

일차성 불면증에서 전두엽의 역할 : 기능적 자기공명영상 연구

이화여자대학교 뇌인지과학과,¹ 이화여자대학교 뇌융합과학연구원²

김보리* · 박수현^{1*} · 조한별² · 김정윤^{1,2}

The Roles of Frontal Cortex in Primary Insomnia : Findings from Functional Magnetic Resonance Imaging Studies

Bori Kim, PhD,^{1*} Su Hyun Park,^{1*} Han Byul Cho, PhD,² Jungyoon Kim, MD^{1,2}

¹Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

²Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Insomnia is a common sleep-related symptom which occurs in many populations, however, the neural mechanism underlying insomnia is not yet known. The hyperarousal model explains the neural mechanism of insomnia to some extent, and the frontal cortex dysfunction has been known to be related to primary insomnia. In this review, we discuss studies that applied resting state and/or task-related functional magnetic resonance imaging to demonstrate the deficits/dysfunctions of functional activation and network in primary insomnia. Empirical evidence of the hyperarousal model and proposed relation between the frontal cortex and other brain regions in primary insomnia are examined. Reviewing these studies could provide critical insights regarding the pathophysiology, brain network and cerebral activation in insomnia and the development of novel methodologies for the diagnosis and treatment of insomnia.

Key Words Sleep · Primary insomnia · fMRI · Frontal cortex · Functional connectivity.

Received: January 18, 2018 / **Revised:** January 22, 2018 / **Accepted:** January 25, 2018

Address for correspondence: Han Byul Cho, PhD

Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: +82-2-3277-6560, **Fax:** +82-2-3277-6562, **E-mail:** hanbyul.h.cho@gmail.com

Address for correspondence: Jungyoon Kim, MD

Ewha Brain Institute & Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: +82-2-3277-6555, **Fax:** +82-2-3277-6562, **E-mail:** jungyoon.kimm@ewha.ac.kr

*Bori Kim and Su Hyun Park contributed equally to this work.

서 론

불면증의 정의 및 분류

불면증(insomnia)은 숙면 및 수면 유지의 어려움, 이로 인한 불쾌감, 피로감을 느끼거나 일상에서의 기능 저하 등의 증상이 최소 3개월 이상 지속되는 수면 증상이다.¹⁾²⁾ 불면증은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition(이하 DSM-IV)의 기준에 의해¹⁾ 일차성 불면증(primary insomnia)과 이차성 불면증(secondary insomnia)으로 구분된다. 일차성 불면증은 의약적, 신체적 그리고 심리적 질환과 무관하게 발생된 불면증으로 정의되는 한편¹⁾ 이차성 불면증은 의학적, 신경학적, 정신적 상태에 기인한,

혹은 의학적, 신경학적, 정신적 질환과 동반된 불면증을 말한다.¹⁾ 이에 불면증, 수면 부족과 관련된 신경 메커니즘을 밝히기 위한 연구 대상으로는 내·외과적 질병, 정신건강 및 신경학적 문제 등과 관련되어 여러 교란변수가 있는 이차성 불면증보다는, 상기한 요인들로부터 분리될 수 있는 일차성 불면증이 더 적절한 연구 대상 증상으로 다루어진다.³⁾

가장 최신의 개정 기준인 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition(DSM-5)에서는 그간 불면증의 개념적 변화와 논의를 반영하여 불면증에 대해 상기한 일차성 불면증, 이차성 불면증의 구분 없이 '불면장애(insomnia disorder)'로 분류하고 있다.²⁾ 본 종설에서 다루고 있는 선행연구들은 대부분 DSM-IV를 기준으로 하여 원발

성 불면증으로 진단된 환자를 대상으로 한 연구임을 밝힌다.

불면증의 유병률

불면증은 매우 흔한 증상으로, 성인 남성 인구의 5분의 1, 성인 여성 인구의 3분의 1에 다다른 유병률이 보고된 바 있으며,⁴⁾ 급성 불면증(acute insomnia)을 고려한다면 그 유병률은 인구의 50%에 육박한다고 알려져 있다.⁵⁾ 불면증의 높은 유병률, 불면증으로 인한 환자의 삶의 질 저하, 사회의 직간접적 비용 및 부정적 영향력 등을 고려할 때,⁴⁾ 불면증의 진단과 치료는 공공 보건 개선 차원에서도 주요 관심 분야로 연구되고 있다.

불면증의 발생 기전에 대한 가설

불면증의 발병 기전에 대하여 과각성 모델(hyperarousal model)이 주요한 가설로서 제안되었다. 과각성 모델에 따르면 인지-행동적 영역의 심리적 스트레스 및 심적 부담이 될 사건으로 인하여 수면이 지연되거나 수면 시간이 줄어들고 이러한 현상이 조건화되어 불면 증상이 강화된다.^{6,7)} 또한 신경-생물학적 영역에서 코르티솔과 같은 스트레스성 호르몬이 증가하고 아데노신, 세로토닌 신경전달물질 분비가 줄어들어 따라 급성으로 대뇌의 과각성이 유도, 이는 항상성과 생물학적 주기에 영향을 미쳐 만성적 대뇌피질 과각성 및 이에 따른 불면증이 발병한다.^{6,7)} 불면증의 과각성 모델 가설을 검증하기 위한, 혹은 과각성 모델을 통해 불면증의 신경 기전을 설명하기 위한 불면증 환자 대상의 유전 정보, electroencephalography, 뇌 영상을 활용한 연구들이 지속적으로 이루어지고 있다.^{5,7)}

