C., 2015. Pain pressure threshold of a muscle tender spot increases following local and non-local rolling massage. *BMC musculoskeletal disorders* 16 (1), 265.
- Alexander, J.K., DeVries, A.C., Kigerl, K.A., Dahlman, J.M., Popovich, P.G., 2009. Stress exacerbates neuropathic pain via glucocorticoid and NMDA receptor activation. *Brain, behavior, and immunity* 23 (6), 851–860.
- Alexandre, C., Latremoliere, A., Ferreira, A., Miracca, G., Yamamoto, M., Scammell, T.E., Woolf, C.J., 2017. Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice. *Nature medicine* 23 (6), 768–774.
- Andersen, M.L., Silva, A., Kawakami, R., Tufik, S., 2009. The Effects Of Sleep Deprivation And Sleep Recovery On Pain Thresholds Of Rats With Chronic Pain. *Sleep science* 2 (2), 82–87.
- Araujo, P., Mazaro-Costa, R., Tufik, S., Andersen, M.L., 2011. Impact of sex on hyperalgesia induced by sleep loss. *Hormones and behavior* 59 (1), 174–179.
- Arima, T., Svensson, P., Rasmussen, C., Nielsen, K.D., Drewes, A.M., Arendt-Nielsen, L., 2001. The Relationship between selective sleep deprivation, nocturnal jaw-muscle activity and pain in healthy men. *Journal of Oral Rehabilitation* 28, 140–148.
- Aviram, J., Shochat, T., Pud, D., 2015. Pain perception in healthy young men is modified by time-of-day and is modality dependent. *Pain medicine* 16 (6), 1137–1144.
- Azevedo, E., Manzano, G.M., Silva, A., Martins, R., Andersen, M.L., Tufik, S., 2011. The effects of total and REM sleep deprivation on laser-evoked potential threshold and pain perception. *Pain* 152 (9), 2052–2058.
- Barrot, M., 2012. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* 211, 39–50.
- Basten-Günther, J., Peters, M., Lautenbacher, S., 2018. Optimism and the Experience of Pain: A Systematic Review. *Behavioral medicine* 45 (4), 323–339.
- Brock, J.W., Farooqui, S.M., Ross, K.D., Payne, S., Prasad, C., 1994. Stress-related behavior and central norepinephrine concentrations in the REM sleep-deprived rat. *Physiology & behavior* 55 (6), 997–1003.
- Burnet, P.W.J., Eastwood, S.L., Lacey, K., Harrison, P.J., 1995. The distribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNA in human brain. *Brain research* 676 (1), 157–168.
- Busch, V., Haas, J., Crönlein, T., Pieh, C., Geisler, P., Hajak, G., Eichhammer, P., 2012. Sleep deprivation in chronic somatoform pain-effects on mood and pain regulation. *Psychiatry research* 195 (3), 134–143.
- Cortelli, P., Giannini, G., Favoni, V., Cevoli, S., Pierangeli, G., 2013. Nociception and autonomic nervous system. *Neurological Sciences* 34 (1), 41–46.
- Damaseno, F., Skinner, G.O., Gomes, A., Araújo, P.C., de Almeida, O.M., 2009. Systemic amitriptyline administration does not prevent the increased thermal response induced by paradoxical sleep deprivation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 94 (1), 51–55.
- Dawson, D., McCulloch, K., 2005. Managing fatigue: it's about sleep. *Sleep medicine reviews* 9 (5), 365–380.
- Duffy, J.F., Willson, H.J., Wang, W., Czeisler, C.A., 2009. Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (7), 1245–1251.
- Everson, C.A., Gilliland, M.A., Kushida, C.A., Pilcher, J.J., Fang, V.S., Refetoff, S., Bergmann, B.M., Rechtschaffen, A., 1989. Sleep Deprivation in the Rat: IX. Recovery. *Sleep* 12 (1), 60–67.
- Fadda, P., Tortorella, A., Fratta, W., 1991. Sleep deprivation decreases μ and δ opioid receptor binding in the rat limbic system. *Neuroscience Letters* 129 (2), 315–317.
- Faraut, B., Boudjeltia, K.Z., Vanhamme, L., Kerkhofs, M., 2012. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep medicine reviews* 16 (2), 137–149.
- Faraut, B., Léger, D., Medkour, T., Dubois, A., Bayon, V., Chennaoui, M., Perrot, S., 2015. Napping reverses increased pain sensitivity due to sleep restriction. *PloS one* 10 (2), e0117425.
- Farooqui, S.M., Brock, J.W., Zhou, J., 1996. Changes in monoamines and their metabolite concentrations in REM sleep-deprived rat forebrain nuclei. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 54 (2), 385–391.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., Bertini, M., 1999. Selective Slow-Wave Sleep (SWS) Deprivation and SWS Rebound: Do We Need a Fixed SWS Amount per Night? *Sleep Research Online* 2 (1), 15–19.
- Finan, P.H., Goodin, B.R., Smith, M.T., 2013. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 14 (12), 1539–1552.
- Foo, H., Mason, P., 2003. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep medicine reviews* 7 (2), 145–154.
- Galvão, M.d.O.L., Sinigaglia-Coimbra, R., Kawakami, S.E., Tufik, S., Suchecki, D., 2009. Paradoxical sleep deprivation activates hypothalamic nuclei that regulate food intake and stress response. *Psychoneuroendocrinology* 34 (8), 1176–1183.
- Goubert, L., Trompeter, H., 2017. Towards a science and practice of resilience in the face of pain. *European journal of pain (London, England)* 21 (8), 1301–1315.
- Gupta, A., Silman, A.J., Ray, D., Morriss, R., Dickens, C., MacFarlane, G.J., Chiu, Y.H., Nicholl, B., McBeth, J., 2007. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology* 46 (4), 666–671.
- Haack, M., Lee, E., Cohen, D.A., Mullington, J.M., 2009. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain* 145 (1–2), 136–141.
- Hagenauer, M.H., Crodelle, J.A., Piltz, S.H., Toporikova, N., Ferguson, P., Booth, V., 2017. The Modulation of Pain by Circadian and Sleep-Dependent Processes: A Review of the Experimental Evidence. In: Layton, A.T., Miller, L.A. (Eds.), *Association for Women in Mathematics Series: volume 8. Women in mathematical biology*. Research collaboration workshop, NIMBios, Knoxville. Springer, Cham, pp. 1–21 June 2015.
- Hambrecht-Wiedbusch, V.S., Gabel, M., Liu, L.J., Imperial, J.P., Colmenero, A.V., Vanini, G., 2017. Preemptive Caffeine Administration Blocks the Increase in Postoperative Pain Caused by Previous Sleep Loss in the Rat: A Potential Role for Preoptic Adenosine A_{2A} Receptors in Sleep-Pain Interactions. *Sleep* 40 (9).
- Hicks, R.A., Coleman, D.D., Ferrante, F., Sahatjian, M., Hawkins, J., 1979. Pain Thresholds in Rats During Recovery from REM Sleep Deprivation. *Perceptual and Motor Skills* 48, 687–690.
- Hicks, R.A., Moore, J.D., Findley, P., Hirshfield, C., Humphrey, V., 1978. REM Sleep Deprivation and Pain Thresholds in Rats. *Perceptual and Motor Skills* 47, 848–850.
- Jay, S.M., Lamond, N., Ferguson, S.A., Dorrian, J., Jones, C.B., Dawson, D., 2007. The Characteristics Of Recovery Sleep When Recovery Opportunity Is Restricted. *Sleep* 30 (3), 353–360.
- Julien, N., Marchand, S., 2006. Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neuroscience Letters* 401 (3), 256–260.
- Kamiyama, H., Iida, T., Nishimori, H., Kubo, H., Uchiyama, M., De Laat, A., Lavigne, G., Komiyama, O., 2018. Effect of sleep restriction on somatosensory sensitivity in the oro-facial area: An experimental controlled study. *Journal of Oral Rehabilitation* 46 (4), 303–309.
- Karmann, A.J., Kundermann, B., Lautenbacher, S., 2014. Schlafentzug und Schmerz: Ein Review der neuesten Literatur [Sleep deprivation and pain: a review of the newest literature]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 28 (2), 141–146.
- Kim, S.H., Park, J.Y., Shin, H.E., Lee, S.B., Ryu, D.W., Kim, T.W., Park, J.W., 2019. The influence of rapid eye movement sleep deprivation on nociceptive transmission and the duration of facial allodynia in rats: a behavioral and Fos immunohistochemical study. *The journal of headache and pain* 20 (1), 21.
- Kozachik, S.L., Opp, M.R., Page, G.G., 2015. Recovery sleep does not mitigate the effects of prior sleep loss on paclitaxel-induced mechanical hypersensitivity in Sprague-Dawley rats. *Biological research for nursing* 17 (2), 207–213.
- Krause, A.J., Prather, A.A., Wager, T.D., Lindquist, M.A., Walker, M.P., 2019. The pain of sleep loss: A brain characterization in humans. *Journal of Neuroscience* 39 (12), 2291–2300.
- Kristiansen, E.S., Nielsen, L.S., Christensen, S.S., Botvid, S.H.C., Nørgaard Poulsen, J., Gazerani, P., 2017. Sleep deprivation sensitizes human craniofacial muscles. *Somatosensory & motor research* 34 (2), 116–122.
- Kundermann, B., Krieg, J.-C., Schreiber, W., Lautenbacher, S., 2004a. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Research Management* 9 (1), 25–32.
- Kundermann, B., Spemal, J., Huber, M.T., Krieg, J.-C., Lautenbacher, S., 2004b. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosomatic medicine* 66 (6), 932–937.
- Lamond, N., Jay, S.M., Dorrian, J., Ferguson, S.A., Jones, C., Dawson, D., 2007. The dynamics of neurobehavioural recovery following sleep loss. *Journal of Sleep Research* 16 (1), 33–41.
- Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., Arendt-Nielsen, L., 2005. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 115, 410–418.
- Lautenbacher, S., Kundermann, B., Krieg, J.-C., 2006. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep medicine reviews* 10 (5), 357–369.
- Luca, G., Haba Rubio, J., Andries, D., Tobback, N., Vollenweider, P., Waerber, G., Vidal, P.M., Preisig, M., Heinzer, R., Tafti, M., 2015. Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of medicine* 47 (6), 482–491.
- Mancini, F., Bauleo, A., Cole, J., Lui, F., Porro, C.A., Haggard, P., Iannetti, G.D., 2014. Whole-body mapping of spatial acuity for pain and touch. *Annals of neurology* 75 (6), 917–924.
- Martin, S.L., Power, A., Boyle, Y., Anderson, I.M., Silverdale, M.A., Jones, A.K.P., 2017. 5-HT modulation of pain perception in humans. *Psychopharmacology* 234 (19), 2929–2939.
- McBeth, J., Wilkie, R., Bedson, J., Chew-Graham, C., Lacey, R.J., 2015. Sleep disturbance and chronic widespread pain. *Current rheumatology reports* 17 (1), 469.
- McEwen, B.S., Karatsoreos, I.N., 2015. Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep medicine clinics* 10 (1), 1–10.
- Meerlo, P., Sgoifo, A., Suchecki, D., 2008. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep medicine reviews* 12 (3), 197–210.
- Mense, S., 2000. Neurobiological concepts of fibromyalgia - the possible role of descending spinal tracts. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 29 (113), 24–29.
- Mense, S., 2003. Was ist das Besondere am Muskelschmerz? [What is different about muscle pain?]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 17 (6), 459–463.
- Mogil, J.S., 2009. Animal models of pain: progress and challenges. *Nature reviews. Neuroscience* 10 (4), 283–294.
- Mogil, J.S., 2012. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews Neuroscience* 13 (12), 859–866.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L.A., 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews* 4 (1), 1.
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., 1976. Induction of Neurasthenic Musculoskeletal Pain Syndrome by Selective Sleep Stage Deprivation. *Psychosomatic medicine* 38 (1), 35–44.
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., Smythe, H., 1975. Musculoskeletal Symptoms and Non-REM Sleep Disturbance in Patients with "Fibrositis Syndrome" and Healthy Subjects. *Psychosomatic medicine* 37 (4), 341–351.
- Mork, P.J., Nilsen, T.I.L., 2012. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis and rheumatism* 64 (1), 281–284.
- Nascimento, D.C., Andersen, M.L., Hipólido, D.C., Nobrega, J.N., Tufik, S., 2007. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behavioural brain research* 178 (2), 216–220.

- Older, S.A., Battafarano, D.F., Danning, C.L., Ward, J.A., Grady, E.P., Derman, S., Russell, L.J., 1998. The Effects of Delta Wave Sleep Interruption on Pain Thresholds and Fibromyalgia-like Symptoms in Healthy Subjects; Correlations with Insulin-like Growth Factor I. *Journal of Rheumatology* 6, 1180–1186.
- Onen, S.H., Alloui, A., Eschaliér, A., Dubray, C., 2000. Vocalization thresholds related to noxious paw pressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat. *Neuroscience Letters* 291 (1), 25–28.
- Onen, S.H., Alloui, A., Gross, A., Eschaliér, A., Dubray, C., 2001. The Effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *Journal of Sleep Research* 10 (1), 35–42.
- Ong, J.L., Lo, J.C., Gooley, J.J., Chee, M.W.L., 2016. EEG Changes across Multiple Nights of Sleep Restriction and Recovery in Adolescents: The Need for Sleep Study. *Sleep* 39 (6), 1233–1240.
- Ossipov, M.H., Dussor, G.O., Porreca, F., 2010. Central modulation of pain. *The Journal of clinical investigation* 120 (11), 3779–3787.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M., Lautenbacher, S., 2005. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 118 (1–2), 215–223.
- Rechtschaffen, A., Bergmann, B.M., Gilliland, M.A., Bauer, K., 1999. Effects of Method, Duration, and Sleep Stage on Rebounds from Sleep Deprivation in the Rat. *Sleep* 22 (1), 11–31.
- Roehrs, T.A., Harris, E., Randall, S., Roth, T., 2012. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *Sleep* 35 (12), 1667–1672.
- Sardi, N.F., Tobaldini, G., Morais, R.N., Fischer, L., 2018. Nucleus accumbens mediates the pronociceptive effect of sleep deprivation: the role of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Pain* 159 (1), 75–84.
- Seminowicz, D.A., Remenik, B., Krimmel, S.R., Smith, M.T., Barrett, F.S., Wulff, A.B., Furman, A.J., Geuter, S., Lindquist, M.A., Irwin, M.R., Finan, P.H., 2019. Pain-related nucleus accumbens function: modulation by reward and sleep disruption. *Pain* 160 (5), 1196–1207.
- Simpson, N.S., Diolombi, M., Scott-Sutherland, J., Yang, H., Bhatt, V., Gautam, S., Mullington, J., Haack, M., 2016. Repeating patterns of sleep restriction and recovery: Do we get used to it? *Brain, behavior, and immunity* 58, 142–151.
- Simpson, N.S., Scott-Sutherland, J., Gautam, S., Sethna, N., Haack, M., 2017. Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization. *Pain* 159 (1), 33–40.
- Sivertsen, B., Lallukka, T., Petrie, K.J., Steingrimsdóttir, Ó.A., Stubhaug, A., Nielsen, C.S., 2015. Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain* 156 (8), 1433–1439.
- Smith, M.T., Edwards, R.R., McCann, U.D., Haythornthwaite, J.A., 2007. The Effects of Sleep Deprivation on Pain Inhibition and Spontaneous Pain in Women. *Sleep* 30 (4), 494–505.
- Smith, M.T., Finan, P.H., Buenaver, L.F., Robinson, M., Haque, U., Quain, A., McInroe, E., Han, D., Leoutsakis, J., Haythornthwaite, J.A., 2015. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatology* 67 (5), 1221–1233.
- Smith, M.T., Haythornthwaite, J.A., 2004. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep medicine reviews* 8 (2), 119–132.
- Staud, R., Robinson, M.E., Vierck, C.J., Price, D.D., 2003. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 101 (1), 167–174.
- Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P., Price, D.D., 2001. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 91 (1), 165–175.
- Staud, R., Vierck, C.J., Robinson, M.E., Price, D.D., 2004. Spatial summation of heat pain within and across dermatomes in fibromyalgia patients and pain-free subjects. *Pain* 111 (3), 342–350.
- Suchecki, D., Lobo, L.L., Hipólido, D.C., Tufik, S., 1998. Increased ACTH and corticosterone secretion induced by different methods of paradoxical sleep deprivation. *Journal of Sleep Research* 7 (4), 276–281.
- Tang, N.K.Y., Goodchild, C.E., Sanborn, A.N., Howard, J., Salkovskis, P.M., 2012. Deciphering the temporal link between pain and sleep in a heterogeneous chronic pain patient sample: a multilevel daily process study. *Sleep* 35 (5), 675–687A.
- Toru, M., Mitsushio, H., Mataga, N., Takashima, M., Arito, H., 1984. Increased brain serotonin metabolism during rebound sleep in sleep-deprived rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 20 (5), 757–761.
- Ukponmwan, O.E., Rupprecht, J., Džoljić, M.R., 1984. REM sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water-swim. *General pharmacology* 15 (3), 255–258.
- Vanini, G., 2016. Sleep Deprivation and Recovery Sleep Prior to a Noxious Inflammatory Insult Influence Characteristics and Duration of Pain. *Sleep* 39 (1), 133–142.
- Vendruscolo, L.F., Pamplona, F.A., Takahashi, R.N., 2004. Strain and sex differences in the expression of nociceptive behavior and stress-induced analgesia in rats. *Brain research* 1030 (2), 277–283.
- Vitiello, M.V., McCurry, S.M., Shortreed, S.M., Baker, L.D., Rybarczyk, B.D., Keefe, F.J., von Korff, M., 2014. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain* 155 (8), 1547–1554.
- Wang, P.-K., Cao, J., Wang, H., Liang, L., Zhang, J., Lutz, B.M., Shieh, K.-R., Bekker, A., Tao, Y.-X., 2015. Short-Term Sleep Disturbance-Induced Stress Does not Affect Basal Pain Perception, but Does Delay Postsurgical Pain Recovery. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 16 (11), 1186–1199.
- Weissman-Fogel, I., Brayer-Zwi, N., Defrin, R., 2012. Spatial resolution of the pain system: a proximal-to-distal gradient of sensitivity revealed with psychophysical testing. *Experimental brain research* 216 (2), 181–190.
- Wells, G.A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P., 2000. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed: February, 2019).
- Willer, J.C., Le Bars, D., de Broucker, T., 1990. Diffuse noxious inhibitory controls in man: Involvement of an opioidergic link. *European Journal of Pharmacology* 182 (2), 347–355.
- Xue, J., Li, H., Xu, Z., Ma, D., Guo, R., Yang, K., Wang, Y., 2018. Paradoxical Sleep Deprivation Aggravates and Prolongs Incision-Induced Pain Hypersensitivity via BDNF Signaling-Mediated Descending Facilitation in Rats. *Neurochemical research* 43 (12), 2353–2361.
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R.R., Fillingim, R.B., Granot, M., Hansson, P., Lautenbacher, S., Marchand, S., Wilder-Smith, O., 2010. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European journal of pain* 14 (4), 339.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L.-A., Granot, M., 2008. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 138 (1), 22–28.
- Zager, A., Andersen, M.L., Ruiz, F.S., Antunes, I.B., Tufik, S., 2007. Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats. *American journal of physiology - Regulatory, integrative and comparative physiology* 293 (1), R504–9.

7.2 Artikel 2

Stroemel-Scheder, C., Karmann, A. J., Ziegler, E., Heesen, M., Knippenberg-Bigge, K., Lang, P. M., & Lautenbacher, S. (2019). Sleep, Experimental Pain and Clinical Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain and Healthy Controls. *Journal of Pain Research*, 12, 3381-3393.

DOI: 10.2147/JPR.S211574

Open-Access-Veröffentlichung

Sleep, Experimental Pain and Clinical Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain and Healthy Controls

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research

Cindy Stroemel-Scheder¹
Anna Julia Karmann¹
Elisabeth Ziegler¹
Michael Heesen²
Katrín Knippenberg-Bigge³
Philip M Lang⁴
Stefan Lautenbacher¹ 

¹Physiological Psychology, University of Bamberg, Bamberg, Germany;

²Department of Anesthesiology and Pain Therapy, Kantonsspital Baden, Baden, Switzerland; ³Center for Pain Medicine, Regiomed Klinikum Lichtenfels, Lichtenfels, Germany; ⁴Department of Anesthesiology and Pain Therapy, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Germany

Purpose: Everyday variations in night sleep in healthy pain-free subjects are at most weakly associated with pain, whereas strong alterations (eg, sleep deprivation, insomnia) lead to hyperalgesic pain changes. Since it remains unclear how substantial sleep alterations need to be in order to affect the pain system and lead to a coupling of both functions, the present study aimed at providing sufficient variance for co-variance analyses by examining a sample consisting of both healthy subjects and chronic pain patients.

Methods: A sample of 20 chronic musculoskeletal pain patients and 20 healthy controls was examined. This sample was assumed to show high inter-individual variability in sleep and pain, as pain patients frequently report sleep disturbances, whereas healthy subjects were required to be pain-free and normal sleepers. Sleep of two non-consecutive nights was measured using portable polysomnography and questionnaires. Experimental pain parameters (pressure pain thresholds (PPT), temporal summation of pain (TSP), conditioned pain modulation (CPM)) and situational pain catastrophizing (SCQ) were assessed in laboratory sessions before and after sleep. Pain patients' clinical pain was assessed via questionnaire.

Results: As expected, both groups differed in several sleep parameters (reduced total sleep time and sleep efficiency, more time awake after sleep onset, lower subjective sleep quality in the patients) and in a few pain parameters (lower PPTs in the patients). In contrast, no differences were found in TSP, CPM, and SCQ. Contrary to our expectations, regression analyses indicated no prediction of overnight pain changes by sleep parameters.

Conclusion: Since sleep parameters were hardly apt to predict overnight pain changes, this leaves the association of both systems mainly unproven when using between-subject variance for verification.

Keywords: sleep, chronic pain, experimental pain, clinical pain

Correspondence: Cindy Stroemel-Scheder
Department of Physiological Psychology,
University of Bamberg, Markusplatz 3,
Bamberg 96045, Germany
Tel +49 951 863 2056
Email cindy.stroemel@uni-bamberg.de

Introduction

The effects of sleep on pain are widely known and acknowledged. Sleep deprivation studies suggest profound effects of sleep alterations on pain perception, bodily complaints, and spontaneous pain complaints.¹⁻⁴ This is further underlined by findings of pain processing abnormalities in patients with primary insomnia (eg, lower pain thresholds, attenuated pain inhibition), which is a clinical form of substantial sleep fragmentation.⁵ Lastly, it is also emphasized that sleep disturbances are predictive for the development of chronic pain.^{6,7}

Summarizing these findings, the association between sleep and pain seems to become certainly obvious when sleep is profoundly altered (eg, sleep deprivation,

insomnia). A recent study by Karmann and colleagues aimed at enlightening the interrelation of sleep and pain in healthy subjects (without sleep or pain disorders) and found rather low associations.⁸ Regression analyses showed that almost no parameters of sleep had predictive value for overnight pain changes, suggesting that sleep and pain might remain uncoupled for as long both functions vary within non-pathological margins.⁹ Thus, the association between sleep and pain might first become apparent when there is critical variability in sleep. This begs the question how substantial alterations of sleep have to be to affect the pain system.⁹

One possibility to render new insights concerning the sleep and pain interrelation is the investigation of chronic pain patients and healthy controls in one sample, as such a sample shows high variability in sleep and pain parameters. The enhanced variability stems from combining healthy subjects showing sleep and pain parameters within normal range and chronic pain patients showing worse sleep and more pain than healthy controls. More precisely, patients with chronic musculoskeletal pain exhibit changes in parameters of experimental pain, eg lower pain thresholds,¹⁰ deficient conditioned pain modulation (CPM),^{11,12} and enhanced temporal summation (TSP)^{11,13–15} as well as enhanced pain catastrophizing.¹⁶ Furthermore, they show parameters suggestive of worse sleep than healthy subjects (eg, reduced total sleep times and sleep efficiency, poor sleep quality, less rapid-eye-movement sleep, and slow wave sleep).^{4,17–19} Since these are differences in level between chronic pain patients and healthy controls with similar between-subject variance in each group, merging both groups into one creates a sample with high between-subject variance and, by this, favorable conditions for detecting covariations between sleep and pain.

A further objective of this study was to examine whether poor sleep is consistently associated with all indicators of pain. From a clinical perspective, sleep disturbances in chronic pain patients were found to be linked to a higher pain vulnerability and enhanced clinical pain; or in other words, poor sleepers among chronic pain patients report significantly greater clinical pain intensities than good sleepers.²⁰ However, it remains unclear whether similar results can also be found for experimental pain parameters and pain catastrophizing.

