

## 수면장애에서 나타나는 뇌 대사물질의 변화 : 불면증과 폐쇄수면무호흡증을 중심으로

### Brain Metabolite Changes in Insomnia and Obstructive Sleep Apnea

홍혜진<sup>1</sup> · 이향원<sup>1,2</sup> · 윤수정<sup>1,2</sup> · 김정윤<sup>1,2</sup>

Haejin Hong,<sup>1</sup> Hyangwon Lee,<sup>1,2</sup> Sujung Yoon,<sup>1,2</sup> Jungyoon Kim<sup>1,2</sup>

#### ■ ABSTRACT

Sleep is essential to brain function and mental health. Insomnia and obstructive sleep apnea (OSA) are the two most common sleep disorders, and are major public health concerns. Proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) is a non-invasive method of quantifying neurometabolite concentrations. Therefore, <sup>1</sup>H-MRS studies on individuals with sleep disorders may enhance our understanding of the pathophysiology of these disorders. In this article, we reviewed <sup>1</sup>H-MRS studies in insomnia and OSA that reported changes in neurometabolite concentrations. Previous studies have consistently reported insomnia-related reductions in  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) levels in the frontal and occipital regions, which suggest that changes in GABA are important to the etiology of insomnia. These results may support the hyperarousal theory that insomnia is associated with increased cognitive and physiological arousal. In addition, the severity of insomnia was associated with low glutamate and glutamine levels. Previous studies of OSA have consistently reported reduced N-acetylaspartate (NAA) levels in the frontal, parieto-occipital, and temporal regions. In addition, OSA was associated with increased myo-inositol levels. These results may provide evidence that intermittent hypoxia induced by OSA may result in neuronal damage in the brain, which can be related to neurocognitive dysfunction in patients with OSA. The current review summarizes findings related to neurochemical changes in insomnia and OSA. Future well-designed studies using <sup>1</sup>H-MRS have the potential to enhance our understanding of the pathophysiology of sleep disorders including insomnia and OSA. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2021 ; 28(1) : 18-26**

**Key words:** GABA · Insomnia · NAA · Obstructive sleep apnea · <sup>1</sup>H-MRS · Neurometabolite.

18

## 서 론

수면은 뇌기능과 정신건강을 위한 중요한 정신생리학적 (psychophysiological) 과정 중 하나로(Baglioni 등 2017), 적

Received: April 19, 2021 / Revised: June 12, 2021

Accepted: June 12, 2021

이 논문은 한국연구재단을 통한 교육부의 중점연구소지원사업 (2020R1A6A1A03043528), 과학기술정보통신부의 기초연구사업 (2020R1F1A1077421), 과학기술정보통신부의 뇌질환극복연구사업 (2020M3E5D9080555)의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

<sup>1</sup>이화여자대학교 뇌융합과학연구원

Ewha Brain Institute, Ewha Women University, Seoul, Korea

<sup>2</sup>이화여자대학교 뇌인지과학과

Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Women University, Seoul, Korea

**Corresponding author: Jungyoon Kim**, Ewha Brain Institute, Ewha Women University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: 02) 3277-6555, Fax: 02) 3277-6562

E-mail: jungyoon.kimm@ewha.ac.kr

절한 수면은 인지, 감정, 신진대사 등 인간의 기본적인 기능을 유지하는 데에 필수적이다(Goldstein과 Walker 2014). 수면장애는 일반인구집단에서 흔하게 발병하며(Vgontzas과 Kales 1999), 수면 문제는 깨어 있는 시간의 활동과 기능에도 심각한 영향을 미칠 뿐만 아니라 고혈압, 당뇨병, 비만 등의 대사 질환과 정신 질환, 기억장애 등 여러 질환의 발병 위험을 증가시킬 수 있어(Nagai 등 2010 ; Cappuccio 등 2010 ; Krause 등 2017), 중요한 사회적 문제로 대두되고 있다.

수면장애 중에서도 특히 불면증(insomnia)과 폐쇄수면무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA)은 각각 일반 인구의 약 6~20%와 약 4~9%에서 발병하는 것으로 알려져 있으며, 현대 사회에서 가장 흔히 발생하는 수면장애에 해당한다(Morin 등 2015 ; Lévy 등 2015). 불면증은 수면 시작 및 유지에 어려움이 있거나 수면의 질 및 양의 저하로 인해 일상에서 기능저하가 3개월 이상 지속되는 경우를 말한다

(Ohayon 2002 ; Sivertsen 등 2009). OSA는 수면 중 상부 기도의 반복적인 폐쇄로 인해 호흡 저하와 정지가 반복되면서 혈중 산소포화도(saturation of peripheral oxygen, SpO<sub>2</sub>)가 떨어지고 수면 분절(sleep fragmentation)이 발생하는 경우를 말하며(Stradling과 Davies 2004), 간헐적 저산소증(intermittent hypoxia)과 무호흡/저호흡(apnea-hypopnea)에 따른 심혈관계 부담으로 동맥경화, 고혈압, 뇌졸중 등 여러 합병증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이렇듯 불면증과 OSA는 높은 유병률, 심각한 삶의 질 저하, 심혈관 질환 등의 동반 질환 증가, 교통사고 발생률 증가와 관련이 있어 상당한 사회경제적 부담을 초래하므로(Morin 등 2015 ; Rosenzweig 등 2015), 이에 대한 근본적인 병태생리학적 기전을 밝히기 위한 연구들이 필요하다(Khazaie 등 2017 ; Nofzinger 2004).

