

기면병에서 전산화 뇌파 지도화 기법으로 측정된 뇌파 동시성 변화

Changes of EEG Coherence in Narcolepsy Measured with Computerized EEG Mapping Technique

박두흠¹ · 권준수² · 정도연³

Doo-Heum Park,¹ Jun Soo Kwon,² Do-Un Jeong³

■ ABSTRACT

Objectives: In narcoleptic patients diagnosed with ICSD (international classification of sleep disorders, 1990) criteria, nocturnal polysomnography, and MSLT (multiple sleep latency test), we tried to find characteristic features of quantitative electroencephalography (QEEG) in a wakeful state.

Methods: We compared eight drug-free narcoleptic patients with sex- and age-matched normal controls, using computerized electroencephalographic mapping technique and spectral analysis. Absolute power, relative power, interhemispheric asymmetry, interhemispheric and intrahemispheric coherence, and mean frequency in each frequency band (delta, theta, alpha and beta) were measured and analyzed.

Results: Compared with normal controls, narcoleptic patients showed decrease in monopolar interhemispheric coherence of alpha frequency bands in occipital (O₁/O₂), parietal (P₃/P₄), and temporal (T₅/T₆) areas and beta frequency band in the occipital (O₁/O₂) area. Monopolar intrahemispheric coherences of alpha frequency bands in left hemispheric areas (T₃/T₅, C₃/P₃ & F₃/O₁) decreased. Decrease of monopolar interhemispheric asymmetry of delta frequency band in the occipital (O₁/O₂) area was also noted. The monopolar absolute powers of beta frequency bands decreased in occipital (O₂, Oz) areas.

Conclusion: Decreases in coherences of narcoleptic patients compared with normal controls may indicate fewer posterior neocortical interhemispheric neuronal connections, and fewer left intrahemispheric neuronal connections than normal controls in a wakeful state. Therefore, we suggest that abnormal neurophysiological sites of narcolepsy may involve complex areas such as neocortex and subcortex as well as the brainstem. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2001 ; 8(2) : 121-128

Key words: Narcolepsy · EEG Coherence · Quantitative EEG · Spectral Analysis.

서 론

기면병 환자들 뇌의 기능적 또는 해부학적 이상 부위는 수면-각성 주기에 문제가 있는 것으로 추정되고 있다(1). 따라서, 기면병의 원인이 될 수 있는 뇌부위는 일중주기 조절 부위인 상위교차시상하부핵(suprachiasmatic hypothalamic

nucleus) 또는 각성 조절 부위인 망상체활성화계(reticular activating system)가 있는 뇌간(brainstem)에 있다고 추정하였다(2). 또한 렘수면 침습과 관계가 있는 기면병의 보조 증상과 관련하여 렘수면 유발 및 억제 조절 부위인 뇌교(pons)에 있다고 추정하였다(2). 그러나, 이와 관련하여 최근 기면병 환자군을 대상으로 한 뇌자기공명촬영 연구(3,4) 및 전기생리학적 연구(5) 등에서 특이할 만한 이상을 발견

본 연구는 2000년 12월 아시아수면학회 제 3 차 학술대회에서 발표되었음.

Presented at the 3rd Asian Sleep Research Society (ASRS) Congress, Bangkok, Thailand, on December 2000.

¹청주성모병원 신경정신과 Department of Neuropsychiatry, Cheongju St. Mary's Hospital, Cheongju, Korea

²서울대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³서울대학교 의과대학 정신과학교실 및 서울대학교병원 수면다원검사실

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, and Division of Sleep Studies, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Corresponding author: Do-Un Jeong, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Jongno-gu, Yongon-dong 28, Seoul 110-744, Korea

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

하지 못하였다.

기면병에서 탈력발작, 수면마비 및 입면환각과 같은 렘수면과 관련된 증상들이 있다는 것, 이러한 증상을 해소하기 clomipramine 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)와 같은 약물을 사용한다는 것, 주간졸림증으로 주간에 각성이 저하되어 있다는 것, 그리고 이러한 주간졸림증을 해소하기 위해 amphetamine이나 methylphenidate와 같은 각성 유발 약물을 사용된다는 것은 각각 콜린계(cholinergic system), 세로토닌계(serotonergic system), 노아드레날린계(noradrenergic system) 및 도파민계(dopaminergic system)를 통해 기면병의 생화학적 기전을 설명할 수 있을 것이라고 생각하게 하였다. 즉, 뇌교와 전뇌 기저부(basal forebrain)의 콜린계, 뇌교의 세로토닌계와 노아드레날린계, 그리고 중변연부(mesolimbic area)와 중피질부(mesocortical area)의 도파민계가 기면병과 관여할 것이라고 추정된다(6). 그러나, 기면병 환자군과 정상 대조군을 비교한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에서 피각(putamen)과 미상핵(caudate nucleus) 등의 도파민 결합도(dopamine activity) (7)와 뇌교, 시상(thalamus), 선조체(striatum) 및 대뇌피질 등의 무스카린 결합도(muscarin binding activity) (8)는 두 군간의 차이가 없어 도파민계와 무스카린성 콜린계(muscarinic cholinergic system)의 이상이 기면병 유발과 직접적으로 관여하지 않을 것이라고 보고되었다. 아직 기면병 환자에서 세로토닌계와 노아드레날린계에 관한 양전자 방출 단층촬영 연구는 보고된 바 없다. 따라서 예상과 달리 각성도와 상관이 있는 도파민계와 탈력발작과 관계된 콜린계를 이용하여 기면병의 증상 및 기전을 생화학적으로 설명할 수 없었다.