Altogether, the aims of the present study were three-fold. (1) As an advancement of the study by Karmann and colleagues,⁸ the main aim was to check whether sleep parameters are predictive for overnight pain changes in one sample of chronic pain patients and healthy controls. It

was assumed that this heterogeneous sample exhibits sufficient inter-individual variability in sleep and pain to create favorable conditions for verifying the association of sleep and pain. (2) Additionally, it was aimed at identifying good and poor sleepers amongst chronic pain patients to check whether poor sleepers show higher levels of clinical pain, experimental pain and pain catastrophizing. (3) Lastly, a further aim was to replicate previous findings about group differences in parameters of sleep and pain between pain patients and healthy controls, with the advantage of studying these differences simultaneously in the same sample. To achieve the three research aims, pain psychophysics (pressure pain thresholds (PPT), TSP, CPM) and pain catastrophizing prior and subsequently to nights of nocturnal sleep spent at home and monitored by a portable polysomnograph were assessed in a sample of patients with chronic musculoskeletal pain and healthy controls, using the design previously described by Karmann and colleagues.⁸

Materials and Methods

Subjects

Twenty healthy subjects (14 female) with a mean age of 47.45 years ($SD = 8.85$; $range = 32–59$ years) as well as 20 patients with chronic musculoskeletal pain (14 female) with a mean age of 47.25 years ($SD = 9.02$; $range = 25–62$ years) participated in this study. Subjects were matched according to age and gender. Examined women were either postmenopausal ($n_{controls} = 5$; $n_{patients} = 3$), using oral contraceptives ($n_{controls} = 2$; $n_{patients} = 3$) or not using contraceptives ($n_{controls} = 7$; $n_{patients} = 6$).

Chronic pain patients were recruited from a specialized outpatient unit for pain patients (Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Germany) prior to a four-week pain management program. They were required to have a diagnosis of primary musculoskeletal pain (eg, neck pain, upper back pain, low back pain or fibromyalgia; diagnoses can be found in Table 1). Tension-type headache was allowed as a secondary diagnosis. Patients were excluded if they had another predominant pain disorder, surgical interventions during the last year or if they suffered from mental or severe affective disorders. Patients were not asked to pause the intake of analgesic medication to avoid possible interferences with their pain therapy. A detailed description of medication use can be found in Table 2.

Healthy controls were recruited via local newspaper calls and were required not to have physical or mental disorders,

Table 1 Predominant Pain Sites in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain (n=20)

Diagnosis	Total	Percent
Chronic back pain, thereof	17	85%
Neck pain	2	
Low back pain	8	
Upper back pain and low back pain	1	
Neck pain and upper back pain	3	
Neck pain and low back pain	2	
Neck pain, upper and low back pain	1	
Fibromyalgia, thereof	3	15%
Fibromyalgia and TTH	1	
Fibromyalgia, neck pain and low back pain	1	
Fibromyalgia, TTH, neck and upper back pain	1	

Notes: Diagnoses made by MD trained in anesthesiology and pain therapy. Bold values indicate the total numbers and percental amounts of participants included in the respective diagnosis group.

Abbreviation: TTH, tension type headache.

acute or chronic pain and not to regularly use pain medication or other medications. They were instructed not to take any pain or other medications prior to and during the study period.

Ahead of the experiment, a telephone-based interview was conducted with each participant to assess possible exclusion criteria. All participants had to refrain from drinking alcohol during all testing days and gave written

informed consent. Healthy subjects received 80€ expense allowance and 100€ subject reimbursement for participation; pain patients also received 80€ expense allowance as well as sleep and pain diagnostics as equivalent value. Psychology students could earn 15 course credits (being equivalent to 15 hrs of study participation). The experimental protocol was approved by the ethics committee of the University of Bamberg, Germany. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Procedures

Results reported here are part of a larger study dealing with the relationship between sleep and pain conducted at Bamberg University. Firstly, an overview about the entire study will be given, and then tests and measures used for the present report will be highlighted.

On the side of sleep, the study was designed to assess parameters of nocturnal sleep during two non-consecutive nights using portable polysomnography (PSG). Examined nights were one to 13 nights apart; varying intervals became necessary, as participants were required to reconcile their working schedule with study participation. During both nights, subjects were allowed to sleep at home in a familiar sleeping environment. Each night was preceded (6 p.m.) and followed

Table 2 Consumption of Analgesics and Antidepressants in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain (n=20)

Medication	Total	Percent
None	2	10%
Analgesics	17	85%
On demand, thereof	5	25%
Nonsteroidal anti-inflammatories	3	
Nonopioid analgesics	2	
On demand in combination with antidepressants, thereof	4	20%
Nonsteroidal anti-inflammatories	1	
Nonsteroidal anti-inflammatories and atypical antipsychotic	1	
Opioid analgesics	2	
As prescribed, thereof	7	35%
Nonsteroidal anti-inflammatories	1	
Nonsteroidal anti-inflammatories and nonopioid analgesics	1	
Nonsteroidal anti-inflammatories and muscle relaxant	1	
Nonsteroidal anti-inflammatories, anticonvulsive agent, opioid analgesics and muscle relaxant	1	
Nonopioid analgesics and muscle relaxant	1	
Opioid analgesics	1	
Opioid and nonopioid analgesics	1	
As prescribed in combination with antidepressants, thereof	1	5%
Nonsteroidal anti-inflammatories, anticonvulsive agent, opioid and nonopioid analgesics	1	
Antidepressants	1	5%

Notes: Analgesics consumed as prescribed were taken at least once a day. Bold values indicate the total numbers and percental amounts of participants taking the respective medication as given in the first column of the table.

(8 a.m.) by laboratory sessions, which were procedurally equal and designed to assess three domains, namely cortisol, attention, and pain. At the beginning and end of each laboratory session, participants provided a saliva sample for later determination of cortisol levels. Further, two attention-related tests (dot-probe task and eye-tracking paradigm with emotional facial stimuli), which allowed to check for influences of sleep on attentional measures, and a laboratory pain testing to examine effects of sleep on pain were implemented. Pain testing consisted of the assessment of pressure pain thresholds (PPTs), followed by the assessment of temporal summation of pain (TSP) and conditioned pain modulation (CPM). After the experimental pain test, participants completed the Situational Catastrophizing Questionnaire (SCQ; state version of pain catastrophizing)²¹ to assess catastrophizing thoughts in relation to the just experienced pain. At the end of the evening sessions, a portable PSG device was installed and a questionnaire to assess subjective sleep parameters (evening and morning protocols) was handed out.²² At the beginning of the morning sessions, the PSG device was detached and a further laboratory session followed. Additional questionnaires about sleep (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI))²³ and pain (Pain Catastrophizing Scale (PCS); trait version of pain catastrophizing)²⁴ as well as clinical pain (German Pain Questionnaire (DSF); assessment of pain intensity and pain duration in the sample of chronic pain patients)²⁵ were completed at the end of the first morning session.

Since the crucial aspect of the present report is the sleep and pain interrelation, only sleep (portable polysomnography, questionnaires) and pain data (laboratory pain tests, clinical pain via self-report scales) will be reported. A detailed description of the used apparatus and methods can be found in the following sections.

Assessment of Pain Parameters Questionnaires

Situational Catastrophizing Questionnaire (SCQ)

The SCQ²¹ is derived from the Pain Catastrophizing Scale (PCS).²⁴ A German version, created by our workgroup using a forward-backward-translation procedure and successfully used in previous studies,^{8,26,27} was administered immediately after each laboratory pain assessment to measure subjects' catastrophizing related to the noxious stimuli just presented. It consists of six items, eg, "I worried about when it would end", that are answered on a 5-point rating scale ranging from "0 – not at all" to "4 – all the time".

Pain Catastrophizing Questionnaire (PCS)

The PCS^{24,28} assesses catastrophizing related to pain and consists of 13 items that can be divided into three subscales (rumination, magnification, helplessness). Items, eg, "I worry all the time about whether the pain will end", are rated on a 5-point rating scale ranging from "0 – not at all" to "4 – all the time". The PCS was completed at the end of the first morning session.

German Pain Questionnaire (Deutscher Schmerzfragebogen, DSF)

The DSF²⁵ is a frequently used instrument to assess pain-related information in German-speaking pain patients. The first twelve items of the DSF were handed out to the participating pain patients at the end of the first morning session. Items ask for a description of pain with a drawing of painful body sites and assess information about duration, intensity, time course and frequency of pain, pain attacks, pain-related disability and the impact of pain on everyday life. Information about pain duration and intensity was considered for the present report. The item assessing pain duration asked for how long the patient already experiences pain. It was answered by choosing one of six given categories (duration of less than one month, one to six months, six months to a year, one to two years, two to five years, longer than five years). To assess subjective measures of pain intensity three items which ask for current pain intensity, average pain intensity and worst pain intensity during the last four weeks are answered on an 11-point rating scale ranging from "0 – no pain" to "10 – worst pain imaginable".

Apparatus

During the assessment of pain parameters, subjects sat in a comfortable chair. A computer-controlled pressure algometer (Noxitest Biomedical, Aalborg, Denmark; for a further description, see Nie et al)²⁹ was used for the application of pressure stimuli (assessment of PPT and TSP, application of test stimuli (TS) in CPM-paradigm). It was placed on a table in front of the subjects. The algometer included a piston, on which a rounded aluminum footplate with a padded probe area (1 cm²) was fixed at the tip. The piston was moved by an electric motor. Pressure stimulation was controlled by feedback of a built-in force transducer. Pressure stimuli were applied to the middle of the fingertip of the index and middle finger of the subjects' left hand. Furthermore, a circulating water bath (WiseCircu WCB-11, Witeg GmbH, Wertheim, Germany) was used to apply heat

stimuli (conditioning stimulus (CS) in CPM-paradigm). The water bath contained hot water at a temperature of 46°C, held constant by a thermostat. This temperature was selected in accordance with previous research.³⁰ For stimulation, subjects were instructed to immerse their right hand up to the wrist into the water bath.

Pressure Pain Thresholds (PPT)

At the beginning of each laboratory session, PPTs (left index and middle finger) were assessed using the method of limits. The algometers' piston continuously applied pressure to the middle of the fingertip with a steadily increasing rate of 50 kPa/s (starting at 0 kPa). Subjects were given a control button and were instructed to stop the pressure increase when they first felt pain. Each time the control button was used the piston moved up and took away the pressure. After two practice trials, the described procedure was repeated for five times. The inter-stimulus-interval was 8 s. The average of these five trials was used as an estimate of the individual PPT. For later analyses, PPTs of index and middle finger were averaged.

Temporal Summation of Pain (TSP)

The further laboratory session consisted of two blocks (baseline: no CS applied; CPM: CS applied). During both blocks, TSP was assessed. TSP was tested by comparing sensations evoked by single pulses of pressure to sensations evoked by series of five pulses (only the last pulse of pressure was rated). The series of five pulses was applied with a repetition frequency of 0.5 Hz. Overall three single pulses and three series of five pulses were presented in an alternating fashion with an inter-stimulus-interval of 60 s. The six stimulation episodes (3 single pulses, 3 series) were presented once in each of the two experimental blocks (baseline, CPM). During the first block (baseline), pressure stimuli were applied to the left index finger, during the second block (CPM) to the left middle finger. Stimulus intensity was adjusted to the subjects' PPT (50% above threshold of respective finger) and increased with a rate of rise of 75% of the target intensity per second. A safety limit was set at 750 kPa, which allowed no stimulation above this level. The stimuli had a saw-tooth shape with stimulus duration at maximum intensity of 0.1 s.

Subjects were instructed to verbally report perceived pain intensity using a numerical rating scale ranging from "0 – no pain" to "10 – extremely strong pain".

TSP scores were calculated as follows: The three numerical ratings of the sensation evoked by a train of

pulses and the three numerical ratings of the sensation evoked by single pulses were separately averaged. Then, the difference between the average rating of the train of pulses and the average rating of single pulses was calculated. Thus, higher scores indicate stronger TSP. TSP scores used for further evaluation were computed using data of baseline-condition only.

Conditioned Pain Modulation (CPM)

During the second experimental block, the CPM-effect was tested using water of painful heat (46°C) as conditioning stimulus (CS) and pressure stimuli as test stimuli (TS; same pressure stimuli as used for TSP assessment). Perceived pain intensity of TS was supposed to be modulated by the CS. Subjects were instructed to now rate both the pressure pulses and the heat stimuli (ratings immediately given after application of the pressure pulse(s)), using the same rating scale as described before. To assess the CPM-effect, ratings of pressure stimuli (TS) while the subjects' right hand was immersed into hot water (CS) were compared to the ratings during baseline, when no CS was applied.

CPM-effects were calculated as follows: Differences were calculated between the average pain rating for TS and the average pain rating for TS while the CS was applied, each separately for ratings of single pulses and ratings of series of pulses. Both differences were in turn averaged, resulting in a single value for CPM, with positive values indicating pain inhibition and negative values indicating pain facilitation.

Assessment of Sleep Parameters

Apparatus

PSG recordings were conducted using the SOMNOWatchTM plus EEG6 (SOMNOMedics, Randersacker, Germany) and prepared in the laboratory of the University at the end of the evening sessions. Four EEG-channels (C3, C4, O1, O2), bilateral electrooculogram (EOG; left and right) and two channels of electromyogram (EMG; M. submentalis) were recorded using gold disc electrodes (Grass Technologies, West Warwick, USA). Positioning of EEG-electrodes was based on the international 10-20-system. All electrodes were referenced towards Cz. Before attaching electrodes, skin was cleaned with cleansing gel (Nuprep, Weaver and Company, Aurora, USA) to reduce electrode resistance. Electrodes were attached using electrode cream (EC2 Electrode Cream, Grass Technologies, West Warwick, USA) and fixed using a piece of mull and a plaster. After installing the

PSG device, subjects left the laboratory and slept at home. They were instructed to follow their regular sleeping habits.

PSG recordings were analyzed according to the standard PSG protocol.³¹ First, the DOMINO light software (SOMNOmedics, Randersacker, Germany) automatically scored sleep and wake stages in epochs of 30s, then a visual inspection was performed to check whether the automatic analysis performed correctly according to the Rechtschaffen and Kales criteria. In case of discrepancy, the automatic analysis was overruled and stages were rescored. The following sleep parameters were further examined: Total sleep time (TST; defined as the time between “lights off” and “lights on” without sleep onset latency and time spent awake), sleep efficiency (SE; total sleep time/time spent in bed after sleep onset * 100%), sleep onset latency (SL; time from “lights off” to the first appearance of non-REM stage 2), total number and total duration of awakenings as well as durations of rapid eye movement sleep (REM sleep), non-REM stages 1 and 2, and slow wave sleep (SWS; non-REM stages 3 and 4).

Questionnaires

Evening and Morning Protocols

Evening and morning protocols²² were used to assess self-reported sleep quality. Only the morning protocol was used for further evaluation. It was completed after waking up in the morning and covers the night and wellbeing in the morning. Overall four items were used: To assess the subjective state in the morning three items dealing with mood (ranging from “depressed” to “untroubled”), freshness (ranging from “run down” to “refreshed”) and tension (ranging from “tense” to “relaxed”) were answered on a 6-point scale, and a question about restfulness of sleep was answered on a 5-point scale (ranging from “very restful” to “not restful at all”).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

The PSQI²³ deals with several aspects of regular sleeping habits during the past four weeks. It asks for the time subjects usually go to bed and get up, sleep onset latency and sleep duration. It as well covers problems with sleep onset, frequent awakenings, and quality of sleep. It was completed at the end of the first morning session. Seven indices (sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disorders, sleep medication use, daytime sleepiness) and one overall index (scores ≤ 5 indicating good sleep) can be derived. All indices were used for further evaluation.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS version 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Significance level was set at $\alpha = 5\%$. Data are presented as mean and standard deviation. Bonferroni corrections for multiple testing were applied.

Prediction of Overnight Pain Changes by Sleep Parameters

Hierarchical regression analyses were calculated to predict overnight changes in experimental pain by sleep parameters. Solely experimental pain parameters were considered as these could be assessed in both pain patients and healthy subjects, allowing for sufficient statistical power. Scores for pain changes (PPT_{Diff} , TSP_{Diff} , CPM_{Diff} , SCQ_{Diff}) were calculated as the difference between morning and evening scores. Negative values represent higher pain-scores in evening versus morning sessions (overnight decrease); positive values accordingly indicate an increase. Variables “night” (night 1, night 2) and “group” (pain patients, healthy controls) were entered as dummy-coded variables. Sleep parameters (predictors) were grouped into three domains according to their functional and content-related similarity: (1) general PSG (TST, SE, SL, number and duration of awakenings), (2) sleep stage-specific PSG (durations of non-REM stages 1 and 2, REM sleep, SWS) and (3) subjective sleep quality (“mood”, “freshness”, “tension” and “restfulness” items). Accordingly, for all four difference-scores, three regression analyses were calculated, with “night”, “group” and additionally either domain (1), (2), or (3) as predictors, resulting in overall 12 regression analyses. The approach to conduct several regression analyses with keeping different domains of predictors separately was chosen in face of the relatively small sample size and performed in accordance with the previous study.⁸ Thus, not too many predictors were included in one regression analysis.

Comparison of Good and Poor Sleepers

It was further checked whether poor sleepers among the chronic pain patients were more pain vulnerable than good sleepers. Patients were grouped relying on objective sleep quality measures (mean sleep efficiency of both measured nights), using the cut-off of $\geq 85\%$ indicating good sleep (Morin, 1993, as cited by O’Donoghue et al).³² Analyses of variance (ANOVAs) were conducted with between-subject factor “group” (good sleepers, poor sleepers). For clinical pain (“pain intensity level”) within-subject factor “DSF-item” (current pain intensity, average, and worst

pain intensity during the past four weeks; as measured by the DSF) was used. For experimental pain parameters (PPT, TSP, CPM) and situational pain catastrophizing (SCQ) within-subject factor “session” (evening 1, morning 1, evening 2, morning 2) was considered, with separate ANOVAs for each pain parameter.

Comparisons of Sleep and Pain Parameters between Chronic Pain Patients and Healthy Controls

A multivariate ANOVA for sleep parameters with within-subject factor “night” (night 1, night 2) and between-subject factor “group” (pain patients, healthy controls) was calculated to check for differences in sleep parameters (TST, SE, SL, total number and duration of awakenings, durations of non-REM stages 1 and 2, SWS, REM-sleep, subjective parameters). To check for group differences in pain parameters (PPT, TSP, CPM, SCQ) four separate repeated measurements ANOVAs with within-subject factors “night” (night 1, night 2) and “day-time” (evening, morning) and between-subject factor “group” (pain patients, healthy controls) were calculated. Separate ANOVAs were conducted instead of one MANOVA to not include too many parameters in one analysis. Due to directed hypotheses according to between-group comparisons, one-tailed significance is reported in this case.

Power analyses were calculated using G-Power 3.1.³³ For multivariate ANOVAs (sleep parameters), sample sizes of $n = 20$ to $n = 25$ per group were needed to reach a significance level of $\alpha = 0.05$ with a power of 80% for medium effect sizes. For repeated-measures ANOVAs (pain parameters) including two groups and four measurements, sample sizes of $n = 17$ to $n = 29$ per group were needed. Hence, a sample of $n = 20$ per group was assessed.

Results

Pain patients and healthy controls did not differ according to age (healthy controls: $M = 47.45$ years, $SD = 8.85$; patients: $M = 47.25$ years, $SD = 9.02$; $t_{38} = 0.071$, $p = 0.944$, $d = -0.022$) and gender (14 females in both groups). Descriptive data derived from pain and sleep questionnaires (DSF, PCS, PSQI) can be found in Table 3. Scores of PCS and PSQI, as well as their subscales, were within normal range in healthy subjects and beyond normal in pain patients.^{23,24} Summarizing main results of the DSF, patients' current pain intensity was $M = 5.43$ ($SD = 2.47$) and pain duration were once half a year, three times between half a year and one year, four times between one and two years, five times between two and five years, and seven times longer than five years.

Table 3 Descriptive Data of Assessed Sleep and Pain Questionnaires in Patients with Chronic Pain and Pain-Free Participants

	Both Groups	Patients	Controls
DSF (Pain)			
Current Pain Intensity	—	5.43 (2.47)	—
Average Pain Intensity	—	5.95 (2.33)	—
Worst Pain Intensity	—	7.85 (1.98)	—
PCS (Habitual Pain Catastrophizing)			
Pain Catastrophizing	20.95 (9.71)	25.38 (10.16)	17.10 (7.59)
Rumination	7.55 (3.48)	8.40 (3.91)	6.70 (2.83)
Magnification	4.70 (2.69)	5.45 (3.19)	3.95 (1.88)
Helplessness	8.93 (4.69)	11.53 (4.47)	6.45 (3.61)
PSQI (Habitual Sleep)			
Sleep Quality	1.35 (0.89)	1.95 (0.76)	0.75 (0.55)
Sleep Latency	1.28 (1.04)	1.70 (1.08)	0.85 (0.81)
Sleep Duration	0.80 (0.99)	1.20 (1.11)	0.40 (0.68)
Sleep Efficiency	0.90 (1.15)	1.35 (1.27)	0.45 (0.38)
Sleep Disorders	1.23 (0.58)	1.55 (0.61)	0.90 (0.31)
Sleep Medication Use	0.30 (0.82)	0.60 (1.10)	0.00 (0.00)
Daytime Sleepiness	1.40 (0.84)	1.90 (0.64)	0.90 (0.72)
PSQI-Score	7.25 (4.36)	10.25 (3.60)	4.25 (2.67)

Notes: Pain Intensity: min = 0, max = 10; Average and Worst Pain Intensity during the last four weeks. Pain Catastrophizing: min = 0, max = 52; Rumination: min = 0, max = 16; Magnification: min = 0, max = 12; Helplessness: min = 0, max = 24; All subscales ranging from min = 0 to max = 3. PSQI-Score: min = 0, max = 21. Results are presented as M (SD).

Abbreviations: DSF, Deutscher Schmerzfragebogen (German Pain Questionnaire); PCS, Pain Catastrophizing Questionnaire; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

Prediction of Overnight Pain Changes by Sleep Parameters

Hierarchical regression analyses were calculated to predict overnight pain changes by sleep parameters; overnight pain changes can be taken from Table 4. Of overall 12 regression analyses, only two reached statistical significance. PPT_{Diff} was predicted by “night” ($R^2 = 0.060$, $F = 5.012$, $p = 0.028$) and SCQ_{Diff} by subjective parameters of sleep ($R^2 = 0.179$, $F = 2.644$, $p = 0.022$), but both results were insignificant after Bonferroni correction (Bonferroni corrected α 's: $\alpha = 0.025$ and $\alpha = 0.008$, respectively). Results therefore indicate no prediction of overnight pain changes by the different domains of sleep predictors.

Comparison of Good and Poor Sleepers

Descriptive data of parameters of clinical pain, experimental pain as well as pain catastrophizing of good and poor sleepers can be taken from Table 5. Despite poor sleepers descriptively showing higher pain intensities, lower pain

Table 4 Differences (Morning Minus Evening) of Pain Parameters

	Difference 1	Difference 2	Both
PPT_{Diff}			
Patients	-21.69 (80.16)	-2.53 (29.75)	-12.11 (60.47)
Controls	-32.23 (34.30)	-2.23 (36.77)	-17.23 (38.24)
Both Groups	-26.96 (61.09)	-2.38 (33.02)	-14.67 (50.33)
TSP_{Diff}			
Patients	0.28 (1.35)	0.13 (0.71)	0.21 (1.07)
Controls	0.33 (0.77)	-0.22 (0.83)	0.06 (0.83)
Both Groups	0.31 (1.08)	-0.04 (0.78)	0.13 (0.96)
CPM_{Diff}			
Patients	0.12 (1.72)	-0.10 (0.81)	0.01 (1.33)
Controls	-0.29 (1.42)	-0.23 (1.03)	-0.23 (1.23)
Both Groups	-0.09 (1.57)	-0.17 (0.92)	-0.11 (1.28)
SCQ_{Diff}			
Patients	-1.15 (4.08)	-0.03 (1.81)	-0.59 (3.17)
Controls	-0.60 (2.33)	-0.25 (1.59)	-0.43 (1.97)
Both Groups	-0.88 (3.29)	-0.14 (1.69)	-0.51 (2.62)

Notes: Difference 1 refers to overnight pain changes (morning minus evening) during the first assessed night, difference 2 accordingly refers to overnight pain changes during the second night. Results are presented as *M* (SD).

Abbreviations: PPT, Pressure Pain Threshold; TSP, Temporal Summation of Pain; CPM, Conditioned Pain Modulation; SCQ, Situational Pain Catastrophizing.

Table 5 Descriptive Data of Clinical Pain Intensities (as Measured by the DSF), Experimental Pain Parameters and Situational Pain Catastrophizing in Good and Poor Sleepers

	PSG	
	Poor Sleepers	Good Sleepers
Clinical Pain		
Current Pain Intensity	6.35 (2.40)	4.50 (2.27)
Average Pain Intensity	6.30 (2.11)	5.60 (2.59)
Worst Pain Intensity	8.00 (2.21)	7.70 (1.83)
Experimental Pain		
PPT	172.69 (112.14)	184.84 (54.28)
TSP	1.09 (0.53)	0.73 (0.59)
CPM	-0.12 (0.81)	-0.27 (0.48)
Situational Pain Catastrophizing		
SCQ	6.63 (3.78)	4.95 (3.60)

Notes: Good (*n*=10) and poor sleepers (*n*=10) as classified by polysomnographically assessed sleep efficiency; Pain Intensity: min = 0, max = 10; Average and Worst Pain Intensity during the last four weeks. Results are presented as *M* (SD).