뇌영상기법(neuroimaging)은 뇌의 구조, 기능, 대사물질 등에 대한 정보를 획득하여, 수면장애의 병태생리학적 기전을 규명할 수 있는 방법으로 광범위하게 활용되고 있다(Nofzinger 2004 ; Desseilles 등 2008). 그 중 양성자 자기공명분광법(proton magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS)은 뇌에서 특정 대사물질의 농도를 정량화할 수 있는 비침습적인 방법으로(Govindaraju 등 2000), 뇌의 구조적 변화가 관찰되기 전 단계에서 세포의 대사과정 변화를 파악하여 신경손실(neuronal loss), 축삭손상(axonal injury), 신경아교증(gliosis)을 포함한 뇌손상을 확인할 수 있다는 장점이 있다(Zhu과 Barker 2011). <sup>1</sup>H-MRS는 획득 방법에 따라 뇌 내 특정 영역에서 N-acetylaspartate (NAA),  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), glutamate, glutamine, choline, creatine, myo-inositol 등의 여러 대사물질의 농도 정보를 얻을 수 있다(Govindaraju 등 2000). 최근 수면장애를 가진 환자에서 나타나는 여러 임상 증상의 병태생리를 이해하기 위해, 비침습적인 뇌영상 기법인 <sup>1</sup>H-MRS를 활용하여 뇌의 생화학(biochemical) 및 대사물질의 농도를 분석하는 연구가 제안되고 있다(Xia 등 2016 ; Winkelman 등 2008 ; Miller 등 2017). 따라서 본 종설에서는 <sup>1</sup>H-MRS를 통해 불면증과 OSA에서 대사물질의 농도 변화를 확인한 연구들을 고찰하고자 한다.

본 종설에서는 문헌 고찰을 위해 미국국립보건원 산하 미국국립의학도서관 검색 엔진 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)와 구글에서 제공하는 학술 검색 엔진(<https://scholar.google.co.kr/>)을 활용하였다. 불면증에 관한 고찰 대상 논문 선정을 위해 PubMed에 (“magnetic resonance spectroscopy” OR “MRS”) AND (“sleep disorder” OR “insomnia” OR “sleep disturbance”)를 검색어로 논문

을 검색한 결과, 총 88개의 논문이 검색되었다. 이중 원저 연구 논문(original research paper)이 아닌 논문 12개, 영어로 작성되지 않은 논문 3개, 갱년기 증상 척도(Menopause Rating Scale, MRS)에 관한 연구 11개, 동물 연구 4개, <sup>1</sup>H-MRS를 사용하지 않은 연구 2개, 불면증에 의한 뇌 내 대사물질 농도 변화를 주요 결과로 보지 않은 연구 47개를 제외하여 9개의 논문이 고찰 대상으로 선정되었다. 또한 OSA에 관한 고찰 대상 논문 선정을 위해 PubMed에 (“magnetic resonance spectroscopy” OR “MRS”) AND (“obstructive sleep apnea”)를 검색하여 60개의 논문이 검색되었다. 이중 원저 연구 논문이 아닌 논문 7개, 영어로 작성되지 않은 논문 3개, 임상사례보고서논문 6개, 동물 연구 2개, <sup>1</sup>H-MRS를 사용하지 않은 연구 10개, 뇌 내 대사물질 농도를 결과로 보지 않은 연구 6개, OSA에 의한 뇌 내 대사물질 농도 변화를 주요 결과로 보지 않은 연구 13개를 제외하여 13개의 논문이 고찰 대상으로 선정되었다. 이후 구글 학술 검색 엔진에 불면증, 폐쇄수면무호흡증, 뇌 내 대사물질 농도, MRS에 관련된 단어(sleep, magnetic resonance spectroscopy, brain, metabolite, sleep disturbance, insomnia, obstructive sleep apnea)를 조합하여 검색하여 2개의 논문이 고찰 대상으로 추가되었다. 따라서 최종적으로 24개의 논문을 고찰 대상으로 선정하였다.

## 본 론

### 1. 불면증에서의 대사물질 변화

#### 1) $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)의 변화

불면증을 대상으로 한 <sup>1</sup>H-MRS 연구들은 중추신경계의 억제성 신경전달물질로 신경의 흥분성 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 GABA 농도 변화에 초점을 맞춰 진행되었다(Watanabe 등 2002) (Table 1). Winkelman 등은 일차성 불면증 환자에서 건강한 대조군에 비해 전체 뇌의 GABA 농도를 평균화한 global GABA/creatine 비율이 30% 정도 낮게 관찰됨을 확인하였다. 또한 GABA/creatine 비율이 낮아질수록 수면다원검사(polysomnography)를 통해 측정된 입면 후 각성 시간(wake after sleep onset)이 증가하는 음의 상관관계가 있음을 밝혔다(Winkelman 등 2008). 이후 해당 연구진은 후속 연구를 통해 관심영역(regions of interest, ROI)을 특정하여 <sup>1</sup>H-MRS를 획득하고, 일차성 불면증 환자가 대조군에 비해 특히 후두피질(occipital cortex)에서 33%, 전대상피질(anterior cingulate cortex)에서 21%의 GABA/creatine 비율이 감소된 것을 확인하였다(Plante

**Table 1.** MRS studies reporting metabolic findings in primary insomnia and sleep complaints

Study	Subjects N	Magnet strength	MRS sequence	Significant findings	
				Metabolite levels	Clinical correlations
Winkelman, 2008	PI = 16 HC = 16	4T	1H-CSI JEPSI	↓ GABA/Cr in global brain	Negative correlation between WASO and GABA/Cr in global brain
Plante, 2012	PI = 20 HC = 20	4T	MEGA-PRESS	↓ GABA/Cr in OCC, ACC	Not significant
Morgan, 2012	PI = 16 HC = 17	4T	ISIS	↑ GABA/Cr in OCC	Negative correlation between WASO, TST and GABA/Cr in OCC
Cross, 2013	OHC = 28	3T	PRESS	↑ ml/Cr in left Hp	Positive correlation between PSQI and ml/Cr in left Hp
Meyerhoff, 2014	PTSD+ = 27 PTSD- = 18	4T	MEGA-PRESS	↓ GABA in POC, right TC	Negative correlation between insomnia severity and GABA in POC
Spiegelhalder, 2016	PI = 20 HC = 20	3T	MEGA-PRESS	Not significant	Positive correlation between habitual sleep duration and GABA/Cr in ACC Group X time interaction effect on Glx in DLPFC
Miller, 2017	I-NSD = 19 I-SSD = 12 HC = 16	3T	PRESS	↓ Gln in left OCC	Positive correlation between TST and Gln in left OCC Negative correlation between WASO and Gln in left OCC
Urrila, 2017	Depressive/ sleep symptoms = 9 HC = 10	3T	PRESS	↓ ml in ACC, left DLPFC	Negative correlation between subjective daytime sleepiness, insomnia symptoms and ml in ACC Positive correlation between TST and ml in ACC
Benson, 2020	PI = 24 MDD = 51 HC = 25	4T	MEGA-PRESS	Not significant	Not significant
Korenic, 2020	SZ = 19 HC = 22	3T	PRESS	↓ Glu in ACC	Negative correlation between PSQI and Glu in ACC, PC in all participants

