

미세각성이 없는 수면중 주기성 사지운동증 뇌파의 스펙트럼 분석

Spectral Analysis of Hidden EEG Arousal Activity in Periodic Leg Movements in Sleep without Microarousal

신재공¹ · 서완석² · 오정수³ · 정도연⁴

Jaegong Cyn,¹ Wanseok Seo,² Jung-Su Oh,³ Do-Un Jeong⁴

■ ABSTRACT

Objectives: Periodic leg movements in sleep (PLMS) might be subdivided based upon whether or not they are associated with visible EEG microarousals (MA). MA is considered to be responsible for nonrestorative sleep and daytime fatigue. The American Sleep Disorders Association's (ASDA) scoring rules for MA based on visual analysis of the EEG changes suggest that MA should last more than 3 seconds. However, it has been suggested that visual analysis may not detect some changes in EEG activity. This study is aimed at measuring changes in EEG spectra during PLMS without MA in order to better understand the arousing response of PLMS.

Methods: Ten drug-free patients (three men and seven women) diagnosed with PLMS by polysomnography were studied. Spectral analysis of the EEG was performed in each patient on 30 episodes of PLMS without MA, chosen randomly across the night in stage 2 non-REM sleep. We applied stricter criteria for MA compared to ASDA, by defining it as a return to alpha and theta frequency lasting at least 1 second.

Results: The mean PLMS index was 16.7 ± 10.0 . The mean PLMS duration was 1.3 ± 0.7 seconds. Comparison of 4-second EEG activity both before and after the onset of PLMS without MA using independent t-test showed that the movements were associated with significant increase of relative activity in the delta band ($p=0.000$) and significant decrease of activity in the alpha ($p=0.01$) and sigma ($p=0.000$) bands. No significant decrease in the theta ($p=0.05$), beta ($p=0.129$), or gamma ($p=0.062$) bands was found.

Conclusion: PLMS without MA was found to be associated with EEG change characterized by increase in the delta frequency band. This finding seems to be compatible with the hypothesis of an integrative hierarchy of arousal responses of Sforza's. Considering that the subjects had lower PLMS index and shorter PLMS duration than those of the previous study, it is suggested that an even less severe form of PLMS without MA could induce neurophysiologic change, which may potentially be of clinical significance.

Sleep Medicine and Psychophysiology 2003 ; 10(2) : 100-107

Key words: Periodic limb movements during sleep · EEG microarousal · Spectral analysis.

서론

수면중 주기성 사지운동증(periodic limb movement during sleep)은 수면중 사지에서 발생하는 주기성 움직임을 주증

상으로 하는 질환을 말한다. 움직임은 엄지발가락의 신전과 발목의 배측 굴곡이 주된 현상이며, 간혹 무릎과 고관절의 굴곡이 동반되기도 한다. 이런 움직임은 약 0.5초에서 5초 가량 지속되며 대략 20~40초의 주기로 반복적으로 발생하며, 대개는 수분에서 길게는 수시간에 걸쳐 몰아서 발생하는

¹용인정신병원 *Yong-In Mental Hospital, Yong-In, Korea*

²영남대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Neuropsychiatry, Yeung-Nam University Hospital, Daegu, Korea*

³서울대학교 의과대학 의공학교실 *Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

⁴서울대학교 의과대학 정신과학교실 및 서울대학교병원 신경정신과 *Department of Neuropsychiatry and Behavioral Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

Corresponding author: Do-Un Jeong, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Chongno-gu, Yongon-dong 28, Seoul 110-740, Korea

Tel: 02) 760-2294, Fax: 02) 744-7241, E-mail: jeongdu@snu.ac.kr

경향을 보인다(1). 사지 움직임은 수면 전반부에 흔하게 나타나지만 전체적으로 모든 수면단계에 걸쳐서 발생하는 것으로 알려져 있다(2).

주기성 사지운동증의 유병률은 연령과 상관관계를 보이고 있다(3). 30세 이하에서는 드물게 나타나지만 30세에서 50세 사이의 정상성인에서는 5% 정도의 빈도로 나타나며 50세 이상에서는 29%, 65세 이상의 인구에서는 거의 44%에 이르는 높은 유병률을 보이는 것으로 나타났다(3).

주기성 사지운동증은 입면곤란, 야간각성, 조기기상(early morning awakening), 주간졸림증(daytime sleepiness) 등과 같이 다양한 양상의 증상을 보이는 것으로 알려졌다. 한 병원단위 연구에서 1,700여명을 대상으로 불면증 환자의 원인을 조사하였을 때, 13%의 환자에서 주기성 사지운동증이 주된 원인이었고 주간 수면과다증을 보이는 환자의 7%에서 주기성 사지운동증이 관찰되었다(4). 18개의 수면기관이 참여한 다기관 공동연구 결과에서도 불면증 환자의 17%에서 주기성 사지운동증이 일차적 원인질환이었으며 수면과다증 환자의 11%에서 주기성 사지운동증이 동반되는 결과를 보였다(5). 일부 연구자들은 주기성 사지운동증이 불면증의 중요한 원인이라고 주장하기도 한다(6). 주기성 사지운동증 환자의 각성이 수면 회복감 저하, 주간졸림증, 피로감 등의 원인이라는 결과도 있다(7). 임상적인 견지에서는 사지운동에서 자주 보이는 뇌파의 각성이 수면분절을 유발한다고 일반적으로 받아들여지고 있다.