Tafi 등(9)은 야간수면다원검사(nocturnal polysomnography)에서 정량화 뇌파 분석(quantified electroencephalography, QEEG)을 이용하여 정상 대조군에 비해 기면병 환자군의 중앙 부위(C₃-A₂와 C₄-A₁)에서 비-렘수면(non-REM sleep) 동안 델타파 및 시그마(sigma)파의 뇌파력 밀도(EEG power density)가 증가하였고, 또한 렘수면(REM sleep) 동안 델타파 및 베타파의 뇌파력 밀도(EEG power density)가 증가하였다고 보고하였다. Popovigiu 등(10)은 비-렘 과수면(non-REM hypersomnia) 환자군에 비해 정상 대조군과 기면병 환자군이 야간 렘수면 동안 대뇌피질도(cerebral cortical mapping)에서 우측 측두엽 및 후두엽 부위의 뇌파가 보다 크고 느렸다고 보고하였다. 그러나, 기면병 환자들의 주간 각성 동안 뇌파 검사에서는 졸리운 상태(drowsy state)의 뇌파 소견과 일부 환자들에서의 눈뜰 때 역설적 알파 반응(paradoxical alpha response)이 나타나

는 뇌파 소견 이외에는 다른 특이적 소견을 관찰할 수 없었거나 지금까지 연구된 바가 없다.

Honda 등(11)이 일본인 기면병 환자들을 대상으로 HLA 항원(human leukocyte antigen)을 조사한 결과 100%에서 HLA-DR2가 양성이라고 보고한 이래로 기면병의 원인 및 기전을 유전학적으로 또는 자가면역학적으로 설명하기 위한 많은 연구들이 시도되었다. 기면병 환자에서 특징적이고 현저한 임상적 증상과 HLA 항원의 관련으로 수면-각성 조절에 관련된 뇌부위 및 유전학적 또는 면역학적 기전이 관여할 것이라는 추정에도 불구하고 기면병에 관한 병리생리학적 기전 및 원인은 확실하게 밝혀지지 않았다. 그런데, 최근에 기면병 원인을 이해하는데 있어 새로 발견된 하이포크레틴(hypocretin) (12)이라는 신경전달물질이 기면병 발생 기전에 매우 중요한 역할을 한다고 생각되고 있다. 즉, 하이포크레틴을 통해 기면병의 유전학적, 면역학적, 생화학적 및 신경생리학적 기전을 설명할 수 있는 근거를 제시하고 있다. 기면병 환자에서 하이포크레틴의 결핍(13,14), 하이포크레틴 생성 신경 세포의 결핍(15) 또는 하이포크레틴 수용체(receptor)의 결핍(16)이 제시되고 있는데, 하이포크레틴의 신경전달경로는 뇌 전체에 퍼져 있다(17-19). 따라서, 이러한 물질의 신경전달경로를 통해 생화학적 및 신경생리학적 기전을 일부 이해할 수 있게 될 것이다.

야간수면 뇌파에서 뇌파력 밀도가 기면병 환자들에서 정상인에 비해 증가된다는 것은 대뇌피질(cerebral cortex)의 기능적 이상이 있음을 시사한다. 또한 하이포크레틴의 신경전달 경로가 뇌의 전반 부위에 관여하고 있다는 것 역시 대뇌피질 관련성의 간접적인 증거로 제시할 수 있다. 따라서, 일반적인 방법에서는 특이 소견이 관찰되지 않은 각성 뇌파를 정량화 뇌파 분석과 같은 특수 분석을 사용하여 대뇌피질의 기능적 이상 유무를 살펴볼 필요가 있다. 정량화 뇌파 기록법은 기존의 뇌파 측정법에 컴퓨터를 이용한 자료 처리 방법론을 병합시킨 기법으로 뇌 영상을 보여주는 다른 방법들, 즉, 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)이나 단일 광자 방출 전산화 단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)처럼 뇌의 기능적 상태를 측정, 분석한다.