ACC : anterior cingulate cortex, Cr : total creatine, CSI : chemical shift imaging, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, GABA :  $\gamma$ -aminobutyric acid, Gln : glutamine, Glu : glutamate, Glx : glutamate+glutamine, HC : healthy controls, Hp : hippocampus, I-NSD : insomnia with normal sleep duration, I-SSD : Insomnia with short sleep duration, ISIS : image-selected in vivo spectroscopy, JEPSI : J-resolved echo-planar spectroscopic imaging, MEGA-PRESS : Meshcher-Garwood point resolved spectroscopy, ml : myo-inositol, MRS : magnetic resonance spectroscopy, OCC : occipital cortex, OHC : older healthy controls, PI : primary insomnia, POC : parieto-occipital cortex, PRESS : point-resolved spectroscopy sequence, PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index, PTSD : posttraumatic stress disorder, SZ : schizophrenia, T : tesla, TC : temporal cortex, TST : total sleep time, WASO : wake after sleep onset

등 2012a). Spiegelhalder 등의 연구 결과에서도 일차성 불면증 환자에서 전대상피질의 GABA+/creatinine 비율이 감소할수록 정상시의 수면시간이 감소하는 양의 상관관계가 관찰되었다(Spiegelhalder 등 2016). 불면증 환자는 아니지만 Meyerhoff 등이 외상후스트레스장애(posttraumatic stress disorder) 환자에서 불면 증상 심각도와 GABA 농도의 연관성을 확인한 결과, 외상후스트레스장애 환자에서 두정후두피질(parieto-occipital cortex)의 GABA의 농도가 낮게 관찰되었으며, 해당 영역의 GABA 농도가 감소할수록 불면 증상 심각도가 증가하는 음의 상관 관계가 나타났다(Meyerhoff 등 2014). 또한 외상후스트레스장애 환자에서 관찰되었던 낮은 GABA 농도가 불면 증상 심각도에 의해 매개

된다는 것을 확인하였다(Meyerhoff 등 2014). 이러한 연구 결과는 불면증이 생리적 혹은 인지적인 과각성(hyperarousal) 상태로 인해 발생한다는 과각성 모델과도 일치한다(Bonnet과 Arand 1997). 따라서 불면증 환자에서 나타나는 GABA의 농도의 감소는 수면시간 동안의 과각성 상태 및 억제 불균형의 지표일 수 있으며, GABA 농도가 불면증의 발생 및 유지에 중요할 수 있음을 시사한다.

반면, Morgan 등은 일차성 불면증 환자가 대조군에 비해 후두피질의 GABA/creatinine 비율이 더 높았다고 보고하였으며, 두 군 모두에서 GABA/creatinine 비율이 증가할수록 입면 후 각성 시간과 총 수면 시간이 감소하는 음의 상관관계를 확인하였다(Morgan 등 2012). 해당 연구 결과에 대해 Plante 등

은 불면증에서 GABA 농도의 감소를 보고하였던 선행 연구 결과와 Morgan 연구 결과의 불일치가 GABA 농도를 측정하는 뇌 영역 위치의 차이와 일차성 불면증 표본 특성의 차이에 기인할 수 있음을 설명하였다(Plante 등 2012b).

## 2) Glutamine과 glutamate의 변화

불면증에서 glutamine과 glutamate의 농도 차이를 확인한 연구들도 보고되었다(Table 1). Glutamate는 중추신경계에서 가장 많은 흥분성 신경전달물질이며, glutamine은 GABA의 합성에 중요한 전구체로, glutamate와 glutamine을 합산한 Glx는 신경전달물질의 활동을 조절하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Rudkin과 Arnold 1999). Miller 등은 수면 시간이 짧은 불면증 환자가 수면 시간이 긴 불면증 환자에 비해, 그리고 수면 시간이 짧은 불면증 환자가 정상 대조군에 비해 좌측 후두엽 영역에서 glutamine 농도가 감소되어 있는 것을 확인하였다(Miller 등 2017). 또한 불면증 환자에서 감소된 glutamine 농도는 감소된 총 수면시간(total sleep time)과 증가된 입면 후 각성시간과 관련이 있었다(Miller 등 2017). Korenic 등은 불면증은 아니지만 조현병(schizophrenia) 환자와 정상 대조군을 합산하여 수면의 질에 따라 다시 두 군을 나누어 대사물질 농도를 비교하였다(Korenic 등 2020). 연구 결과, 수면의 질이 낮은 군이 높은 군에 비해 전대상피질의 glutamate 농도가 감소되어 있는 것으로 확인하였으며, 전체 참여자에서 glutamate 농도가 감소할수록 주관적 수면의 질이 낮아지는 상관관계를 확인했다(Korenic 등 2020). 이러한 연구 결과들은 뇌 내 glutamate와 glutamine, 혹은 Glx의 농도 변화가 불면증 환자의 각성 수준을 나타내는 중요한 지표 중 하나임을 시사하며, Glx 농도의 감소가 불면증에서 수면시간과 수면의 질의 감소와 관련이 있음을 보여준다.