그러나 일반적인 견해와는 달리 주기성 사지운동증이 실제로 수면곤란을 일으키는가에 대해서는 논란이 많다. 오히려 수면증상과 관련이 없다는 주장도 적지 않다. 주기성 사지운동증이 불면증을 야기하지 않는다는 주장도 있다(8). 주기성 사지운동증이 건강한 노인에게서 흔하게 나타나는데(9), 이들은 수면과 연관된 증상을 특별히 호소하지 않았고(10) 주기성 사지운동증이 없는 정상 노인보다 수면이 좋지 않다는 점을 발견할 수 없었다. 지역사회에 거주하는 노인을 대상으로 실시한 연구에서도 주기성 사지운동증과 수면 증상, 수면시간, 입면잠복기 등과는 별다른 연관을 보이지 않았다.

주기성 사지운동증의 여러 세부 지표들과 수면증상 간에도 뚜렷한 연관을 찾을 수 없었다. 불면증을 호소하는 주기성 사지운동증 환자에서 주기성 사지운동증 지수와 수면 곤란을 측정하는 지표들과는 연관이 없다고 보고되고 있다(11). 불면증이나 주간졸림증을 증상으로 가지고 있는 주기성 사지운동증 환자를 대상으로 실시한 연구에서도 주기성 사지운동증 지수가 수면효율이나 입면잠복기반복검사의 수치들과 연관이 없었다(4,5,12). 각성이 있는 주기성 사지운동증

의 경우에도 각성과 증상과의 관계가 충분히 확립되어 있지 않다. 각성이 있는 주기성 사지운동증에서 각성지수가 주간졸림증의 유무를 결정짓는 중요한 구분지표가 되지 못하고 있다(4,12).

각성의 횟수가 주간졸림증과 같은 증상에 충분한 양적 상관관계가 없는 것은 비단 주기성 사지운동증에서만 나타나는 현상은 아니다. 폐쇄성 수면무호흡증 환자에서 무호흡의 빈도와 이와 연관된 각성이나 수면분절 등의 요인이 환자의 주간 각성과 별다른 상관관계가 없다(12,13).

주기성 사지운동증에서 운동지수나 각성지수가 주관적 증상이나 증상과 연관된 객관적 지표들과 연관이 확립되어 있지 않은 불일치의 소견은 여러 논점을 제시한다. 우선, 미세각성을 판정하는 판독기준이 육안판독에 의존하고 있다는 점을 들 수 있다. 미국 수면장애협회가 뇌파 미세각성의 판독지침에서 여러 기준 항목들을 제시한 바 있는데, 이중 가운데서 육안소견으로 뇌파변화의 지속시간이 3초 이상인 경우를 미세각성으로 판정하고 있다(14). 이러한 육안 판독의 판정기준이 민감도가 낮다는 한계를 가지고 있기 때문에 각성을 찾아내는데 어려움이 있다고 추론할 수 있다. 실제로 주기성 사지운동증의 경우는 아니지만 폐쇄성 수면무호흡증 환자를 대상으로 한 연구(15)는 미국 수면장애협회의 기준으로는 일련의 미세한 뇌파변화를 발견할 수 없었다는 결과를 내놓고 있다. 주기성 사지운동증을 대상으로 한 연구는 단일질환을 대상으로 한 연구는 없고 하지불안증후군에 병발된 주기성 사지운동을 대상으로 한 연구(16)가 유일하다. 이 연구에서는 주기성 사지운동증 환자를 미세각성이 있는 집단과 미세각성이 없는 집단으로 나누어 사지운동 시작 전과 사지운동 시작 후의 뇌파를 스펙트럼 분석을 통하여 비교하였는데, 미세각성이 없는 집단에서도 미세각성이 있는 집단보다는 정도는 약하였지만 유사한 각성뇌파변화가 나타난다고 하였다. 수면분절과 임상적인 지표간의 불일치에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데 주로 각성의 과정, 특히 병적인 현상 이후에 일시적인 뇌파변화를 보이는 미세각성에 초점을 둔 연구가 많은 추세이다.

상기의 문헌고찰을 배경으로 하여 본 연구는 다음과 같은 목적으로 수행되었다.

첫째, 육안적으로 미세각성이 없는 주기성 사지운동증 환자의 뇌파변화를 스펙트럼 분석을 통하여 육안적으로 관찰할 수 없는 세밀한 부분까지 관찰하고자 하였다.

