

뇌의 REM 수면 발생기전

손 진 욱*

Brain Mechanisms Generating REM Sleep

Jin-Wook Sohn, M.D.*

— ABSTRACT —

The author reviews current knowledge about what REM sleep is and where and how it is generated.

REM sleep is the state in which our most vivid dreams occur. REM sleep is identified by the simultaneous presence of a desynchronized cortical EEG, an absence of activity in the antigravity muscles(tonia), and periodic bursts of rapid eye movements. Another characteristic phenomena of REM sleep are the highly synchronized hippocampal EEG of theta frequency and the ponto-geniculo-occipital(PGO) spike. All these phenomena can be explained in terms of changes in neuronal activity.

Transection studies have determined that the pons is sufficient for generating REM sleep. Lesion studies have identified a small region in the lateral pontine tegmentum corresponding to lateral portions of the nucleus reticularis pontis oralis(RPO) and the region immediately ventral to the locus coeruleus, which is required for REM sleep. Unit recording studies have found a population of cells within this region that is selectively active in REM sleep. Cholinergic neurons of the giant cell field of pontine tegmentum(ETG), which is 'REM a sleep-on cells', has shown to be critically involved in the generation of REM sleep. Noradrenergic neurons of the locus coeruleus and serotonergic neurons of the dorsal raphe, which are called 'REM sleep-off cells', appear to act in a reciprocal manner to the cholinergic neurons. It is proposed that the periodic cessations of discharge of 'REM sleep-off cells' during REM sleep might be significant for the prevention of the desensitization of receptors of these neurons.

KEY WORDS : REM sleep · Hippocampal theta · PGO spike · Pons · Acetylcholine · NE · Serotonin.

— *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2(2) : 133-137, 1995

서 론

꿈은 REM 수면상태에서 만들어진다. 따라서 REM

*경상대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Gyeongsang National University, Chinju, Korea

수면의 기능은 유사 이래 꿈을 연구해 온 많은 사람들의 관심의 대상이 되어왔다고 볼 수 있다. 그러나 REM 수면에 대한 본격적인 연구가 시작된 것은 1953년 Aserinsky와 Kleitman이 수면 중에 일어나는 급속안구운동(REM)을 발견한 후부터이다.

생리학에 근거를 둔 현대의 수면연구가 REM 수면의 기능에 대하여 여러 학설들을 제시하고 있지만 아직까지는 별다른 해답을 주지 못하고 있다.

어쨌든 지난 30년간의 수면연구는 REM 수면의 발생 기전에 대한 새로운 이해를 가져왔다. 기전이 밝혀지면 결국 기능도 알려질 것이기 때문에 향후 수십년 이내에 REM 수면의 기능, 더 나아가 지금까지 신비롭게만 여겨지던 꿈의 기능에 대하여도 우리는 거의 완벽하게 이해할 수 있게 될 것으로 기대된다.

이 소고에서는 REM 수면이 무엇이며 어떻게 만들어지는가에 대한 그간의 연구결과들이 간략히 소개될 것이다.

REM 수면이란 무엇인가?

REM 수면은 흔히 paradoxical sleep, desynchronized sleep, active sleep, dream sleep 등으로 불려왔다. 이런 용어들은 REM 수면의 어느 한 면만을 강조하고 있지만, 그래도 REM 수면의 여러 특성들을 잘 표현하고 있다고 할 수 있다.

요즘에는 흔히 surface electrodes에 의한 수면다원기록(polysomnograph)의 소견을 갖고 REM 수면을 정의한다. 건강한 성인의 경우, REM 수면은 비교적 낮은 voltage의 비규칙적인(desynchronized) cortical EEG pattern, antigravity muscles의 활동결여(EMG atonia), electrooculogram(EOG) 상 REMs의 episodic bursts를 특징으로 한다. REMs는 흔히 호흡의 변화와 phasic muscle twitches를 수반한다. 유아의 경우에도 REM 수면의 precursor라고 할 수 있는 "active sleep"이 관찰되는데, 이때에는 tonic cortical EEG desynchrony나 muscle atonia는 나타나지 않아서 phasic muscle twitches와 REMs만으로 판정할 수밖에 없다.