불면증에서 전두엽의 역할

불면증의 발병 기전을 밝히기 위한 여러 연구를 통하여 과각성 모델이 주요하게 제안되고 있으며,⁷⁾ 전두엽(frontal cortex)이 불면증의 발병 및 증상에 관여된 주요 영역으로 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

일차성 불면증 환자 대상의 선행연구들은 낮 시간 동안 인지 기능과 관련된 전전두엽(prefrontal cortex)의 포도당 대사 이상⁸⁾ 및 활성화 이상,⁹⁾ 일차성 불면증 환자의 수면의 질과 전전두엽의 활성화 간의 연관성을 보고하였다.¹⁰⁾ 또한 일차성 불면증 환자의 상대적으로 낮은 안와전두피질(orbitofrontal cortex) 용적이 보고되는 등,¹¹⁾ 일차성 불면증과 전두엽 사이의 기능적, 구조적 연관성이 제시되고 있다. 인지-행동적인 스트레스, 감정, 학습의 통제와 조건화에 전두엽이 주요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있으므로,¹²⁾ 일차성 불면증의 수면 부족, 피로, 부적 감정 및 인지 기능 저하 증상에 대한 전두엽의 주요한 역할 및 이러한 증상과의 연관성을 밝히는 것은 일차

성 불면증을 이해하고 과각성 모델을 증명하는 데 있어 기반이 될 수 있을 것이다.

기능적 자기공명영상의 불면증 연구에의 활용

불면증의 신경 기전(neural mechanism)을 규명하고 치료법의 효과를 검증하기 위한 방법 중 뇌의 blood oxygen level-dependent(이하 BOLD) 신호를 통해 기능적 활성화 정도를 측정하는 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI)이 활용되고 있다.^{3,9,10,13-25)} fMRI는 비침습적 측정 기술로 인체에 무해하며, 질병, 특정 과제 집중, 혹은 휴지기 상태하에서의 혈류량 변화를 통한 뇌 내 활동/활성을 측정할 수 있어서 뇌 내 기능적 활성화 정도와 뇌 내 기능적 연결성을 분석하는 데에 적합하여 신경정신병리 및 임상 연구에 활용되고 있다.²⁶⁾

fMRI를 활용한 불면증 환자 대상의 연구들은 연구 목적, 연구 디자인을 고려하여 휴지 상태 fMRI(resting-state fMRI, 이하 rsfMRI)^{3,13-23)}를 획득, 혹은 과제 수행 fMRI(task-related fMRI)^{9,10,24,25)}를 사용하여 연구를 수행하였다. 휴지 상태는 어떠한 특정 과제나 특정 생각, 외부 환경 요인에 대해 집중하지 않는 상태에서의 뇌 활성화 상태를 의미한다.²⁶⁾ 휴지 상태에서의 뇌 내에서 주요하게 활성화되고 특정 과제 및 목표 집중 상황에서는 활성이 감소되는 기능적 연결성(functional connectivity)의 네트워크는 뇌 내 posterior cingulate cortex, precuneus, medial prefrontal cortex 영역을 중심으로 한 default mode network(이하 DMN)로 알려져 있으며²⁷⁾ 해당 네트워크는 각종 정신질환에서 정상대조군 대비 이상이 보고되고 있다.²⁸⁾ 과제 수행 fMRI는 인지 과업이나 감각운동 자극을 준 상태에서의 뇌 내 기능적 활성화 및 기능적 연결성 변화를 측정하여 연구에 활용한다.^{29,30)}

본 연구의 목적

본 종설은 fMRI를 활용한 일차성 불면증 환자 대상의 연구를 휴지 상태 fMRI, 과제 수행 fMRI로 분류하여 고찰하고, fMRI를 사용한 일차성 불면증 연구의 향후 과제와 방향을 제시하고자 한다.

방 법

일차성 불면증과 이에 대한 fMRI 활용 연구 결과에 대한 문헌 고찰 및 검색 과정을 위해 학술정보 전문 검색 엔진 Google Scholar(<https://scholar.google.co.kr/>)와 미국국립보건원 산하 미국국립의학도서관 검색 엔진 PubMed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)를 이용하였다. 두 검색 엔

진에 공통으로 “frontal cortex” AND “primary insomnia” AND “functional mri”를 검색어로 설정하여 검색한 결과 Google Scholar에서 총 85개, PubMed에서 총 19개의 논문이 검색되었다. 두 검색 엔진에서 검색된 논문들 중 중복되는 논문을 제외해 일차적으로 99개의 논문을 찾을 수 있었다. 그리고 이 논문들 중에서 중설 논문(review article)이나 메타 분석기법(meta-analysis)을 사용한 17개의 논문과 원저 논문(original article)이 아닌 24개의 논문을 제외하고 총 58개의 논문이 선택되었다. 58개의 논문 중 불면증 환자를 포함하고 있지 않는 논문 34개, fMRI를 적용하지 않은 논문 6개, 영어로 쓰이지 않은 논문 2개 및 학위논문 1건을 제외하여, 총 15개 논문이 최종 고찰 대상에 해당되었다(그림 1). 최종 15개 논문의 연구 결과를 사용한 방법론에 따라 휴지 상태 fMRI 결과와 과제 수행 fMRI 결과로 분류하여 정리하였다.