본 연구에서는 주간 각성시 정량화 뇌파검사를 통해 야간수면다원검사와 입면잠복기반복검사(multiple sleep latency test, MSLT) 및 임상 증상을 통해 확진된 기면병 환자군을 정상 대조군과 비교분석하여, 기면병에서 정량화 뇌파의 특징적인 소견을 관찰하고자 하였고 특징적인 대뇌 피질도를 통해 기면병의 신경생리학적 기전을 설명하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

환자 대상군은 8명(남자 6명, 여자 2명)으로 평균연령은 25.9 ± 14.8 세였고 모두 오른손잡이었다. 서울대학교병원 신경정신과 수면 클리닉에 의뢰된 기면병 환자중 국제수면 장애분류(ICSD, international classification of sleep disorders)(20)의 기면병 진단 기준에 적합하면서 야간수면다 원검사 및 입면잠복기반복검사에서 기면병과 합치되는 소견을 보인 환자를 대상으로 하였다. 최근 2주 내에 약물 복용력이 있었거나, 신경과적, 내과적, 또는 기타 수면 질환이 있는 사람은 연구에서 제외하였다.

정상 대조군은 환자 각각과 성별 및 연령을 짝지었고 평균연령은 26.2 ± 13.9 세였으며 모두 오른손잡이었다. 정신과적 질환의 병력 및 가족력이 없고, 약물/주정 남용의 병력이 없으며, 최근 2주 내에 약물 복용력이 없었고, 정신과적, 신경과적 및 내과적 질환이 없는 사람을 대상으로 하였다. 면담 및 수면력 조사를 통하여 수면장애와 관련된 증상이 없는 사람을 대상으로 하였다.

2. 뇌파의 기록 및 분석

1) 뇌파의 기록

뇌파 측정 및 분석에는 SPECTRUM 32기기(Cadwell Corp. USA)를 사용하였다. 국제 10/20 체계(21)에 따라 21 채널(F_{p1} , F_{p2} , F_{pz} , F_7 , F_8 , F_3 , F_4 , F_z , T_3 , T_4 , C_3 , C_4 , C_z , T_5 , T_6 , P_3 , P_4 , P_z , O_1 , O_2 , O_z)의 뇌파를 측정하기 위해 전극을 두피에 부착하였다. 안구 및 안검 운동에 의한 아티팩트(artifact)를 제거하기 위해 안전도(electrooculogram)를 함께 측정하였다. 모든 전극의 저항(impedance)은 $5k\Omega$ 이하로 유지하였고, 뇌파를 측정하는 도중에 검사자가 수시로 이를 확인하였다. SPECTRUM 32 기기에 내장되어 있는 아날로그-디지털 변환기(AD converter)를 사용하여 각 전극에서 얻어진 뇌파의 아날로그 신호를 205Hz 샘플링과 8비트의 디지털 신호로 변환시켜 광학 디스크(optical disk)에 기록 및 저장하였다.

2) 뇌파의 분석 방법

20분간 연속 측정된 뇌파 중 아티팩트가 없는 2.5초기간의 이포크(epoch)를 24개 선정하여 총 60초 구간의 뇌파를 SPECTRUM 32 기기에 내장되어 있는 프로그램을 이용해 푸리에 변환(Fourier transformation, FFT)하여 0.5Hz 구

간으로 스펙트럼력 분석(power spectral analysis)하였다. 스펙트럼력 분석에 따라 각 주파수 영역(delta 1.5~3.5Hz, theta 3.5~7.5Hz, alpha 7.5~12.5Hz 및 beta 12.5~20.5 Hz)에서 절대력(absolute power), 상대력(relative power), 비대칭도(asymmetry), 동시성(coherence) 및 평균주파수(mean frequency)를 산출하였다.

절대력은 각 주파수 영역에 따라 실제 전기적 힘(power; μV^2)을 산출하여 스펙트럼력(spectral power)으로 표시하였다. 단극성 전극(F_{p1} , F_{p2} , F_3 , F_4 , C_3 , C_4 , P_3 , P_4 , O_1 , O_2 , F_7 , F_8 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , F_z , C_z , P_z , F_{pz} , O_z) 그리고 양극성 전극(F_{p1}/F_{p2} , F_3/F_4 , C_3/C_4 , P_3/P_4 , O_1/O_2 , F_7/F_8 , T_3/T_4 , T_5/T_6) 각각의 위치에서 단극성 절대력(monopolar absolute power)과 양극성 절대력(bipolar absolute power)을 각각 측정, 산출하였다.

상대력으로는 절대력 측정시 사용한 단극성과 양극성 전극 각각의 위치에서 단극성 상대력(monopolar relative power)과 양극성 상대력(bipolar relative power)을 측정, 산출하였다. 각 전극 위치에서 각 주파수 영역의 절대력을 모두 합하여 총합을 100%로 하였을 때, 각 주파수 영역의 상대력은 각 주파수 영역의 절대력이 차지하는 정도를 상대적으로 비교하여 %로 표시하였다.