Abbreviation: PSG, Polysomnography; PPT, Pressure Pain Threshold; TSP, Temporal Summation of Pain; CPM, Conditioned Pain Modulation; SCQ, Situational Pain Catastrophizing; DSF, Deutscher Schmerzfragebogen (German Pain Questionnaire).

thresholds and enhanced catastrophizing than good sleepers, none of the conducted variance analyses reached significance (all *p*'s > 0.09). Thus, results did not prove differences between good and poor sleepers (as

categorized by polysomnographically assessed sleep efficiency) according to measures of clinical pain, experimental pain and situational pain catastrophizing.

Comparisons of Sleep and Pain Parameters Between Chronic Pain Patients and Healthy Controls

Sleep

Descriptive data of sleep parameters can be found in [Supplementary Tables 1–3](#). There were overall 13 missing values in the morning protocol (all due to non-compliance with instructions), which were imputed using mean substitution. As expected, ANOVA yielded no significant main effect of “night” ($F(13,64) = 0.381, p = 0.971, \eta^2 = 0.072$), indicating no differences between both nights. There was a significant effect of factor “group” ($F(13,64) = 2.513, p = 0.008, \eta^2 = 0.338$). Post hoc *t*-tests revealed that healthy controls and patients differed significantly according to their TST ($t_{78} = 2.370, p = 0.010, d = -0.530$), SE ($t_{78} = 2.176, p = 0.017, d = -0.486$) and the time awake during the night ($t_{78} = -2.319, p = 0.012, d = 0.518$). Pain patients slept shorter, showed lower sleep efficiency and spent more time awake during the night. Furthermore, pain patients reported significantly worse sleep according to all subjective sleep parameters, namely impaired mood in the morning ($t_{78} = 4.139, p < 0.001, d = -0.93$), less freshness ($t_{78} = 3.189, p = 0.002, d = -0.62$), enhanced tension ($t_{78} = 4.719, p < 0.001, d = -1.065$) and lower restfulness of sleep ($t_{78} = 3.359, p = 0.001, d = -0.748$).

Pain

Descriptive data of assessed pain parameters (PPT, TSP, CPM, SCQ) can be found in [Figure 1](#). CPM was assessed in 19 of 20 patients because one did not tolerate the water bath of 46°C temperature. There were overall three missing SCQ-values because the questionnaire was not fully completed, which were imputed using mean substitution.

ANOVA for PPT revealed a significant effect of factor “group” ($F(1,37) = 3.178, p = 0.042, \eta^2 = 0.077$). Pain patients had significantly lower PPTs both in the evening ($t_{78} = 2.386, p = 0.010, d = -0.649$) and morning testing sessions ($t_{78} = 2.502, p = 0.007, d = -0.559$) than healthy controls. Additionally, a significant effect of factor “daytime” ($F(1,38) = 5.737, p = 0.022, \eta^2 = 0.131$) and a significant interaction of “daytime x night” ($F(1,38) = 6.292, p = 0.017, \eta^2 = 0.142$) were found. PPTs were significantly higher in the evening (versus morning) of the first testing session ($t_{39} = 2.791, p = 0.008, d = -0.216$).

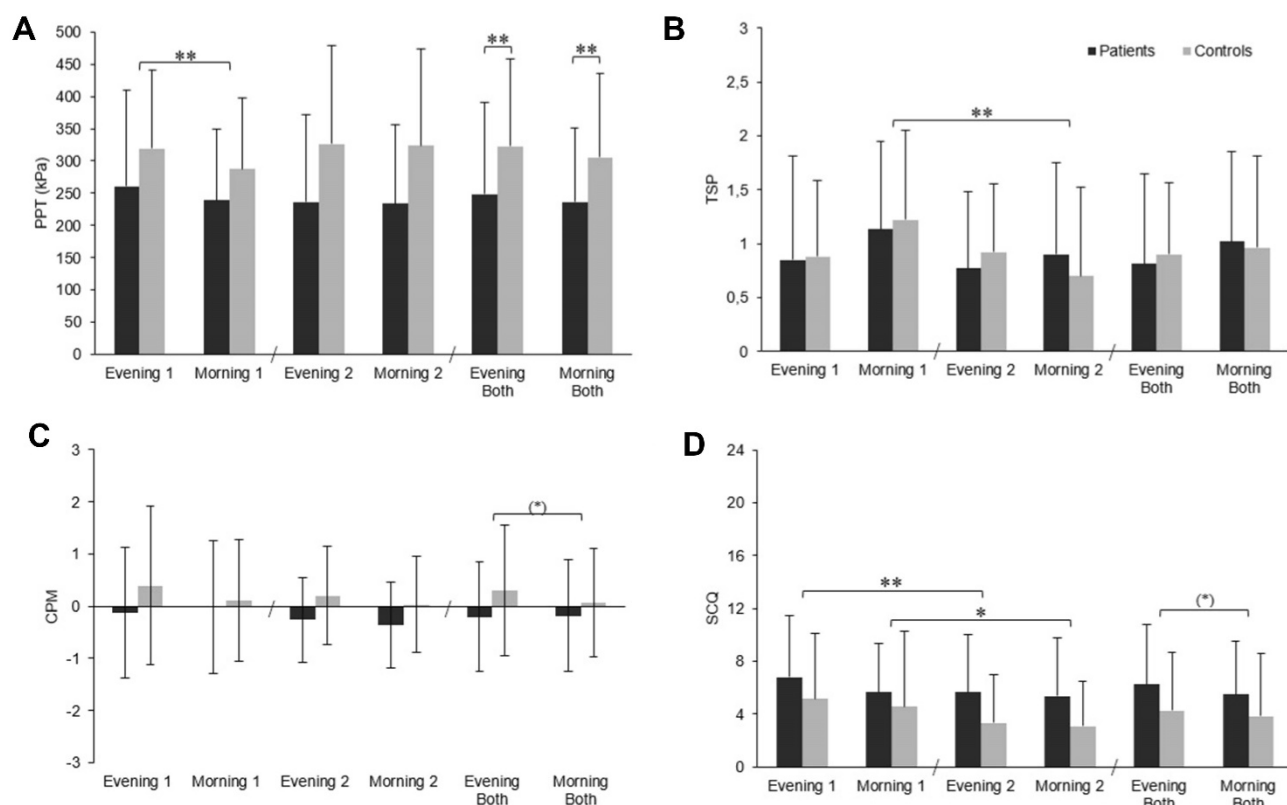


Figure 1 Parameters of pain depicted for all testing sessions separately and comprised for both evening and morning testing sessions.

Notes: (A) Pressure Pain Threshold (PPT). (B) Temporal Summation (TSP). (C) Conditioned Pain Modulation (CPM). (D) Situational Pain Catastrophizing (SCQ). ^(†) $p < 0.1$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

This difference vanished for the latter assessments before and after the second night.

ANOVA for TSP revealed a significant effect of factor “night” ($F(1,38) = 5.446$, $p = 0.025$, $\eta^2 = 0.125$). TSP was significantly higher in the first than in the second morning ($t_{39} = 3.237$, $p = 0.002$, $d = -0.463$). No other effects were found to be significant (all p ’s > 0.1). It was additionally checked whether TSP generally resulted in an increase of pain perception. For that purpose, deviations of the differences between ratings of single pulses and ratings of series of pulses from 0 (0 indicating no increase in pain perception due to repeated stimuli) were tested by using one-sample t -tests and found to be significant in both groups, suggesting an increase in pain perception due to TSP (healthy subjects: $t_{39} = 9.225$, $p < 0.001$, $d = -2.063$; patients: $t_{39} = 9.026$, $p < 0.001$, $d = -2.018$).

ANOVA for CPM revealed a near-significant effect of “group” ($F(1,37) = 2.137$, $p = 0.076$, $\eta^2 = 0.055$), indicating at best a trend to reduced CPM in the pain patients. All other effects did also not reach significance ($p > 0.09$).

ANOVA for SCQ revealed a near-significant effect of “group” ($F(1,38) = 2.004$, $p = 0.083$, $\eta^2 = 0.050$), indicating at best a trend to more situational pain catastrophizing in pain patients. Additionally, a near-significant effect of the factor “night” was found ($F(1,38) = 2.614$, $p = 0.057$, $\eta^2 = 0.136$). SCQ was higher in the first evening session than in the second evening session ($t_{39} = 2.775$, $p = 0.004$, $d = -0.363$). This difference was also present when comparing morning testing sessions ($t_{39} = 1.691$, $p = 0.050$, $d = -0.199$). This pattern suggests a de-catastrophizing action of repeated sessions in a pain laboratory.

Discussion

In the present study, parameters of sleep and experimental pain in a sample of healthy subjects and patients with chronic musculoskeletal pain were examined. In the pain patients, additionally clinical pain was assessed. (1) The main aim of the study was to check whether sleep parameters are predictive for overnight pain changes. The combined sample of healthy subjects and chronic pain patients was chosen to examine this research question,

because it offered the needed variance in sleep and pain, which allowed to check for a prediction of pain by sleep parameters. Additional aims included (2) investigating whether poor sleepers among the pain patients are more pain vulnerable than good sleepers and (3) replicating that pain patients show worse sleep and deviant experimental pain parameters than healthy subjects.

Prediction of Overnight Pain Changes by Sleep Parameters

Of overall 12 regression analyses to predict overnight pain changes by sleep parameters, the only two reaching significance (prediction of PPT_{Diff} by “night” and SCQ_{Diff} by subjective sleep quality) did not withstand Bonferroni correction. This indicates that the different domains of sleep parameters had no predictive value for overnight changes in pain processing, even in our sample with a wide variability concerning sleep and pain (from normality to mild-to-moderate pathology). It is therefore reasonable to assume that the association between sleep and pain is less easily established than demonstrated by previous studies, which mainly used drastic intra-individual sleep manipulations (eg, sleep deprivation).^{1–3}

The main idea of the present study was to further clarify the inter-individual variability needed in sleep and pain for both systems to correlate. A previous study examining healthy, pain-free normal sleepers highlighted that sleep and pain appeared mainly uncorrelated in this sample with low between-subject variability.⁸ The present study used the same experimental design as the former one, but examined chronic pain patients in addition to healthy subjects, while assuming that the combined sample shows greater between-subject variability than a sample consisting solely of healthy subjects. Indeed, an enhanced variance was observed, but results of regression analyses suggest that this variance was still not sufficient for proving correlations between both systems. A possible conclusion is that an association might only become apparent in pathological or experimentally induced forms of variance (eg, hyperalgesia in sleep disorders, pain changes following experimental sleep deprivation).⁸ This may also indicate that the assumption of an ubiquitous covariation between sleep and pain might be incorrect and/or that between-subject designs are inappropriate to prove this covariation.⁹

Comparison of Good and Poor Sleepers

An additional aim of the present study was to examine whether poor sleepers among the chronic pain patients are

more pain vulnerable than good sleepers. Pain patients were classified via objective measures of sleep quality (polysomnographical sleep efficiency). Poor sleepers consistently exhibited descriptively higher clinical pain intensities; however, none of the group differences according to clinical pain reached significance. Furthermore, there were no significant differences between good and poor sleepers according to parameters of experimental pain (pressure pain thresholds, temporal summation of pain, conditioned pain modulation) and situational pain catastrophizing. Whereas previous studies solely relied on self-reported sleep quality to group pain patients into good and poor sleepers,²⁰ the present study used objective sleep quality to differentiate the two groups. Although sleep disturbances and pain complaints are indeed co-occurring in chronic pain patients, the impact of moderately poor sleep on pain (clinical and experimental pain) seems to be less reliable as suggested by previous studies,^{20,32,34} which mainly highlighted associations/correlations between subjective measures of sleep quality and clinical pain. Additionally, the sample size might have been too small to detect subtle relationships between pain and sleep.

Comparisons of Sleep and Pain Parameters Between Chronic Pain Patients and Healthy Controls

A further aim was the replication of well-known group differences in sleep and pain processing parameters when comparing pain-free individuals and patients with chronic pain.

Sleep

Corresponding to previous findings, sleep in pain patients was significantly worse than sleep of healthy controls according to general PSG parameters (TST, SE, time awake)^{17,18,32,35} and subjective sleep quality.^{17,32,35} This reflects difficulties in maintaining undisturbed sleep during the time spent in bed and an impairment of perceived sleep quality in patients with chronic musculoskeletal pain.^{17,36,37} Contrary to other findings,^{4,19} there were no alterations in the durations of the different sleep stages (nREM stages 1 and 2, REM sleep, SWS) in the pain patients. However, research about sleep architecture changes in patients with chronic musculoskeletal pain is not unequivocal,¹⁷ as some earlier studies also only showed insignificant differences in the amounts of different sleep stages between healthy subjects and pain patients.^{18,38} In our study, the time pain patients spent in different sleep stages seemed to be maintained. In summary, in the present study

typical, well-established changes in sleep parameters of chronic pain patients were replicated.

Pain

Pain patients exhibited significantly lower PPTs than healthy controls, which corroborates results of previous studies¹⁰ and can be seen as a robust marker of mechanical hyperalgesia in chronic musculoskeletal pain.

Contrary to previous experimental studies in patients with chronic musculoskeletal pain (ie, fibromyalgia patients), there was no significantly enhanced TSP in our chronic pain patients.^{39–43} As pain sensitivity in fibromyalgia is markedly enhanced when compared to patients with mild and severe chronic low back pain (as mainly investigated in our study),⁴⁴ the necessity to further examine TSP in chronic musculoskeletal pain patients arises, to check whether TSP differs in patients with regional and widespread pain.

At best as a trend, our pain patients exhibited reduced CPM as compared to healthy controls, but this group difference did not reach statistical significance. This conflicts with previous results showing impaired CPM in various chronic musculoskeletal pain populations.^{11,12,45} The CPM-paradigm used in the present study has proven to be valid in recent studies, making a methodological explanation of the discrepant results unlikely.^{8,30,46}

Lastly, our pain patients reported – also only as a trend – enhanced situational pain catastrophizing as compared to healthy controls, which is in accordance with previous findings.¹⁶ The insignificant difference might be due to bottom effects, as both groups in the present study did not seem to experience experimental pain stimuli as overly burdensome, resulting in low SCQ ratings.

Strengths and Weaknesses

To start with the characteristics of our study, which may be seen as strengths, the following considerations should be highlighted: As a statistical prerequisite of determining the predictive power of sleep parameters for experimental pain, it was aimed at gaining sufficient inter-individual variance. Accordingly, both healthy subjects with regular patterns of sleep and pain and chronic pain patients with patterns deviating from normality were assessed, thus creating high between-subject variability in one sample. As a further measure to enhance statistical power, two nights of sleep were assessed. There were no significant within-group differences over the two nights regarding sleep parameters and overnight changes in pain parameters. This allowed considering the nights as replications

and strengthening statistical power by including both examined nights in data evaluation.

One shortcoming of the present study, as mentioned before, is the relatively small sample size. The study design consisting of overall four precisely timed laboratory sessions (each lasting approximately two hours) and two nights of ambulant polysomnography was associated with enormous effort for participants (eg, postponing working hours to get to the laboratory on time or managing to get several days off). This made the recruitment of subjects, especially of pain patients, difficult to accomplish. However, in light of conducted power analyses, sample sizes of twenty subjects per group approach the best possible solution.

Furthermore, the study design made the implementation of evening (6 p.m.) and morning (8 a.m.) pain testing sessions at fixed times necessary. Because sleep and time of day are in part confounded by nature, diurnal effects on pain perception besides the effects of the sleep-wake cycle might as well have played a role. Therefore, differences between evening and morning testing sessions might either be due to sleep in between those sessions or due to diurnal variations in pain processing. Previous findings concerning diurnal variations in pain processing revealed inconsistent results,⁴⁷ making it difficult to account for it in further design planning.

Additionally, overnight changes in clinical pain were not assessed, since this measure in patients mainly suffering from musculoskeletal back pain could be expected to have too little variance to be suitable for correlation analysis. Therefore, clinical pain was considered only in the comparison of good and poor sleepers amongst the pain patients. Also, participating pain patients were not asked to pause their medication intake to minimize possible interferences with their pain treatment. Different medications, such as antidepressants or opioids, are known to influence sleep differently,^{17,18,48} but due to the small sample size, a separate analysis of subjects taking specific kinds of medication was not feasible. However, it must be considered that the majority of patients with chronic pain regularly use medication, which in turn underlines the external validity of the present study for examining chronic pain patients under everyday-conditions.

Conclusion

In accordance with previous research, chronic pain patients showed worse sleep parameters and lower pressure pain thresholds than healthy controls. Among the chronic pain patients, no differences in clinical pain

measures were found between good and poor sleepers. As a main objective, this study systematically examined whether parameters of sleep are predictive for overnight pain changes in a combined sample of healthy subjects and patients with chronic musculoskeletal pain, which was supposed to show sufficient variance to qualify for covariance analyses. However, sleep parameters were hardly apt to predict overnight pain changes, leaving the association of both systems mainly unproven when using between-subject variance for verification, even when patients with chronic pain were included in the sample.

Funding

This study was financially supported by Dr. Robert-Pfleger-Stiftung Bamberg.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg J-C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006;10(5):357–369. doi:10.1016/j.smrv.2005.08.001
- Kundermann B, Krieg J-C, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag*. 2004;9(1):25–32. doi:10.1155/2004/949187
- Karmann AJ, Kundermann B, Lautenbacher S. Schlafentzug und Schmerz: Ein Review der neuesten Literatur. *Schmerz*. 2014;28(2):141–146. doi:10.1007/s00482-014-1394-6
- Roehrs TA, Roth T. Sleep and pain: interaction of two vital functions. *Semin Neurol*. 2005;25(1):106–116. doi:10.1055/s-2005-867079
- Haack M, Scott-Sutherland J, Santangelo G, Simpson NS, Sethna N, Mullington JM. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain*. 2012;16(4):522–533. doi:10.1016/j.ejpain.2011.07.007
- Davies KA, Macfarlane GJ, Nicholl BI, et al. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPIFUND study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1809–1813. doi:10.1093/rheumatology/ken389
- Nitter AK, Pripp AH, Forseth K. Are sleep problems and non-specific health complaints risk factors for chronic pain? A prospective population-based study with 17 year follow-up. *Scand J Pain*. 2012;3(4):210–217. doi:10.1016/j.sjpain.2012.04.001
- Karmann AJ, Lauer C, Ziegler E, Killian L, Horn-Hofmann C, Lautenbacher S. Associations of nocturnal sleep with experimental pain and pain catastrophizing in healthy volunteers. *Biol Psychol*. 2018;135:1–7. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.02.015
- Lautenbacher S. Sleep and pain are definitely coupled-but how tight is this coupling? *Pain*. 2017;159(1):3–4. doi:10.1097/j.pain.0000000000001082
- Ge H-Y, Vangsgaard S, Omland Ø, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Mechanistic experimental pain assessment in computer users with and without chronic musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:412. doi:10.1186/1471-2474-15-412
- Arendt-Nielsen L, Fernández-de-Las-Peñas C, Graven-Nielsen T. Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain. *J Man Manip Ther*. 2011;19(4):186–193. doi:10.1179/106698111X13129729551903
- Potvin S, Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain*. 2016;157(8):1704–1710. doi:10.1097/j.pain.0000000000000573
- Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:355–361. doi:10.1007/s11916-003-0034-0
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(4):131–321. doi:10.1007/s11926-002-0040-y
- Owens MA, Bulls HW, Trost Z, et al. An examination of pain catastrophizing and endogenous pain modulatory processes in adults with chronic low back pain. *Pain Med*. 2016;17(8):1452–1464. doi:10.1093/pm/pnv074
- Campbell CM, Kronfli T, Buenaver LF, et al. Situational versus dispositional measurement of catastrophizing: associations with pain responses in multiple samples. *J Pain*. 2010;11(5):443–453.e2. doi:10.1016/j.jpain.2009.08.009
- Bjurstrom MF, Irwin MR. Polysomnographic characteristics in non-malignant chronic pain populations: a review of controlled studies. *Sleep Med Rev*. 2016;26:74–86. doi:10.1016/j.smrv.2015.03.004
- Okura K, Lavigne GJ, Huynh N, Manzini C, Fillipini D, Montplaisir JY. Comparison of sleep variables between chronic widespread musculoskeletal pain, insomnia, periodic leg movements syndrome and control subjects in a clinical sleep medicine practice. *Sleep Med*. 2008;9(4):352–361. doi:10.1016/j.sleep.2007.07.007
- Jennum P, Jensen R. Sleep and headache. *Sleep Med Rev*. 2002;6(6):471–479. doi:10.1053/smrv.2001.0223
- Morin C, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *Clin J Pain*. 1998;14(4):311–314. doi:10.1097/00002508-199812000-00007
- Edwards RR, Smith MT, Stonerock G, Haythornthwaite JA. Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain. *Clin J Pain*. 2006;22(8):730–737. doi:10.1097/01.aip.0000210914.72794.bc
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. *Abend/Morgenprotokolle*. Available from: <http://www.dgsm.de/downloads/fachinformationen/fragebogen/protokoll.pdf>. Accessed December 6, 2019.
- Buyssse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1988;28:193–213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess*. 1995;7(4):524–532. doi:10.1037/1040-3590.7.4.524
- Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. *Deutscher Schmerzfragebogen*. Available from: <https://www.schmerzgesellschaft.de/schmerzfragebogen>. Accessed December 12, 2019.
- Karmann AJ, Mailhöfner C, Lautenbacher S, Sperling W, Kornhuber J, Kunz M. The role of prefrontal inhibition in regulating facial expressions of pain: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *J Pain*. 2016;17(3):383–391. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.002
- Horn-Hofmann C, Kunz M, Madden M, Schnabel E-L, Lautenbacher S. Interactive effects of conditioned pain modulation and temporal summation of pain-the role of stimulus modality. *Pain*. 2018;159(12):2641–2648. doi:10.1097/j.pain.0000000000001376
- Meyer K, Sprott H, Mannion AF. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the pain catastrophizing scale. *J Psychosom Res*. 2008;64(5):469–478. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.12.004
- Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven-Nielsen T. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J Pain*. 2005;6(6):348–355. doi:10.1016/j.jpain.2005.01.352
- Lautenbacher S, Roscher S, Strian F. Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): a contribution to the psychophysics of pain inhibition. *Eur J Pain*. 2002;6:365–374. doi:10.1016/S1090-3801(02)00030-7

31. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington DC: Public Health Service, U.S. Government Printing Office; 1968.
32. O'Donoghue GM, Fox N, Heneghan C, Hurley DA. Objective and subjective assessment of sleep in chronic low back pain patients compared with healthy age and gender matched controls: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:122. doi:10.1186/1471-2474-10-122
33. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–191. doi:10.3758/bf03193146
34. McCracken LM, Iverson GL. Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain. *Pain Res Manag*. 2002;7(2):75–79. doi:10.1155/2002/579425
35. Diaz-Piedra C, Catena A, Sánchez AI, Miró E, Martínez MP, Buela-Casal G. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: the role of clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients. *Sleep Med*. 2015;16(8):917–925. doi:10.1016/j.sleep.2015.03.011
36. Blågestad T, Pallesen S, Lunde LH, Sivertsen B, Nordhus IH, Grønli J. Sleep in older chronic pain patients: a comparative polysomnographic study. *Clin J Pain*. 2012;28(4):277–283. doi:10.1097/AJP.0b013e3182313899
37. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539–1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
38. Lavigne GJ, Okura K, Abe S, et al. Gender specificity of the slow wave sleep lost in chronic widespread musculoskeletal pain. *Sleep Med*. 2011;12(2):179–185. doi:10.1016/j.sleep.2010.07.015
39. Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000;85:483–491. doi:10.1016/S0304-3959(99)00308-5
40. Price DD, Staud R, Robinson ME, Mauderli AP, Cannon RL, Vierck CJ. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*. 2002;99:49–59. doi:10.1016/S0304-3959(02)00053-2
41. Sörensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1998;25(1):152–155.
42. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2003;102(1):87–95. doi:10.1016/S0304-3959(02)00344-5
43. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2001;91:165–175. doi:10.1016/S0304-3959(00)00432-2
44. Goubert D, Danneels L, Graven-Nielsen T, Descheemaeker PT, Meeus M. Differences in pain processing between patients with chronic low back pain, recurrent low back pain, and fibromyalgia. *Pain Physician*. 2017;20(4):307–318.
45. Gerhardt A, Eich W, Treede R-D, Tesarz J. Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic back pain with chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia. *Pain*. 2017;158(3):430–439. doi:10.1097/j.pain.0000000000000777
46. Horn-Hofmann C, Priebe JA, Schaller J, Görlitz R, Lautenbacher S. Lack of predictive power of trait fear and anxiety for conditioned pain modulation (CPM). *Exp Brain Res*. 2016;234(12):3649–3658. doi:10.1007/s00221-016-4763-9
47. Aviram J, Shochat T, Pud D. Pain perception in healthy young men is modified by time-of-day and is modality dependent. *Pain Med*. 2015;16:1137–1144. doi:10.1111/pme.12665
48. Plante DT, Winkelman JW. Polysomnographic features of medical and psychiatric disorders and their treatments. *Sleep Med Clin*. 2009;4(3):407–419. doi:10.1016/j.jsmc.2009.04.008

Journal of Pain Research

Dovepress

Publish your work in this journal

The Journal of Pain Research is an international, peer reviewed, open access, online journal that welcomes laboratory and clinical findings in the fields of pain research and the prevention and management of pain. Original research, reviews, symposium reports, hypothesis formation and commentaries are all considered for publication. The manuscript

management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-pain-research-journal>

7.3 Artikel 3

Stroemel-Scheder, C., & Lautenbacher, S. (2022). The Effects of Recovery Sleep on Experimental Pain. *The Journal of Pain*, 24(3), 490-501.