둘째, 사지운동지수나 지속시간이 낮은, 즉 비교적 경한 형태의 주기성 사지운동증에서도 선행의 연구와 유사한 각성뇌파반응을 보이는지를 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 환자선정

대상군은 주기성 사지운동증 환자 10명을 대상으로 하였다. 대상자는 서울대학교병원 수면 클리닉을 방문한 환자이면서 1998년 3월부터 2001년 5월 사이에 서울대학교병원 수면검사실에 의뢰되어 병력청취, 이학적/신경학적 검사, 그리고 야간 수면다원검사를 통하여 최종적으로 주기성 사지운동증 진단을 받은 환자 중에서 선정하였다. 상기의 환자중에서 디지털 수면다원검사기록을 가진 환자 40명 가운데 제외기준에 해당되는 30명을 제외하고 남은 10명의 환자를 최종적으로 선정하였다. 내분비질환, 신질환, 간질환, 심혈관계 질환, 혈액질환 등과 같은 신체질환자, 주요우울증과 같은 정신질환을 가진 환자, 폐쇄성 수면무호흡증, 중증 코골이 등과 같은 수면질환자, 한달 이내에 중추신경계나 심혈관계에 영향을 주는 약물을 복용한 환자, 그리고 외국인 환자들을 제외 대상자였다.

2. 야간수면다원검사

수면다원검사는 Grass model 78(Grass Instrumental Co., U.S.A.)을 사용하였다. 표준화된 방법으로 각종 전극들과 감지기를 대상자에게 부착하였다. 뇌파, 안전도, 하악 근전도, 심전도, 호흡음, 구강 및 비강공기흐름, 흉곽호흡운동, 복부호흡운동, 하지운동, 그리고 혈중산소포화도 등을 측정하였다. 뇌파전극은 10~20체계(17)에 근거하여 C3/A2, O1/A2, O2/A1에 부착하였고, 안전도 감지기는 외안각 외측 1 cm 상하방에 각각 부착하였으며, 근전도 감지기는 하악근 위에 부착하였다. 코골이 등 호흡음 측정용 마이크로폰을 후두부위에 부착하였으며, 흡기와 호기간에 공기 온도차를 이용하여 무호흡/저호흡의 유무를 측정하는 원리에 의하여 작동하는 공기흐름 측정용 감지기를 코와 윗입술 사이에 부착하였다. 심전도 전극은 지정된 위치에, 하지의 근수축을 기록하기 위한 전극은 양쪽 전경골근에 부착하였다. 혈중산소포화도 측정기의 감지기는 왼쪽 둘째 손가락 끝에 부착하였다.

수면다원기록은 수면다원검사와 동시에 서울대학교병원 수면검사실과 서울대학교 의과대학 의공학과의 협동해서 개발한 IPSS(intelligent polysomnography system) 디지털 수면다원기록기를 사용하여 디지털화하였다. 이 프로그램은 의공학 전문가가 Visual C++ 프로그래밍 언어(Microsoft visual C++, version 6.0, U.S.A.)를 사용하여 개발하였다. TMS320C32(Texas Instrument, USA) 칩을 사용한 DSP

(digital signal processing) module을 사용하여 Grass model 78 수면다원기록기에서 얻어낸 수면다원검사의 모든 아날로그 신호를 250 Hz의 sampling rate로 디지털화하여 컴퓨터에 저장하였다.

수면다원기록은 국제관독기준(18)에 따라 1600×1200 해상도의 모니터 상에서 관독하였다. 주기성 사지운동증 관독은 Coleman기준으로 관독하였다(19). 즉, 하지운동이 0.5에서 5초 사이로 지속되며 하지운동간 간격은 4에서 90초 사이면서 최소한 4개의 하지운동이 연속으로 나타나야 주기성 사지운동증이라고 판정할 수 있다. 주기성 사지운동의 횟수, 주기성 사지운동 지수(시간당 운동횟수, 총수면시간 동안에 주기성 사지운동의 총수를 단위시간당의 횟수로 계산한 값), 평균 지속시간 등을 계산하였다.

3. 자료분석

뇌파 미세각성은 C3/A2 뇌파단자에서 얻은 기록으로 판정하였다. 뇌파가 알파파로 변하거나, 기존의 세타파에 비하여 확연히 구별될 정도의 변화를 보인 세타파가 나타나는 경우를 미세각성으로 판정하였다. 이상의 뇌파변화가 1초 이상에서 10초 이하의 지속시간을 가질 때를 미세각성으로 간주하였고 알파파가 10초 이상 지속될 때는 완전각성으로 판정하였다. 단독으로 동반된 K복합체(K complex)는 미세각성으로 간주하지 않았다.

미세각성이 없는 주기성 사지운동증 뇌파의 세밀한 변화를 관찰하고자 각각의 대상자에서 미세각성이 없는 주기성 하지운동 30개를 선택하였다. 선택된 하지운동은 모두 2단계 비렘수면에서 무작위로 선택한 것이었다. 주기성 사지운동 시작시점을 기준으로 시작된 4초 동안의 뇌파와 시작후 4초동안의 뇌파를 스펙트럼 분석을 하여 나온 수치를 이용하여 비교하였다.

스펙트럼 분석은 복잡한 파형을 사인파 또는 코사인파로 분리하는 과정인 푸리에 변환을 통하여 단위시간의 파형을 주기에 따른 진폭의 양으로 표시하는 것이다. 이 분석에 의하여 나타난 주기별 진폭의 양이 스펙트럼 파워 혹은 절대력이라고 하는데 진폭의 제곱으로 표시한다(20,21). 본 연구의 스펙트럼 분석은 서울대학교 의과대학 의공학과 의 도움을 얻어 시행하였다.