비대칭도는 대뇌 좌우반구의 대칭부위에서 주파수 영역에 따라 대칭도(symmetry)를 비교한 %로 정의하였다. 대칭부위에서 각 주파수 영역의 절대력을 변수로 하여 $(L-R)/(L+R) \times 100$ 으로 계산하였다. 단극성 양반구간 비대칭도(monopolar interhemispheric asymmetry)는 단극성 전극 위치의 대칭 쌍(F_{p1}/F_{p2} , F_3/F_4 , C_3/C_4 , P_3/P_4 , O_1/O_2 , F_7/F_8 , T_3/T_4 , T_5/T_6)에서 각각 비교하여 계산하였다. 양극성 양반구간 비대칭도(bipolar interhemispheric asymmetry)는 양극성 전극 위치의 대칭 쌍(C_3-C_z/C_4-C_z , T_3-T_5/T_4-T_6 , P_3-O_1/P_4-O_2 , F_7-T_3/F_8-T_4)에서 각각 비교하여 계산하였다.

동시성(coherence)은 해당 주파수 영역에서 두 전극간의 전기적 활성도의 위상(phase) 차이를 백분율로 계산한 값으로 두 전극이 위치한 대뇌피질 간의 전기적 사건이 어느 시점에서 얼마나 전기적으로 연관되어 나타나는가를 의미한다(22). 동시성은 두 구간의 연속시간대(time series)간의 스펙트럼 연관성(spectral correlation)으로 정의하며 그 범위는 0.0~1.0이다(23). 주파수 f 에서 동시성 값이 1.0인 경우는 둘째 신호의 스펙트럼력이 첫 신호의 주파수 f 에서의 스펙트럼력을 완전히 예측할 수 있다는 것을 의미한다. 동시성을 구하는 계산 방법은 $[C_{xy} = |S_{xy}|^2 / S_x \cdot S_y]$ 으로 정의되는데, 분자는 두 전극의 교차-스펙트럼(cross-

spectrum)의 제곱이고, 분모는 각 전극의 스펙트럼력(power spectrum)을 곱한 값이다(24). 단극성 양반구간 동시성(monopolar interhemispheric coherence)은 단극성 전극 위치의 대칭 쌍(Fp₁/Fp₂, F₃/F₄, C₃/C₄, P₃/P₄, O₁/O₂, F₇/F₈, T₃/T₄, T₅/T₆)에서 비교하여 계산하였다. 양극성 양반구간 동시성(bipolar interhemispheric coherence)은 양극성 전극 위치의 대칭 쌍(C₃-Cz/C₄-Cz, T₃-T₅/T₄-T₆, P₃-O₁/P₄-O₂, F₇-T₃/F₈-T₄)에서 비교하여 계산하였다. 단극성 반구내 동시성(monopolar intrahemispheric coherence)은 단극성 전극 위치(Fp₁/F₃, Fp₂/F₄, T₃/T₅, T₄/T₆, C₃/P₃, C₄/P₄, F₃/O₁, F₄/O₂)를 쌍으로 비교하여 계산하였다.

평균주파수는 각 주파수 영역과 각 주파수 영역의 총합에 따라 단극성 전극의 위치(Fp₁, Fp₂, F₃, F₄, C₃, C₄, P₃, P₄, O₁, O₂, F₇, F₈, T₃, T₄, T₅, T₆, Fz, Cz, Pz, Fpz, Oz)에서 측정하였다.

3. 통계 분석

뇌파 각각의 주파수 영역과 측정 부위에서 측정된 뇌파를 스펙트럼력 분석으로 산출한 측정치들을 Z-transformation과 log transformation하여 가우스의 분포(Gaussian distribution)로 변환시켰다. 환자군과 대조군의 지형학적 위치에 따른 차이를 비교분석하기 위해 각 전극의 위치별로 주파수 영역에 따라 상기 제시된 여러 변인(parameter)들에 대해 SPSS version 5.0을 이용하여 Wilcoxon rank sum test를 각각 시행하였다.

결 과

1. 동시성

단극성 양반구간 동시성은 정상 대조군에 비해 기면병 환자군에서 알파 주파수 영역의 후두엽 부위(O₁/O₂) (Z=-2.84, p<.01), 두정엽 부위(P₃/P₄) (Z=2.10, p<.05) 및 측두엽 부위(T₅/T₆) (Z=-2.63, p<.01) 모두와 베타 주파수 영역의 후두엽 부위(O₁/O₂) (Z=-2.42, p<.05)에서 통계적으로 유