한편, Spiegelhalter 등은 일차성 불면증 환자와 대조군을 대상으로 아침과 저녁에 걸쳐 Glx/creatinine 비율을 측정하였고, 불면증 환자에서 하루동안 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 Glx/creatinine 비율이 증가하는 그룹과 시간의 상호작용 효과를 확인하였다(Spiegelhalter 등 2016). 이는 Glx/creatinine 비율이 측정 시점에 따라 변화할 수 있고, 불면증 환자에서 Glx/creatinine 비율은 하루 동안 증가하는 과각성 정도를 반영할 수 있음을 시사한다.

## 3) 그 외 대사물질의 변화

아교세포(glia cell)의 지표인 myo-inositol 농도와 수면 간의 연관성을 확인한 연구에서는 뇌 영역에 따라 서로 다른 방향성을 보고하였다(Table 1). Cross 등은 건강한 노인의

해마(hippocampus)의 myo-inositol/creatinine 비율이 증가할수록 수면의 질과 효율이 감소하는 것을 확인하였다(Cross 등 2013). 해마는 수면 중 기억 통합과 신경 생성 과정에 중요한 역할을 수행하므로, 해마에서의 확인된 신경 화학적 변화는 더 좋지 않은 수면 상태와 관련될 수 있다. 반면 Urrila 등은 불면과 우울 증상이 모두 있는 청소년에서 전대상피질과 좌측 배외측 전전두피질 영역의 myo-inositol 농도가 감소되어 있는 것을 확인하였고, myo-inositol 농도가 감소할수록 주간 졸림 정도와 불면증 증상이 증가하는 음의 상관관계를, 그리고 총 수면시간이 감소하는 양의 상관관계를 보고하였다(Urrila 등 2017). 특히 총 수면시간 및 주간 졸림 정도와 전대상피질의 myo-inositol 농도는 분석에서 우울 정도를 통제하더라도 유의한 상관 관계를 갖는 것으로 확인하였다(Urrila 등 2017). 두 연구는 공통적으로 특정 뇌 영역에서의 아교세포의 신호전달(gliotransmission) 변화 혹은 기능 변화가 불면증 정도와 관련이 있음을 시사한다. Myo-inositol 농도의 증가와 감소의 상반된 결과를 보고한 두 연구의 불일치는 myo-inositol을 측정하는 뇌 영역의 차이이거나 모집한 참여자의 기준 때문일 가능성이 있다. 즉, 해마와 전두엽(frontal lobe)에서의 신경 활동 및 myo-inositol 농도는 다른 양상을 보일 수 있고, 모집한 대상의 연령에 따라서도 뇌의 성숙 단계 혹은 신경 퇴행 단계에 따른 대사물질의 차이가 발생할 수 있다.

불면증에서 뇌 대사물질의 차이를 확인하지 못한 연구도 있었는데, Benson 등은 불면증에서 전대상피질과 두정후두피질 영역에서 GABA+/creatinine, glutamate/creatinine 비율과 creatinine 농도를 확인하였으나, 일차성 불면증과 정상 대조군 사이의 유의한 차이는 관찰하지 못하였다(Benson 등 2020) (Table 1).

## 2. 폐쇄수면무호흡증에서의 대사물질 변화

### 1) N-acetylaspartate (NAA)의 변화

OSA를 대상으로 하는 <sup>1</sup>H-MRS 연구에서는 주로 신경의 생존 능력(viability)과 밀도를 나타내는 지표인 NAA 농도 변화에 초점을 맞춰 진행되었다(Xu 등 2008) (Table 2). NAA의 감소는 신경변성(neurodegeneration)을 반영하는 지표로서, 염증이거나 뇌경색, 치매, 뇌종양, 다발성 경화증과 같은 여러 뇌 질환에서 NAA가 감소되어 있는 것으로 보고되었다(Rudkin과 Arnold 1999 ; Castillo 등 1996). OSA 환자에서도 마찬가지로 NAA의 감소를 보고한 연구들이 가장 많았는데, Kamba 등은 경미한 OSA를 가진 환자나 대조군에 비해 중증의 OSA 환자에서 대뇌 백질(white matter)의 NAA/cho-

**Table 2.** MRS studies reporting metabolic findings in obstructive sleep apnea

Study	Subjects N	Magnet strength	MRS sequence	Significant findings	
				Metabolite levels	Clinical correlations
Kamba, 1997	OSA = 23 HC = 15	1.5T	2D-CSI	↓ NAA/Cho in WM	N/A
Kamba, 2001	OSA = 55	1.5T	2D-CSI	N/A	Negative correlation between AHI and NAA/Cho in WM
Bartlett, 2004	OSA = 8 HC = 5	1.5T	PRESS	↑ NAA/Cr in left Hp	Positive correlation between arousal index and NAA/Cr in left Hp
Alchanatis, 2004	OSA = 22 HC = 10	1.5T	PRESS	↓ NAA/Cr in FWM ↓ Cho/Cr in FWM ↓ Cho, NAA in FWM	Not significant
Halbower, 2006	OSA	1.5T	PRESS, multi-slice MRSI	↓ NAA/Cho in left Hp, right FC	N/A
Tonon, 2007	OSA = 14 HC = 10	1.5T	PRESS	↓ NAA in POC	Positive correlation between MSLT, SpO <sub>2</sub> during sleep and NAA in POC
Sarchielli, 2008	OSA = 20 HC = 20	1.5T	PRESS	↓ NAA/Cr in FC ↑ ml/Cr in FC, TC ↑ Cho/Cr in TC	Negative correlation between AHI and NAA/Cr in FC
Sharma, 2010	OSA = 18 HC = 32	1.5T	PRESS	↓ NAA in left TC, left FC ↑ ml in OCC	Positive correlation between AHI and Glx in left TC Positive correlation between AHI and ml, Cho in OCC Negative correlation between AHI and NAA in left FC
Algin, 2012	OSA = 24 HC = 9	1.5T	PRESS	↓ NAA/Cr in FC ↓ NAA/Cho in FWM ↑ Cho/Cr in thalamus	N/A
O'Donoghue, 2012	OSA = 30 HC = 23	1.5T	PRESS	↓ NAA/Cho in FWM ↓ Cho/Cr in Hp	Negative correlation between arousal index and NAA/Cho in FWM Negative correlation TST at oxygen saturations < 90% between Cho/Cr in Hp
Alkan, 2013	OSA = 31	1.5T	PRESS	↓ NAA/Cho in Hp, putamen ↑ NAA/Cr in Hp ↑ Cho/Cr in Hp, putamen	N/A
Kizilgoz, 2013	OSA = 20 HC = 5	3T	PRESS	↓ NAA/Cho in PVWM ↑ Cho/Cr in PVWM	N/A
Yadav, 2014	OSA = 36 HC = 53	3T	PRESS	↓ NAA/Cr in insular ↑ ml/Cr, ml/NAA in left insula	Positive correlation between AHI and ml/Cr in left insular Negative correlation between PSQI and NAA/Cr in left insular Negative correlation between nadir change in O <sub>2</sub> saturation and ml/Cr in right insular
Kang, 2018	OSA = 13 HC = 9	3T	CSI	↓ NAA/Cr, NAA/Cho, Glx/Cr in insular	Negative correlation between HAMA, HAMD, PSQI and NAA/Cho in insular Positive correlation between PSQI and Cho/Cr, ml/Cr in left insular