본 론

휴지 상태 fMRI를 활용한 일차성 불면증 연구

일차성 불면증은 DMN을 포함한 뇌 영역들 간의 연결성 손상 혹은 비정상적인 기능과 연관이 있음을 시사하는 결과들이 있다. 일차성 불면증 환자의 DMN 영역에서의 활성화 정도와 정상대조군의 활성화 정도에서 차이가 있음이 우측 superior frontal gyrus, 좌측 medial frontal gyrus, 우측 middle temporal gyrus의 활성화가 정상대조군 대비 낮고, 좌측 superior frontal gyrus와 anterior and posterior cingulate,

우측 precuneus, 좌측 cingulate gyrus와 middle temporal gyrus 영역의 활성화 정도는 정상대조군 대비 높았다(표 1).¹³⁾ 또한 일차성 불면증 환자의 medial prefrontal cortex, medial temporal lobe, inferior parietal cortex의 기능적 연결성(functional connectivity)이 정상대조군 대비 감소하여 있음도 보고되었다(표 1).¹⁴⁾

일차성 불면증 환자에서 frontal lobe와 parietal lobe에 해당하는 영역 전반에 기능적 연결성 또한 관찰된 바 있고, 해당 영역들이 시공간 및 언어 작업 기억과 연관이 있는 부위이므로 일차성 불면증의 인지 기능 저하와 연관이 있을 수 있음을 시사한다.³⁾

또한 amygdala를 중심으로 한 기능적 연결성은 정상대조군 대비, 일차성 불면증 환자의 amygdala와 insula, striatum, thalamus 간의 각 연결성은 상대적으로 감소한 반면, amygdala와 premotor cortex, sensorimotor cortex와의 연결성은 증가한 소견이 관찰되었다(표 1).¹⁵⁾ 이는 amygdala의 활성, 혹은 amygdala와 함께 감정 조절 및 인지에 역할을 하는 뇌피질하부 간 기능적 연결 이상이 불면증 및 수면장애 증상에 영향을 미칠 수 있음을 보이는 근거가 될 수 있다.

한편 상기한 기능적 연결성 연구 결과와 달리 일차성 불면증 환자군과 정상대조군 내 뇌 내 DMN의 차이가 없음을 보고한 연구 결과도 있다.¹⁶⁾ 해당 선행연구 결과 내에서 일차성 불면증 환자군의 깨어 있을 시의 DMN의 활성화 정도는 수면 효율 및 급속안구운동 수면(rapid eye movement sleep) 양과 음의 상관관계를 보였고, 수면잠복시간(sleep-onset la-

Fig. 1. Framework of the literature review process. fMRI : functional magnetic resonance imaging.