의하게 감소되었다(표 1, 그림 1, 3). 단극성 반구내 동시성은 정상 대조군에 비해 기면병 환자군에서 알파 주파수 영역의 좌측 반구내 부위에서 통계적으로 유의하게 감소되었는데, 그 부위는 측두엽 부위(T₃/T₅) (Z=-2.10, p<.05), 중앙-두정엽 부위(C₃/P₃) (Z=-2.73, p<.01) 및 전두-후두엽 부위(F₃/O₁) (Z=-2.21, p<.05)였다(표 2, 그림 2, 3). 그 외 대뇌 피질 영역 및 주파수 영역에서의 단극성 양반구간 및 반구내 동시성과 양극성 양반구간 동시성은 상기 두

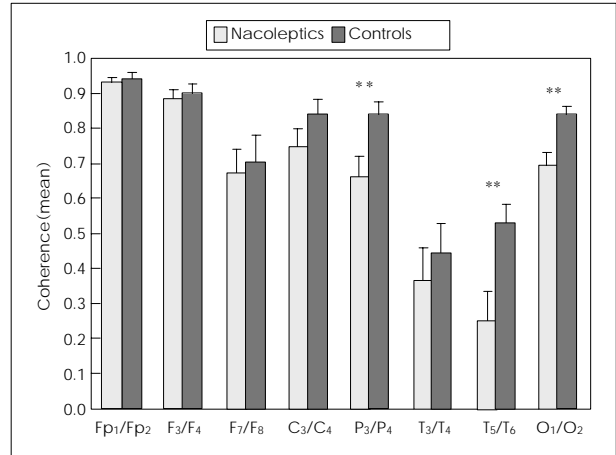


Fig. 1. Monopolar interhemispheric coherences of alpha frequency band between narcoleptic and control subjects. * : p<.05, ** : p<.01.

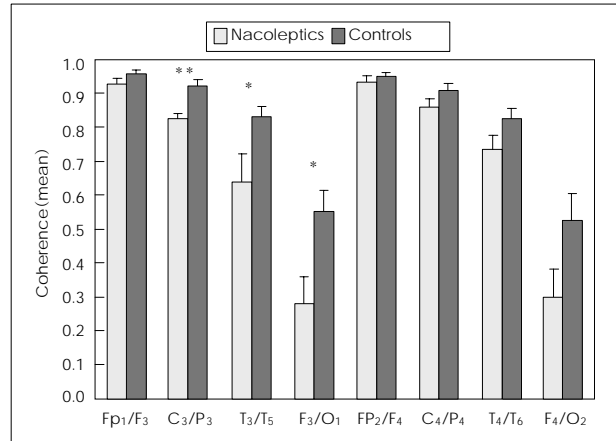


Fig. 2. Monopolar intrahemispheric coherences of alpha frequency band between narcoleptic and control subjects. * : p<.05, ** : p<.01.

Table 1. Comparative results of monopolar interhemispheric coherences between narcoleptic and control subjects for each frequency band

	Fp ₁ /Fp ₂	F ₃ /F ₄	F ₇ /F ₈	C ₃ /C ₄	P ₃ /P ₄	T ₃ /T ₄	T ₅ /T ₆	O ₁ /O ₂
Delta	0.293	0.834	0.674	0.345	0.345	0.599	0.529	0.294
Theta	0.294	0.916	0.916	0.958	0.115	0.916	0.345	0.156
Alpha	0.293	0.462	0.401	0.189	0.036*	0.401	0.009*	0.005**
Beta	0.066	0.141	0.371	0.462	0.141	0.248	0.115	0.016*

* : p<.05, ** : p<.01, by Wilcoxon rank sum test

군간에 유의한 차이가 없었다.

2. 비대칭도

단극성 양반구간 비대칭도는 정상 대조군에 비해 기면병 환자군에서 델타 주파수 영역의 후두엽 부위(O₁/O₂)에서 통계적으로 유의하게 감소되었고(Z=-2.84, p<.01), 그 외 다른 대뇌 피질 영역 및 주파수 영역에서는 상기 두 군간에 유의한 차이가 없었다(표 3). 양극성 양반구간 비대칭도에서는 상기 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

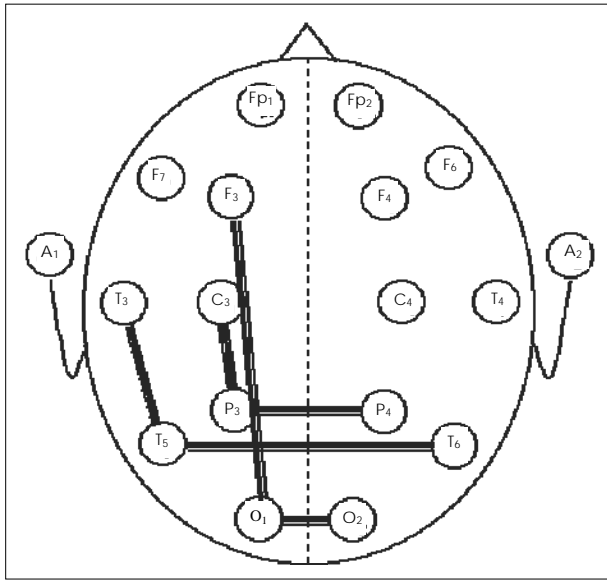


Fig. 3. Reduced coherences of alpha frequency band in narcoleptics compared with normal controls. In narcoleptics left posterior intrahemispheric coherences (T₃-T₅, C₃-P₃ and F₃-O₁) and monopolar posterior interhemispheric coherences (P₃-P₄, T₅-T₆ and O₁-O₂) were reduced. Electrode sites were located by the 10-20 system.