AHI : apnoea-hypopnoea index, Cho : choline, Cr : total creatine, CSI : chemical shift imaging, FC : frontal cortex, FWM : frontal white matter, Glx : glutamate+glutamine, HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMD : Hamilton Depression Rating Scale, HC : healthy controls, Hp : hippocampus, N/A : not applicable, ml : myo-inositol, MRS : magnetic resonance spectroscopy, MRSI : magnetic resonance spectroscopy imaging, MSLT : Multiple Sleep Latency Test, NAA : N-acetylaspartate, OCC : occipital cortex, OSA : obstructive sleep apnea, POC : parieto-occipital cortex, PRESS : point-resolved spectroscopy sequence, PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index, PVWM : periventricular white matter, T : tesla, TC : temporal cortex, WM : white matter

line 비율이 현저하게 낮은 것을 확인하였다(Kamba 등 1997). 고혈압, 심장질환, 당뇨병 등의 다른 동반 질환에 대한 영향을 통제하기 위해 후속 연구가 진행되었는데, 연구 결과 환자의 나이나 심장질환 병력 여부와 관계없이, OSA 환자에서 대뇌 백질의 NAA/choline 비율이 감소할수록 무호흡/저호흡지수(apnoea-hypopnoea index, AHI)가 증가하는 음의 상관관계를 확인하였다(Kamba 등 2001).

이후의 연구들에서는 좀더 특정 영역을 한정하여 NAA 변화를 관찰하였고, 다수의 연구에서 특히 전두엽의 백질 및 피질에서 대사 이상을 확인하였다. Alchanatis 등은 심각한 OSA 환자에서 대조군에 비해 전두엽 백질에서 NAA/cre- atine 비율과 NAA 절대 농도 모두 유의하게 감소된 것을 확인하였다(Alchanatis 등 2004). 또한 전체 OSA 환자 중 심장질환이 없고 심혈관계 위험 요인이 없는 참여자를 하위그룹으로 설정하고 정상 대조군과 비교한 결과에서도 전두엽 백질에서의 NAA/creatine 비율이 유의하게 낮게 관찰되었다(Alchanatis 등 2004). OSA 환자는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 심혈관계 질환 발병의 위험 요인이 함께 포함된 경우가 많고, 동반되는 이러한 질환들은 뇌 대사 장애를 촉진할 수 있다. 따라서 심혈관계 병력이나 위험이 없는 OSA 환자에서 확인한 NAA의 감소는 뇌 대사물질의 변화가 동반되는 질환 때문이 아니라 OSA에 의해 유발될 수 있음을 시사한다. 마찬가지로 O'Donoghue 등에서도 심각한 OSA 환자들에서 전두엽 백질의 NAA/choline 비율이 유의하게 낮게 관찰되었고, NAA/choline 비율이 감소할수록 각성 정도가 증가하는 음의 상관관계를 관찰하였다(O'Donoghue 등 2012). OSA 환자에서 전두엽의 백질 뿐만 아니라 회백질에서도 NAA 농도 저하가 보고되었는데, Halbower 등은 OSA에 해당하는 어린이에서 좌측 전두피질(frontal cortex)의 NAA/choline 비율 감소를 확인하였다(Halbower 등 2006). 또한 Sharma 등은 심장 질환이나 심혈관 위험요인이 없는 OSA 환자에서 좌측 전두피질에서 NAA와 N-아세틸 아스파틸글루타메이트(N-acetylaspartylglutamate, NAAG)를 합산한 총 NAA (total NAA)의 농도가 정상 대조군에 비해 감소되어 있었으며, 총 NAA 농도가 감소할수록 무호흡/저호흡지수가 증가하는 음의 상관관계를 확인하였다(Sharma 등 2010). 심각한 OSA 환자뿐만 아니라 최근에 OSA를 진단받은 사람에서도 전두엽의 NAA 농도 감소가 관찰되었는데, Sarchielli 등은 최근에 OSA를 진단받은 환자들이 정상 대조군에 비해 전두피질에서 NAA/creatine 비율이 유의하게 감소한 것을 확인하였고, 해당 영역의 NAA/creatine 비율이 감소할수록 무호흡/저호흡지수가 증가하는 음의 상관관계를 확인하였다(Sarchielli 등 2008). Align 등도 최근

에 OSA를 진단받은 환자에서 대조군에 비해 전두피질과 백질 모두에서 NAA/creatine 비율의 유의한 감소와 전두엽 백질에서 NAA/choline 비율 감소를 확인하였다(Algin 등 2012). OSA 환자에서의 NAA 농도 및 NAA 비율의 감소는 축삭 감소(axonal loss) 또는 기능장애(dysfunction)를 시사한다. 따라서 해당 연구 결과는 OSA 환자에서 만성 간헐성 저산소증으로 인해 전두피질과 백질 모두에 신경 손상이 발생할 수 있고, 이러한 NAA의 대사 이상은 심각한 OSA 환자 뿐만 아니라 손상 정도가 낮은 비교적 최근에 진단받은 환자에서도 나타날 수 있음을 보여준다. 또한 전두엽은 특히 인지기능과 관련이 있으므로(Miller 2000), 전두엽에서 나타나는 대사 이상은 OSA에서 빈번하게 발생하는 주의집중력, 기억력, 문제해결 능력, 실행 능력 등의 인지기능 저하를 설명할 수 있다(Decary 등 2000 ; Engelman 등 2000).