주파수 영역은 여섯 종류로 나누었고 다음과 같이 델타파(0.75~4.0 Hz), 세타파(4.0~7.75 Hz), 알파파(8~12 Hz), 시그마파(12.75~13.5 Hz), 베타파(13.75~30.0 Hz), 감마파(30.0 Hz~)로 정의하였다.

본 연구에서는 주파수 영역의 상대활동도를 계산하여 비교하였다. 주파수 영역의 활동도(activity)는 진폭의 제곱

으로 표시되는 스펙트럼 파워의 제공근에 해당하는 값을 말한다. 해당 주파수 영역의 상대활동도(relative activity) 산출방법은 해당 주파수 영역의 활동도를 모든 주파수 영역 활동도의 합으로 나눈 결과로 정의하였다.

4. 통계분석

주기성 사지운동 시작전 4초 동안과 시작후 4초동안 두 기간에 주파수영역별 상대활동도의 차이가 있는지 알아보고자 독립 스튜던트 t 검증을 이용하였다. 통계분석에는 SPSS 10.0 for windows를 사용하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ (two-tailed)로 하였다.

Table 1. Demographic and parametric characteristics of the subjects

Parameter	Mean \pm SD
Age (years)	50.7 \pm 12.1
PLMSI (/hour)	16.7 \pm 11.0
Duration of PLMS (sec)	1.3 \pm 0.7

PLMSI : Periodic limb movement during sleep index

Table 2. Summary of results from spectral analyses

Frequency bands	Before-PLMS (%)	After-PLMS (%)	P value
Delta	26.0 \pm 3.2	28.4 \pm 4.5	0.000
Theta	19.6 \pm 2.1	19.3 \pm 2.1	0.050
Alpha	16.2 \pm 1.9	15.6 \pm 2.0	0.010
Sigma	10.5 \pm 2.0	9.5 \pm 1.7	0.000
Beta	16.8 \pm 1.9	16.5 \pm 2.2	0.129
Gamma	11.0 \pm 2.1	10.6 \pm 2.5	0.062

Before-PLMS : relative activity during 4 seconds before the onset of periodic limb movement during sleep without microarousal, After-PLMS : relative activity during 4 seconds after the onset of periodic limb movement during sleep without microarousal

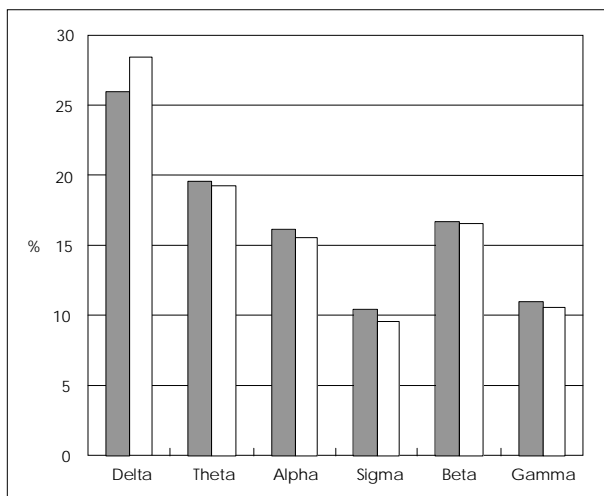


Fig. 1. The changes in relative EEG activity of periodic leg movements in sleep (PLMS) without microarousal (MA). EEG activity in the delta band increased significantly. And there were significant decreases in the alpha and sigma bands. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$. Gray bars, before-PLMS ; black bars, After-PLMS.

결 과

연구 대상군의 인구학적 특성과 사지운동 관련 지표는 표 1에 예시한 바와 같다. 전체 10명 중에 남자는 3명이었고 여자는 7명이었다. 대상군의 평균 연령은 50.7 ± 12.1 세였고 연령범위는 24세에서 68세였다. 주기성 사지운동증 지수는 16.7 ± 11.0 이었고 평균 지속시간은 1.3 ± 0.7 초였다.

미세각성이 없는 주기성 사지운동증 뇌파의 주파수 영역별 상대활동도의 변화는 표 2와 그림 1에서 예시한 바와 같다. 사지운동 시작전 집단과 시작후 집단의 주파수 영역별 상대활동도의 변화를 비교하였을 때, 델타파 상대활동도는 증가한 반면에 다른 주파수 영역의 상대활동도는 모두 감소하였다. 상기 변화의 통계적인 유의성을 검증한 결과 델타파 상대활동도의 증가는 통계적으로 유의하였다. 그리고 감소를 보인 주파수 영역들 가운데서는 알파파와 시그마파의 상대활동도가 유의한 감소를 보였다.

고 찰

본 연구 결과의 가장 두드러진 것은 델타파 활동이 증가한 것이다. 본 연구의 첫번째 목표로 명시하였던 주기성 사지운동증 환자의 뇌파에서 육안으로 관찰할 수 없는 세밀한 변화는 바로 델타파 활동도가 두드러지게 늘어난 것이다. 일반적으로 육안판독에서 각성을 판정할 때 기준으로 삼는 알파파나 그 이상의 속파(fast wave) 활동은 스펙트럼 분석에서도 증가하지 않을까 하는 추측과는 반대로 감소하였다.