DOI: 10.1016/j.jpain.2022.10.009

Druckerlaubnis durch Elsevier im Rahmen der Dissertation

Original Reports

The Effects of Recovery Sleep on Experimental Pain

Cindy Stroemel-Scheder, and Stefan Lautenbacher

Physiological Psychology, University of Bamberg, Bamberg, Germany

Abstract: Recent research suggests that recovery sleep (RS) has the potential to restore pain sensitivity and modulation after hyperalgesia due to preceding sleep deprivation. However, it has not yet been systematically examined whether the restoration of these pain parameters is driven by sleep characteristics of RS. Thus, the present study assessed changes in experimental pain during RS after total sleep deprivation (TSD) to test whether RS parameters predicted the restoration of the pain system. Thirty healthy participants completed one night of habitual sleep, one night of TSD and a subsequent recovery night. At-home sleep during baseline and recovery was assessed using portable polysomnography and a questionnaire. Before and after each night pressure pain thresholds (PPTs), temporal pain summation (TSP) and conditioned pain modulation (CPM) were assessed. PPTs decreased after TSD and increased following RS, indicating a restoration of pain sensitivity after hyperalgesia. RS characteristics did not predict this restoration, suggesting other mechanisms (eg, changes in serotonergic activity) underlying the observed pain changes. TSP indicated a lack of effect of experimental sleep manipulations on excitatory processes whereas CPM lacked sufficient reliability to investigate inhibitory processes. Thus, results indicate moderate effects of sleep manipulations on pain sensitivity, but not on pain modulation.

Perspective: This article highlights the potential of recovery sleep to let pain thresholds return to normal following their decrease after a night of total sleep deprivation. In contrast, endogenous pain modulation (temporal pain summation, conditioned pain modulation) was not affected by sleep deprivation and recovery sleep.

© 2022 by United States Association for the Study of Pain, Inc.

Key Words: Total sleep deprivation, Recovery sleep, Pain thresholds, Temporal summation of pain, Conditioned pain modulation.

Abbreviations: ANOVA, Analysis of Variance; BL, Baseline; CPM, Conditioned Pain Modulation; CS, Conditioning Stimulus; DNIC, Diffuse Noxious Inhibitory Controls; EEG, Electroencephalography; EMG, Electromyography; EOG, Electrooculography; ICC, Intra-Class Correlation; non-REM, Non Rapid Eye Movement Sleep; POST, Morning Laboratory Session; PPT, Pressure Pain Threshold; PRE, Evening Laboratory Session; PSG, Polysomnography; REM, Rapid-Eye-Movement Sleep; RS, Recovery Sleep; SE, Sleep Efficiency; SL, Sleep Onset Latency; SWS, Slow Wave Sleep; TAP, Test Battery for Attentional Performance; TS, Test Stimulus; TSD, Total Sleep Deprivation; TSP, Temporal Summation of Pain; TST, Total Sleep Time.

Introduction

Several findings addressing the interrelation between sleep and pain bolster the idea that sleep is involved in the overnight restoration of the pain system.³³ Accordingly, a recent systematic literature review suggests that recovery sleep (RS) has the potential to restore normal pain processing after hyperalgesia due to preceding sleep deprivation.³⁹ The review focused on sleep deprivation and subsequent RS, which are frequently used as experimental operationalizations of clinical sleep disruptions and subsequent restful sleep, respectively, and thus provide valuable insights into the causal

Received May 20, 2022; Revised October 12, 2022; Accepted October 13, 2022.

The study was funded by the University of Bamberg (Ständige Kommission für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs (FNK)). The funder was not involved in the preparation of the manuscript.

There are no conflicts of interest.

Address reprint requests to Cindy Stroemel-Scheder, MSc, Department of Physiological Psychology, University of Bamberg, Markusplatz 3, Bamberg, 96045, Germany. E-mail: cindy.stroemel@uni-bamberg.de
1526-5900/\$36.00

© 2022 by United States Association for the Study of Pain, Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.10.009>

relationship between sleep and pain. However, previous research on the effects of experimental RS leaves several unanswered questions, which will be elaborated in the following paragraphs and served as the starting points for the improvements in the present study.

First, previous studies primarily focused on pain thresholds as a measure of pain sensitivity, highlighting them as particularly sensitive to experimental sleep manipulations (hyperalgesia after sleep disruption; normalization of pain sensitivity after RS).³⁹ However, results reflecting endogenous pain modulation, which may underlie the changes in pain sensitivity, remain scarce and vary.^{18,34,35} Since pain thresholds reflect the interplay between excitatory and inhibitory processes of pain,^{4,20,43} specifically examining these 2 mechanisms is crucial. Two frequently used experimental paradigms to capture endogenous pain modulation are temporal summation of pain (TSP), an indicator of excitatory processes, and conditioned pain modulation (CPM), an indicator of inhibitory processes. More specifically, pain inhibition triggered by noxious events, which is based on the activation of the diffuse noxious inhibitory controls (DNIC), can be assessed by psychophysical protocols of conditioned pain modulation (CPM), whereas pain facilitation (ie, an increase in pain ratings along a series of supra-threshold pain stimuli driven by spinal wind-up) can be assessed using protocols of temporal summation of pain (TSP).⁴⁷ CPM was found to be impaired after forced awakenings and restored during subsequent RS.³⁵ Furthermore, temporal summation of cold pain was enhanced after prolonged sleep restriction and did not recover following recovery sleep nights of 8 hours.³⁴ These few results have not yet produced strong evidence that RS reliably normalizes endogenous pain modulation.

Second, despite previous studies thoroughly examining effects of recovery sleep on pain, there has been little consideration of which variables of RS may drive the overnight restoration of pain parameters. One study applying experimental sleep deprivation and subsequent RS to healthy subjects was able to find correlations between the duration of slow wave sleep during RS and mechanical pain tolerance the next morning; the results showed a positive correlation between increases in slow wave sleep and increases in tolerance scores.³¹ This indicates a possible influence of slow wave sleep during RS on the restoration of pain processing. However, applying other parameters of RS to successfully predict pain sensitivity and pain modulation means has not yet been attempted.

Thus, one aim of the present study was to check whether RS restores both pain thresholds and endogenous pain modulation (CPM, TSP) after a prior deterioration due to acute sleep deprivation. Additionally, given the lack of correlational analyses linking RS parameters and pain normalization, we explored whether the regular sleep variables of RS (derived from polysomnography as well as a sleep questionnaire) help to predict the restoration of pain processing following recovery sleep.

Methods

Subjects

Thirty healthy subjects (15 females) with an average age of $M = 33.70$ years ($SD = 10.47$; $range = 19–55$ years) participated in this study. Participants were recruited via advertisements at the University of Bamberg and on the internet. Exclusion criteria were physical disorders (eg, acute or chronic pain), mental disorders, sleep disorders, shift work, as well as current or regular medication intake (eg, medications affecting the central nervous system; exception: hormonal contraceptives). Subjects were required to have a steady sleep-wake rhythm, in which they went to bed and woke up in the morning at regular times (without a lag of more than 2 hours between working days and weekends) and sleep durations of 7 to 9 hours per night. Only low-frequency (less than 5 cigarettes per day) or non-smokers were included in the study since nicotine is known to influence pain perception,⁷ enhance vegetative arousal⁴⁹ and affect sleep during withdrawal.¹⁴ Women were required to not be pregnant or nursing. Inclusion and exclusion criteria were first assessed as self-report measures in a short standardized telephone interview conducted with each candidate to validate their participation. The criteria were re-assessed prior to the first laboratory session in a standardized interview conducted by a trained experimenter. A detailed description of participant enrollment can be found in a previous publication.⁴⁰

Over the entire study period, participants were required to refrain from consuming alcohol and taking medication, and not change their regular habits regarding their intake of caffeinated beverages, smoking and physical activity. Furthermore, participants were instructed to avoid caffeinated beverages and smoking 2 hours prior to each laboratory assessment. Daytime naps were not allowed over the entire study period. No examinations were scheduled in the weeks following the change to daylight savings time or return to standard time. All participants gave written informed consent and received monetary compensation or course credits (psychology students). The experimental protocol was approved by the ethics committee of the Bavarian State Chamber of Physicians (Munich, Germany; #17037). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Study Design

The results reported here are pain-related outcomes from a large study designed to assess the effects of 1 night of habitual sleep (BL), 1 night of total sleep deprivation (TSD) and a subsequent recovery night (RS) on multiple outcome variables (stress, fatigue, alertness, and pain). In a previous article, sleep data as well as sleep effects on fatigue and alertness were published.⁴⁰ The present article examines experimental pain as outcome variables. This section provides an overview of the study protocol (Fig 1) before describing the tests and measures in detail.

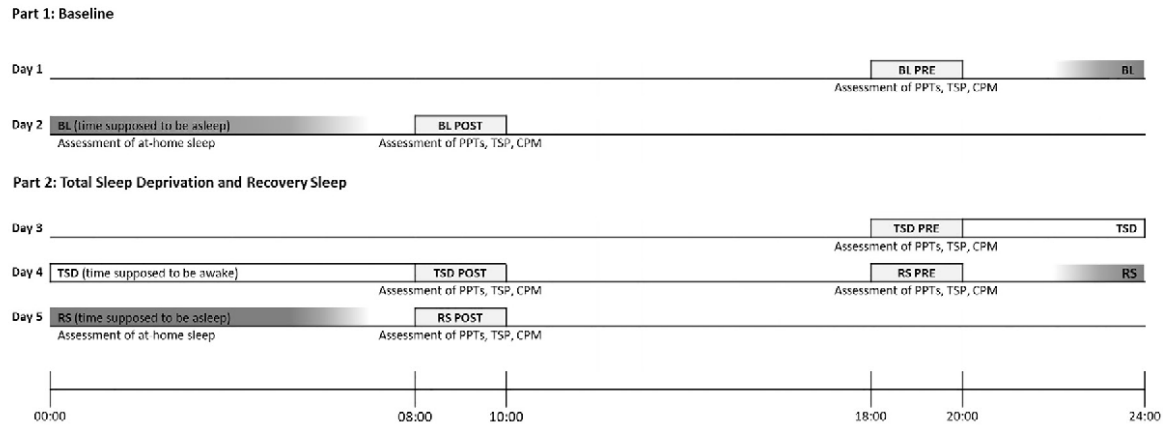


Figure 1. Study design. The study comprised 2 parts, a baseline (BL) part and a part with experimental sleep manipulations (total sleep deprivation, TSD; recovery sleep, RS). Laboratory sessions, as indicated by boxes in light gray, were conducted the evening before (18:00, PRE) and the morning after each night (08:00, POST). During all laboratory sessions, pain parameters were assessed (pressure pain thresholds, PPTs; temporal summation of pain, TSP; conditioned pain modulation, CPM). At-home sleep, as indicated by dark gray bars, was assessed using portable polysomnography and a self-report questionnaire (evening and morning protocol).

In short, the study comprised 2 parts. The first part included a baseline night of habitual sleep (BL) and a second part included experimental manipulations of sleep (a night of acute total sleep deprivation (TSD) and a subsequent night of recovery sleep (RS)).

During their *baseline night* (BL), subjects slept at home in their familiar sleeping environment. Nocturnal at-home sleep was assessed using portable polysomnography (see: Section Portable Polysomnography) and a sleep questionnaire (see: Section Evening and Morning Protocols). The assessment of a night of habitual sleep helped participants to become familiar with the portable polysomnography system and also allowed for detecting strong deviations from regular sleeping patterns. Participants' sleeping time was restricted solely by the requirement to come to the laboratory on time the next morning (08:00).

A night of standardized *total sleep deprivation* (TSD) was conducted in an office room at the university. The night of habitual sleep and the night of TSD were not conducted consecutively and were at least 1 night apart (minimum of 1 night, maximum of 4 nights) to avoid carry-over effects of the first study part. Sleep was completely prevented during the entire night in the TSD condition. To reliably ensure wakefulness, the sleep deprivation procedure was conducted at university and participants underwent a standardized protocol consisting of different activities (eg, going for a walk, playing console/parlor games) with varying activity levels (low, medium, high) while being continuously monitored by the experimenters. A comprehensive description of all activities conducted during sleep deprivation can be found in our previous article on the applied methods.⁴⁰ After the TSD night, subjects were allowed to spend their day as usual, but were not allowed to sleep or take a nap. Furthermore, actigraphic recordings were made to check whether participants stayed awake during the day. Subjects were asked to avoid driving motor vehicles and other activities requiring high levels of attention.

Lastly, a subsequent night of *recovery sleep* (RS) was implemented. During RS, subjects were again allowed to sleep at home; sleep was assessed using portable polysomnography and a sleep questionnaire; subjects could freely choose their time of going to bed and their total sleep time was only restricted by the requirement to come to the laboratory on time the next morning (08:00).

Each of the 3 nights (BL, TSD, RS) was preceded (18:00) and followed (08:00) by *laboratory sessions*. Hereafter, the evening sessions will be labelled "PRE" and morning sessions "POST". All 6 laboratory sessions were procedurally equal and consisted of the following examinations: (1) assessment of saliva sample for later determination of cortisol levels, (2) assessment of mood (Profile of Mood States, POMS),^{1,11,25} (3) assessment of alertness (TAP subtest "alertness"),⁴⁸ (4) experimental pain testing, and (5) a further saliva sample. Pain testing parts included the assessment of pressure pain thresholds (PPTs; to assess pain sensitivity), as well as temporal summation of pain (TSP) and conditioned pain modulation (CPM) to assess endogenous pain modulation.

Detailed information about sleep (beyond the scope of the present article) and its effects on fatigue (mood) and alertness can be found in a previously published article⁴⁰; an article on the assessed salivary cortisol data is in preparation. The present article considers only the experimental pain data obtained in the laboratory sessions (PPT, TSP, CPM) as well as the sleep data obtained at home (portable polysomnography and sleep questionnaire), which will be described in detail below.

Assessment of Sleep Parameters

Portable Polysomnography

The SOMNOWatch plus EEG6 (SOMNOmedics, Randeracker, Germany) was used for at-home PSG recordings;

this device had already been successfully used in previous studies.^{16,38} In short, the recordings were set up in the laboratory at the end of the BL PRE and RS PRE sessions. Four channels of electroencephalogram (EEG; C3, C4, O1, O2), 2 channels of electrooculogram (EOG; first channel above left eye and second channel underneath right eye diagonally to first channel) and 2 channels of electromyogram (EMG, M. submental) were recorded using gold disc electrodes (Grass Technologies, West Warwick). A ground electrode was fixed at the forehead. The EEG electrodes were positioned based on the international 10 to 20 system. All electrodes were referenced towards a Cz electrode. Before attaching electrodes to the participants' head, the skin was cleaned with cleansing gel (Nuprep, Weaver and Company, Aurora, CO) to reduce electrode resistance. For high conductivity, the electrodes were filled with electrode cream (EC2 Electrode Cream, Grass Technologies, West Warwick) and fixed using a piece of mull and adhesive fleece. Then, subjects left the laboratory and slept at home. They were instructed to keep to their regular sleeping habits.

The PSG recordings were analyzed according to the standard PSG protocol.³² The DOMINO light software (SOMNOmedics, Randersacker, Germany) automatically scored sleep and wake stages at 30 seconds intervals; afterwards, a visual inspection was performed by a trained coder to check whether the automatic analysis correctly scored stages based on the Rechtschaffen and Kales criteria (in case of discrepancy, the automatic analysis was overruled and the stages were rescored). As general PSG parameters, total sleep time (TST, time between "lights off" and "lights on" without sleep onset latency and time spent awake), sleep efficiency (SE, total sleep time / time spent in bed after sleep onset * 100%), sleep onset latency (SL, time from "lights off" to the first appearance of non-REM 2) and total number and duration of awakenings were used. Sleep-stage-specific PSG parameters were absolute and percentage durations relative to the total sleep time in non-REM Stage 1, non-REM Stage 2, slow wave sleep (SWS; non-REM Stages 3 and 4) and REM sleep.

Evening and Morning Protocols

To assess self-reported sleep quality during BL and RS, evening and morning protocols were used.¹² These sleep logs are frequently used in studies with German-speaking samples. Only the morning protocol, which was completed directly after waking up in the morning and covered the night and well-being in the morning, was further evaluated. Four items were considered to measure subjective sleep quality. Three items assessing mood (ranging from "depressed" to "untroubled"), feeling refreshed (ranging from "run down" to "refreshed") and tension (ranging from "tense" to "relaxed") were answered on a 6-point scale, while a question about restfulness of sleep was answered on a 5-point scale (ranging from "very restful" to "not restful at all"). These measures were chosen in accordance with our previous studies.^{16,38}

Assessment of Pain Parameters

In the following paragraphs, the pain parameters assessed in the present study (pressure pain thresholds (PPTs), temporal summation of pain (TSP), conditioned pain modulation (CPM)) as well as the apparatuses used for pain testing will be described in detail. We applied 2 different stimulation types, namely pressure and heat pain. Pressure pain was used since this modality seems to be particularly sensitive towards sleep manipulations³⁹ and heat pain was used in the conditioned pain modulation paradigm as a potent yet tolerable conditioning stimulus (detailed description see below), which we had used with great success in our CPM studies.^{16,38} Pain parameters were assessed during all 6 laboratory sessions.

Apparatuses

Pressure Algometer: For the application of pressure stimuli (assessment of PPT, induction of TSP, application of test stimuli (TS) in the CPM paradigm), a computer-controlled pressure algometer was used (Noxitest Biomedical, Aalborg, Denmark; further information can be found in a previous publication²⁹), which was placed on a table in front of the subjects. The algometer included a piston, on which a rounded aluminum footplate with a padded probe area (1 cm²) was fixed at the tip. The piston was moved via an electric motor. Pressure stimulation was controlled via feedback from a built-in force transducer. Pressure stimuli were applied to the middle of the tip of the index and middle fingers of the subjects' left hand. The pain testing, which will be described in detail below, consisted of 2 experimental blocks; during the first block, pressure stimuli were applied to the subjects' left index finger, while during the second block, pressure stimuli were applied to their left middle finger.

Water Bath: For the application of heat stimuli (conditioning stimulus (CS) in CPM paradigm) a circulating water bath (WiseCircu WCB-11, Witeg GmbH, Wertheim, Germany) was used. It contained water at a temperature of 46 °C, which was held constant via a thermostat. The temperature was chosen in accordance with previous research.^{13,16,22,38} For stimulation, subjects were instructed to immerse their right hand into the water bath up to the wrist.

Pressure Pain Threshold (PPT)

At the beginning of the pain assessment, PPTs for the subjects' left index and left middle finger were assessed separately using the method of limits, always testing the index finger first. The piston of the algometer increased the pressure on the middle of the fingertip at a steady rate of 50 kPa/s (starting at 0 kPa). Subjects were instructed to stop the pressure increase when they first felt pain by pressing a control button. Each time the control button was pressed, the piston moved up and removed the pressure. After 2 practice trials (for each finger), the described procedure was carried out 5 times with an inter-stimulus interval of 8 seconds. The average of these 5 trials was used as an estimate of

individual PPT. For statistical analyses, the PPTs for the index and middle finger were averaged.

Temporal Summation of Pain (TSP) and Conditioned Pain Modulation (CPM)

The further pain testing consisted of 2 blocks, that is, the baseline block and CPM block. During the first block (baseline block), only pressure stimuli were applied; during the second block (CPM block), pressure stimuli (as test stimuli, TS) and tonic heat (as conditioning stimulus, CS) were applied simultaneously. The pressure stimuli served 2 functions; on the 1 hand, pressure stimuli were used to elicit temporal summation of pain (TSP; effect of series of pressure stimuli compared to effect of single stimuli), while on the other hand, the pressure stimuli served as the test stimuli (TS) in the CPM paradigm. During the first block, TSP was assessed; during the second block, both TSP and CPM were assessed (in the further analyses of TSP, only TSP assessed during the baseline block was used). The same procedure of eliciting and evaluating TSP and CPM had already been applied successfully in previous studies.^{16,38}

Temporal Summation of Pain. TSP was tested by comparing the sensations evoked by a series of 5 pulses of pressure to those evoked by single pulses. The series of 5 pulses was applied with a repetition frequency of .5 Hz. Overall, 3 single pulses and 3 series of 5 pulses were presented in an alternating fashion with an inter-stimulus interval of 60 seconds. The 6 stimulation episodes (3 single pulses, 3 series of pulses) were presented once in each of the 2 experimental blocks. During the first block (baseline block), the pressure stimuli were applied to the left index finger, while during the second block (CPM block), the pressure stimuli were applied to the left middle finger. Stimulus intensity was adjusted to the subjects' pressure pain threshold (50% above threshold of the respective finger); the pressure increased with a rate of rise of 75% of the target intensity per second to keep the rise time constant and independent of the target intensity. Stimuli had a saw-tooth shape, with a stimulus duration at maximum intensity of .1 seconds. A safety limit was set to 750 kPa by the stimulation software; no stimulation above this level was allowed.

Subjects were instructed to verbally report their perceived pain intensity using a numerical rating scale ranging from "0 – no pain" to "10 – extremely strong pain." When a series of pulses was applied, only the last pulse of pressure had to be rated. TSP scores were calculated as follows: The 3 numerical ratings of the sensation evoked by the series of pulses and the 3 numerical ratings of the sensation evoked by single pulses were averaged separately. Then, the difference between the average rating of the series of pulses and the average rating of the single pulses was calculated, with higher scores indicating stronger TSP. Only the TSP parameters gained in the baseline condition were further evaluated as indicators of temporal summation.

Conditioned Pain Modulation. During the second experimental block (CPM block), CPM effects were tested using water with painful heat (46°C) as the

conditioning stimulus (CS) and pressure stimuli as the test stimuli (TS; the same pressure stimuli as described for the TSP assessment were used). The perceived pain intensity of the test stimuli (TS) was expected to be modulated by the conditioning stimulus (CS).

Subjects were again instructed to verbally report the perceived pain intensity using the numerical rating scale described above. This time, subjects rated the CS (hot water) in addition to the TS (pressure stimuli) after CS application. Their ratings referred to the whole CS episode. To assess the CPM effects, the ratings of pressure stimuli while the subjects' right hand was immersed into hot water were compared to the ratings during the baseline block, when no CS was applied. The CPM effects were calculated as follows: Differences were calculated between the average pain rating for TS in the baseline block and the average pain rating for TS while the CS was applied, separately for ratings of single pulses and ratings of series of pulses. These 2 difference scores were then averaged, resulting in a single value for CPM. Positive CPM values indicate pain inhibition, whereas negative values indicate pain facilitation.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL). The significance level was set at $\alpha = 5\%$.

Testing the Validity and Reliability of Pain Parameters

As a first manipulation check, we tested whether TSP was successfully elicited, that is, pain ratings increased in the series of stimuli. For that purpose, a repeated-measurement analysis of variance (ANOVA) with the factors "assessment" (BL PRE, BL POST, TSD PRE, TSD POST, RS PRE, RS POST) and "stimulus type" (single stimuli, series of stimuli) was conducted. TSP was assumed when the main effect of the factor "stimulus type" became significant. As a second manipulation check, we tested whether CPM was successfully elicited. For that purpose, a repeated-measurement ANOVA was conducted for the stimuli ratings with the factors "assessment" and "CS" (without CS application, with CS application) to compare the ratings of the pressure stimuli when CS was not applied to the ratings while CS was applied (with the latter expected to be lower than the former). Furthermore, we checked whether all pain parameters were reliably assessed using intraclass correlation coefficients (ICCs).

Testing the Hypotheses of Effects of Sleep on Pain

To check for effects of the experimental sleep manipulation on pain – to test the hypotheses of increased pain sensitivity and diminished pain modulation after TSD and a restoration to normal after RS – separate repeated-measurement ANOVAs were conducted with the within-subject factors "condition" (BL, TSD, RS) and "time of day" (PRE, POST) for each of the 3 pain

parameters (PPT, TSP, CPM). Post-hoc t-tests were performed for detailed analyses.