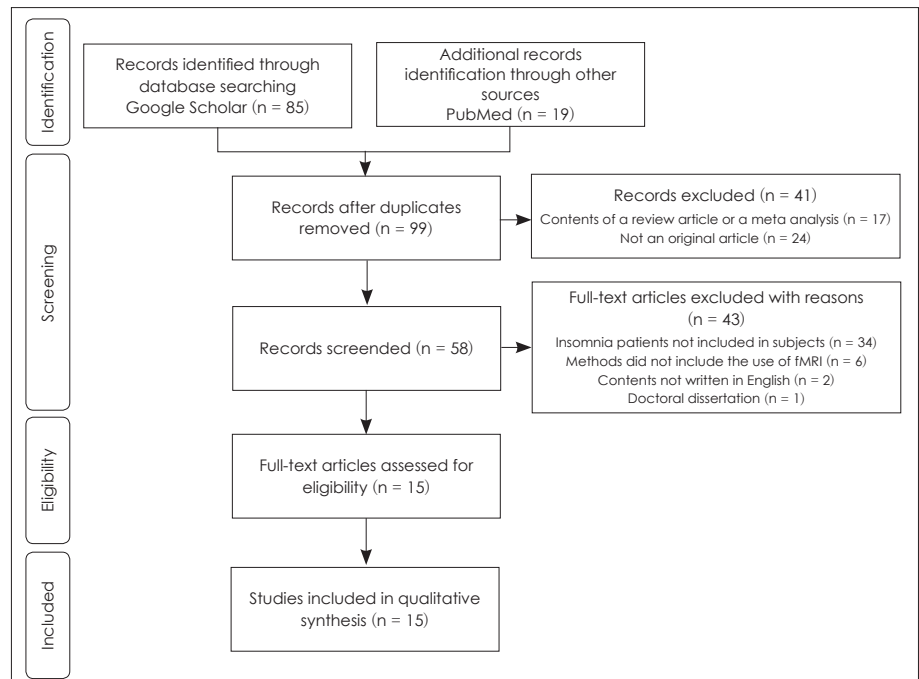


Table 1. Resting-state fMRI studies in primary insomnia

| Author (year) | Participants | Methods/ measures | Results |
|--------------------------------------|--|----------------------------|---|
| Marques et al. (2017) ¹³⁾ | 5 PI 5 HC | Activation in DMN | ↓ L MFG, R SFG, R MTG ↑ L SFG, L AC, L PC, L cingulate gyrus, L MTG, R precuneus |
| Regen et al. (2016) ¹⁴⁾ | 20 PI 20 GS | Functional connectivity | No differences in waking DMN connectivity between PI and GS ↑ Waking DMN connectivity associated with, – ↓ sleep efficiency – ↓ amounts of rapid eye movement sleep – ↑ sleep-onset latency |
| Nie et al. (2015) ¹⁴⁾ | 42 PI 42 GS | Functional connectivity | ↓ MPC-R MTL ↓ L MTL-L IP cortex |
| Li et al. (2014) ³⁾ | 15 PI 15 HC | Functional connectivity | ↑ B SPL-R ventral AC cortex ; L ventral PC cortex ; R splenium of the corpus callosum ; R pars triangularis (R IFG) ↓ B SPL-SFG |
| Huang et al. (2012) ¹⁵⁾ | 10 PI 10 HC | Functional connectivity | ↓ Amygdala-insula ; striatum ; thalamus ↑ Amygdala-premotor cortex ; sensorimotor cortex |
| Dai et al. (2016) ²²⁾ | Chronic PI 15 M, 27 F GS 18 M, 24 F | ALFF | ↑ Temporal lobe and occipital lobe ↓ B CPL, L DLPFC, B limbic lobe (F) ↓ L OG (M) |
| Dai et al. (2014) ²³⁾ | Chronic PI 7 M, 17 F GS 12 M, 12 F | ReHo | ↑ L FFG ↓ B cingulate gyrus, R CAL ↑ L FFG, R PC ; ↓ L CAL, L SFG (F) ↑ R temporal lobe ; ↓ L frontal lobe, B MFG (M) |
| Li et al. (2016) ¹⁸⁾ | 55 PI 44 HC | ALFF | ↓ L OFC, L IFG, R middle frontal gyrus, L IP lobule, B CPL ↑ R middle temporal lobe, R inferior temporal lobe |
| Liu et al. (2016) ¹⁹⁾ | 71 PI 21 HC | Fractional ALFF | ↓ L ventral anterior insula, B posterior insula, L thalamus, pons ↑ B middle OG, R PCG |
| Wang et al. (2016) ²⁰⁾ | 59 PI 47 HC | ReHo | ↑ L insula, R AC gyrus, B PCG, L cuneus ↓ R middle cingulate cortex, L fusiform |
| Zhou et al. (2016) ²¹⁾ | 29 chronic PI 29 HC | BEN | ↑ R dorsal PC cortex, L OFC, L anterior midcingulate cortex, R frontal operculum/insula, R hippocampus, R basal ganglia ↓ R postcentral gyrus, R temporal-occipital junction |

fMRI : functional magnetic resonance imaging, PI : primary insomnia, HC : healthy control, GS : good sleeper, M : male, F : female, DMN : default-mode network, ALFF : amplitude of low frequency fluctuations, ReHo : regional homogeneity, BEN : brain entropy, L : left, R : right, MFG : medial frontal gyrus, SFG : superior frontal gyrus, MTG : middle temporal gyrus, AC : anterior cingulate, PC : posterior cingulate, MPC : medial prefrontal cortex, MTL : medial temporal lobe, IP : inferior parietal, B : bilateral, SPL : superior parietal lobe, IFG : inferior frontal gyrus, CPL : cerebellum posterior lobe, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, OG : occipital gyrus, FFG : fusiform gyrus, CAL : cerebellum anterior lobe, OFC : orbitofrontal cortex, PCG : precentral gyrus

ency)과 양의 상관관계를 보였다.¹⁶⁾ 이는 일차성 불면증 환자군의 기능적 연결성이 정상대조군과 비교하였을 때 절대적인 손상/차이가 없을 가능성을 제시함과 동시에 불면증 환자군의 수면 유지 등 수면 효율 저하 증상은 DMN 내 영역의 비정상적인 활성 정도와 연관이 있음을 제시한다(표 1).¹⁶⁾

기능적 자기공명영상의 분석 중 BOLD 신호 강도의 자발적 변이 주파수 범위 중 저주파(0.01~0.08 Hz) 범위의 측정값을 분석한 amplitude of low-frequency fluctuation(이하 ALFF), 혹은 ALFF 내 전력 스펙트럼의 비율을 나타낸 fractional ALFF(fALFF)를 계산하여 생체 내 활성 정도의

지표로 활용할 수 있다.¹⁷⁾ 이러한 지표들을 사용하여 일차성 불면증의 휴지 상태 fMRI에 대한 보고들은 다음과 같다.

Li 등¹⁸⁾은 정상대조군 대비 일차성 불면증 환자의 좌측 orbitofrontal cortex, inferior frontal gyrus와 inferior parietal lobule, 우측 middle frontal gyrus와 양측 cerebellum posterior lobe 영역의 ALFF 값 감소, 우측 middle temporal lobe와 inferior temporal lobe 영역의 ALFF 값 증가를 보고하였다. 이에, 일차성 불면증 환자의 fMRI 자료에서 청각 및 시각과 연관을 갖는 temporal lobe와 occipital lobe에 포함되는 부위의 ALFF 값이 휴지기 중에 증가한 것을 과각

성 모델에 따른 일차성 불면증의 증상 발발을 증명하는 것으로 해석될 여지를 갖는다(표 1).¹⁸⁾

Liu 등¹⁹⁾은 정상대조군 대비 일차성 불면증 환자의 insula, thalamus 및 pons 영역의 fALFF 감소, 양측 middle occipital gyrus, 우측 precentral gyrus 영역의 fALFF 증가를 보고하였다. 또한 일차성 불면증 환자의 증상과 연관된 아침에 너무 일찍 깨는 정도(early morning awakening scores)와 우울 증상과 상기한 영역 중 좌측 thalamus의 fALFF 값 간의 유의한 상관관계를 보고하였다. Liu 등¹⁹⁾은 각성과 감정 처리, 보상 처리 등을 담당하는 thalamus와 감정 및 인지 처리, 자극 처리 및 결정 등에 관여하는 insular의 역할 등을 고려할 때 해당 결과들을 불면증 환자의 수면 상태에서의 오지각과 과각성을 설명할 수 있는 근거로 보았다(표 1).