델타파는 일반적으로 깊은 수면 단계라고 일컬어지는 3, 4단계 비렘수면에서 나타나는 서파이기 때문에 델타파 활동도의 증가는 각성과는 더욱 동떨어지는 과정이라고 생각할 수도 있겠으나 그와는 반대로 오히려 각성쪽에 가까워지는 과정이라는 해석이 지배적이다. 이런 설명은 델타파의 증가 혹은 돌발(delta bursts)을 각성의 표시로 보는 연구결과들이 지지하고 있다. 즉 어떠한 자극에 대한 반응으로 뇌파가 비동조화되는 것보다는 서파로 동조화되는 현상이 각성의 또 다른 형태로 나타났다는 연구들이 많다. 예를 들어 비렘수면단계 각성장애의 대표적 질환인 몽유병 환자들에서 운동 증상이 일어날 당시의 뇌파를 조사해 보면 서파로 뇌파가 동조화되면서 미세각성을 동반하는 것을 볼 수 있다(22). 또한 몽유병이나 야경증에서 증상들은 뇌파가 동조화 되는 시기에 대부분 일어난다(23). 상기도 저항증후군(upper airway obstructive syndrome)에서도 혈압상승과 함께 식도내 음압이 증가하면서 K복합체와 델타파 돌발이 일어나는 현상

이 관찰되었다(24-26). 폐쇄성 수면무호흡 환자에서도 무호흡 기간동안에 델타파의 진폭이 점진적으로 증가하다가 파호흡이 시작하기 직전에 알파파와 속파가 나타나는 현상이 관찰되었다(27). 그리고 앞서 언급한 하지불안증후군 환자에서 나타난 주기성 사지운동을 대상으로 한 연구(16)에서도 델타파의 돌발이 확인되었으며 아울러 미세각성이 있는 주기성 사지운동을 대상으로 하였을 때도 유사한 결과를 얻었다.

최소한 3초 이상 지속되는 알파파나 세타파로의 뇌파변화가 있어야 한다는 것이 미국 수면장애협회의 미세각성에 대한 표준의 기준이었고, 실제로 다양한 장애에 대하여 미세각성을 평가하는데 널리 사용되어 왔었다. 이상의 결과와 논의를 두고 본다면 미세각성을 판정하는데 사용되는 현재의 판정기준은 주기성 사지운동중 동안에 일어나는 생리적인 변화를 충분히 찾아내는데 부족하다. 주기성 사지운동중 환자에서 미세각성을 평가하는 이전의 방법들로는 K복합체로부터 완전각성 등을 들 수 있다(28). 예를 들어 하지불안증후군에 나타난 주기성 사지운동의 48%가 K복합체와 연관하여 나타났다는 결과(29)를 보일 때 현재의 판정기준이 사용된 바 있다. 그러나 이러한 미세각성 소견이 L-도파(L-dopa) 치료로 하지운동이 줄어든 후에도 나타나는 것으로 보고되었기에 육안소견으로는 설명되거나 발견되지 않는 다른 과정이 있을 가능성이 크다. 최근 정상군(30)에서나 수면무호흡 환자군에서 3초 미만의 미세각성이 많다는 연구결과들도 보고되고 있다. 이러한 연구결과들에 근거해 육안발견이 가능한 미세각성이 있는 사지운동을 최대한 제외하고자 본 연구에서는 미세각성에 대한 지속시간의 진단기준을 1초 이상으로 확대 적용하였다. 즉, 미세각성이 없다는 기준에 최대한 합치되는 조건을 가진 대상군을 선정하였으나 결과는 미세각성이 있는 군과 비슷하게 나왔다. 그러므로 각성을 찾아내는데 있어서 기존 방법의 한계를 설명하는 근거를 제시한다. 또한 앞서 언급한 주기성 사지운동중에 따른 각성과 임상적인 지표들간의 불일치나 연관부족에 대한 설명의 근거를 제공한다고 할 수 있다.

델타파 활동의 증가 내지 돌발이 각성의 신호로서 작용한다면 다른 생리학적 지표들은 어떠한 지를 조사해봄으로써 증가의 의미를 좀 더 자세히 알 수 있을 것이다. 실제로 미세각성이 없는 주기성 사지운동중에서 델타파 이외에도 다른 형태의 활성화 징후가 있다는 연구들은 많다. 미세각성이 없는 주기성 사지운동에서 하지운동에 연관하여 뇌파활동도 변화뿐만 아니라 빈맥이 나타나는 현상을 볼 수 있었는데, 미세각성이 있는 주기성 사지운동보다는 빈맥의 정도가 비교적 작게 나타났다(31). 맥박수는 자율신경계의 조절을 받으

므로 심박동의 변화는 자율신경계의 변화를 의미한다.

심박동의 변화 이외에도 자율신경계가 관장하는 호흡수 변화(32), 혈압변화(33,34) 등과 같은 생리지표들이 육안수준의 미세각성이 없이도 나타난다(24,26). 수축기 혈압이 주기적으로 증가한다는 사실도 관찰되었다(35).