3. 절대력

단극성 절대력은 정상 대조군에 비해 기면병 환자군에서 베타 주파수 영역의 후두엽의 두 부위(O₂, O_z)에서 각각 통계적으로 유의하게 감소되었고(Z=-2.21, p<.05, Z=-2.00, p<.05), 그 외 다른 대뇌 영역 및 주파수 영역에서는 상기 두 군간에 유의한 차이가 없었다(표 4). 양극성 절대력에서는 상기 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

4. 상대력 및 단극성 평균 주파수

단극성 및 양극성 상대력은 정상 대조군과 기면병 환자군간에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 연구 결과 기면병 환자군에서 정상 대조군에 비해 동시성이 특정 부위에서 현저하게 감소되었다. 그림 3에서는 기면병 환자군에서 정상 대조군에 비해 알파 주파수 영역의 후두-정두-측두엽 양반구간 동시성과 좌측 반구내 동시성이 감소된 소견을 보여주고 있다. 동시성은 두 전극 사이에서 뇌파 신호가 동시적으로 발생하는 정도(synchronicity)를 의미하는 것으로 대뇌피질의 두 부위 사이에서 전기적 활동도가 어느 정도 공유되는가를 반영한다. 따라서, 동시성은 측정된 대뇌피질의 두 부위가 해부학적 또는 기능적으로 어느 정도 연결되어 있는가를 의미하는 신경세포간의 연결 정도(neuronal connectivity)로 추론될 수 있다(25,26). 동시성이 발생하는 두 영역간을 연결하는 신경세포 연결 섬유(neuronal connecting fiber)의 종류에는 백질의 대부분을 차지하는 약 10¹⁰개 정도의 피질피질 섬유(corticocortical

Table 2. Comparative results of monopolar intrahemispheric coherences between narcoleptic and control subjects for each frequency band

	Fp1/F3	C3/P3	T3/T5	F3/O1	Fp2/F4	C4/P4	T4/T6	F4/O2
Delta	0.528	0.529	0.563	0.529	1.000	0.318	0.958	0.462
Theta	1.000	0.066	0.793	0.172	0.875	0.318	0.713	0.066
Alpha	0.141	0.006**	0.036*	0.027*	0.793	0.083	0.083	0.115
Beta	0.462	0.103	0.141	0.462	0.875	0.834	0.674	0.400

* : <.05, ** : p<.01, by Wilcoxon rank sum test

Table 3. Comparative results of monopolar interhemispheric asymmetry between narcoleptic and control subjects for each frequency band

	Fp1/Fp2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	P3/P4	T3/T4	T5/T6	O1/O2
Delta	0.793	0.529	0.529	0.528	0.012	0.599	0.059	0.005**
Theta	0.563	0.372	0.172	0.958	0.753	0.600	0.294	0.753
Alpha	0.600	0.916	0.674	0.318	0.600	0.600	0.345	0.834
Beta	0.074	0.294	0.916	0.753	0.495	0.875	0.294	1.000

** : p<.01, by Wilcoxon rank sum test

Table 4. Comparative results of monopolar absolute power between narcoleptic and control subjects for each frequency band

	Fp ₁	Fp ₂	F ₃	F ₄	F ₇	F ₈	C ₃	C ₄
Delta	0.345	0.345	0.345	0.208	0.141	0.529	0.141	0.172
Theta	0.529	0.401	0.401	0.600	0.345	0.753	0.248	0.294
Alpha	0.345	0.462	0.401	0.462	0.345	0.248	0.462	0.600
Beta	0.462	0.753	0.600	0.916	0.600	0.208	0.916	0.916
	P ₃	P ₄	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	O ₁	O ₂
Delta	0.345	0.248	0.248	0.208	0.600	0.600	0.401	0.248
Theta	0.345	0.294	0.294	0.294	0.401	0.462	0.401	0.462
Alpha	0.529	0.753	0.529	0.834	0.401	0.294	0.753	0.753
Beta	0.059	0.074	0.600	0.753	0.016	0.016	0.059	0.027*
	Fz	Cz	Pz	Fpz	Oz			
Delta	0.208	0.172	0.208	0.248	0.294			
Theta	0.345	0.208	0.248	0.462	0.345			
Alpha	0.674	0.753	0.674	0.529	0.600			
Beta	0.753	0.916	0.208	0.462	0.046*			