Wang 등²⁰⁾은 fMRI의 영역별로 인접 영역과의 시간별 유사도를 계산하는 regional homogeneity(이하 ReHo) 값을 분석하여 일차성 불면증 환자의 뇌 내 몇몇 영역이 정상대조군 대비 차이가 있음을 밝혔다. 일차성 불면증 환자군은 좌측 insula와 cuneus, 우측 anterior cingulate gyrus와 양측 anterior precentral gyrus 영역에서 증가된 ReHo를, 좌측 fusiform과 우측 middle cingulate cortex 영역에서 감소된 ReHo를 보였으며 ReHo의 차이를 보인 뇌 내 부위의 ReHo와 우울 증상, 불안 증상 간의 유의한 상관관계를 보였다.²⁰⁾ 이는 상기한 insula, precentral gyrus, cingulate cortex 및 fusiform의 주요 역할 등을 고려하였을 때 일차성 불면증 환자의 감정 처리, 감각기관 및 시각 처리 관련 영역 내 비정상적인 활성화와 변화를 신경 기전 내에서 설명 가능한 결과가 될 수 있다(표 1).²⁰⁾

Zhou 등²¹⁾은 휴지기에서의 brain entropy(이하 BEN)를 분석하여 DMN에 해당되는 우측 dorsal posterior cingulate cortex의 BEN 증가, 주의 집중이 요구되는 특정 과제 수행 시 활성화되는 task-positive network(이하 TPN)³¹⁾ 영역의 좌측 or-bitofrontal cortex와 anterior midcingulate cortex, 우측 frontal operculum/insula 영역의 BEN 증가를 보고하였다.²¹⁾ 또한 우측 postcentral gyrus와 temporal-occipital junction 내 BEN 감소를 보고하였다.²¹⁾ BEN의 대조도는 뇌 내 고위 인지/정신적 기능 수행 및 활성을 나타낸다고 알려져 있어,³²⁾ 일차성 불면증 환자의 상대적으로 높은 DMN, TPN 영역의 BEN과 일부 영역의 낮은 BEN은 불면증 환자의 비정상적인 기능적 연결성 및 과각성 모델과 연관된 결과일 수 있다(표 1).²¹⁾

Dai 등^{22,23)}은 상기한 rsfMRI의 신호 처리 및 분석 방법인 ALFF와 ReHo를 활용하여 일차성 불면증 환자군 전체를 대상으로 한 뇌 내 활성 특성과 성별에 따른 일차성 불면증의 뇌 내 활성을 보고하였다. 저주파 범위 내 신호를 분석한 결과, 일

차성 불면증 환자군은 정상대조군과 비교하였을 때 temporal lobe와 occipital lobe 내에서 상대적으로 증가된 ALFF를 보였고, 일차성 불면증 환자군 내에서 여성 환자군은 양측 cerebellum posterior lobe와 limbic lobe, 좌측 dorsolateral prefrontal cortex에서 감소된 ALFF를 보였다.²²⁾ 반면 남성 환자군은 좌측 occipital gyrus에서 감소된 ALFF를 보였다.²²⁾ 또한 일차성 불면증 환자군 내에서 여성 환자군은 남성 환자군에 비해 좌측 middle temporal gyrus에서 증가된 ALFF, 좌측 limbic lobe 내에서 감소된 ALFF를 보여서 남성 환자군보다 큰 폭의 ALFF 차이를 보였다.²²⁾ 한편, ReHo 분석 결과 일차성 불면증 환자군은 left fusiform gyrus 내 상대적으로 증가된 ReHo와 양측 cingulate gyrus와 우측 cerebellum anterior lobe 내 감소된 ReHo를 보였다.²³⁾ 일차성 불면증 여성 환자군은 정상대조군 여성 피험자 대비 좌측 fusiform gyrus와 우측 posterior cingulate 내 증가된 ReHo, 좌측 cerebellum anterior lobe와 superior frontal gyrus 내 감소된 ReHo를 보였으며, 남성 환자군은 정상대조군 남성 피험자 대비 우측 temporal lobe의 증가된 ReHo와 양측 frontal lobe 내 감소된 ReHo를 보였다.²³⁾ Dai 등^{22,23)}의 두 연구는 일차성 불면증 내 비정상적 뇌활성은 성별에 따라 비정상적 뇌활성 정도와 특정되는 영역에 차이가 있을 수 있음을 시사한다(표 1).