Since we repeatedly assessed experimental pain parameters in order to determine whether sleep deprivation led to hyperalgesia and subsequent RS to re-normalization, we considered that the expected “zigzag” pattern of results (eg, decrease followed by an increase, or vice versa) might have been hidden by trends in the assessed data (eg, due to adaptation effects). Therefore, we checked whether the pain data followed a linear trend (due to the small number of data points, we decided to only check for linear trends^{28,45}). In the case of a significant linear trend, the data were detrended by saving the residuals of the conducted linear regression. The residuals were then used in further analyses and were examined using the same procedure as described before for the non-detrended pain data (repeated-measurement ANOVAs with within-subject factors “condition” (BL, TSD, RS) and “time of day” (PRE, POST)). If the effects disappeared after detrending, they would likely be due to a trend; this is important to consider, since these effects were used to test our hypotheses and are the main topic of the present paper.

Predicting Pain Parameters With Parameters of Recovery Sleep

Lastly, hierarchical regression analyses were calculated to check whether an overnight change in pain parameters following RS (RS POST minus RS PRE; detrended values) was predicted by the parameters of recovery sleep (RS).

Regression analyses were conducted for the pain parameters that exhibited a significant interaction “condition * time of day” in the ANOVAs described above, since this interaction indicates a restoration of pain processing to normal following RS (after TSD-induced hyperalgesia). For regression analyses, the RS sleep parameters (predictors) were grouped into 3 domains according to their functional and substantive similarity: (1) general PSG (TST, SE, SL, total number and

duration of awakenings), (2) sleep-stage-specific PSG (durations of non-REM 1 and 2, REM sleep, SWS) and (3) subjective sleep quality (“mood”, “freshness”, “tension” and “restfulness” items). Separate regression analyses were performed for domains (1), (2) and (3). The approach of conducting several regression analyses separately for the sleep predictors in different domains was in accordance with our previous studies,^{16,38} in which we had already successfully applied this procedure.

Power Analysis

We calculated power analyses using G-Power 3.1.33. For repeated-measurement analyses of variance (pain parameters) including six measurements, sample sizes of $n = 19$ are needed to reach a significance level of $\alpha = .05$ with a power of 80% for medium effect sizes.

Results

Validity and Reliability of Pain Parameters

ANOVAs comparing the ratings for the single stimuli and the ratings for the series of stimuli showed that TSP was successfully elicited, since the series of stimuli were rated significantly higher (more painful) than the single stimuli ($F_{1,29} = 56.963$, $P < .001$, $\eta^2 = .663$) (see Fig 2A).

ANOVAs comparing the ratings of pressure stimuli without vs. during CS to check for CPM yielded no significant effect of the factor “CS” ($F_{1,29} = .002$, $P = .969$, $\eta^2 < .001$). However, there was a significant effect of the factor “assessment” ($F_{5,25} = 6.226$, $P = .001$, $\eta^2 = .555$), showing a significant difference between the ratings with/without CS at BL PRE (ratings without CS were significantly higher compared to ratings with CS; $t_{29} = 2.254$, $P = .03$), but not at any other assessment point, showing that CPM was successfully elicited during the first assessment, but not thereafter (see Fig 2B).

Finally, we assessed the reliability of the pain parameters; whereas the reliability of the PPTs (ICC = .97) and TSP (ICC = .91) was excellent, the reliability of CPM was

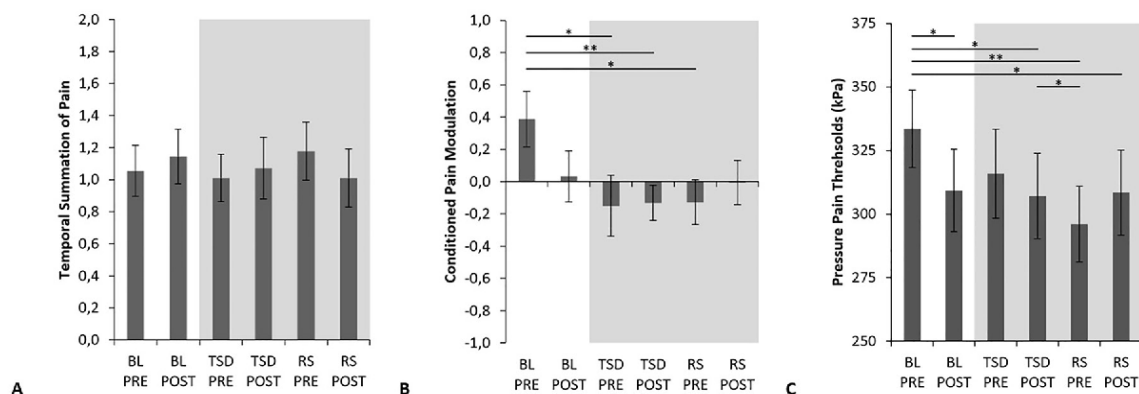


Figure 2. Descriptive statistics of experimental pain parameters. Results are presented as $M \pm SE$. (A) Temporal Summation of Pain, TSP, depicted as the difference in pain ratings (ratings of series of stimuli minus ratings of single stimuli). (B) Conditioned Pain Modulation, CPM, depicted as the difference in pain ratings (ratings of pressure stimuli without CS (hot water) minus ratings of pressure stimuli with CS). (C) Pressure Pain Thresholds, PPTs, depicted in kPa. * $P < .05$, ** $P < .01$.

only fair ($ICC = .54$). Thus, the PPTs were reliably assessed as measures of pain sensitivity. The 2 measures of endogenous pain modulation differed in usability and reliability. Whereas TSP was successfully induced and reliably assessed, the CPM effects appeared to be transient and instable.

Effects of Sleep Deprivation and Recovery Sleep on Experimental Pain Parameters

Scores for the experimental pain parameters are shown in Figure 2. Detailed results of the variance analyses for PPTs, TSP and CPM are summarized in Table 1. Additional information can be found in the supplementary materials (Supplementary Tables 1 to 3).

With respect to the pressure pain thresholds (see Fig 2C), an ANOVA yielded significant effects of the factor "condition" and the interaction "condition * time of day" (see Table 1). The results of post-hoc t-tests showed that PPTs were significantly lower the evening after sleep deprivation compared to pre-deprivation values (TSD PRE vs RS PRE: $t_{29} = 2.648$, $P = .013$, $d = -.221$), indicating hyperalgesic changes after prolonged wakefulness (PPT reduction of -6.23%). PPTs then increased after recovery sleep; however, this increase was insignificant (RS PRE vs RS POST: $t_{29} = -1.610$, $P = .118$, $d = .143$) and was thus indicative of an at most partial recovery (PPT increase of +3.92%). Thus, the decrease ("down")

of PPTs after TSD was as expected, but the increase ("up") after 1 night of RS did not fully counterbalance it (with respect to the expected "zigzag" pattern). With respect to TSP and CPM (see Fig. 2A and 2B), both ANOVAS yielded no significant effects, indicating neither TSP changes nor CPM changes due to sleep deprivation and recovery sleep (see Table 1). The results therefore suggest an influence of TSD and RS on pain sensitivity (as measured by pain thresholds), but not on parameters of endogenous pain modulation (TSP, CPM).

In a next step, the pain data were checked for linear trends to exclude simple effects due to repeated stimulation and assessment, such as adaptation effects. Since there were significant linear trends for PPT ($F_{1,29} = 6.840$, $P = .014$, $\eta^2 = .191$) and CPM ($F_{1,29} = 5.085$, $P = .032$, $\eta^2 = .149$), but not for TSP, the PPT and CPM data were de-trended using linear regression by removing the variance explained by linearity; a detailed description of the de-trended data can be found in Figures 3A and 3B. Thus, the data should now be freed from simple effects due to repeated stimulation and assessment. Subsequent repeated-measurement ANOVAs for detrended PPT data (residuals) yielded a significant interaction "condition * time of day" (see Table 1). Whereas the threshold decrease due to sleep deprivation (-9.28%) was insignificant (TSD PRE vs RS PRE: $t_{29} = 1.314$, $P = .199$, $d = -.110$), the threshold increase after recovery sleep (+9.35%) was significant (RS PRE vs RS POST: $t_{29} = -2.256$, $P = .032$, $d = .200$), now indicating increased pain thresholds after a night of recovery sleep. When considering the percentage changes in thresholds due to TSD and RS, the expected "zigzag" pattern of PPT decreases and increases became clearly visible (first a decrease ("down"), with an increase ("up") thereafter). Repeated-measurement ANOVAs for the CPM residuals yielded no significant effects (see Table 1).

In summary, a first analysis with non-detrended data yielded a significant TSD effect on pressure pain thresholds, showing hyperalgesic changes after a night of acute total sleep deprivation ($d = -.221$); a second analysis with detrended data then yielded a significant RS effect, showing a pain threshold increase after a night of recovery sleep ($d = .200$), which was especially visible in the percentage change of detrended PPT values after RS. Thus – as expected – we found a "zigzag" pattern of a threshold decrease after TSD and an increase after RS.

Predicting Pain Parameters With Parameters of Recovery Sleep

As elaborated in detail in a previously published article,⁴⁰ the experimental sleep manipulations of the present study (TSD, RS) were successfully implemented. To give a short summary, the night of recovery sleep yielded sleep parameters typical for a first night of RS after acute total sleep deprivation (eg, prolonged total sleep time, better sleep efficiency, slow wave sleep rebound, enhanced restfulness of sleep). An overview

Table 1. Results of Variance Analyses for the Effects of "Condition" (BL, TSD, RS) and "Time of Day" (PRE, POST) on Pressure Pain Thresholds, Temporal Summation of Pain, and Conditioned Pain Modulation

RESULTS OF VARIANCE ANALYSES			
	$F_{(df)}$	P	η^2
Non-detrended data			
<i>Pressure pain thresholds (PPTs)</i>			
Condition	3.480 _(2,28)	.045	.199
Time of Day	2.057 _(1,29)	.162	.066
Condition * Time of Day	6.497 _(2,28)	.005	.317
<i>Temporal summation of pain (TSP)</i>			
Condition	0.198 _(2,28)	.822	.014
Time of Day	0.003 _(1,29)	.956	<.001
Condition * Time of Day	0.849 _(2,28)	.439	.057
<i>Conditioned pain modulation (CPM)</i>			
Condition	2.826 _(2,28)	.076	.168
Time of Day	0.215 _(1,29)	.646	.007
Condition * Time of Day	1.978 _(2,28)	.157	.124
Detrended data			
<i>Pressure pain thresholds (PPTs)</i>			
Condition	0.012 _(2,28)	.988	.001
Time of Day	0.158 _(1,29)	.694	.005
Condition * Time of Day	6.497 _(2,28)	.005	.317
<i>Conditioned pain modulation (CPM)</i>			
Condition	2.208 _(2,28)	.129	.136
Time of Day	<0.001 _(1,29)	.991	<.001
Condition * Time of Day	1.978 _(2,28)	.157	.124

NOTE. Significant results are marked in bold.

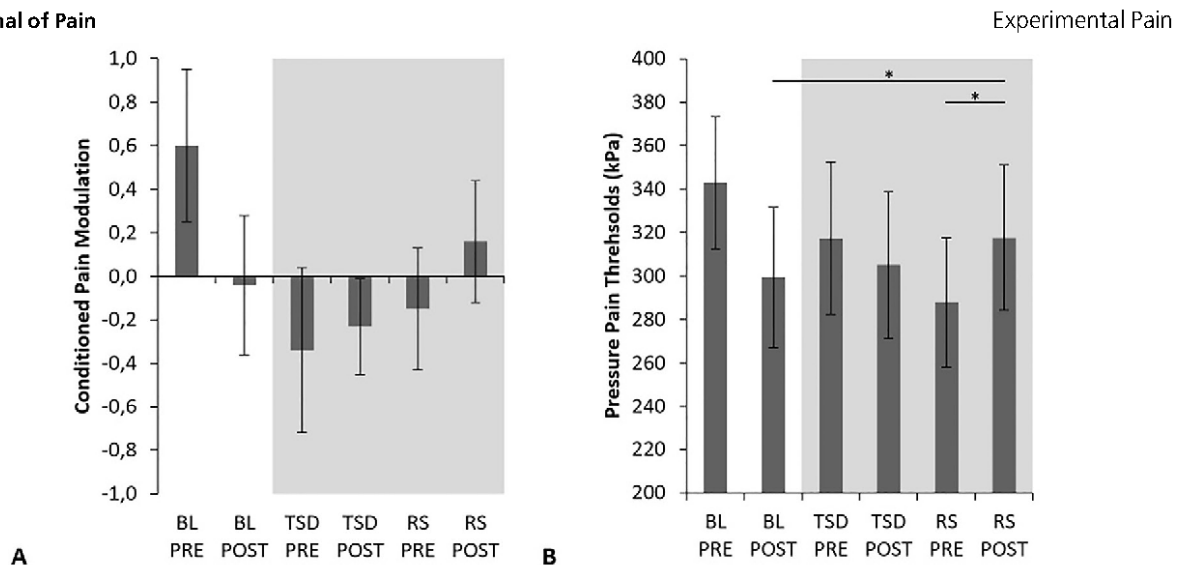


Figure 3. Descriptive statistics of those pain parameters with significant linear trends in raw values (see Fig 2) after trend removal. Figures depict detrended data of pain parameters (residuals after removal of explained variance by linearity plus means). Results are presented as $M \pm SE$. (A) Conditioned Pain Modulation, CPM, depicted as the difference in pain ratings (ratings of pressure stimuli without CS (hot water) minus ratings of pressure stimuli with CS). (B) Pressure Pain Thresholds, PPTs, depicted in kPa. * $P < .05$.

with descriptive statistics for all sleep parameters in the present study can also be found in the supplementary material (Supplementary Tables 4–6).

Since only the ANOVA for PPTs yielded a significant “condition * time of day” interaction (suggesting TSD- and RS-induced changes in pain), regression analyses were exclusively calculated with the RS sleep parameters (either general PSG, sleep-stage-specific PSG, or subjective sleep quality) as predictors and PPT changes ($PPT_{RS} - PPT_{BL}$) as criteria. Additional detailed information can be found in the Supplementary Table 7. Neither of the 3 conducted regression analyses found the sleep parameters of recovery sleep to be significant predictors of PPT changes (general PSG: $F_{5,24} = .421$, $P = .830$, $R^2 = .081$; sleep-stage-specific PSG: $F_{4,25} = 1.231$, $P = .323$, $R^2 = .165$; subjective sleep quality: $F_{4,25} = .088$, $P = .985$, $R^2 = .014$).

Furthermore, correlational analyses of PPT changes and the individual sleep parameters yielded no significant correlations (all r 's $< .219$ and $> -.201$). Thus, the results did not indicate that recovery sleep parameters predict pain sensitivity changes following RS.

Discussion

The present study examined the effects of recovery sleep, which was spent at-home subsequently to a night of total sleep deprivation, on pressure pain thresholds, temporal summation of pain and conditioned pain modulation. It was examined whether a night of RS restored these pain parameters to normal after hyperalgesia due to sleep deprivation. Furthermore, we tested whether RS parameters were able to predict the pain changes resulting from RS. In summary, PPTs increased to normal levels following RS; we thus observed the

expected “zigzag” pattern of a threshold decrease following TSD (“down”) and an increase following RS (“up”). However, regression analyses indicated that RS parameters did not explain PPT changes following RS. Pain modulation parameters (TSP, CPM) were unaffected by the experimental sleep manipulations, whereas PPTs as a measure of pain sensitivity appeared susceptible. In the following paragraphs, these results will be discussed in detail.

Pressure Pain Thresholds

As hypothesized, we observed the expected “zigzag” pattern in pain thresholds (“down” after TSD, “up” after RS), suggesting a restoration of PPTs to normal following a night of RS after hyperalgesia due to sleep deprivation.

PPTs were examined as raw data and detrended data, since there was a significant linear trend in the PPT data, suggestive of changes simply due to repeated stimulation and assessment. The raw data indicated an insignificant PPT increase after RS (+3.92%), whereas detrended data yielded a significant increase (+9.35%), reflecting a restoration of PPTs to normal levels after RS. Thus, the expected “zigzag” pattern became visible when examining detrended data.

Considering previous laboratory studies, 1 study showed that 3 nights of non-REM stage 4 deprivation led to enhanced mechanical pain sensitivity in healthy subjects, which decreased after RS,²⁶ whereas another study also examining 3 nights of delta sleep interruption and subsequent RS was unable to reproduce these findings.³⁰ Among previous studies assessing at-home RS, 2 studies reported pain threshold increases after at-home RS following hyperalgesic threshold changes after either TSD¹⁸ or sleep restriction.¹⁵ Thus, our results are in line with previous studies assessing at-home RS, sug-

gesting a restoration of pain sensitivity to normal after a night of RS. The high reliability of the PPT assessment further underscores our results.

In summary, both non-detrended and detrended data showed an influence of TSD and RS on PPTs. The resulting PPT changes yielded the expected “zigzag” pattern (“down” after TSD, “up” after RS), emphasizing that PPTs are sensitive to both sleep disruption and recovery, as highlighted in previous reviews.^{19,21,39} Translating these findings into a clinical perspective by examining if pain sensitivity in chronic pain patients is differently affected by sleep loss and recovery can be an interesting and worthwhile research question in future studies, since pain sensitivity is oftentimes enhanced in pain patients.^{2,8,9,38}

Temporal Summation of Pain and Conditioned Pain Modulation

The present study also examined parameters of endogenous pain modulation, namely temporal summation of pain and conditioned pain modulation. Contrary to our expectations, neither parameter was systematically influenced by 1 night of TSD or 1 night of RS.

The TSP protocol used in the present study exhibited excellent validity and reliability; however, we did not find effects of sleep manipulations on TSP. A recent study found a TSP increase (cold pain) after 2 to 3 weeks of sleep restriction³⁴; interestingly, no return to normal was found after restricted RS (2 nights with 8 hours of RS each). Thus, effects on TSP may be more pronounced after prolonged compared to acute sleep deprivation (which was examined in the present study).

With respect to CPM, our findings are in line with recent research, which likewise did not find CPM changes following TSD and RS.¹⁸ Other studies on CPM exclusively focused on effects of sleep deprivation and found either impaired CPM after 24 hours of TSD,³⁶ no effect of partial sleep restriction on CPM,²⁴ or a reduced pain inhibition after TSD in female but not in male participants.⁵ This highlights that further research on effects of sleep deprivation and recovery sleep on CPM is still needed, since there is a great lack of research regarding RS-effects on CPM and since studies assessing effects of sleep deprivation on CPM show diverging results.

It must be considered that the reliability of CPM was only fair; in previous studies, the reliability of CPM paradigms has ranged from fair to excellent.¹⁷ In our study, CPM could only be successfully elicited once (in the first laboratory assessment) and the triggering faded out during our study, what might also explain the low reliability. Thus, it may be that our CPM protocol was susceptible to failure when repeatedly activated (increasingly losing inhibitory power) and not suitable to detect intra-individual variations. CPM is a clinically important parameter,^{9,37,46,47} yet – keeping in mind the low reliability – CPM assessments need to be further

developed for clinical use in order to achieve robust results, what is supported by the findings of our study.

Relationship Between Pain Sensitivity and Endogenous Pain Modulation

In the present study, we examined endogenous pain modulation (CPM, TSP) and pain sensitivity (PPT), since changes in endogenous pain modulation may underlie changes in pain sensitivity¹⁰; however, this did not seem to be the case in our study.

Pain thresholds capture a variety of underlying processes; thus, they may exhibit a high comprehensiveness, allowing to screen more broadly for effects of sleep and sleep manipulations. This contrasts with the high specificity (low comprehensiveness) for certain pain processes of endogenous pain modulation parameters; however, these lack either reliability (CPM) or effects of experimental sleep manipulations on excitatory processes (TSP). Thus, the high comprehensiveness of PPTs might render them especially suitable to reflect changes due to sleep manipulations, whereas the low comprehensiveness of TSP and CPM might be less suitable for the purpose of screening. Regarding possible mechanisms and factors driving pain sensitivity changes due to sleep loss and recovery sleep (eg, serotonergic changes, opioidergic influences) we provided extensive summaries in previous reviews.^{19,21,39}

Lastly, to assess PPTs, painful stimuli of a lower intensity were used compared to the stimuli used to assess TSP and CPM. This might reflect a weaker activation of the nociceptive system during the threshold assessment compared to the assessment of endogenous pain modulation and might thus be an alternative to explain why PPTs were sensitive towards the experimental sleep manipulations whereas TSP and CPM were not.

Predicting Pain Parameters With Parameters of Recovery Sleep

A further aim was to test whether pain changes during RS (as indicative of a restoration of pain parameters to normal after their disturbance due to sleep deprivation) could be predicted by RS parameters. Since only PPTs were influenced by TSD and RS, only PPT changes were considered. Of 3 regression analyses predicting PPT changes with general PSG parameters, sleep-stage-specific parameters, or subjective sleep quality, none reached significance.

Regression analyses were conducted with detrended data, which allowed us to better track pain threshold changes following RS. The analyses included various sleep parameters and were thus more comprehensive than in previous research, which only examined single parameters. For instance, a previous study linking RS and pain highlighted a possible influence of SWS on pain changes following RS.³¹ In our regression analysis including SWS (sleep-stage-specific PSG), SWS was not a significant predictor of pain changes following RS.

However, it is worth mentioning that this regression analysis including SWS yielded a substantially larger amount of explained variance compared to the other analyses conducted with general PSG parameters and subjective sleep quality.

An explanation for the lack of significant correlations might be that pain restoration cannot be predicted using standard PSG parameters as assessed in the present study. Alternatively, other sleep parameters that were not assessed in the present study (eg, sleep spindle activity) might be involved in the overnight restoration of pain sensitivity. Lastly, neurobiological changes occurring during sleep deprivation and recovery that are not reflected in classical PSG parameters or sleep questionnaires are also candidates for explaining pain changes. For example, serotonergic activity could be promising in this context. Previous research has found serotonin depletion following sleep deprivation in rats⁶ and increased serotonin synthesis following RS.⁴² Since human studies have found an association between low tryptophan levels and enhanced sensitivity to heat pain,²³ a decrease in serotonin levels during sleep deprivation and subsequent increase during RS may drive the effects of sleep manipulations on pain.

Strengths and Limitations

A noteworthy strength of the present study is its use of a sample with a balanced male-female ratio (15 participants each) and a wide age range (19–55 years old). Portable polysomnography had proven feasible for at-home measurements of sleep in previous studies.^{16,38} Also, at-home sleep assessments are likely to yield results highly comparable to laboratory studies.⁴⁰

A limitation of our study is that we did not counterbalance the order of the 2 study parts (baseline part; intervention part with TSD and RS). Counterbalancing the order of study parts would hamper the comparability of sleep parameters (BL and RS) across subjects since 1 subgroup would spend their baseline night and another subgroup their recovery night as their first night with the PSG device. If used in future studies, it is thus crucial to additionally implement an adaptation night, which helps subjects to become familiar with the PSG device before continuing with either the baseline or the intervention part.

It must be critically considered that time-fixed evening and morning pain testing sessions are necessary to assess effects of sleep and sleep manipulations on pain.⁴⁴ Since sleep and time of day are confounded by nature, diurnal effects on pain perception (beyond effects of the sleep-wake cycle) must be carefully considered.³ Also, depending on the subject's chronotype, differences in homeostatic regulation may differentially affect RS,²⁷ since morning types respond more strongly to increases in homeostatic sleep pressure compared to evening types,²⁷ possibly due to a faster accumulation of sleep pressure during continuous wakefulness.⁴¹ This could also lead to differences between morning-types

and evening-types in the restoration of pain sensitivity and endogenous pain modulation following RS (after hyperalgesia due to sleep deprivation), which should be carefully considered in future studies.

Lastly, we did not include a control group. For our participants, study participation was associated with a very high amount of time and effort due to the study duration (at least 1 week) as well as due to the experimental assessments and manipulations (2 nights of polysomnography, a night of TSD, six laboratory pain testing sessions), which they had to coordinate with their study or work schedule. In the present study, we took a first step in assessing RS effects on pain that can be built upon in future studies; an informative next step may be to additionally examine an untreated control group (3 nights of habitual sleep) to check if this group replicates the "zigzag" pattern in pain sensitivity of our experimental group even without intervention. Also, allowing for continuing RS over several nights might yield additional insights regarding the interrelation between RS and pain.

Conclusion

The present study systematically examined effects of recovery sleep on pain sensitivity (pressure pain thresholds) and endogenous pain modulation (temporal summation of pain, conditioned pain modulation) after inducing hyperalgesia via total sleep deprivation. One night of total sleep deprivation led to enhanced pain sensitivity (lower pressure pain thresholds), which returned to normal levels (higher pressure pain thresholds) after 1 night of recovery sleep, producing a "zigzag" pattern of a pain threshold decrease ("down") after sleep deprivation and an increase ("up") after recovery sleep. In contrast, endogenous pain modulation (both TSP and CPM) was found to be unaffected by total sleep deprivation and recovery sleep. The pain threshold normalization during RS was not predicted by the examined PSG and subjective sleep parameters of RS. To translate the findings of our study into a clinical perspective, future studies could examine how sleep deprivation and recovery sleep affect pain sensitivity and pain modulation in chronic pain patients.