위와 같은 사실을 고려한다면 본 연구에서 밝혀진 델타파 활동도의 증가는 단순히 그 자체로서의 의미보다는 상기에 언급된 여러 생리지표 들과 연관되어 있다고 볼 수 있다. 이러한 연관관계를 일부 연구자들은 위계적 각성반응(hierarchy of arousal response)으로 설명하고 있다. 즉 각성반응은 여러 단계의 순서를 거치며 일어나는 일련의 복잡한 과정으로 이루어진다는 것이다. 각성은 다음과 같은 다양한 스펙트럼의 양상을 가지고 있다. 근전도 활동의 일시적 증가(36)로 나타나기도 하고 호흡활동의 변화(32)나 심혈관의 변화(16)로부터 수면단계의 변화, 그리고 마지막으로 완전한 각성(37)에 이르기까지 다양한 모습을 보이고 있다. 이러한 다양한 모습을 범주화하여 자율신경계의 각성(38)으로 시작되어 뇌파의 동조화단계(22)를 거쳐 미세각성, 그리고 마지막으로 완전각성에 이르기까지 각성단계를 위계적으로 설명하고 있다(16,39). 여러 각성단계의 기원에 대한 설명은 다음과 같다. 자율신경 활성화는 뇌간각성증추가 활성화 되었을 때 일어나는 현상이며, K복합체와 델타파 돌발은 시상피질신경단위의 과분극-탈분극의 결과(40)로 생기고, 시상피질구조에의 보다 고차원적인 단계의 활성화는 알파파의 활동을 증가시켜 미세각성이나 완전각성의 기록소견이 나타난다는 것이다.

이주 최근에는 이와 같은 위계적 각성반응단계를 보다 세밀하게 설명한 연구도 있다(39). 이 연구에서는 사지운동 직전이나 시작과 함께 델타파와 심박의 변화가 가장 먼저 나타나고, 이후에 경우에 따라 세타파와 알파파가 나타나 점진적인 증가를 보일 수도 있으며, 베타파의 증가로 이어질 수도 있다고 하였다. 여기서도 뇌파와 심박 변화가 수면에서 깨어나면서 일시적으로 활성화 일어나는 최초의 단계라고 언급하고 있다.

이상과 같은 일련의 연구결과들은 특이적이고 정형화된 뇌파나 자율신경의 변화가 사지운동과 연관하여 일어나고 있음을 보여주고 있다. 달리 표현하자면 대뇌피질하 각성과 피질 영역의 각성이 통합적인 단계를 거쳐 일어난다는 것이어서 두 부위의 각성을 지배하는 공통된 각성체계가 있는가에 대한 의문이 제기될 수 있다. 공통뇌간신경망이론(theory of a common brainstem network)(41)은 호흡, 혈관운동, 심장체계가 뇌간의 하부 공통 회로로부터 신호를 받아 서파 활동과 같은 동조화양상으로 방출된다고 주장한다.

정형화된 변화양상의 존재는 사지운동현상과의 예측에 참고할 수 있는 자율신경계나 뇌파활동의 주기적 진동과정의 존재를 추측하게 한다. 수면이란 운동활동과 자율신경활동이 아주 긴밀한 조정을 받으면서 진행되는 과정이므로 만일 수면상태가 불안정하면 이러한 활동들도 불안정해질 수 있다. 뇌파활동에 국한하여 분석한다면, 위에 언급한 진동과정은 교대순환양상(cyclic alternating pattern, CAP) (42,43)을 보이는 진동형 수면과정의 두 요인에 기인한다고 볼 수 있다. 물론 이러한 진동은 심박수 변화과정에서도 발견된다(44). 또한 이전의 연구에서 주기성 사지운동증이 교대순환양상(cyclic alternating pattern)의 A위상(phase A)에 대부분 일어난다는 결과를 보였다(45), 이러한 가설에 따라 주기성 사지운동은 단지 운동현상이나 수면분절만이 아닌 순환적인 각성가능성을 조절하는 진동성 신경망의 기능이상과 관련된 각성장애로도 이해할 수 있겠다(46).

본 연구의 또 다른 특징은 이전의 유사연구(16)와 비교하여 사지운동지수가 작고 지속시간이 보다 짧다는 점이다. 이전 연구에서는 하지불안증후군에 동반된 주기성 사지운동을 대상으로 하였기 때문에 사지운동지수가 고도의 범주에 속하는 80.1인데 반하여 본 연구의 대상자들은 경도에 속하는 16.7이었고 지속시간도 2.7초 대 1.3초로 짧았다. 사지운동지수가 작고 지속시간이 짧다고 해서 반드시 각성을 덜 유발한다는 근거는 없다. 그러나 이러한 지표를 근거로 본 연구의 대상이 비교적 경한 형태의 주기성 사지운동증이라고 간주한다면, 이는 보다 약한 형태의 사지운동에서도 심한 형태의 사지운동과 마찬가지로 뇌파 활동도 변화를 가져온다는 결과를 보인 것이다. 이 소견이 본 연구의 두번째 목적을 확인시켜주었다. 아울러 다음에 언급할 임상적인 측면과의 연결점을 보다 확실히 해주는 것이라 할 수 있다.