과제 수행 fMRI를 활용한 일차성 불면증 연구

Altena 등¹¹⁾은 일차성 불면증 환자와 정상대조군을 대상으로 낮 시간 동안 범주 유창함 과제(category fluency task)와 단어 유창함 과제(letter fluency task) 수행하에서의 fMRI를 촬영하여, 일차성 불면증 환자의 좌측 inferior frontal gyrus와 medial prefrontal cortex 영역이 정상대조군에 비해 과제 수행 중 뇌 활성이 감소되어 있음을 보고하였다. 또한 일차성 불면증 환자군 내에서 6주간 sleep therapy를 받은 환자들의 경우 이후 과제 수행 동안의 fMRI 촬영 시 일전의 감소된 뇌 활성 부위의 뇌 활성 정도가 일부 회복되었음을 보고하였다.¹¹⁾ 해당 결과는 일차성 불면증 환자의 낮 시간 동안 특정 과제를 수행하는 상황에서 어려움을 겪는 기능 저하 증상과 inferior frontal gyrus, medial prefrontal cortex 영역 내 뇌 활성 이상이 연관이 있음을 의미한다.¹¹⁾

Drummond 등²⁴⁾은 working memory 내 구두 정보의 유지 및 갱신과 관련된 N-back task를 수행하는 중의 fMRI 자료를 분석하였다. 일차성 불면증 환자의 뇌 내 활성은 정상대조군과 비교하여 과제 수행 관련 영역에 포함되는 양측 inferior frontal gyrus, thalamus, middle frontal gyrus, inferior parietal lobe와 좌측 frontal pole, 우측 dorsolateral prefrontal cortex 영역의 활성 정도가 과제 난이도 상승과 함께

상대적으로 감소하였다.²⁴⁾ 또한 정상대조군에서 과제 난이도에 따라 DMN 영역에 해당되는 orbital frontal gyrus, pregenual cingulate gyrus, posterior cingulate 영역의 활성이 감소한 반면, 일차성 불면증 환자의 경우 과제 난이도에 따른 해당 영역의 활성의 변화가 없었다.²⁴⁾ 즉 일차성 불면증 환자의 DMN 영역의 활성 조절이 상대적으로 부족함을 보였다.²⁴⁾ 해당 연구 결과는 상기한 일차성 불면증 환자의 뇌 내 휴지기 상태에서의 DMN 영역의 연결성/활성의 이상³¹⁾⁴⁾¹⁶⁾과 함께, 휴지기/수면 상태와 낮 시간 동안 일상 및 특정 과제를 진행할 때의 뇌 내 상태 전환 및 조절 기능의 감소/이상이 존재하는 상태임을 설명한다.²⁴⁾

Li 등¹⁰⁾은 spatial working memory task 수행 중의 fMRI를 촬영하여 일차성 불면증 환자 뇌 내 task 중 뇌 활성의 이상을 보고하였다. Spatial working memory task 수행 중, 일차성 불면증 환자는 정상대조군과 비교하여 좌측 parahippocampal gyrus, 우측 parahippocampal gyrus와 양측 temporal cortex, frontal cortex, superior parietal lobule 영역에서 상대적으로 적은 활성을 보였다.¹⁰⁾ 이는 불면증 환자의 임상적 spatial working memory의 기능 퇴화, 인지 기능 저하와 연관된 병적 기전을 설명할 수 있는 기반적 증거로서의 신경망의 이상을 보고한 결과로서의 의의가 있다.¹⁰⁾

Marques 등²⁵⁾은 과제 수행 전 상태와 과제 수행 후의 fMRI 자료를 비교하여 일차성 불면증 환자의 뇌는 정상대조군에 비하여 task 수행 전 상태에서 task 수행 중 상태로 전환된 뒤에도 DMN 영역을 포함한 양측 precuneus, medial frontal gyri, inferior parietal lobules와 middle temporal gyri 영역이 과활성 상태임을 보고하였다. 즉 특정 task 수행 상태로 전환된 후에는 DMN 영역의 활성이 감소되면서 task 수행을 위한 다른 뇌 내 영역의 활성이 증가하는 것으로 뇌 전체 활성

의 패턴이 전환되는 것이 일반적인데 반하여 일차성 불면증 환자는 외부 자극 및 상황에 따른 DMN 영역의 활성 상태 전환에 이상이 있음을 의미한다.²⁵⁾ 또한 이는 불면증의 과각성 모델⁷⁾을 뒷받침하는 증거가 될 수 있다.²⁵⁾ 상기한 연구 결과들은 표 2에 정리하였다.

결론

본 종설에서 살펴본 연구 결과는 일차성 불면증 환자군을 대상으로 수행한 fMRI 연구를 통한 뇌 내 활성, 기능적 연결성 등의 이상을 보고하고 있다. 해당 연구를 검색 시 'frontal cortex'를 검색어로 지정하여 연구를 선별하였다. 연구 결과들은 frontal cortex에 국한되지 않고, frontal cortex와 함께 활성 정도의 이상을 보인 다른 뇌 내 영역을 보고하였고,¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁻²³⁾ frontal cortex를 포함한 다른 뇌 내 영역들과의 기능적 연결성 이상을 보고하였다.³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²⁴⁾²⁵⁾ 불면증의 발병과 증상에 frontal cortex가 주요하게 연관되어 있으며, frontal cortex와 함께 뇌 내 temporal cortex, parietal cortex 등 타 영역 간의 연계된 기능 저하 혹은 기능적 연결성 이상이 불면증에 관여되어 있는 것으로 볼 수 있다.