Acknowledgments

We would like to thank our student assistants Regina Dorothea Fauerbach and Daniel Fritsch for their help in data collection. We also thank Keri Hartman for her thorough language editing. Data are available by request to the corresponding author.

Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.10.009>.

References

- Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Brähler E, Bailer H, Grulke N: Überprüfung der Gütekriterien der deutschen Kurzform des Fragebogens "Profile of Mood States" (POMS) in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Psychother Psychosom Med Psychol* 55:324-330, 2005
- Amiri M, Alavinia M, Singh M, Kumbhare D: Pressure pain threshold in patients with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 100:656-674, 2021
- Aviram J, Shochat T, Pud D: Pain perception in healthy young men is modified by time-of-day and is modality dependent. *Pain Med* 16:1137-1144, 2015
- Bar-Shalita T, Granovsky Y, Parush S, Weissman-Fogel I: Sensory modulation disorder (SMD) and pain: A new perspective. *Front Integr Neurosci* 13:27, 2019
- Eichhorn N, Treede R-D, Schuh-Hofer S: The role of sex in sleep deprivation related changes of nociception and conditioned pain modulation. *Neuroscience* 387:191-200, 2018
- Farooqui SM, Brock JW, Zhou J: Changes in monoamines and their metabolite concentrations in REM sleep-deprived rat forebrain nuclei. *Pharmacol Biochem Behav* 54:385-391, 1996
- Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC: Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain* 114:372-385, 2005
- Goubert D, Danneels L, Graven-Nielsen T, Descheemaeker F, Coppieters I, Meeus M: Differences in pain processing between patients with chronic low back pain, recurrent low back pain and fibromyalgia. *Pain Physician* 20:307-318, 2017
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L: Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: An experimental approach. *Curr Rheumatol Rep* 4:313-321, 2002
- Grouper H, Eisenberg E, Pud D: The relationship between sensitivity to pain and conditioned pain modulation in healthy people. *Neurosci Lett* 708:134333, 2019
- Grulke N, Bailer H, Schmutzer G, Brähler E, Blaser G, Geyer M, Albani C: Normierung der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States“ (POMS) anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe—Kurzbericht. *Psychother Psychosom Med Psychol* 56:403-405, 2006
- Hoffmann RM, Müller T, Hajak G, Cassel W: Abend-Morgenprotokolle in Schlafforschung und Schlafmedizin—Ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. *Somnologie* 1:103-109, 1997
- Horn-Hofmann C, Kunz M, Madden M, Schnabel EL, Lautenbacher S: Interactive effects of conditioned pain modulation and temporal summation of pain—the role of stimulus modality. *Pain* 159:2641-2648, 2018
- Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M: Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Med Rev* 13:363-377, 2009
- Kamiyama H, Iida T, Nishimori H, Kubo H, Uchiyama M, Laats A de, Lavigne G, Komiyama O: Effect of sleep restriction on somatosensory sensitivity in the oro-facial area: An experimental controlled study. *J Oral Rehabil* 46:303-309, 2019
- Karmann AJ, Lauer C, Ziegler E, Killian L, Horn-Hofmann C, Lautenbacher S: Associations of nocturnal sleep with experimental pain and pain catastrophizing in healthy volunteers. *Biol Psychol* 135:1-7, 2018
- Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC: Reliability of conditioned pain modulation: A systematic review. *Pain* 157:2410-2419, 2016
- Kristiansen ES, Nielsen LS, Christensen SS, Botvid SHC, Nørgaard Poulsen J, Gazerani P: Sleep deprivation sensitizes human craniofacial muscles. *Somatosens Mot Res* 34:116-122, 2017
- Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, Lautenbacher S: The effects of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manage* 9:25-32, 2004
- Lautenbacher S: Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med* 13(Suppl 2):S44-S50, 2012
- Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg J-C: Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 10:357-369, 2006
- Lautenbacher S, Roscher S, Strian F: Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): A contribution to the psychophysics of pain inhibition. *Eur J Pain* 6:365-374, 2002
- Martin SL, Power A, Boyle Y, Anderson IM, Silverdale MA, Jones AKP: 5-HT modulation of pain perception in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 234:2929-2939, 2017
- Matre D, Andersen MR, Knardahl S, Nilsen KB: Conditioned pain modulation is not decreased after partial sleep restriction. *Eur J Pain* 20:408-416, 2016
- McNair DM, Lorr M, Droppleman LF: Profile of mood states: Manual. EdITS, 1992
- 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* 37:341-351, 1975
- Mongrain V, Dumont M: Increased homeostatic response to behavioral sleep fragmentation in morning types compared to evening types. *Sleep* 30:773-780, 2007
- Mun CJ, Suk HW, Davis MC, Karoly P, Finan P, Tennen H, Jensen MP: Investigating intraindividual pain variability: Methods, applications, issues, and directions. *Pain* 160:2415, 2019
- Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven-Nielsen T: Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J Pain* 6:348-355, 2005
- Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady EP, Derman S, Russell IJ: The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol* 25:1180-1186, 1998

31. 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* 10:35-42, 2001
32. Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington D.C., U.S. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, 1968
33. Roehrs TA, Harris E, Randall S, Roth T: Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *SLEEP* 35:1667-1672, 2012
34. Simpson NS, Scott-Sutherland J, Gautam S, Sethna N, Haack M: Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization. *Pain* 159:33-40, 2018
35. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA: The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *SLEEP* 30:494-505, 2007
36. Staffe AT, Bech MW, Clemmensen SLK, Nielsen HT, Larsen DB, Petersen KK: Total sleep deprivation increases pain sensitivity, impairs conditioned pain modulation and facilitates temporal summation of pain in healthy participants. *PLoS ONE* 14:e0225849, 2019
37. Staud R: Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother* 12:577-585, 2012
38. Stroemel-Scheder C, Karmann AJ, Ziegler E, Heesen M, Knippenberg-Bigge K, Lang PM, Lautenbacher S: Sleep, experimental pain and clinical pain in patients with chronic musculoskeletal pain and healthy controls. *J Pain Res* 12:3381-3393, 2019
39. Stroemel-Scheder C, Kundermann B, Lautenbacher S: The effects of recovery sleep on pain perception: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 113:408-425, 2020
40. Stroemel-Scheder C, Lautenbacher S: Assessment of effects of total sleep deprivation and subsequent recovery sleep: A methodological strategy feasible without sleep laboratory. *BMC Psychol* 9:141, 2021
41. Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B: The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res* 12:275-282, 2003
42. Toru M, Mitsushio H, Mataga N, Takashima M, Arito H: Increased brain serotonin metabolism during rebound sleep in sleep-deprived rats. *Pharmacol Biochem Behav* 20:757-761, 1984
43. Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T: Hypoalgesia after exercise and the cold pressor test is reduced in chronic musculoskeletal pain patients with high pain sensitivity. *Clin J Pain* 32:58-69, 2016
44. Vyazovskiy VV: Sleep, recovery, and metaregulation: Explaining the benefits of sleep. *Nat Sci Sleep* 7:171-184, 2015
45. Wang L, Hamaker E, Bergeman CS: Investigating inter-individual differences in short-term intra-individual variability. *Psychol Methods* 17:567-581, 2012
46. Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin A: Prediction of postoperative pain: A systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology* 112:1494-1502, 2010
47. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y: Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception. *Pain* 155:663-665, 2014
48. Zimmermann P, Fimm B: A test battery for attentional performance. *Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation*. London, Psychology Press, 2002, pp 110-151
49. Zingler VC, Denecke K, Jahn K, Meyer L, Krafczyk S, Krams M, Elfont R, Brandt T, Strupp M, Glasauer S: The effect of nicotine on perceptual, ocular motor, postural, and vegetative functions at rest and in motion. *J Neurol* 254:1689-1697, 2007

7.4 Artikel 4

Stroemel-Scheder, C., & Lautenbacher, S. (2021). Assessment of effects of total sleep deprivation and subsequent recovery sleep: a methodological strategy feasible without sleep laboratory. *BMC psychology*, 9(1), 1-16.

Artikelnummer: 141 (2021)

DOI: 10.1186/s40359-021-00641-3

Open-Access-Veröffentlichung

TECHNICAL ADVANCE

Open Access



Assessment of effects of total sleep deprivation and subsequent recovery sleep: a methodological strategy feasible without sleep laboratory

Cindy Stroemel-Scheder*  and Stefan Lautenbacher

Abstract

Background: Sleep is critical for maintaining homeostasis in bodily and neurobehavioral functions. This homeostasis can be disturbed by sleep interruption and restored to normal by subsequent recovery sleep. Most research regarding recovery sleep (RS) effects has been conducted in specialized sleep laboratories, whereas small, less-well equipped research units may lack the possibilities to run studies in this area. Hence, the aims of the present study were to develop and validate an experimental protocol, which allows a thorough assessment of at-home recovery sleep after sleep deprivation.

Methods: The experimental protocol, comprising one night of baseline sleep (BL) at home, one night of monitored total sleep deprivation and a subsequent recovery night at home, was tested in a sample of 30 healthy participants. Subjects' fatigue and alertness were assessed prior to and after each night. Sleep at home (BL, RS) was objectively assessed using portable polysomnography. To check whether our at-home sleep assessments yielded results that are comparable to those conducted in sleep laboratories, we compared the sleep data assessed in our study with sleep data assessed in laboratory studies.

Results: Sleep parameters assessed during RS exhibited changes as expected (prolonged total sleep time, better sleep efficiency, slow wave sleep rebound). Sleep parameters of BL and RS were in line with parameters assessed in previous studies examining sleep in a laboratory setting. Fatigue normalized after one night of RS; alertness partly recovered.

Conclusions: Our results suggest a successful implementation of our new experimental protocol, emphasizing it as a useful tool for future studies on RS outside of well-equipped sleep laboratories.

Keywords: Total sleep deprivation, Recovery sleep, Portable polysomnography, Alertness, Fatigue

Background

Sleep is critical for maintaining homeostasis in bodily and neurobehavioral functions. Accordingly, recovery sleep (RS) after preceding sleep interruption is assumed

to restore normal functioning of a wide range of measures, i.e., attention and sleepiness [1, 2], metabolism [3], immune function [4] and pain [5].

Most studies examining effects of recovery sleep have been conducted in specialized sleep centers and hospitals, which undoubtedly offers numerous advantages (e.g., standardized sleeping environments across participants, a thorough assessment of sleep via polysomnography,

*Correspondence: cindy.stroemel@uni-bamberg.de
Department of Physiological Psychology, University of Bamberg,
Markusplatz 3, Bamberg, Germany



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

strict control of sleep deprivation and recovery). However, sleep laboratories provide a novel, unfamiliar sleeping environment including the presence of laboratory staff, which might lead to differences between laboratory sleep and habitual sleep at home [6–8]. Since sleep at home is assumed to especially promote restorative sleep [9], RS assessments at home might offer valuable and ecologically valid insights into sleep restoration. Up to now, there is nevertheless no experimental protocol available that—while meeting sufficiently high methodological standards—allows to assess RS in an at-home setting. Therefore, the aims of the present study were to develop and validate an experimental protocol that allows a thorough assessment of at-home recovery sleep.

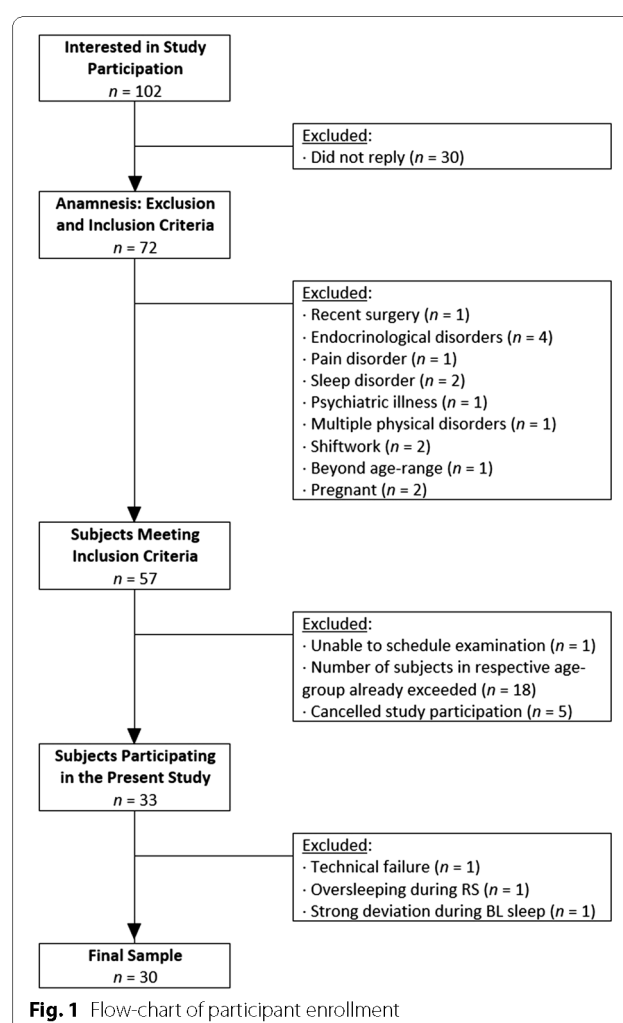
For that purpose, we developed and tested an experimental protocol consisting of a night of habitual sleep (baseline, BL), a non-consecutive night of total sleep deprivation (TSD) and a night of subsequent recovery sleep (RS). TSD was guided and monitored in a regular office space at university. Sleep during BL and RS was objectively assessed using portable polysomnography, allowing subjects to sleep at home in a familiar sleeping environment. Daytime effects of habitual (BL) and recovery sleep (RS) as well as of sleep deprivation (TSD) on attention and fatigue were assessed using a cognitive test and a questionnaire before and after each night.

We hypothesized that sleep parameters of at-home sleep would show regular patterns during BL and compensatory changes during RS, i.e., prolonged total sleep time, slow wave sleep rebound, enhanced sleep efficiency as well as fewer and shorter awakenings during the night [10–12]. To further test the validity of our protocol, we additionally compared parameters of at-home sleep assessed in our study with sleep parameters assessed in laboratory studies. It appeared critical whether sleep parameters assessed at home were in a similar range as laboratory sleep parameters since strong deviations would have casted doubt on the validity of one or both methods of sleep assessments. Lastly, we expected fatigue and alertness to show a restoration to normal functioning following recovery sleep after a deterioration due to sleep deprivation [2, 10, 13], which would as well illustrate the validity of our protocol.

Methods

Participant enrollment and criteria for study participation

The present study was conducted at the University of Bamberg. Participants were recruited by advertisements at the University. Exclusion criteria were physical or mental disorders, acute or chronic pain, sleep disorders, shiftwork, surgery during the last six months, heavy smoking, current psychotherapy as well as current and regular medication intake (exception: oral contraceptives).



Subjects were required to have a steady sleep–wake rhythm with habitual sleep durations of 7–9 h per night and regular times of going to bed and getting up in the morning. Further, these times of going to bed and getting up in the morning were required to not be shifted by more than 2 h during the weekend. Participating women were required to not be pregnant or nursing mothers. Ahead of the experiment, a short telephone-based interview was conducted with each participant to assess all above-mentioned inclusion and exclusion criteria; additionally, these criteria were re-assessed at the beginning of the first laboratory session.

A detailed flow-chart depicting the participant enrollment of the current study can be found in Fig. 1; detailed sample characteristics will be reported in the results section. Overall, 30 participants (15 female) were included in the present study. All participants gave written informed consent and received monetary compensation or course credits (psychology students). The study was conducted

in accordance with the Declaration of Helsinki; the experimental protocol gained ethical approval (Bayerische Landesärztekammer, Munich, Germany; #17037).

General protocol

In this paragraph, an overview of the general protocol of the study will be provided in chronological order (refer to Fig. 2 for a schematic overview). In the paragraphs following thereafter, all measures will be described in detail (see “Manipulation check” and “Dependent variables” sections).

In short, the study comprised two parts: part one included a baseline night (BL) of habitual sleep at home (see “Baseline assessments” section); part two included one night of total sleep deprivation (TSD) and a night of subsequent recovery sleep (RS) at home (see “Total sleep deprivation and recovery sleep” section). In the following, the three assessed nights are referred to as “BL” (baseline night), “TSD” (night of total sleep deprivation) and “RS” (night of recovery sleep). Laboratory testing sessions, during which fatigue and alertness were assessed, were conducted on the evening prior to and in the morning after each night. Evening laboratory sessions were conducted at 18:00 (PRE) and morning laboratory sessions at 08:00 (POST). During the whole study period, participants were required to refrain from consuming alcohol and taking medication as well as to not change their regular habits regarding the intake of caffeinated beverages, smoking and physical activity. Participants had to strictly avoid daytime naps. Further, participants

were not investigated in the week following change to daylight saving time or return to standard time.

Baseline assessments

BL PRE Subjects arrived at a laboratory of psychophysiological testing at 18:00 in the evening for their first laboratory assessment (BL PRE). All relevant information for study participation—which was already given prior to the subjects’ first laboratory session in written form—was now repeated in detail. Afterwards, participants provided written informed consent. In a next step, the following demographic and clinical variables were assessed: age, sex, height, weight, use of optical aids, tobacco use, highest educational achievement as well as the above listed inclusion and exclusion criteria (see “Participant enrollment and criteria for study participation” section). Participants then completed the Regensburg Insomnia Scale (RIS) [14], a short self-report rating scale of ten items to assess psychological symptoms and sleep in insomnia. It asks for the time subjects usually go to bed and get up, the time they need to fall asleep (sleep latency), how many hours they sleep during the night, sleeping problems (e.g., disturbed sleep, waking up too early) and whether they feel fit during the day. The RIS-score can range between a minimum of 0 and a maximum of 40 points (cut-off: 12 points), with higher scores indicating worse sleep quality.

Afterwards, the assessment of subjects’ fatigue and alertness followed (see “Dependent variables” section for a detailed description). In short, participants completed the Profile of Mood States (POMS), which allowed an

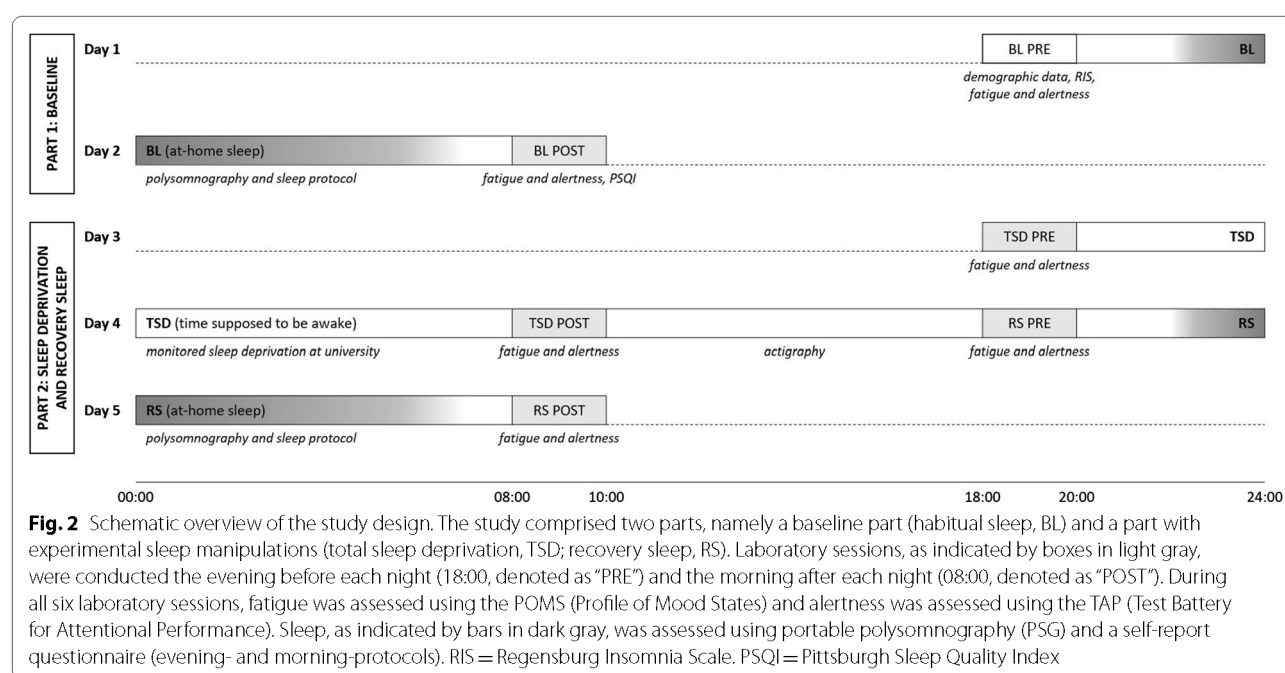


Fig. 2 Schematic overview of the study design. The study comprised two parts, namely a baseline part (habitual sleep, BL) and a part with experimental sleep manipulations (total sleep deprivation, TSD; recovery sleep, RS). Laboratory sessions, as indicated by boxes in light gray, were conducted the evening before each night (18:00, denoted as “PRE”) and the morning after each night (08:00, denoted as “POST”). During all six laboratory sessions, fatigue was assessed using the POMS (Profile of Mood States) and alertness was assessed using the TAP (Test Battery for Attentional Performance). Sleep, as indicated by bars in dark gray, was assessed using portable polysomnography (PSG) and a self-report questionnaire (evening- and morning-protocols). RIS = Regensburg Insomnia Scale. PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index

assessment of their momentary level of fatigue. They then completed the subtest “alertness” of the Test Battery of Attentional Performance, which allowed an assessment of tonic and phasic alertness.

After completing these tests, participants were equipped with a portable polysomnography (PSG) device (see “Portable polysomnography (PSG)” section) to assess objective parameters of at-home sleep. First, subjects were asked to put their pajama shirt on; then, electrodes were attached to the participants’ head and face. Next, a shoulder and chest strap were attached to the subjects’ upper body to hold the PSG-device in place. After checking that the electrodes and straps were well fastened, subjects were instructed to avoid strain on the cables. They were handed out evening- and morning-protocols to assess subjective sleep parameters and sleep quality (see “Evening- and morning-protocols” section). Participants then left the laboratory.

BL Subjects spent their baseline night of habitual sleep at home in their familiar sleeping environment. The BL-night helped to ensure that participants exhibited regular sleep patterns. Sleeping times of subjects were solely restricted by the requirement to come to the laboratory on time in the morning.

BL POST During the morning session (BL POST at 08:00), the experimenter first carefully detached the PSG-device and collected the evening- and morning-protocols. Afterwards, a next assessment of fatigue and alertness followed. Thereafter, the subjects completed the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) to report habitual sleep characteristics during the past month [15]. The PSQI consists of 19 self-report items, which are answered on a four-point rating scale (ranging from 0 to 3 points). The PSQI asks for the time subjects usually go to bed and get up, sleep onset latency and sleep duration, problems with sleep (e.g., delayed sleep onset, frequent awakenings) and sleep quality. Overall, seven component scores (sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disorders, sleep medication use, daytime sleepiness) and one global score can be derived. The global score can range between a minimum of 0 and a maximum of 21 points, with higher scores indicating worse sleep quality.

Total sleep deprivation and recovery sleep

The night of habitual sleep (BL) and the night of total sleep deprivation (TSD) were not consecutively conducted; in the present study, both nights (BL and TSD) were between one and four nights apart.

TSD PRE Subjects arrived at the laboratory at 18:00 in the evening for their evening assessment, during which

fatigue and alertness were again assessed. After finishing the laboratory session (circa 19:00) subjects were taken to an office at the university where the total sleep deprivation procedure was conducted. In the office room, the TSD-procedure was explained to the participants, and they were given the opportunity to familiarize themselves with the office room. The room was equipped with desks, chairs, a sofa, a computer, a TV, a game console, a fridge, dishes, cutlery as well as a water kettle, water, and tea.

TSD During the night of total sleep deprivation (20:00–08:00), sleep was fully prevented. To ensure wakefulness of the participants, they were closely monitored one-on-one by experimenters during the entire night. To ensure vigilance on the side of the monitoring staff, each TSD-night was run in two shifts by two experimenters (first shift from 20:00 to 02:00, second shift from 02:00 to 08:00; shifts alternated between the two experimenters to balance the strain by night work). The night of TSD followed a standardized procedure consisting of activities with varying activity-levels (see Table 1). This procedure was chosen based on previous sleep deprivation studies [16] and was adapted to be viable outside a clinical setting. In case of a subject reporting excessive tiredness or beginning to doze off, the experimenter chose an activity with a higher activity-level. Experimenters recorded the activities conducted during the night of TSD, also indicating the respective activity-levels and events of relevance (e.g., when an activity with higher activity-level was performed in deviation from the protocol because a participant reported excessive tiredness). At 07:00 participants

Table 1 Protocol of the activities conducted during total sleep deprivation (TSD) and the respective activity-levels

Time	Activity	Physical activity-level
20:00–22:00	Dinner	Low
	Watching movie	Low
22:00–00:00	Watching/finishing movie	Low
	Parlor games	Low
00:00–02:00	One-hour walk	Moderate to high
	Console games	Moderate to high
02:00–04:00	Console games	Moderate to high
	Parlor games	Low
04:00–06:00	One-hour walk	Moderate to high
	Console games	Moderate to high
06:00–07:55	Talking, watching movie	Low
	Watching/finishing movie	Low
	Standard breakfast	Low
	(If necessary: short walk)	Moderate

The total sleep deprivation procedure started after the TSD PRE laboratory session. At 08:00 the morning laboratory session (TSD POST) followed

received a standard-breakfast (bun with honey, cup of fruit tea or herbal tea). If necessary, subjects were allowed to take a short walk prior to their morning laboratory session TSD POST, which started at 08:00.