* : p<0.05, by Wilcoxon rank sum test

fiber), 약 2% 정도를 차지하는 양반구 간을 연결하는 맞교차 섬유(commisural fiber), 그리고 약 1% 정도를 차지하는 시상피질 섬유(thalamocortical fiber)가 있다(27). 본문에서 제시한 반구내 동시성과 양반구간 동시성의 감소는 각각 피질피질 섬유와 맞교차섬유와 관계되어 있다고 추정할 수 있다. 피질피질 섬유의 평균길이는 약 5 cm로 대뇌피질의 브로드만(Brodman) 영역의 평균크기와 비슷하며 최대길이는 17 cm로 각 대뇌피질 두엽(lobe)의 평균크기와 비슷하다(27). 기면병에서 뇌의 해부학적 원인을 발견하지 못하였기 때문에, 동시성이 감소되었다는 것은 해부학적이기 보다는 기능적 연결 정도의 감소로 발생되었다고 추정해 볼 수 있다.

후두엽, 정두엽 및 측두엽 부위에서 알파 주파수 영역의 단극성 양반구간 동시성이 감소하였다는 것은 이러한 신피질 부위에서 양반구간 신경세포간의 연결 정도가 감소되었다는 것을 의미한다. 즉, 양반구간 동시성이 감소되었다는 것은 양반구간을 연결하는 해부학적인 구조물인 뇌량(corpus callosum) 및 후반부 맞교차(posterior commissure) 부위 등의 신경학적 연결이 기능적으로 감소되었다는 것을 의미할 수 있다. 또한 알파 주파수 영역의 단극성 좌측 반구내 동시성은 이러한 부위에서 피질피질 섬유에 의해 연결된 신경세포간의 연결 정도가 감소되었다는 것을 의미하고, 이러한 감소의 원인 역시 양반구간 동시성에서처럼 해부학적인 원인이라기보다는 기능적인 원인으로 설명할 수 있다.

유의해서 보아야 할 점은 동시성이 전전두엽(prefrontal cortex)에서는 감소하지 않았다는 것과 좌반구 및 후반부 대뇌 피질 부위에서 알파 주파수 영역의 동시성만 감소되었

다는 점이다. 동시성과 유사한 뇌파상관분석(EEG correlation analysis)에서 작업수행(task performance) 동안 대뇌피질 부위간의 동시성이 선택적으로 증가되는 것이 관찰되었다(28,29). 따라서, 동시성이 감소하는 대뇌피질 부위에 따라 인지 기능 및 정신 상태의 변화가 발생할 수 있다. 그림 3에서 제시된 바와 같이 알파 주파수 영역의 동시성이 양반구간 측두-정두-후두엽 부위와 좌반구내 중후반부에서 감소되었다는 것은 청각, 촉각 및 시각과 관련된 대뇌피질 부위가 관계되어 있다는 것을 의미한다. 이러한 부위의 동시성 감소는 기면병에서 입면시 환각(환시, 환청 및 환촉)이 발생하는 것과 관련지어 볼 수 있다. 또한 기면병 환자들이 정상인에 비해 정신병리와 인지 기능 장애가 높다는 보고들이 많았는데(30-34), 이러한 장애가 기면병의 주간졸림증 및 수면발작(sleep attack)과 같은 증상으로 인한 2차적 발생인지 또는 기면병의 대뇌피질 이상과 관련된 비정상적 신경생리학적 변화로 인한 1차적 발생인지 확실하지 않다. 대부분의 연구들은 기면병의 정신병리 및 인지 장애의 원인이 2차적이라는 것을 지지하고 있으나 1차적이라는 것을 지지해 주는 연구도 있었다. Henry 등(31)은 각성도 감소와 직접적인 관계가 없는 지각-부호화 결핍(perceptual-encoding deficit)과 같은 인지 기능 장애가 기면병 환자들에서 있음을 보고하였다. 본 연구의 결과에서 전전두엽 외에 좌측 뇌반구내 대뇌 피질 및 후반부 양반구간 대뇌 피질의 동시성이 감소되어 있는 소견은 기면병 환자에서의 각성도 감소와 직접적으로 관계되지 않는 인지기능 이상인지각-부호화 결핍(31)과 상관관계가 있다고 추론해 볼 수 있다. 또한 운동속도(motor speed), 경계(vigilance), 정보

처리속도(information processing speed) 및 결정정확도(decision-making accuracy)와 같은 전전두엽과 관련된 인지 기능이 정상 대조군에서처럼 기면병 환자들에서 유지된다는 것은(31) 본 연구의 결과와 같이 전전두엽 부위에서 기능적 이상이 없었다는 것과 일치하는 소견이다.