일차성 불면증 환자는 휴지기 상태일 때의 DMN 영역을 포함한 뇌 내 영역에서의 활성 및 기능적 연결성의 이상을 보였다.³⁾¹³⁾¹⁴⁾ DMN은 특정 과제가 없는 휴지기일 때 주요하게 활성화되며 특정 과제에 집중할 때에는 기능적 활성 정도가 감소함²⁷⁾ 고려할 때 일차성 불면증 환자의 DMN 영역의 기능적 연결성 및 활성 이상은 휴지기 상태의 뇌 내 활성의 문제를 시사하는 것으로 보인다. 반면 휴지기 상태에서의 DMN 연결성이 일차성 불면증 환자와 정상대조군 간 큰 차이를 보이지 않았다는 보고도 있으므로,¹⁶⁾ 일차성 불면증의 휴지기 내

Table 2. Task-related fMRI studies in primary insomnia

| Author (year) | Participants | Task | Results |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|
| Altena et al. (2008) ⁹⁾ | 21 chronic PI 12 HC | Category fluency Letter fluency | ↓ L IFG, L MPC |
| Drummond et al. (2013) ²⁴⁾ | 25 PI 25 GS | N-back working memory | Increasing task difficulty with, ↓ B IFG, thalamus, B middle frontal gyrus, B inferior parietal lobe, L frontal pole, R DLPFC (task-related working memory regions), ↓ modulation of orbital frontal gyrus, pregenual cingulate gyrus, PC (related to DMN) |
| Li et al. (2016) ¹⁰⁾ | 30 PI 30 HC | Spatial working memory | ↓ L PHG, R PHG, B temporal cortex, frontal cortex, superior parietal lobule |
| Marques et al. (2017) ²⁵⁾ | 5 PI 5 HC | Blank filling tasks | ↑ activation in B precuneus, B MFG, B IP lobules, B middle temporal gyri (related to DMN) |

fMRI : functional magnetic resonance imaging, PI : primary insomnia, HC : healthy control, GS : good sleeper, L : left, R : right, B : bilateral, IFG : inferior frontal gyrus, MPC : medial prefrontal cortex, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, PC : posterior cingulate, DMN : default-mode network, PHG: parahippocampal gyrus, MFG : medial frontal gyrus, IP : inferior parietal

DMN 이상 및 정상대조군 간의 차이에 대한 자료와 결과를 보강할 필요가 있어 보인다. 해당 연구에서는 DMN 연결성 자체가 정상대조군과 차이를 보이지 않은 것과 별개로 DMN 연결성은 일차성 불면증 환자군의 수면 효율, 급속안구운동 수면 양 및 수면 잠복 시간과 상관관계를 가짐을 보고하였다.¹⁶⁾ DMN 영역의 활성화 및 연결성은 이상 정도와 불면증 발병, 혹은 연관된 증상 정도와의 연관성은 비교적 일관되게 보고되고 있다 할 수 있다.

특정 과제 수행 중의 fMRI 연구 결과, 일차성 불면증 환자군은 상대적으로 감소된 과제 관련 영역 및 frontal cortex 영역 내 활성을 보였다.⁹⁾¹⁰⁾ 또한 과제의 난이도에 따라 과제 수행 및 작업 기억 관련 영역의 활성이 상대적으로 감소하였으며,²⁴⁾ 휴지 상태에서 과제 수행 전환 후의 DMN 영역 활성 감소 및 과제 연관 영역의 활성 및 기능적 연결성 증가로의 변환에 문제를 보였다.²⁴⁾²⁵⁾ 과제 수행 중의 뇌 활성 정도의 감소는 불면증 환자의 낮 시간대 및 일상적 사회 활동에서의 인지 기능의 저하와 연계된 이상일 수 있다.¹⁰⁾¹¹⁾²⁴⁾ 또한 일차성 불면증 환자에서 과제 수행 전 휴지 상태에서의 DMN의 기능적 활성 상태에서 과제 수행 시작 후의 DMN의 비활성 및 과제 연관 영역의 활성 증가로의 변환에 문제를 보이는 것은 휴지 상태일 시에도 과제 수행 중일 때와 뇌 내 기능적 상태의 구분이 불분명한, 특정 영역들의 과각성에 의한 과활성 상태를 보여주는 증거가 될 수 있으며, 상기한 과각성 모델의 증거로 볼 수 있다.¹⁸⁻²⁰⁾²⁵⁾

본 종설에서 살펴본 fMRI 연구 결과들은 일차성 불면증 환자의 frontal cortex 및 이와 연계된 뇌 영역의 활성화 및 기능적 연결성을 보였으며, 휴지기, 과제 수행 시의 DMN 영역의 활성화 정도의 이상에 대해 보고하였다. 일부 결과는 뇌 내 과활성 상태를 보고하였으며, 이는 확고한 과각성 모델의 증거로 해석할 여지와 함께 휴지 상태와 과제 상태 내에서의 뇌 내 활성의 이상/조절 문제로 해석할 여지가 있다. 한편, fMRI를 활용한 일차성 불면증 환자군의 군 간 비교 연구 결과들은 fMRI 촬영으로 획득한 BOLD 신호의 분석 방법, 신호 처리 방법에 따라 활성화의 이상을 보이는 부위나 신호의 감소, 증가의 의미의 해석이 일부 다를 수 있다. 과제 수행 관련 fMRI 연구의 주어진 자극, 과제가 연구 수행에 따라 다르므로 연관된 불면증 환자의 상황과 증상이 다르게 해석될 수 있다. 불면증 관련 fMRI 연구 결과의 활용을 위한 장기적 종적 추적 연구 및 코호트 보충 등 확장된 연구 수행이 필요하다.