비록 뇌파활동도의 변화가 본 연구의 주요결과이나 이를 지금까지 언급한 여러 연구결과와 연결시켜보면 제한되기는 하지만 임상적인 중요성을 추론할 수 있다. 이전의 연구들에서는 외부자극으로 뇌파각성, 운동, 및 자율신경반응이 반복적으로 유도된다면 주간졸림증을 유발하고 수행능력이 떨어뜨린다고 보고하고 있다. 주간졸림증이 증가하고 수행능력이 떨어지는 현상은 수면곤란을 겪은 후에 정상성인에서도 일어나며(38,47), 수면중에 있는 대상자를 수동적으로 하지운동을 시켰을 때도 미세각성이 동반되면 주간수행능력에 영향을 준다(47). 미세각성이 없는 자율신경활동화도 정상성인에서 주간 주의각성에 영향을 준다(38,47)는 보고도 있다. 이렇듯 원인에 무관하게 각성이 반복된다면 수면구조에 혼란을 주어 주의력, 집중력, 수행능력 등이 영향을 받는다. 따라서 앞부분에서 언급한 불일치에 대한 의문

은 일부 설명이 가능하다고 생각한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 우선 일부 방법적인 측면의 문제점을 들 수 있다. 사지운동 시작 전에 어떠한 근육 활동이라도 있었나 하는 문제이다. 스펙트럼 분석의 결과를 최적화하기 위해 움직임의 시작을 양쪽 근육의 어떠한 신호 진폭이라도 증가할 경우로 정하였지만 기저신호치의 20%증가로 엄밀히 정하지 않았기 때문에 기록된 뇌파변화가 근육의 움직임과 관련되었을 가능성을 완전히 배제하였다고 보기 어렵다. 다음의 문제점은 각성반응을 유발하는 자극의 세기, 수면단계(48), 역치의 개인차 등과 같은 여러 요인에 대한 통제가 적절했는가 하는 문제이다. 수면단계는 어느 정도 통제를 하였지만 개인마다 다른 각성역치의 차이는 적절한 통제방법이 없어 할 수 없었다.

요 약

배 경 : 뇌파 미세각성은 수면 회복감을 저하시키고 주간 피로감을 초래하는 것으로 알려져 있다. 수면중 주기성 사지운동증은 뇌파기록의 육안판독 소견에 나타나는 미세각성 유무에 따라 두 종류로 나뉘어진다. 미국 수면장애협회에서 제시한 기준은 수면중 주기성 사지운동 이후에 뇌파의 변화가 3초 이상 지속되는 경우를 미세각성으로 판정하고 있다. 그러나 육안판독 만으로는 뇌파 활동의 일부 미세한 변화를 찾아내기 어렵다는 주장도 제기되고 있다. 그러므로 본 연구의 목적은 미세각성이 없는 수면중 주기성 사지운동의 뇌파변화를 스펙트럼 분석방법을 이용하여 세밀하게 측정하여 수면중 주기성 사지운동증에서 나타나는 각성반응을 보다 자세히 이해하는데 있다.

방 법 : 야간 수면다원검사로 수면중 주기성 사지운동증 진단을 받은 환자 10명을 대상으로 하였다. 각각의 피험자에서 2단계 비렘수면에서 발생한 주기성 사지운동 중에서 뇌파의 미세각성이 없는 삽화 30개를 무작위로 선택하여 스펙트럼 분석을 실시하였다. 본 연구에서는 알파파나 세타파로 뇌파변화가 최소 1초 이상 나타날 경우라도 미세각성으로 간주하여 대상군에서 제외함으로써 때문에 최소 3초 이상을 미세각성으로 삼는 미국수면장애학회의 기준보다 엄격한 기준을 적용하였다. 사지운동이 시작된 시각을 기준으로 시작 전 4초 구간과 시작 후 4초 구간의 두 군으로 나누고 해당 뇌파를 각각 스펙트럼 분석하였고 독립 스튜던트 t 검증을 사용하여 두 군을 비교하였다.

결 과 : 수면중 주기성 사지운동증 지수의 평균은 16.7 ± 10.0 회였고 수면중 주기성 사지운동증 지속시간의 평균은 1.3 ± 0.7 초였다. 독립 스튜던트 t 검증의 결과 델타파($p=$

0.000) 영역의 비교활동도가 사지운동후에 유의하게 증가하였고, 알파파($p=0.01$) 영역과 시그마파($p=0.000$) 영역은 유의하게 감소하였다. 세타파($p=0.05$), 베타파($p=0.129$), 그리고 감마파($p=0.062$) 영역이 감소하였으나 유의할 만한 수준은 아니었다.

결론 : 델타파 영역이 증가를 보인 결과는 각성반응이 단계적인 순서로 일어난다는 이론과 합치되는 소견이다. 본 연구의 대상환자가 이전의 유사한 연구의 대상환자에 비하여 평균 지속시간이 더 짧다는 점과 평균 지수가 낮다는 점을 고려한다면, 경한 형태의 수면중 주기성 사지운동증에서도 신경생리학적 변화가 유발된다고 결론을 내릴 수 있다.