TSD POST During the morning laboratory session (TSD POST at 08:00), fatigue and alertness were assessed. At the end of the laboratory session, subjects were instructed to spend their day as usual, but to avoid naps, to avoid driving motor vehicles and not to do any activities requiring high levels of attention. They were equipped with an actigraph and were handed out a booklet that included guidelines for their behavior, guidelines for how to handle the actigraph and questions regarding the subjects' day (see "Actigraphy" section for further details). Subjects then left the laboratory.

RS PRE Subjects arrived at the laboratory at 18:00 in the evening for their evening assessment (RS PRE). This laboratory session was the session during which the subjects were awake for the longest continuous time. First, the actigraph was detached and the booklet was collected by the experimenter. The assessment of fatigue and alertness followed. Then, participants were equipped with the portable PSG-device and were handed out the evening- and morning-protocols (same procedure as described for BL PRE). Participants then left the laboratory to sleep at home.

RS Subjects were allowed to spend their recovery night (RS) at home in a familiar sleeping environment. As during their baseline-night (BL), subjects' sleeping times were again solely restricted by the requirement to come to the laboratory on time in the morning (08:00).

RS POST During the morning laboratory session (RS POST at 08:00), the experimenter detached the PSG-device and collected the evening- and morning-protocols. Afterwards, a final assessment of fatigue and alertness followed, upon which study participation ended.

Manipulation check

Portable polysomnography (PSG)

Apparatus and protocol For PSG-recordings, the SOMNOwatch™ plus EEG6 (SOMNOmedics, Randersacker, Germany) [17] was used, which proved to be a feasible recorder for at-home sleep measurements in previous studies [18, 19]. PSG-recordings were prepared in the laboratory at the end of BL PRE and RS PRE (evening laboratory sessions prior to the subjects' baseline night and recovery night, respectively). Prior to attaching the PSG-device subjects were allowed to put their pajama-shirt on since a change of clothes was not possible after

the PSG-device was attached. Four EEG-channels (C3, C4, O1, O2), two channels of electrooculogram (EOG; first channel above left eye and second channel underneath right eye diagonally to first channel) and two channels of electromyogram (EMG, M. submentalis) were recorded using gold disc electrodes (Grass Technologies, West Warwick, USA). A ground electrode was fixed at the forehead. EEG-electrodes were positioned based on the international 10–20-system. All nine electrodes were referenced towards Cz. To ensure a best possible attachment of electrodes and to reduce electrode resistance, the skin was carefully cleaned and peeled with cleansing gel (Nuprep, Weaver and Company, Aurora, CO, USA). Further, an electrode cream was applied (EC2 Electrode Cream, Grass Technologies, West Warwick, USA). To ensure a thorough attachment of EEG-electrodes to the skin, the participants' hair was carefully parted. Finally, all electrodes were fixed at the participants' head using a piece of mull and a fixing plaster (Fixomull Stretch, BSN Medical GmbH, Hamburg, Germany).

Thereafter, the fastening of all electrodes was checked. Further, it was checked that the shoulder and chest strap, which were used to hold the PSG-device in place at the subjects' chest, were well fastened but did not press. To avoid strain on the cables and to avoid that the subjects' hair or clothes tangle with the cables, cables were loosely tied together using a fixing plaster. Subjects were asked to avoid pulling on the cables, to not wear any headgear and to not pull clothes with tight collars over their head. Then, subjects left the laboratory and slept at home (during BL and RS). They were instructed to follow their regular sleeping habits.

Evaluation PSG-recordings were analyzed according to the standard PSG-protocol [20]. The DOMINO light software (SOMNOmedics, Randersacker, Germany) automatically scored sleep and wake stages in epochs of 30 s. Afterwards, a visual inspection was performed by a trained examiner to check whether the automatic analysis correctly scored stages according to the Rechtschaffen and Kales criteria. In case of discrepancy, the automatic analysis was overruled, and stages were rescored.

Measures Parameters derived from PSG-recordings and used for further examination were divided into general and sleep-stage specific parameters. As general PSG parameters, total sleep time (TST, time between "lights off" and "lights on" without sleep onset latency and time spent awake), sleep efficiency (SE, total sleep time / time spent in bed after sleep onset * 100%), sleep onset latency (SL, time from "lights off" to the first appearance of non-REM 2) and the total number and duration of awakenings were used. Sleep-stage specific PSG param-

eters were absolute and relative (percentage of TST) durations of non-REM 1, non-REM 2, slow wave sleep (SWS; non-REM stages 3 and 4) and rapid-eye-movement sleep (REM sleep).

Evening- and morning-protocols

Evening- and morning-protocols of the German Sleep Society are sleep logs frequently used to assess self-reported parameters of sleep in German speaking samples [21]. These sleep logs show a satisfactory validity and reliability [21]. They were used to assess self-reported sleep characteristics and sleep quality during BL and RS. In the present study, the protocols were handed out at the end of the evening laboratory sessions prior to the subjects' baseline night and recovery night (BL PRE and RS PRE, respectively); the next mornings, the protocols were collected by the experimenter (during BL POST and RS POST, respectively).

The evening-protocol, which is filled in directly before going to bed, consists of eight questions asking for the subjects' current mood, freshness, and tension, how productive they had felt during the day, how exhausted and fatigued they had felt during the day, whether they had slept during the day (if so: when and how long) and if there were any strains during the day. Also, their intake of drinks and tobacco was assessed, as well as the time they went to bed. Lastly, an open question is included to give subjects the opportunity to indicate in own words, if something unusual had happened during their day. The morning-protocol, which is completed immediately after waking up in the morning, includes ten questions. It asks for subjects' current mood, freshness and tension, restfulness of sleep, how long subjects were in bed before turning the lights off, how long it took them to fall asleep, and how often and how long they were awake during the night. Subjects could as well indicate whether they slept badly and for what reason. Further it is asked for whether subjects dreamt at night, the time they woke up and how (with/without an alarm clock), how long they slept, when they got up in the morning and whether they took medication.

Measures For a further evaluation of self-reported sleep quality during BL and RS, four items of the morning-protocol were used. Three items dealing with mood (ranging from "depressed" to "untroubled"), freshness (ranging from "run down" to "refreshed") and tension (ranging from "tense" to "relaxed") were answered on a 6-point scale. A question about restfulness of sleep was answered on a 5-point scale (ranging from "very restful" to "not restful at all"). These items served as parameters of subjective sleep quality.

Actigraphy

For actigraphic recordings, the SOMNOWatch™ (SOMNOmedics, Randersacker, Germany) was again used, which is a device that can be used for both polysomnographic and actigraphic recordings. The device recorded and stored the acceleration in three axes (x-axis, y-axis, z-axis) as a magnitude signal. It was attached to the subjects' wrist (non-dominant arm) with a soft strap with Velcro.

After attaching the actigraph, participants received a detailed instruction of how they were allowed to spend their day after their night of total sleep deprivation (to spend their day as usual, but to not drive motor vehicles, to not do any activities requiring high levels of attention and to strictly avoid naps). They were further instructed to detach the actigraph when they showered or bathed; otherwise, the device had to be worn the whole day. In this regard, subjects were handed out a booklet that included (1) the guidelines for their behavior, (2) guidelines for how to handle the actigraph (detach the actigraph while showering/bathing, not exposing the device to high heat, cold or humidity) and (3) questions regarding the subjects' day. These questions were "did you detach the actigraph?" (yes/no) and, if yes, at what time, for how long, and for what reason. A further question was "did you sleep during the day?" (yes/no) and, if yes, at what time and for how long. Lastly, an open question "did something of relevance happen today that you would like to tell the experimenters?" was included to allow participants to report notable events that had happened during the day. On- and offset of the activity of subjects (as measured by the magnitude signal of the actigraph) and the times in which the actigraph was reportedly detached were compared with one another to check for agreement.

Dependent variables

Dependent variables were assessed during laboratory sessions conducted in a laboratory for psycho-physiological testing at the University of Bamberg prior to (18:00; PRE) and after (08:00; POST) each night, resulting in overall six laboratory sessions per participant.

Fatigue

A short version of the POMS (Profile of Mood States) consisting of 35 adjectives (e.g., active, tense, lively) was assessed [22–24]. According to their current mood, participants rated these adjectives on a 7-point scale ranging from "0—not at all" to "6—extremely strong". The questionnaire provides four distinct mood subscales (depression/anxiety (14 items), vigor (7 items), fatigue (7 items), hostility (7 items)) and a total score (total mood disturbance). In a psychometric evaluation in a representative

German sample, the POMS yielded satisfactory internal consistency [23]; the same result was found in studies assessing the English short form of the POMS in English-speaking samples [25, 26].

Measures Only the subscale “fatigue”, which consists of seven adjectives (worn-out, listless, fatigued, exhausted, sluggish, weary, bushed) was used for further evaluation as a measure of subjects’ current fatigue. The POMS fatigue-score can range between a minimum of 0 and a maximum of 42 points, with higher scores indicating stronger current fatigue.

Alertness

The Test Battery of Attentional Performance (TAP) [27] is a standardized and computerized neuro-psychological test. To assess attention, the subtest “alertness” of the TAP version 2.3 was used. In its implementation and evaluation, the TAP is objective; further, the subtest “alertness” yielded a high reliability [27].

The subtest “alertness” consists of two conditions which are repeated twice. In a first condition, simple reaction times are assessed as a measure of “tonic alertness” (task without warning stimulus prior to a visual target stimulus (a cross on a computer screen in front of subjects)). In a second condition, cued reaction times are assessed as a measure of “phasic alertness” (task with warning stimulus (acoustic warning signal) prior to the same visual target stimulus). Tonic alertness reflects the general speed of information processing by assessing reaction times to simple attention tasks and phasic alertness reflects the degree by which a warning signal (prior to the target stimulus) can increase this speed of reacting [28]. Both tasks refer to the intensity of attention and are sensitive to the level of vigilance.

During the task, participants sat with their back to the experimenter to minimize stress due to being watched; nevertheless, the experimenter could monitor subjects by using a webcam in front of them. This allowed the experimenter to check that participants remained continuously awake during the task (which was especially important after sleep deprivation during TSD POST and RS PRE) and to immediately intervene if they fell asleep.

Measures The TAP subtest “alertness” yields information about means, medians as well as standard deviations of both cued and un-cued reaction times. For further evaluation, median reaction times without warning signals as a measure of tonic alertness, their standard deviations as a measure of attentional variability, and median reaction times with warning signals as a measure of phasic alertness were used.

Statistical analyses

Data were analyzed using SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Significance level was set at $\alpha = 5\%$. Data are presented as mean and standard deviation. Bonferroni corrections for multiple testing were applied. To check for differences in sleep nights (BL vs. RS), separate multivariate analyses of variance (MANOVAs) were conducted with within-subject factor “night” (BL, RS) for “general PSG” (TST, SE, SL, total number and duration of awakenings), “sleep-stage specific PSG” (non-REM 1, non-REM 2, SWS and REM sleep; considering both absolute durations and percentages of sleep stages relative to total sleep time in separate MANOVAs), and “subjective sleep quality” (mood, freshness, tension, restfulness). To check for differences in sleep effects on alertness and fatigue, repeated measurement ANOVAs were conducted with the within-subject factors “condition” (BL, TSD, RS) and “time of day” (evening (PRE), morning (POST)). Post-hoc t-tests were computed for detailed analyses. For F-tests partial eta-squared (η^2) is reported as an estimate of effect size. Cohen’s *d* is reported to describe effect sizes for paired comparisons.

Results

In the following paragraphs, an illustration of sample characteristics as well as results concerning the effects of the experimental manipulations on parameters of sleep assessed during BL and RS will be reported. Then, to illustrate the validity of our protocol, a comparison of at-home sleep parameters (as assessed in our study) with sleep parameters of laboratory studies with a similar design follows. Lastly, effects of recovery sleep on fatigue and alertness will be reported and aspects of subjects’ compliance as well as technical considerations will be illustrated.

Sample characteristics

In the present study, a sample of 33 healthy subjects was assessed, of which three participants had to be excluded (see Fig. 1). One subject reported falling asleep for approximately 5 min, which was seen in actigraphy; nevertheless, due to the short nap duration and since the results of this subject did not strongly deviate from the rest of the group, this subject was nonetheless included in all analyses. Thus, 30 subjects (15 female) with an age of $M = 33.70$ years ($SD = 10.47$; *range* = 19–55 years) were included. Demographic data and scores of sleep questionnaires (RIS, PSQI)—which indicate that the subjects examined in the present study were good sleepers—can be found in Table 2.

Table 2 Demographic data and questionnaire-scores

<i>Demographic data</i>	
Sample size	<i>n</i> = 30
Male/female	<i>n</i> = 15/ <i>n</i> = 15
Age (years) ^a	33.70 (10.47)
Age range (years)	19–55
<i>Sleep duration</i>	
Habitual sleep duration (hours) ^{a,b}	7.40 (0.95)
<i>Sleeping environment</i>	
Bedpartners ^c	
Without Bedpartner	<i>n</i> = 15
With Bedpartner	<i>n</i> = 15
<i>Questionnaire scores</i>	
RIS ^a	6.50 (3.33)
PSQI ^a	
Sleep quality	0.80 (0.41)
Sleep latency	0.83 (0.87)
Sleep duration	0.20 (0.41)
Sleep efficiency	0.33 (0.61)
Sleep disorders	1.07 (0.25)
Sleep medication use	0.07 (0.25)
Daytime sleepiness	0.83 (0.38)
Overall PSQI-score	4.13 (1.57)

RIS = Regensburg Insomnia Scale, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index. RIS-scores can vary between 0 and 40 points. Scores of PSQI-subscores can vary between 0 and 3 points, the overall PSQI-score can vary between 0 and 21 points

^a Results are presented as *M* (*SD*)

^b Data derived from PSQI-item “During the past month, how many hours of actual sleep did you get at night?”

^c Data derived from PSQI-item “Do you have a bedpartner or roommate?”

Effects of experimental manipulations on sleep

As expected, a significant effect of factor “night” was found for “general PSG” ($F_{5,54} = 25.554$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.703$) in the MANOVA comparing BL and RS. Recovery sleep was characterized by a significantly longer sleep time, better sleep efficiency, a faster sleep onset as well as shorter and fewer awakenings (see Table 3). Also, a significant effect of factor “night” was found for “sleep-stage specific PSG” considering absolute values ($F_{4,55} = 27.756$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.669$) and durations relative to TST ($F_{3,56} = 5.037$, $p = 0.004$, $\eta^2 = 0.213$) in the MANOVAs comparing BL and RS. In line with the prolonged total sleep time, the absolute amount of time spent in non-REM 2, REM and SWS was significantly prolonged during RS (see Table 3). Whereas the percentage of SWS was significantly increased during RS, the percentage of non-REM 1 was decreased (see Table 3). Lastly, a significant effect of factor “night” was found for subjective sleep quality ($F_{4,55} = 3.679$, $p = 0.010$, $\eta^2 = 0.211$) in the MANOVA comparing BL and RS. There were no differences

between BL and RS according to mood, freshness, and tension; however, self-reported restfulness of sleep was significantly higher after RS ($t = -3.525$, $p < 0.001$, $d = 0.794$) (see Table 3).

To summarize the main findings regarding sleep, RS was characterized by a significantly longer sleep time, better sleep efficiency, a faster sleep onset as well as shorter and fewer awakenings. Notably, a significant increase in slow wave sleep was found for both absolute as well as relative SWS durations during RS as compared to BL, highlighting a profound SWS rebound. Self-reported sleep quality was similar during BL and RS; solely self-reported restfulness of sleep was higher during RS.

Comparison of at-home sleep and laboratory sleep

In the following, a comparison of sleep parameters assessed in our study of at-home sleep with sleep parameters assessed in laboratory studies follows. A detailed overview of parameters of baseline sleep and recovery sleep of our study in comparison to parameters assessed in four laboratory studies [10, 11, 29, 30] is provided in Tables 4 and 5. The laboratory studies were chosen based on their methodological similarity to our study since they included one or several baseline nights, a night of sleep deprivation and one or more nights of recovery sleep. To allow a comparison of at-home sleep and laboratory sleep, Tables 4 and 5 give detailed numerical values of assessed sleep parameters (descriptive data and effect sizes); the laboratory sleep data can thus be seen as a reference for the comparison of at-home and laboratory sleep.

Regarding the different sleep parameters, there was a large variability across the laboratory studies. Considering general PSG parameters, the total sleep time during baseline was comparable between at-home and laboratory sleep. During the subjects’ recovery night at home, they were able to sleep markedly longer as compared to laboratory studies, what reflects a longer sleep opportunity at home as compared to laboratory settings.

There were no pronounced differences regarding sleep efficiency (SE), sleep latency (SL), the time subjects spent awake during the night between as well as the durations of specific sleep stages between at-home and laboratory sleep considering both baseline and recovery sleep. The most prominent finding was a similarity regarding a slow wave sleep rebound during both at-home and laboratory recovery sleep. In summary, there was considerable variability in sleep parameters across laboratory studies; a variability, in which the sleep parameters assessed in our study of at-home sleep fit in.

Table 3 Descriptive data of sleep parameters and results of post-hoc comparisons

	Descriptive data		Post-hoc comparisons		
	BL	RS	t	p	d
<i>General PSG</i>					
Total sleep time ^a	6:59:00 (0:52:59)	9:41:21 (1:08:18)	− 13.972	< 0.001	2.657
Sleep efficiency %	94.20 (6.39)	98.18 (2.74)	− 4.840	< 0.001	0.811
Sleep onset latency ^a	0:14:08 (0:11:38)	0:03:52 (0:03:45)	4.852	< 0.001	− 1.193
Time awake ^a	0:38:52 (0:30:53)	0:13:50 (0:16:36)	6.574	< 0.001	− 1.008
Nb. of awakenings	4.00 (2.18)	2.37 (1.45)	3.797	0.001	− 0.880
<i>Sleep-stage specific PSG (absolute durations)</i>					
Duration non-REM 1 ^a	0:28:15 (0:08:23)	0:29:42 (0:12:22)	− 0.800	0.430	0.137
Duration non-REM 2 ^a	3:55:42 (0:44:46)	5:17:47 (0:58:57)	− 9.609	< 0.001	1.568
Duration REM ^a	1:08:56 (0:21:15)	1:27:16 (0:30:58)	− 4.010	< 0.001	0.689
Duration SWS ^a	1:26:07 (0:24:53)	2:26:35 (0:44:00)	− 9.964	< 0.001	1.532
<i>Sleep-stage specific PSG (percentage relative to TST)</i>					
Percent non-REM 1 ^b	6.85 (2.28)	5.15 (2.14)	5.010	< 0.001	− 0.769
Percent non-REM 2 ^b	56.03 (5.91)	54.72 (7.76)	1.346	0.189	− 0.189
Percent REM ^b	16.60 (5.06)	14.92 (4.73)	2.107	0.044	− 0.343
Percent SWS ^b	20.53 (5.28)	25.22 (6.99)	− 5.408	< 0.001	0.757
<i>Subjective sleep quality</i>					
Mood ^c	4.47 (0.97)	4.33 (1.06)	0.660	0.514	− 0.138
Freshness ^d	3.53 (1.07)	3.67 (1.32)	− 0.571	0.573	0.117
Tension ^e	4.40 (1.04)	4.33 (1.03)	0.284	0.778	− 0.068
Restfulness of sleep ^f	3.40 (0.62)	4.00 (0.87)	− 3.525	0.001	0.794

Results are presented as *M* (*SD*). *df* = 29. Bonferroni corrected α 's: General PSG α = 0.01, Sleep-Stage Specific PSG α = 0.0125, Subjective Sleep Quality α = 0.0125.

Significant differences are marked in bold

^a hours:minutes:seconds

^b Percentual amounts of sleep stages as relative to total sleep time (TST)

^c Mood, ranging from "1—depressed" to "6—untroubled"

^d Freshness, ranging from "1—run down" to "6—refreshed"

^e Tension, ranging from "1—tense" to "6—relaxed"

^f Restfulness, ranging from "1—not restful at all" to "5—very restful"

Effects of experimental manipulations on fatigue and alertness

Fatigue

Detailed fatigue-scores can be found in Fig. 3. The ANOVA yielded a significant effect of factor "condition" ($F_{2,28} = 51.602$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.787$) and a significant interaction "condition * time of day" ($F_{2,28} = 38.817$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.735$). Subjects reported significantly higher fatigue after sleep deprivation as compared to values assessed prior to sleep deprivation (TSD PRE vs RS PRE: $t_{29} = -6.533$, $p < 0.001$, $d = 1.387$). Fatigue was significantly lower after recovery sleep as compared to post-deprivation values (TSD POST vs RS POST: $t_{29} = 7.291$, $p < 0.001$, $d = -1.215$), which is indicative of a full recovery.

Alertness

Detailed alertness-scores can be found in Fig. 4. The ANOVA for tonic alertness yielded a significant

interaction "condition * time of day" ($F_{2,28} = 8.683$, $p = 0.001$, $\eta^2 = 0.383$). Subjects had significantly slower reaction times after sleep deprivation as compared to values assessed prior to sleep deprivation (TSD PRE vs RS PRE: $t_{29} = -2.724$, $p = 0.011$, $d = 0.242$), but not as compared to BL-values (BL PRE vs RS PRE: $t_{29} = 0.528$, $p = 0.601$, $d = -0.069$). Subjects' reaction times were significantly faster after RS as compared to post-deprivation values (TSD POST vs RS POST: $t_{29} = 3.343$, $p = 0.002$, $d = -0.405$), what indicates a restoration of reaction times after one night of recovery sleep.

Additionally, a significant interaction "condition * time of day" was found for variability of reaction times of tonic alertness ($F_{2,28} = 9.544$, $p = 0.001$, $\eta^2 = 0.405$). Subjects showed enhanced attentional variability following sleep deprivation as compared to pre-deprivation values (TSD PRE vs RS PRE: $t_{29} = -2.557$, $p = 0.016$, $d = 0.434$), but not as compared to BL-values

Table 4 Comparison of general PSG parameters of at-home sleep and laboratory sleep

	Laboratory sleep									
	At-home sleep					Laboratory sleep				
	Study 1					Study 2				
	BL	RS	M (SD)	d		BL	RS	M (SD) ^a	d	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)			M (SD)	M (SD)	M (SD)		
Total sleep time (minutes)	419.00 (52.98)	581.35 (68.30)	2.657	–	–	411 (29.93)	543 (22.45)	4.989	–0.233	–0.105
Sleep efficiency %	94.20 (6.39)	98.18 (2.74)	0.811	–	–	85 (7.48)	94 (3.74)	1.522	1.257	1.414
Sleep onset latency (minutes)	14.13 (11.63)	3.87 (3.75)	–1.193	–	–	25 (14.97)	6 (3.74)	–1.741	–1.145	–1.261
Time awake (minutes)	38.87 (30.88)	13.83 (16.60)	–1.008	–	–	47 (22.45)	27 (22.45)	–0.891	–1.131	–1.305

The table gives information about at-home sleep parameters as assessed in our study (values are presented as M (SD); see also Table 3). Sleep as assessed in laboratory studies is reported for four studies (values are presented as M (SD)). Study 1: Achermann et al. [29]; Study 2: Arnal et al. [10]; Study 3: Curcio et al. [11]; Study 4: De Gennaro & Ferrara [30]. As effect size Cohen's *d* is reported

^a In these studies, descriptive data was given as $M \pm SEM$, thus, *SD* was calculated by multiplying *SEM* by the square root of *N* (sample size)

Table 5 Comparison of sleep-stage-specific parameters of at-home sleep and laboratory sleep

At-home sleep			Laboratory sleep											
			Study 1			Study 2			Study 3			Study 4		
BL	RS		BL	RS		BL	RS		BL	RS		BL	RS	
M (SD)	M (SD)	d	M (SD) ^a	M (SD) ^a	d	M (SD) ^a	M (SD) ^a	d	M (SD)	M (SD)	d	M (SD)	M (SD)	d
Duration non-REM 1 (minutes)	28.25 (8.38)	29.70 (12.37)	0.137	34.3 (12.73)	18.1 (7.64)	−1.543	20 (7.48)	7 (3.74)	−2.198	32.93 (11.13)	19.74 (8.95)	−1.306	−	−
Duration non-REM 2 (minutes)	235.70 (44.77)	317.78 (58.95)	1.568	−	−	−	175 (33.68)	193 (33.68)	0.534	257.94 (26.83)	222.99 (38.28)	−1.057	−	−
Duration SWS (minutes)	86.12 (24.88)	146.58 (44.00)	1.532	90.4 (19.80)	136.2 (24.33)	2.065	132 ^b (26.19)	231 ^b (48.64)	2.534	54.87 (20.70)	102.13 (44.18)	1.370	−	−
Duration REM (minutes)	68.93 (21.25)	87.27 (30.97)	0.689	−	−	−	84 (22.45)	112 (33.68)	0.978	103.99 (23.72)	100.19 (19.90)	−0.174	−	−

The table gives information about at-home sleep parameters as assessed in our study (values are presented as M (SD); see also Table 3). Sleep as assessed in laboratory studies is reported for four studies (values are presented as M (SD)). Study 1: Achermann et al. [29]; Study 2: Arnal et al. [10]; Study 3: Curcio et al. [11]; Study 4: De Gennaro & Ferrara [30]. As effect size Cohen's *d* is reported

REM = Rapid-Eye-Movement Sleep. SWS = Slow Wave Sleep (stages non-REM 3 and 4)

^a In these studies, descriptive data was given as $M \pm SEM$, thus, *SD* was calculated by multiplying *SEM* by the square root of *N* (sample size)

^b In this study, values for the duration of non-REM 3 were reported

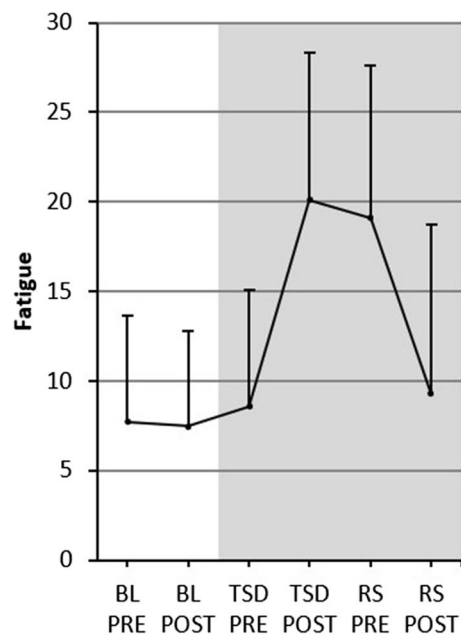


Fig. 3 Fatigue-score as measured by the Profile of Mood States (POMS) subscale “fatigue”. Results are presented as *M* and *SD*. The fatigue-score can range between *min* = 0 and *max* = 42

$t_{29} = 2.009$, $p = 0.054$, $d = -0.383$), with values decreasing to 11.97% above BL-values after a night of recovery sleep. Thus, results indicate an almost complete restoration of the stability of reaction times.