본 종설은 다음의 제한점을 가진다. 본 종설에서 살펴본 선행연구들은 불면증 증상 관련 관심 연구 영역을 '전두엽'으로 한정 지어 검색한 결과이므로 뇌피질하 구조물, 뇌간, 전두엽 이외의 다른 대뇌피질 영역의 불면증에 대한 영향력을 고려

하고 밝히는 데에 한계가 있을 수 있다. 본 종설의 fMRI 연구는 전두엽과 함께 기능적 연결성을 보이는 다른 대뇌피질 영역의 활성화 이상 등을 같이 보고하고 있으므로, 상기한 한계를 일부 보완하는 결과와 의미를 가진다고 볼 수 있다. 본 종설에서 다루고 있는 선행연구 결과들은 fMRI를 활용한 연구로 단기간의 군 간 비교 연구이다. 본 종설과 선행연구들은 전두엽을 비롯한 불면증 증상과 기능적 연관, 변화를 보인 뇌 내 영역들이 불면증 증상의 원인이 되는지, 혹은 불면증 증상으로 인한 기능의 변화인지 인과관계를 밝히는 데에 한계가 있다. 종적 추적 연구 및 후속 연구들을 통해 추가적으로 밝혀질 부분들이 있을 것으로 보인다.

fMRI를 활용한 일차성 불면증 연구는 과각성 모델의 뇌 내 신경 기전 수준에서의 증빙 및 뇌 내 기능적 연결성의 특성을 밝히고, 일차성 불면증에 대한 병태 생리적 이해를 돕고 임상적 활용이 가능한 진단, 치료법 개발 등에 기반적 도움을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: 수면·일차성 불면증·기능적 자기공명영상·전두엽·기능적 연결성.

Acknowledgments

본 연구는 소방청 현장중심형 소방활동지원 기술개발사업(MPSS-소방안전-2016-86)의 지원으로 수행되었습니다.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing;1994.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing;2013.
- 3) Li Y, Wang E, Zhang H, Dou S, Liu L, Tong L, et al. Functional connectivity changes between parietal and prefrontal cortices in primary insomnia patients: evidence from resting-state fMRI. *Eur J Med Res* 2014;19:32.
- 4) Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev* 2010; 14:379-389.
- 5) Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015;14:547-558.
- 6) Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia. *Sleep Med Rev* 1997;1:97-108.
- 7) Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010;14:19-31.
- 8) Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-2128.
- 9) Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, Voorn TA, Rombouts SA, Kuijter JP, et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep* 2008;31:1271-1276.

- 10) Li Y, Liu L, Wang E, Zhang H, Dou S, Tong L, et al. Abnormal neural network of primary insomnia: evidence from spatial working memory task fMRI. *Eur Neurol* 2016;75:48-57.
- 11) Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, van den Heuvel OA, Van Someren EJ. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry* 2010;67:182-185.
- 12) Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain* 2001;124:600-616.
- 13) Marques DR, Gomes AA, Clemente V, dos Santos JM, Duarte IC, Caetano G, et al. Unbalanced resting-state networks activity in psychophysiological insomnia. *Sleep and Biological Rhythms* 2017;15:167-177.
- 14) Nie X, Shao Y, Liu SY, Li HJ, Wan AL, Nie S, et al. Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:3085-3093.
- 15) Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, Ding Y, et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol* 2012;81:1288-1295.
- 16) Regen W, Kyle SD, Nissen C, Feige B, Baglioni C, Hennig J, et al. Objective sleep disturbances are associated with greater waking resting-state connectivity between the retrosplenial cortex/ hippocampus and various nodes of the default mode network. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41:295-303.
- 17) Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, Zuo XN, Long XY, Cao QJ, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods* 2008;172:137-141.
- 18) Li C, Ma X, Dong M, Yin Y, Hua K, Li M, et al. Abnormal spontaneous regional brain activity in primary insomnia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1371-1378.
- 19) Liu CH, Liu CZ, Zhang J, Yuan Z, Tang LR, Tie CL, et al. Reduced spontaneous neuronal activity in the insular cortex and thalamus in healthy adults with insomnia symptoms. *Brain Res* 2016;1648:317-324.
- 20) Wang T, Li S, Jiang G, Lin C, Li M, Ma X, et al. Regional homogeneity changes in patients with primary insomnia. *Eur Radiol* 2016;26:1292-1300.
- 21) Zhou F, Huang S, Gao L, Zhuang Y, Ding S, Gong H. Temporal regularity of intrinsic cerebral activity in patients with chronic primary insomnia: a brain entropy study using resting-state fMRI. *Brain Behav* 2016;6:e00529.
- 22) Dai XJ, Nie X, Liu X, Pei L, Jiang J, Peng DC, et al. Gender differences in regional brain activity in patients with chronic primary insomnia: evidence from a resting-state fMRI study. *J Clin Sleep Med* 2016;12:363-374.
- 23) Dai XJ, Peng DC, Gong HH, Wan AL, Nie X, Li HJ, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting-state fMRI study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2163-2175.
- 24) Drummond SP, Walker M, Almklov E, Campos M, Anderson DE, Straus LD. Neural correlates of working memory performance in primary insomnia. *Sleep* 2013;36:1307-1316.
- 25) Marques DR, Gomes AA, Clemente V, dos Santos JM, Duarte IC, Caetano G, et al. Self-referential dysfunction and default-mode hyperactivation in psychophysiological insomnia patients. *Journal of Psychophysiology* In press.
- 26) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.
- 27) Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-682.
- 28) Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279-296.
- 29) Amaro E Jr, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn* 2006;60:220-232.
- 30) Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:133-139, vii.
- 31) Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci* 2010;4:19.
- 32) Wang Z, Li Y, Childress AR, Detre JA. Brain entropy mapping using fMRI. *PLoS One* 2014;9:e89948.