Deep electrodes를 사용한 연구결과를 보면, REM 수면시 cortical EEG는 매우 desynchronized되어 있음에 비하여 hippocampal EEG는 4~10 Hz(theta)의 frequency로 synchronized되어 있음을 알 수 있다. 이 theta rhythm의 generators는 dentate gyrus와 medial entorhinal cortex의 pyramidal cells에 있다고 알려져 있다.

REM 수면시 cortex 밑에서 관찰되는 또다른 소견은

ponto-geniculo-occipital(PGO) spike이다. PGO waves는 pons에서 발생하고 geniculate nuclei를 거쳐 cortex에 도달한다. PGO spikes는 REMs, 호흡 및 심박동의 변화와 함께 REM 수면의 중요한 phasic events 중 하나이다.

REM 수면시 muscle atonia는 diaphragm과 extraocular muscles을 제외한 모든 근육에 나타난다. NREM 수면에서도 간혹 muscle tone이 감소되기는 하나 지속적인 경우는 없다. Muscle atonia는 이따금 muscle twitches에 의하여 중단된다.

이상의 EEG와 EMG 현상은 결국 neuronal activity의 변화에 의하여 나타난다고 볼 수 있다. Neocortical EEG desynchrony는 thalamocortical projection neurons의 asynchronous activity 때문에 생기고, hippocampal pyramidal neurons의 discharge는 medial septal nucleus로부터의 inputs에 의하여 theta frequency로 synchronized된다. Muscle atonia는 근육에 공급되는 motoneurons로부터의 discharge가 중지되어 나타난다. Motoneuron pool과 interneurons로 projecting하는 brainstem cells의 활동이 변화되면서 이들 neurons가 hyperpolarization을 일으킨다고 알려져 있다.

REM 수면은 어디서 만들어지는가?

뇌기능의 localization을 연구하는 효과적인 방법의 하나는 뇌를 두 부분으로 나눈 후 문제의 기능이 어느 쪽에 남아있는가를 확인해 나가는 "half split technique"이다. 뇌기능은 여러 부위가 상호 복잡하게 얽혀져 이루어지기 때문에 뇌를 분리시키면 양쪽 모두 제대로 기능을 갖지 못할 것이라는 우려가 있다. 그러나 다행히도 REM 수면의 발생부위는 매우 국소화되어 있어서 95% 이상의 다른 뇌부위와 단절되어도 그 기능을 훌륭히 유지하며, 반대로 brainstem의 아주 작은 한 부위가 파괴되면 나머지 뇌가 정상이라도 REM 수면은 소실되는 것으로 알려져 있다.

1. Transection Studies

Cat의 midbrain을 절단하여 brainstem을 diencephalon 및 telencephalon과 분리시키면, 절단 허부

뇌의 REM 수면 발생기전

인 brainstem 쪽에서만 atonia, REMs, PGO spike-bursts 등 거의 모든 REM 수면의 brainstem signs가 나타난다. 그리고 spinal cord와 medulla 사이를 절단하면 절단 상부에서만 REM 수면이 나타난다. 따라서 REM 수면은 midbrain의 caudal 쪽과 spinal cord의 rostral 쪽에 있는 pons나 medulla에서 만들어진다고 볼 수 있다.

그리고 만일 pons와 medulla 사이를 절단하면 pons 쪽에서만 REM 수면현상을 보인다. Pons의 가운데를 절단하는 경우에는 어느 쪽에서도 REM 수면은 관찰되지 않으며, pons의 상하부위를 절단하여도 pons에서는 REMs와 PGO spikes가 유지된다.

따라서 결론적으로, pons가 REM 수면의 주된 현상을 만들어내는데 있어서 필요하고도 충분한 뇌의 부위라고 할 수 있다.

2. Lesion Studies

REM 수면을 만들어내는데 관여하는 neurons의 정확한 localization을 위하여, pons의 일부를 파괴해보는 시도가 있다. 먼저 nucleus reticularis pontis oralis(RPO)가 파괴되면 REM 수면이 영구히 소실된다는 보고가 있었다. 그리고 RPO의 dorsal 쪽에 위치한 noradrenergic locus coeruleus에 lesion이 있어도 REM 수면이 방해된다는 보고도 일부 있었다.

그 후의 연구들에 의하여 RPO의 lateral 쪽, 그리고 locus coeruleus의 ventral 쪽에 있는 작은 부위가 REM 수면의 가장 중요한 부위임이 확인되었다.