중심 단어 : 수면중 주기성 사지운동증 · 뇌파 미세각성 · 스펙트럼 분석.

REFERENCES

- Lugaresi E, Coccagna G, Berti Ceroni G, Ambrosetto C. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus. In: Gastaut H, Lugaresi E, Berti Ceroni G, Coccagna G, eds. *The Abnormality of Sleep in Man. The Abnormality of Sleep in Man*: Gaggi Editore;1968. p.285-294
- Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:1168-1174
- Coleman R, Bliwise D, Sajben N. Epidemiology of periodic movements during sleep. In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/Wake Disorders. National history, Epidemiology, and Long-term evolution*. New York, Raven Press;1988.
- Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? *Sleep* 1996;19:219-223
- Coleman R. Periodic leg movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping and Waking disorders*. Menlo Park, Addison-Wesley;1982.
- Guilleminault C, Raynal D, Weitzman ED, Dement WC. Sleep-related periodic myoclonus in patients complaining of insomnia. *Trans Am Neurol Assoc* 1975;100:19-22
- Rosenthal L, Roehrs T, Sicklesteel J, Zorick F, Wittig R, Roth T. Periodic movements during sleep, sleep fragmentation, and sleep-wake complaints. *Sleep* 1984;7:326-330
- Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) : relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980; 8:416-421
- Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36: 129-140
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Messin S. Sleep apnea and nocturnal myoclonus in a senior population. *Sleep* 1981;4:349-358
- Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M391-394
- Nicolas A, Lesperance P, Montplaisir J. Is excessive daytime sleepiness with periodic leg movements during sleep a specific diagnostic category? *Eur Neurol* 1998;40:22-26
- Kingshott RN, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Does arousal frequency predict daytime function? *Eur Respir J* 1998;12:1264-1270
- EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-184
- Rees K, Spence DP, Earis JE, Calverley PM. Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1016-1021
- Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52: 786-791
- Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:3-6
- Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute;1968.
- Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, Boomkamp A, de Bruyn LM, Dement WC. Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep. *Sleep* 1982;5 (Suppl 2) :S191-202
- Borbely A, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger M, Roth T, Dement W, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co.;2000.
- Stoica P, Moses R. *Introduction to Spectral Analysis*. New Jersey, Prentice hall;1997.
- Halasz P, Ujszaszi J, Gadoros J. Are microarousals preceded by electroencephalographic slow wave synchronization precursors of confusional awakenings? *Sleep* 1985;8:231-238
- Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:147-154
- Quattrochi JJ, Shapiro J, Verrier RL, Hobson JA. Transient cardiorespiratory events during NREM sleep: a feline model for human microarousals. *J Sleep Res* 2000;9:185-191
- Lofaso F, Goldenberg F, d'Ortho MP, Coste A, Harf A. Arterial blood pressure response to transient arousals from NREM sleep in non-apneic snorers with sleep fragmentation. *Chest* 1998;113:985-991
- BuSha B, Leiter JC, Curran AK, Li A, Nattie EE, Darnall RA. Spontaneous arousals during quiet sleep in piglets: a visual and wavelet-based analysis. *Sleep* 2001;24:499-513
- Svanborg E, Guilleminault C. EEG frequency changes during sleep apneas. *Sleep* 1996;19:248-254
- Halasz P. Arousals without awakening--dynamic aspect of sleep. *Physiol Behav* 1993;54:795-802
- Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. Persistence of repetitive EEG arousals (K-alpha complexes) in RLS patients treated with L-DOPA. *Sleep* 1996;19:196-199
- Mathur R, Douglas NJ. Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep* 1995;18:330-333
- Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999;22:575-580
- Carley DW, Applebaum R, Basner RC, Onal E, Lopata M. Respiratory and electrocortical responses to acoustic stimulation. *Sleep* 1996;19: S189-192
- Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993;74:1123-1130
- O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996;80:773-781

35. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep* 1991;14:163-165
36. McNamara F, Wulbrand H, Thach BT. Habituation of the infant arousal response. *Sleep* 1999;22:320-326
37. Halasz P. Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. *Neurophysiol Clin* 1998;28:461-475
38. Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1596-1601
39. Sforza E, Juony C, Ibanez V. Time-dependent variation in cerebral and autonomic activity during periodic leg movements in sleep: implications for arousal mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2002;113:883-891
40. Amzica F, Steriade M. The K-complex: its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology* 1997;49:952-959
41. Lambertz M, Langhorst P. Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05 Hz and 0.5 Hz. *J Auton Nerv Syst* 1998;68:58-77
42. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8:137-145
43. Terzano MG, Parrino L. Clinical applications of cyclic alternating pattern. *Physiol Behav* 1993;54:807-813
44. Ferri R, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG, Elia M, Musumeci SA, Pettinato S. Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. *J Sleep Res* 2000;9:13-18
45. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:314-323
46. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res* 2000;9:273-277
47. Bonnet MH. Sleep restoration as a function of periodic awakening, movement, or electroencephalographic change. *Sleep* 1987;10:364-373
48. Williams HL, Hammack JT, Daly RL, Dement WC, Lubin A. Responses to Auditory Stimulation, Sleep Loss and the Eeg Stages of Sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964;16:269-279