다음으로 전두엽 외의 다른 영역에서 NAA 감소를 확인한 연구 결과들이 있다. Halbower 등은 해마에서 NAA/choline 비율의 유의한 감소를 확인하였다(Halbower 등 2006). 또한 Tonon 등은 심혈관 혹은 뇌혈관 질환이 없는 OSA 환자에서 두정피질(parietal cortex)과 후두피질의 NAA 농도가 유의하게 낮은 것을 확인하였고, NAA 농도가 낮을수록 수면 중 최저 혈중 산소포화도가 낮고, 다중수면잠복기검사(Multiple Sleep Latency Test, MSLT)로 측정된 수면 잠복기(sleep latency)가 짧아지는 양의 상관관계를 확인하였다(Tonon 등 2007). Sharma 등에서는 OSA 환자에서 좌측 측두(temporal) 영역에서 총 NAA 농도가 감소되어 있었고(Sharma 등 2010), Kizilgoz 등에서는 뇌실주위백질(periventricular white matter)에서 NAA/choline 비율의 감소를 확인하였다(Kizilgoz 등 2013). 또한 Yadav 등과 Kang 등에서는 OSA 환자에서 뇌섬엽(insula)의 NAA/creatine 혹은 NAA/choline 비율이 낮게 관찰되었으며, NAA 비율이 감소할수록 수면의 질이 낮아짐을 확인하였다(Yadav 등 2014 ; Kang 등 2018). 해당 결과는 전두엽뿐만 아니라 다양한 뇌 영역의 백질과 피질에서 NAA 감소 및 신경 손상이 나타날 수 있음을 시사한다. 특히 뇌섬엽은 자율, 인지, 정서를 조절하고 통합하는 데에 주요한 역할을 하므로(Oppenheimer 등 1992 ; Hatton 등 2012), 해당 영역에서의 NAA 감소는 OSA 환자에서의 비정상적인 자율신경계의 조절 혹은 신경심리학적(neuropsychological) 기능 변화를 설명할 수 있다.

반면, OSA 환자에서 NAA의 증가를 보고한 소수의 연구들이 있다. Bartlett 등은 심각한 OSA 환자에서 좌측 해마의 NAA/creatine 비율이 증가하였다고 보고하였으며, NAA/creatine 비율이 증가할수록 각성 정도가 증가하는 양의 상관관계를 확인하였다(Bartlett 등 2004). 또한 Alkan 등은 다

중 복셀 MRS를 통해 심각한 OSA 환자와 경증의 OSA 환자의 대사물질을 비교하였는데, 연구 결과 심각한 OSA 환자가 경증의 OSA 환자에 비해 해마에서는 NAA/creatine 비율 증가를, 조가비핵(putamen)에서는 NAA/choline 비율 감소를 확인하였다(Alkan 등 2013). 두 연구에서 확인한 NAA/creatine 비율 증가는 모두 NAA의 유의한 증가라기보다 creatine의 더 큰 감소에 기인한 것으로 설명되었으며, creatine의 감소는 심각한 OSA에서의 간헐적 저산소증과 관련될 수 있음이 제안되었다.

## 2) Choline의 변화

Choline은 세포 대사 및 신진 대사와 관련이 있다(Ross와 Michaelis, 1994). Choline의 증가는 세포막의 전환(membrane turnover), 세포필도의 증가, 종양 관련 세포막 분열, 아교세포의 증식을 나타내며, choline 농도의 감소는 미엘린 지질(myelin lipid)의 손실 또는 인지질 대사(phospholipid metabolism)의 기능 장애를 나타내는 것으로 제안된다(Castillo 등 1996 ; Rudkin과 Arnold 1999). OSA 환자에서는 choline 농도의 증가와 감소가 모두 관찰되었다(Table 2). Halbower 등은 해마에서(Halbower 등 2006), Sarchielli 등은 측두백질에서(Sarchielli 등 2008), Align 등은 시상(thalamus)에서(Align 등 2012), Kizilgoz 등은 뇌실주위백질에서 choline/creatine 비율이 유의하게 증가된 것을 확인하였다(Kizilgoz 등 2013). 또한 Alkan 등은 다중 복셀 MRS를 통해 심각한 OSA 환자가 경증의 OSA 환자에 비해 해마와 조가비핵의 choline/creatine 비율이 유의하게 증가되어 있었으며, choline/creatine 비율이 증가할수록 OSA 증상이 증가하는 양의 상관관계를 확인하였다(Alkan 등 2013). 반면, OSA 환자에서 choline 농도의 감소를 보고한 연구들도 있었는데, Alchanatis 등은 심각한 OSA 환자에서 전두백질의 choline/creatine 비율과 choline의 절대 농도 모두 감소되어 있는 것을 확인하였다(Alchanatis 등 2004). 또한 O'Donoghue 등은 해마의 choline/creatine 비율이 감소되어 있었으며, choline/creatine 비율이 감소될수록 수면 중 혈중 산소포화도가 90% 아래인 상태의 총 수면시간의 비율이 증가하는 음의 상관관계를 확인하였다(O'Donoghue 등 2012).