3. Unit Recording Studies

REM 수면의 발생과 관련되는 pontine cells의 neuronal discharge를 측정하여 보고한 연구들이 있다.

1) Medial Pontine Reticular Cells

Medial pontine과 caudal midbrain region에 있는 cells의 discharge는 REM 수면시 왕성하고 NREM 수면시에는 정지된다.

2) Lateral Mesopontine and Medial Medullary Reticular Cells

이들 cells의 neuronal discharge는 REM 수면 때

왕성하고 NREM 수면과 각성시에는 거의 볼 수 없다. Pontine REM sleep-on cells는 lateral pontine region 전역에 걸쳐서 분포되어 있다. 이들 REM sleep-on cells는 cholinoreceptive이긴 하지만 cholinergic은 아니며 aminergic도 아니다. 이들 cells가 이용하는 neurotransmitter가 무엇인지는 아직 밝혀져 있지 않다.

Pontine REM sleep-on cell region에서 기원하는 projection field에 medullary REM sleep-on cells가 있기 때문에 medullary REM sleep-on cells가 pontine REM sleep-on cells에 의하여 활성화 된다는 견해가 있다.

3) Noradrenergic Cells of the Locus Coeruleus Complex and Serotonergic Cells of the Midline Raphe System

이 두 다른 종류의 cells는 sleep-waking cycle에서 유사한 discharge pattern을 보인다. 이들 cells는 각성시에 regular and tonic discharge를 보이다가 NREM 수면과 함께 discharge가 줄어들기 시작하여 REM 수면이 되면 discharge는 거의 없게 된다. NREM 수면시 이들 cells의 discharge가 감소되는 것은 serotonin이나 norepinephrine이 NREM 수면을 trigger한다는 가설과는 상치된다. 어쨌든 REM 수면시 이들 cells의 discharge가 없어지는 현상은 이들 cells가 REM 수면의 생성에 어떤 형태로든 관여하고 있음을 시사한다고 보겠다.

4. Chemicals Implicated in REM Sleep

REM 수면현상의 대부분은 pontine tegmentum에 있는 neurons에 의하여 만들어진다. Pons의 neurons속에 함유되어 있는 acetylcholine이 REM 수면의 생성에 밀접히 관여한다고 알려져 왔다. Catabolic enzyme inhibitor인 physostigmine을 주사하여 acetylcholine의 수준을 올리면, NREM 수면이 REM 수면으로 바뀌며 REMs같은 REM 수면의 phasic events가 강화된다. 반대로 muscarinic receptors를 blocking하면 REM 수면이 더디게 나타나고 phasic periods는 감소된다. Cholinergic agonist인 caba-

chol을 cat의 pontine tegmentum에 직접 주사하면 완벽한 REM 수면이 나타난다.

Pons의 cholinceptive neurons는 다른 reticular neurons에 작용하여 ascending circuits를 흥분시키는 한편, sensory 및 motor transmission을 억제하는 것 같다. Locus coeruleus의 noradrenergic neurons는 cholinergic neurons에 길항적으로 작용하고 있는 듯 보인다.

5. The Hobson/McCarley Model of REM Sleep

1974년 Hobson과 McCarley에 의하여 제안된 이 model은 많은 비판을 받고 있지만 아직도 상당한 설득력을 갖고 있는 듯 보인다. 이 model에 의하면 REM-NREM cycle은 두 종류의 neuronal systems에 의하여 조절된다.

하나는 aminergic system으로 dorsal raphe nuclei (serotonergic), locus coeruleus(noradrenergic), nucleus peribrachialis lateralis(noradrenergic)에 있는데, 이 system의 cells의 discharge는 각성시에 최고를 보이다가 NREM 수면이 되면 점차 감소되며 REM 수면에서는 거의 소실되기 때문에 "REM-off" cells로 추정된다.

다른 하나는 cholinergic reticular system으로 주로 mesencephalic, medullary 및 pontine gigantocellular tegmental fields(FTG)에 위치한다. 동물이 움직이지 않을 때, 이 system의 cells의 unit activity는 "REM-off" aminergic system과 반대로 각성시 최저였다가 NREM 수면이 되면 증가하기 시작하여 REM 수면시 최고조에 달하기 때문에 "REM-on" cells로 불린다.