Lastly, the ANOVA for phasic alertness yielded a significant effect of factor “condition” ($F_{2,28} = 5.822$, $p = 0.008$, $\eta^2 = 0.294$) as well as a significant interaction “condition * time of day” ($F_{2,28} = 10.278$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.423$). Cued reaction times were not significantly slower after sleep deprivation as compared to pre-deprivation values (TSD PRE vs RS PRE: $t_{29} = -0.699$, $p = 0.490$, $d = 0.054$). However, cued reaction times were significantly faster after a night of recovery sleep as compared to post-deprivation values (TSD POST vs RS POST: $t_{29} = 4.420$, $p < 0.001$, $d = -0.456$).

Compliance of participants and technical soundness

To elucidate the viability of our protocol, we will give information about the compliance of participants as well as about the technical soundness.

Compliance of participants

The ambulant PSG-measurement to assess at-home sleep was well accepted among participants. The major-

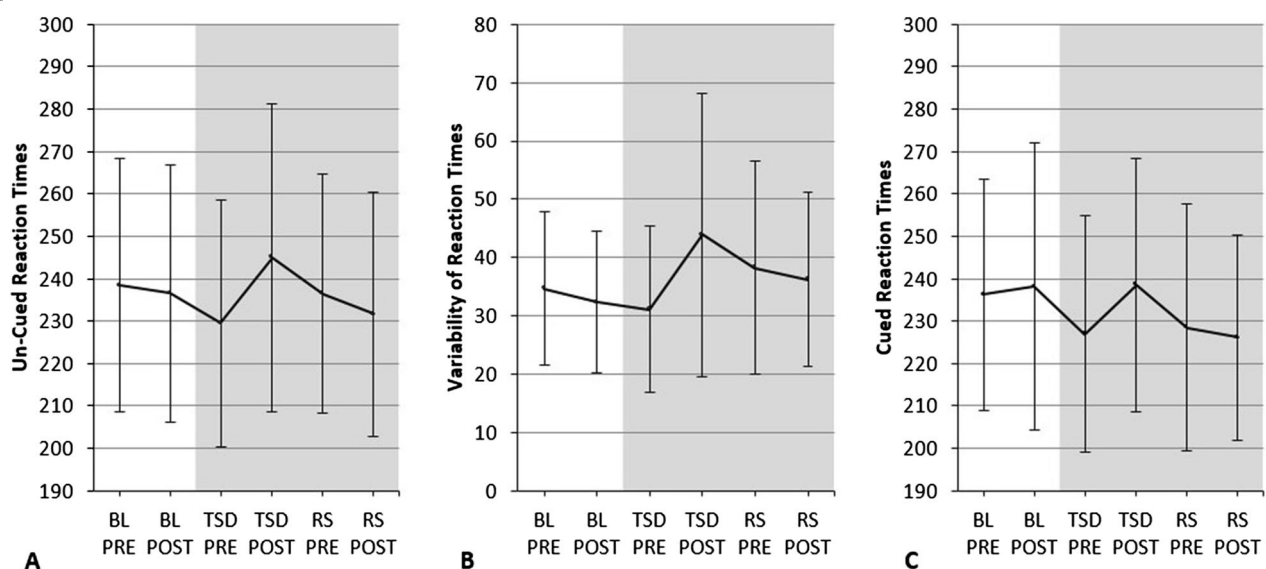


Fig. 4 Alertness-scores. **a** Tonic alertness (reaction times (ms) in a test without warning signal). **b** Variability of reaction times in the tonic alertness test (ms). **c** Phasic alertness (reaction times (ms) in a test with warning signal). Results are presented as *M* and *SD*

(BL PRE vs RS PRE: $t_{29} = -1.107$, $p = 0.277$, $d = 0.230$). Hence, subjects seemed to lose the ability to react in a stable manner after sleep deprivation (values increased by 35.88% as compared to BL-values). Values were lower after one night of recovery sleep as compared to post-deprivation values (TSD POST vs RS POST:

ity of participants was able to sleep without noticing the device; only a few reported having been occasionally aware of the device attached to the upper body or of the cables (as reported in the subjects’ morning-protocols). Instructions were well followed; only one subject had to be excluded due to oversleeping in their recovery night.

The TSD-procedure was also well accepted. Some subjects preferred reading, writing or talking over playing parlor games during activity-times with a low activity-level. Further, many participants took a short walk before the morning laboratory session (TSD POST) (see Table 1). None of the subjects fell asleep during the night of monitored TSD. Lastly, the actigraphic measurement was well accepted. None of the subjects reported difficulties detaching or re-attaching the actigraph for body care.

Altogether solely one participant had to be excluded due to a non-compliance with the instructions; otherwise, participants followed the instructions well.

Technical soundness

Regarding the SOMNOwatch™, there were no technical failures during the at-home PSG-measurement. One subject had to be excluded due to a technical failure of the SOMNOwatch™ during actigraphy. There were no other technical failures, indicating that the device proved robust and that subjects handled it carefully and in line with the given instructions. This further underlines the viability of the device in the context of at-home recovery sleep assessments.

Discussion

The present study aimed at validating an experimental protocol that—while meeting high methodological standards—allows an investigation of recovery sleep (RS) spent at home in a familiar sleeping environment. A second objective was to demonstrate the protocol's applicability outside of advanced sleep laboratories. In the following paragraphs, we will summarize the evidence that the recovery sleep in our study was successfully implemented; further, we will discuss a comparison of at-home sleep (as assessed in our study) and laboratory sleep as well as considerations about technical aspects and subjects' compliance to show the validity and viability of our protocol. Lastly, strengths and weaknesses of the presented protocol will be considered.

Effects of experimental manipulations on sleep

Considering polysomnographically assessed sleep parameters in our healthy subjects, recovery sleep (as compared to habitual sleep) was characterized by a significantly longer total sleep time, better sleep efficiency, a faster sleep onset, a substantial SWS enhancement as well as shorter and fewer awakenings during the night. These findings—considering both general PSG parameters as well as sleep-stage specific parameters—are typical for a first night of recovery sleep after one night of acute total sleep deprivation [10–12]. In more detail, a pronounced slow wave sleep rebound was found during RS (shown as increases in both absolute and relative duration), which

corresponds with previous research [10–12]. The SWS increase during RS may indicate an increased homeostatic sleep pressure counter-regulating the preceding sleep deprivation [31–35]. Generally, a compensatory increase in slow wave activity is found after a period of sustained wakefulness and a decrease after sleep; these processes are assumed to be correlates of a recovery process [36]. Slow wave sleep is hypothesized to be especially critical for a restoration [35, 37, 38] and it can be assumed that sleep deprivation might affect the restorative homeostasis mainly due to SWS deprivation [35, 36].

Lastly, considering subjective sleep quality, subjects' self-reported overall sleep quality was significantly better during RS as compared to BL, mainly stemming from a significantly higher self-reported restfulness of sleep after the participants' recovery night. Up to date, there are no studies available assessing self-reported subjective sleep quality after a night of recovery sleep following a night of total sleep deprivation; thus, future research should add to the findings of the present study.

In summary, the protocol for studying at-home recovery sleep used in the present study allowed for demonstrating a significant increase in objective sleep quality and sleep-stage related changes that are typical for a first night of RS after preceding acute total sleep deprivation; thus, recovery sleep was successfully implemented.

Comparison of at-home sleep and laboratory sleep

We expected parameters of at-home sleep to not substantially differ from sleep parameters obtained in sleep laboratories. Indeed, the comparison of our sleep parameters of at-home sleep and those found in the literature in laboratory studies yielded a vast similarity.

Considering the amount of time subjects were allowed to sleep during their recovery night, our subjects were allowed to sleep longer during their recovery night at-home than it usually had been allowed in laboratory studies (typically 9 h). This resulted in a longer total sleep time during at-home recovery sleep as compared to laboratory studies, which is a notable benefit of our study design, since the allowed RS duration should not be limited to make recovery as complete as possible [2].

Regarding other general PSG parameters (sleep efficiency, sleep latency, the time subjects spent awake during the night) as well as the durations of non-REM 1 and SWS during habitual and recovery sleep, there were no marked differences between at-home and laboratory sleep. In our study, the duration of non-REM 2 was slightly longer during the subjects' recovery night at home as compared to laboratory studies; this is likely due to the prolonged total sleep time [39] during at-home

recovery sleep, which is usually accompanied by a higher amount of non-REM 2.

When comparing at-home sleep and laboratory sleep, a crucial methodological difference must be considered. In sleep laboratories, participants are usually granted an adaptation night, during which they can accustom to the unfamiliar sleeping environment and the PSG-measurement. In our study, no adaptation night was implemented. Since subjects were allowed to sleep at home in a familiar sleeping environment, they only had to adapt to the ambulant PSG-measurement. Our subjects had a relatively short sleep onset latency during their baseline-night at home as well as a good sleep efficiency, indicating that subjects slept well despite wearing the PSG-device for the first time.

In summary, despite methodological differences between at-home sleep and laboratory sleep, there were no substantial differences between at-home and laboratory sleep parameters. The most prominent finding of the comparison of at-home and laboratory sleep was a similar slow wave sleep rebound during recovery sleep.

Effects of experimental manipulations on fatigue and alertness

Effects of at-home recovery sleep on fatigue and alertness were assessed to further validate our protocol. We hypothesized that regular recovery sleep should re-set subjective fatigue and normalize attentional deficits occurring after sleep deprivation. In the following paragraphs, results will be discussed in this regard.

Fatigue is a normal response to exertion or stress [40, 41] and can result from physiological consequences of prolonged wakefulness and inadequate sleep [42–44]. Fatigue is generally understood as a subjective experience of decrements or impairments in both physiological and psychological functioning [40, 45]. As hypothesized, fatigue was elevated after sleep deprivation, what is in line with previous studies [13, 43], and one night of recovery sleep led to a significant reduction of fatigue, indicating that a single recovery night at home with a total sleep time of (at least) 9 h is sufficient to decrease emerging fatigue and lead to a complete recovery. Thus, recovery sleep at-home re-set changes in fatigue after sleep restriction as expected.

Further, measures of alertness were objectively assessed using the Test Battery of Attentional Performance (TAP). Considering tonic alertness (test with only target but no warning stimulus), a full recovery of reaction times was found after a night of recovery sleep at home, what is in line with a previous study [10]. Considering attentional variability, subjects seemed to lose the ability to react in a stable manner after sleep deprivation; a night of recovery sleep at home then led to an almost complete recovery

of attentional variability. Phasic alertness was not significantly influenced by the conducted experimental manipulations. Taken together, our results highlight that one night of at-home recovery sleep led to an almost complete return of attention to pre-deprivation levels, thus producing effects as expected and further highlighting the validity of our protocol.

Technical soundness and subjects' compliance

Of 33 assessed participants, only one had to be excluded due to technical failure (actigraphy). Otherwise, no severe technical problems occurred; hence, the device used for polysomnography and actigraphy proved robust and sound. Considering subjects' compliance, the adherence to instructions was good. Subjects tolerated the implemented experimental manipulations well. Only one subject had to be excluded due to oversleeping in their recovery night. The likelihood of this failure can be reduced by providing a pre-programmed digital watch for the participants. No subject ended their study participation ahead of schedule. In light of these considerations, it can be noted that our protocol proved viable and valid to assess at-home recovery sleep.

Strengths and weaknesses

A noteworthy strength of the present study is that subjects of a wide age range and a well-balanced male–female-ratio were assessed for a validation of the protocol. Further, the implementation of portable polysomnography is to highlight since polysomnography is seen as a gold-standard in assessing sleep and its portable version allows a thorough measurement and control of regular sleep and recovery sleep in an at-home setting. The night of total sleep deprivation was well controlled, as accomplished by a standardized procedure and a close monitoring of subjects, which guaranteed continuous wakefulness during the night. The same procedure is frequently used in laboratory sleep deprivation. Also, wrist actigraphy (as a valid tool for assessing wake and sleep episodes [46]) allowed checking whether participants stayed awake during the day following TSD.

When assessing the “recovery function” of sleep and thus checking, whether a “recovery” has taken place, it is necessary and important to compare pre-sleep and post-sleep values [34]. In our study, this was achieved by comparing data from evening and morning laboratory sessions. However, this procedure implies a few confounding factors. Pre-sleep values are influenced by preceding wake duration and wake activities; pre- and post-sleep values are both influenced by circadian rhythm [34]. Nevertheless, the implementation of pre- and post-sleep testing sessions is necessary to assess sleep-related changes in outcome variables of interest; thus, when

interpreting results, the given confounding of RS-effects with time of day, circadian rhythm and amount of sustained wakefulness should be carefully taken into consideration. An empirical approach to assess pre-sleep and post-sleep values during varying times of the day can be achieved by investigating shift-workers since the times shift-workers go to bed and get up systematically vary across daytime and nighttime.

Conclusion

In conclusion, the presented experimental protocol—as a first of its kind—proved feasible to validly implement and assess recovery sleep in a naturalistic at-home setting. The successful implementation is underlined by typical changes in sleep characteristics during RS (e.g., prolonged total sleep time, better sleep efficiency, slow wave sleep rebound) as well as a similarity of the parameters assessed in our study of at-home sleep when compared to sleep parameters of laboratory studies. Thus, the presented protocol with its easy implementation is a viable methodological tool for smaller and less-well equipped laboratories (missing the facilities of specialized sleep centers) interested in recovery sleep research. Lastly, the enhanced ecological validity originating from at-home sleep assessments as well as the fact that the present study (despite not being conducted in a specialized setting) was conducted in a well-controlled manner and yielded results comparable to those obtained in sleep laboratories remain to be highlighted.

Abbreviations

BL: Baseline; BL POST: Laboratory session in the morning after the subjects' baseline night at home (at 08:00); BL PRE: Laboratory session in the evening prior to the subjects' baseline night at home (at 18:00); EEG: Electroencephalography; EMG: Electromyography; EOG: Electrooculography; non-REM: Non Rapid Eye Movement Sleep; POMS: Profile of Mood States; PSG: Polysomnography; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; REM: Rapid Eye Movement Sleep; RIS: Regensburg Insomnia Scale; RS: Recovery Sleep; RS POST: Laboratory session in the morning after the subjects' recovery night at home (at 08:00); RS PRE: Laboratory session in the evening prior to the subjects' recovery night at home (at 18:00); SE: Sleep Efficiency; SL: Sleep Onset Latency; SWS: Slow Wave Sleep; TAP: Test Battery of Attentional Performance; TSD: Total sleep deprivation; TSD POST: Laboratory session in the morning after the subjects' total sleep deprivation at university (at 08:00); TSD PRE: Laboratory session in the evening prior to the subjects' total sleep deprivation at university (at 18:00); TST: Total Sleep Time.

Acknowledgements

We would like to thank Regina Dorothea Fauerbach and Daniel Fritsch as student assistants for their help in data collection.

Authors' contributions

CSS and SL prepared the current manuscript. Data collection and statistical analyses were performed by CSS; CSS and SL interpreted findings of the present study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The study was funded by the University of Bamberg (Ständige Kommission für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs (FNK)). The funder had no role in the design of the study, data collection, data analyses, interpretation of the results, or in writing the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Participants gave written informed consent. The experimental protocol gained ethical approval (Bayerische Landesärztekammer, Munich, Germany; #17037).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 26 February 2021 Accepted: 24 August 2021

Published online: 15 September 2021

References

- Philip P, Sagaspe P, Prague M, Tassi P, Capelli A, Bioulac B, et al. Acute versus chronic partial sleep deprivation in middle-aged people: differential effect on performance and sleepiness. *Sleep*. 2012;35(7):997–1002.
- Lamond N, Jay SM, Dorrian J, Ferguson SA, Jones C, Dawson D. The dynamics of neurobehavioural recovery following sleep loss. *J Sleep Res*. 2007;16(1):33–41.
- Killick R, Banks S, Liu PY. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3876–90.
- Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev*. 2012;16(2):137–49.
- Stroemel-Scheder C, Kundermann B, Lautenbacher S. The effects of recovery sleep on pain perception: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;113:408–25.
- Edinger JD, Glenn DM, Bastian LA, Marsh GR, Daile D, Hope TV, et al. Sleep in the laboratory and sleep at home II: comparisons of middle-aged insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep*. 2001;24(7):761–70.
- Iber C, Redline S, Gilpin AMK, Quan SF, Zhang L, Gottlieb DJ, et al. Polysomnography performed in the unattended home versus the attended laboratory setting—sleep heart health study methodology. *Sleep*. 2004;27(3):536–40.
- Bruyneel M, Sanida C, Art G, Libert W, Cuvelier L, Paesmans M, et al. Sleep efficiency during sleep studies: results of a prospective study comparing home-based and in-hospital polysomnography. *J Sleep Res*. 2011;20(1 Pt 2):201–6.
- Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Marsh GR, Dailey DS, Hope TV, et al. Sleep in the laboratory and sleep at home: comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep*. 1997;20(12):1119–26.
- Arnal PJ, Sauvet F, Leger D, van Beers P, Bayon V, Bougard C, et al. Benefits of sleep extension on sustained attention and sleep pressure before and during total sleep deprivation and recovery. *Sleep*. 2015;38(12):1935–43.
- Curcio G, Ferrara M, Pellicciari MC, Cristiani R, de Gennaro L. Effect of total sleep deprivation on the landmarks of stage 2 sleep. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(12):2279–85.
- Jay SM, Lamond N, Ferguson SA, Dorrian J, Jones CB, Dawson D. The characteristics of recovery sleep when recovery opportunity is restricted. *Sleep*. 2007;30(3):353–60.
- Ikegami K, Ogyu S, Arakomo Y, Suzuki K, Mafune K, Hiro H, et al. Recovery of cognitive performance and fatigue after one night of sleep deprivation. *J Occup Health*. 2009;51(5):412–22.

14. Crönlein T, Langguth B, Popp R, Lukesch H, Pieh C, Hajak G, et al. Regensburg Insomnia Scale (RIS): a new short rating scale for the assessment of psychological symptoms and sleep in insomnia; study design: development and validation of a new short self-rating scale in a sample of 218 patients suffering from insomnia and 94 healthy controls. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:65.
15. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1988;28:193–213.
16. Kundermann B, Sperl J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med*. 2004;66(6):932–7.
17. Instruction Manual SOMNOwatch plus EEG6. Cited 21 Apr 2021. https://support.somnomedics.de/wp-content/uploads/2019/12/Manual_SOMNOwatch_plus_EEG6_eng_Rev_5_2019_10_29_WAM.pdf.
18. Karmann AJ, Lauer C, Ziegler E, Killian L, Horn-Hofmann C, Lautenbacher S. Associations of nocturnal sleep with experimental pain and pain catastrophizing in healthy volunteers. *Biol Psychol*. 2018;135:1–7.
19. Stroemel-Scheder C, Karmann AJ, Ziegler E, Heesen M, Knippenberg-Bigge K, Lang PM, et al. Sleep, experimental pain and clinical pain in patients with chronic musculoskeletal pain and healthy controls. *J Pain Res*. 2019;12:3381–93.
20. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington: U.S. Public Health Service, U.S. Government Printing Office; 1968.
21. Hoffmann RM, Müller T, Hajak G, Cassel W. Abend-Morgenprotokolle in Schlafforschung und Schlafmedizin—Ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. *Somnologie*. 1997;1(3):103–9.
22. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Profile of mood states: manual. EdITS. 1992.
23. Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Brähler E, Bailer H, et al. Überprüfung der Gütekriterien der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States“ (POMS) in einer repräsentativen Bevölkerungss Stichprobe. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2005;55(7):324–30.
24. Grulke N, Bailer H, Schmutzer G, Brähler E, Blaser G, Geyer M, et al. Normierung der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States“ (POMS) anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe—Kurzbericht. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(9–10):403–5.
25. Curran SL, Andrykowski MA, Studts JL. Short Form of the Profile of Mood States (POMS-SF): psychometric information. *Psychol Assess*. 1995;7(1):80–3.
26. Baker F, Denniston M, Zabora J, Pollard A, Dudley WN. A POMS short form for cancer patients: psychometric and structural evaluation. *Psychooncology*. 2002;11(4):273–81.
27. Zimmermann P, Fimm B. A test battery for attentional performance. *Applied neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation* 2002:110–51.
28. Valdez P. Circadian rhythms in attention. *Yale J Biol Med*. 2019;92(1):81–92.
29. Achermann P, Finelli LA, Borbély AA. Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Res*. 2001;913(2):220–3.
30. De Gennaro L, Ferrara M. Sleep deprivation and phasic activity of rem sleep: independence of middle-ear muscle activity from rapid eye movements. *Sleep*. 2000;23(1):1–5.
31. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195–204.
32. Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol*. 1984;246(2 Pt 2):R161–83.
33. McHill AW, Smith BJ, Wright KP. Effects of caffeine on skin and core temperatures, alertness, and recovery sleep during circadian misalignment. *J Biol Rhythms*. 2014;29(2):131–43.
34. Vyazovskiy VV, Delogu A. NREM and REM sleep: complementary roles in recovery after wakefulness. *Neuroscientist*. 2014;20(3):203–19.
35. Horne J. Human slow wave sleep: a review and appraisal of recent findings, with implications for sleep functions, and psychiatric illness. *Experientia*. 1992;48(10):941–54.
36. Vyazovskiy VV. Sleep, recovery, and metaregulation: explaining the benefits of sleep. *Nat Sci Sleep*. 2015;7:171–84.
37. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol*. 1995;45(4):347–60.
38. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*. 2003;62(2):143–50.
39. Webb WB, Agnew HW. The effects on subsequent sleep of an acute restriction of sleep length. *Psychophysiology*. 1975;12(4):367–70.
40. Hossain JL, Ahmad P, Reinish LW, Kayumov L, Hossain NK, Shapiro CM. Subjective fatigue and subjective sleepiness: two independent consequences of sleep disorders? *J Sleep Res*. 2005;14(3):245–53.
41. Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(5):562–75.
42. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep*. 1997;20(4):267–77.
43. Banks S, van Dongen HPA, Maislin G, Dinges DF. Neurobehavioral dynamics following chronic sleep restriction: dose-response effects of one night for recovery. *Sleep*. 2010;33(8):1013–26.
44. Goel N, Abe T, Braun ME, Dinges DF. Cognitive workload and sleep restriction interact to influence sleep homeostatic responses. *Sleep*. 2014;37(11):1745–56.
45. Brown ID. Driver fatigue. *Hum Factors*. 1994;36(2):298–314.
46. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*. 2003;26(3):342–92.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