이러한 연구 결과는 OSA 환자에서 반복적인 저산소증 경험에 의한 세포막 대사(membrane metabolism)의 기능장애가 유발될 수 있음을 암시하며, choline의 증가와 감소를 모두 확인한 연구 결과의 불일치는 특정 뇌 영역에 따라 그리고 발병 단계에 따라 OSA에서 동일한 병리학적인 과정의 서로 다른 단계를 나타냈을 가능성이 있다.

## 3) 그 외 다른 대사물질의 변화

Myo-inositol 농도의 증가는 신경변성 관련한 아교세포의 활성을 나타내며, 퇴행성 뇌질환, 다발성경화증, 뇌종양 등의 신경계 질환에서 myo-inositol 농도가 증가되어 있는 것으로 보고되었다(Kapeller 등 2005 ; Kantarci 등 2000). OSA 환자를 대상으로 한 연구에서도 대부분 myo-inositol 농도의 증가를 보고하였는데(Table 2), Sarchielli 등은 최근에 OSA를 진단받은 환자들이 양측 측두 영역에서 myo-inositol/creatine 비율의 유의한 증가를 확인하였고(Sarchielli 등 2008), Sharma 등은 후두피질에서 myo-inositol의 농도가 유의하게 증가함을 확인하였다. 또한 Yadav 등은 좌측 뇌섬엽에서 myo-inositol/creatine 비율이 증가함을 확인하였으며, myo-inositol이 증가할수록 무호흡/저호흡지수가 증가하는 양의 상관 관계를 확인하였다(Sharma 등 2010). 해당 결과는 OSA 환자에서 간헐적 저산소증 또는 허혈(ischemic) 현상으로 인한 아교세포의 과도한 활성의 증거를 나타낸다.

한편, Kang 등은 OSA 환자에서 대조군에 비해 뇌섬엽의 Glx/creatine 비율이 유의하게 감소된 것으로 확인하였으며, 해당 연구에서 확인한 인지 및 감정 기능과 관련이 있는 뇌섬엽의 대사 이상은 OSA 환자의 우울 증상, 인지기능 감소와 관련이 있을 것으로 추측되었다(Kang 등 2018) (Table 2).

## 결 론

본 종설에서는 불면증과 OSA 환자에서 뇌 대사물질의 변화가 관찰되고 이러한 변화가 수면장애 증상과 연관성을 가진다는 점을 확인하였다.

불면증 환자를 대상으로 한 대부분의 기존 연구에서 불면증 환자가 대조군에 비해 후두부피질, 전대상피질 등의 영역에서 GABA가 감소되어 있었고, GABA 농도가 감소할수록 수면의 질이 악화됨을 보고하였다. 이러한 결과는 불면증이 인지 및 생리학적 증가된 각성으로 인해 발생한다는 기존 이론을 뒷받침하며, GABA 농도가 불면증의 발생 및 유지와 주요한 연관성이 있음을 시사한다. 또한 불면증 환자에서 전대상피질, 배외측 전전두피질 등의 전두엽 영역과 후두엽 영역에서 glutamine과 glutamate 농도 감소가 관찰되었고, 해당 농도가 감소할수록 수면의 질이 감소하는 연관성을 보고하였다. 해당 결과는 GABA 합성에 중요한 전구체이자 신경전달물질의 활동을 조절하는 glutamine과 glutamate의 농도 변화 역시 불면증에서 각성 수준을 나타내는 지표임을 시사한다.

OSA를 대상으로 한 대부분의 기존 연구에서는 OSA 환자가 대조군에 비해 주로 전두엽 영역에서의 NAA의 감소

를 보고하였으며, NAA 농도가 감소할수록 수면장애 정도가 증가하는 상관관계를 확인하였다. 이러한 NAA의 감소는 심장질환이나 심혈관계 위험 요인이 없는 OSA 환자에서도 동일하게 관찰되었으며, 심각한 단계가 아닌 최근 OSA를 진단받은 환자에서도 NAA의 감소가 보고되었다. 또한 전두엽뿐만 아니라 두정, 후두, 측두피질에서도 NAA 농도의 감소와 이에 따른 수면의 질 감소가 함께 관찰되었다. 해당 결과는 OSA 환자에서 간헐적 저산소증에 의한 축삭 손실 및 기능장애와 신경변성의 증거를 나타낸다.

본 종설은 불면증과 OSA에서 나타나는 신경화학적 변화에 대한 근거를 제시하며, 비침습적으로 뇌 내 대사물질을 측정할 수 있는 <sup>1</sup>H-MRS가 수면장애의 병태생리에 대한 심층적 이해를 위한 유용한 도구로 활용될 수 있음을 제안한다.

불면증과 OSA에서 MRS를 활용한 연구는 다른 구조적 및 기능적 뇌영상 연구에 비해 매우 적은 편이며, 수면장애에서 나타나는 대사물질의 변화와 여러 증상 간의 관계를 명확히 규명하기 위해서는 좀더 많은 수의 연구가 필요하다. 또한, 수면장애의 심각도, 동반 질환, 연령, 성별 등 다양한 환자 상태에서 대사물질 변화를 측정하고, 인지 및 행동적 변화와의 관련성을 확인하며, 이에 대해 반복 검증하는 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것이다.

**중심 단어** : 불면증 · 신경대사물질 · 양성자 자기공명분광영상 · 폐쇄수면무호흡증 · GABA · NAA.

## REFERENCES

Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Resp J* 2004;24:980-986.

Algin O, Gokalp G, Ocakoglu G, Ursavas A, Taskapilioglu O, Hakyemez B. Neurochemical-structural changes evaluation of brain in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Radiol* 2012;81:491-495.

Alkan A, Sharifov R, Akkoyunlu ME, Kiliçarslan R, Toprak H, Aralasmak A, et al. MR spectroscopy features of brain in patients with mild and severe obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Imaging* 2013;37:989-992.

Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research HHS public access author manuscript. *Psychol Bull* 2017;42:969-990.