이 model은 이런 상반되는 두 systems가 계속적으로 작용하여 NREM-REM cycle이 유지되는 것이라고 주장한다. 그러나 이 model은 몇개의 약점을 갖고있다. 우선 소위 "REM-on" cells의 discharge는 동물이 움직이는 경우, REM 수면에서뿐만 아니라 각성시에도 활발하다는 사실이 지적되고 있다. 그리고 너무 단순하다는 비판이 있는데, 예로써 FTG field가 완전히 파괴되어도 REM 수면현상이 나타나는 것은 어떻게 설명할 수 있겠는가 하는 의문을 들 수 있다.

6. Pontine Interactions with Other Brain Regions in the Generation of REM Sleep

REM 수면의 조절에는 pons 이외의 다른 뇌부위도 관여한다. Muscle atonia, cortical desynchrony, REMs, sensory thresholds의 변화, autonomic changes 같은 REM 수면현상은 다양한 systems가 관여되어 일어나는 것이다. Decerebrate animal의 REM 수면은 정상동물의 그것과 상당한 차이를 보인다. Cerebellum이나 frontal cortex를 제거하면 PGO spikes의 amplitude와 pattern이 달라진다. PGO activity는 REMs는 물론 꿈과도 연관이 있기 때문에 PGO activity가 달라지면 dream imagery도 영향을 받을 것이다.

종 합

REM 수면현상에 관여하는 모든 cells를 조정하는 소위 "executive" cell group의 존재여부는 아직 확실하지 않다.

REM 수면의 기능도 아직은 분명치 않다. 그러나 어느 정도의 추정은 가능하다. REM 수면시 나타나는 brain unit activity의 변화가 약간의 단서를 제공한다. REM 수면에는 두 종류의 독특한 unit activity가 있다. REM sleep-on cells와 REM sleep-off cells가 그것이다. Lateral pontine reticular formation과 medial medullary reticular formation의 REM sleep-on cells가 REM 수면의 형성에 직접 관여하는 것 같다. 그리고 raphe system에 있는 REM sleep-off cells는 PGO spikes의 gating에 중요하다고 알려져 있다. 그러나 REM 수면의 결정적 부위와 아주 근접해 있는 locus coeruleus의 noradrenergic cells는 REM 수면의 형성에 필수적인 것 같지는 않다. 이 noradrenergic cells의 activity의 극적인 증지는 REM 수면의 형성보다는 오히려 그것의 기능과 더 밀접히 연관되어 있는 것 같다. Noradrenergic cells의 discharge가 주기적으로 증지되므로 인하여 norepinephrine receptor나 second messenger systems의 desensitization이 방지되는 것이 아닌가 추측된다. 즉 REM 수면시 REM sleep-off cells의 discharge의 증지가 있으므로 norepinephrine receptor는 기능을 적절히 유지할 수 있다는 것이다. REM 수면을 박탈하면 norepine-

phrine의 분비가 감소하고 뇌의 정보처리능력이 떨어진다는 사실이 이를 뒷받침한다.

중심 단어 : REM 수면 · 해마 theta파 · PGO spike · 뇌교 · 아세틸콜린 · 노르에피네프린 · 세로토닌.

REFERENCES

- 1) **Hauri P.** The Sleep Disorders. second ed, Michigan, Upjohn, 1982 : 6-20.
- 2) **Hobson JA.** Sleep. New York, Scientific American Library, 1989 : 1-25, 117-141, 189-203.
- 3) **Karacan I, Moore C.** Physiology and Neurochemistry of Sleep. Annual Review 1985 : 4 : 266-293.
- 4) **McGinty DJ, Drucker-Colin RR.** Sleep Mechanisms : Biology and Control of REM Sleep. Int Rev Neurobiology 1982 ; 23 : 391-436.
- 5) **Siegel JM.** Brainstem mechanisms generating REM sleep. In : Principles and Practice of Sleep Medicine, second, ed by Kryger MH, Roth T, and Dement WC, Philadelphia, WB Saunders Company, 1994 ; 125-144.
- 6) **Sleep Research Society.** Basics of Sleep Behavior. UCLA and Sleep Reseach Society(United States), 1993 ; 5-11, 33-44.
- 7) **Zoltoski RK, Gillin JC.** The neurochemistry of sleep. In : Sleep, first, ed by Cooper R, New York, Chapman & Hall Medical, 1994 : 135-174.