Bartlett DJ, Rae C, Thompson CH, Byth K, Joffe DA, Enright T, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2004;5:593-596.

Benson KL, Bottary R, Schoerning L, Baer L, Gonenc A, Jensen JE, et al. <sup>1</sup>H MRS measurement of cortical GABA and glutamate in primary insomnia and major depressive disorder: relationship to sleep quality and depression severity. *J Affect Disord* 2020;274:624-631.

Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia. *Sleep Med Rev* 1997;1:97-108.

Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and Incidence of Type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-420.

Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1-15.

Cross NE, Lagopoulos J, Duffy SL, Cockayne NL, Hickie IB, Lewis SJ, et al. Sleep quality in healthy older people: relationship with <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy markers of glial and neuronal integrity. *Behav Neurosci* 2013;127:803.

Decary A, Rouleau I, Monplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnoea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 2000;23:369-381.

Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, Sterpenich V, Maquet P, Schwartz S. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep* 2008;31:777-794.

Engelman HM, Kingshot RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23:s102-s108.

Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:679-708.

Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomedicine* 2000;13:129-153.

Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med* 2006;3:e301.

Hatton SN, Lagopoulos J, Hermens DF, Naismith SL, Bennett MR, Hickie IB. Correlating anterior insula gray matter volume changes in young people with clinical and neurocognitive outcomes: an MRI study. *BMC Psychiatry* 2012;12:1-10.

Kamba M, Suto Y, Ohta Y, Inoue Y, Matsuda E. Cerebral metabolism in sleep apnea: evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:296-298.

Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:334-339.

Kang J, Tian Z, Li M. Changes in insular cortex metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neuroreport* 2018;29:981-986.

Kantarci KJ, Jack CR, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology* 2000;55:210-217.

Kapeller P, Ropele S, Enzinger C, Lahousen T, Strasser-Fuchs S, Schmidt R, et al. Discrimination of white matter lesions and multiple sclerosis plaques by short echo quantitative <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol* 2005;252:1229-1234.

Khazaie H, Veronese M, Noori K, Emamian F, Zarei M, Ashkan K, et al. Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: a systematic review of the resting-state fMRI. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;77:219-231.

Kızılgöz V, Aydın H, Tatar İG, Hekimoğlu B, Ardic S, Firat H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of periventricular white matter and hippocampus in obstructive sleep apnea patients. *Pol J Radiol* 2013;78:7.

Korenic SA, Klingaman EA, Wickwire EM, Gaston FE, Chen H, Wijtenburg SA, et al. Sleep quality is related to brain glutamate and symptom severity in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2020;



120:14-20.

- Krause AJ, Simon EB, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski AN, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:404-418.
- Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:1-21.
- Meyerhoff DJ, Mon A, Metzler T, Neylan TC. Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. *Sleep* 2014;37:893-900.
- Miller CB, Rae CD, Green MA, Yee BJ, Gordon CJ, D'Rozario AL, et al. An objective short sleep insomnia disorder subtype is associated with reduced brain metabolite concentrations in vivo: a preliminary magnetic resonance spectroscopy assessment. *Sleep* 2017;40:zsx148.
- Miller EK. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:59-65.
- Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, Forselius E, Fasula M, Valentine GW, et al. Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep* 2012;35:807-814.
- Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:1-18.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease: a review of the recent literature. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:54-61.
- Nofzinger EA. What can neuroimaging findings tell us about sleep disorders? *Sleep Med* 2004;5:S16-S22.
- O'Donoghue FJ, Wellard RM, Rochford PD, Dawson A, Barnes M, Ruehland WR, et al. Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. *Sleep* 2012;35:41-48.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727-1732.
- Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JW. Reduced  $\gamma$ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology* 2012a;37:1548-1557.
- Plante DT, Jensen JE, Winkelman JW. The role of GABA in primary insomnia. *Sleep* 2012b;35:741-742.
- Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med* 2015;3:404-414.
- Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q* 1994;10:191-247.
- Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999;56:919-926.
- Sarchielli P, Presciutti O, Alberti A, Tarducci R, Gobbi G, Galletti F, et al. A 1H magnetic resonance spectroscopy study in patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Neurol* 2008;15:1058-1064.
- Sharma SK, Sinha S, Danishad KA, Sharma U, Sharma H, Mishra HK, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain in obstructive sleep apnoea in north Indian Asian subjects. *Indian J Med Res* 2010;132:278-286.
- Sivertsen B, Krokstad S, Overland S, Mykletun A. The epidemiology of insomnia: associations with physical and mental health: the HUNT-2 study. *J Psychosom Res* 2009;67:109-116.
- Spiegelhalter K, Regen W, Nissen C, Feige B, Baglioni C, Riemann D, et al. Magnetic resonance spectroscopy in patients with insomnia: a repeated measurement study. *PLoS One* 2016;11:e0156771.
- Stradling JR, Davies RJ. Sleep 1: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004;59:73-78.
- Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, Gallassi R, Provini F, Iotti S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. *Sleep* 2007;30:305-311.
- Urrila AS, Hakkarainen A, Castaneda A, Paunio T, Marttunen M, Lundbom N. Frontal cortex Myo-inositol is associated with sleep and depression in adolescents: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychobiology* 2017;75:21-31.
- Vgontzas AN, Kales A. Sleep and its disorders. *Annu Rev Med* 1999;50:387-400.
- Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol* 2002;213:1-47.
- Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, Benson KL, O'Connor SP, Wang W, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy. *Sleep* 2008;31:1499-1506.
- Xia Y, Fu Y, Xu H, Guan J, Yi H, Yin S. Changes in cerebral metabolites in obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:1-8.
- Xu S, Yang J, Shen J. Measuring N-acetylaspartate synthesis in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci Methods* 2008;172:8-12.
- Yadav SK, Kumar R, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Insular cortex metabolite changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2014;37:951-958.
- Zhu H, Barker PB. MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Methods Mol Biol* 2011;711:203-226.