본 연구 결과의 해석시 제한점 및 보완점은 우선 참여한 환자군의 수가 적어 단변량 지표로만 분석하였다는 것이다. 단변량 지표는 뇌의 국소 부위나 양반구의 대칭되는 부위의 뇌파에 대해서만 정량화된 정보를 보여주기 때문에, 단변량 지표에서 얻을 수 있는 정보는 한정되어 있다(35). 둘째, 상기 제시된 대뇌피질의 동시성 감소와 인지기능 장애간의 상관 관계를 추후 연구해야 할 것이다. 동시성이 감소된 대뇌피질 영역과 그러한 영역의 인지 기능과 관련된 작업을 수행시킬 때 선택적으로 동시성이 변화하는지를 조사할 필요가 있다. 기면병의 인지 기능 이상과 대뇌 피질 간의 관련성을 규명하기 위해서는 기능적 뇌자기공명 촬영(functional MRI)이나 기능적 양전자 방출 단층촬영(functional PET)을 통해 기면병 환자들에서 뇌의 인지기능을 분석하여야 할 것이다. 셋째, 동시성 감소가 기면병 약물치료 후에 어떻게 변화하는가를 조사하여 반구내 및 양반구간 동시성 감소가 기질 표식자(trait marker)인지 또는 상태 표식자(state marker)인지를 구별해야 할 것이다. 반구내 동시성에 관한 연구에서 근거리 간의 동시성은 환경적 요인에 의해 영향을 받고, 전두엽과 지각 영역 간과 같은 원거리 간의 동시성은 주로 유전적 요인에 결정된다고 보고하였기 때문이다(36). 넷째, 기면병을 5대 증상 유무에 따라 세분화하여 집단 별로 연구를 진행하여 증상별 유형에 따른 특징적 차이가 있는지를 조사해야 할 것이다. 예를 들면, 탈력발작 유무에 따라 상기 제시된 동시성의 변화가 차이가 있는지를 조사해야 할 것이다. 끝으로 하이포크레틴 신경 투사(hypocretin neuronal projection)가 대뇌 전체로 퍼져 있는데(17-19), 기면병 환자에서의 하이포크레틴 신경 투사부위 변화와 본 논문 소견 간의 상호 관계 연구도 앞으로 필요하다.

요 약

목 적 : 국제수면장애분류(1990) 진단기준, 야간수면다원검사 및 입면잠복기반복검사로 진단된 기면병 환자군에서 각성시 정량화뇌파 소견을 측정하여 그 특성을 연구하고자 하였다.

방 법 : 약물을 복용하지 않은 8명의 기면병 환자군과 성별과 연령이 짝지어진 8명의 정상 대조군의 각성시 뇌파를 측정하여 비교분석하였다. 뇌파는 국제 10/20 체계에 근

거하여 측정하였으며, 측정된 뇌파 중 아티팩트(artifact)가 없는 2.5초간의 이포크(epoch)를 24개 선정하여 푸리에 변환(Fourier transformation, FFT)을 한 후 스펙트럼 분석을 시행하였다. 정량화 뇌파의 각주파수 영역(delta, theta, alpha, beta)에서 측정된 절대력(absolute power), 상대력(relative power), 비대칭도(asymmetry), 동시성(coherence) 및 평균 주파수(mean frequency)를 기면병 환자군과 정상대조군 간에 비교분석하였다.

결 과 : 정상 대조군과 비교하여 기면병 환자군에서 나타난 특징적 소견은 다음과 같았다. 1) 알파 주파수 영역의 후두엽 부위(O₁/O₂), 두정엽 부위(P₃/P₄), 측두엽 부위(T₅/T₆)와 베타 주파수 영역의 후두엽 부위(O₁/O₂)에서 단극성 양반구간 동시성이 감소하였다. 알파 주파수 영역의 좌반구 부위(T₃/T₅, C₃/P₃, F₃/O₁)에서 단극성 반구내 동시성이 감소하였다. 2) 델타 주파수 영역의 후두엽 부위(O₁/O₂)에서 단극성 양반구간 비대칭도가 감소하였다. 3) 베타 주파수 영역의 후두엽 부위(O₂, O_z)에서 단극성 절대력이 감소하였다.

결 론 : 기면병 환자군에서 나타난 동시성의 변화는 각성 상태에서 정상 대조군에 비해 후반 부위의 양반구간 기능적 신경연결과 좌측 반구내 기능적 신경연결이 감소되어 있을 가능성을 시사한다. 따라서, 본 연구 결과는 기면병의 병태생리는 램수면 유발/정지 세포(REM-on/off cells)가 있는 뇌교와 같은 뇌의 일정 부위만 단순하게 관계하는 것이 아니라 대뇌피질, 피질하 부위 및 뇌간 등 뇌의 여러 부위가 복잡하게 관계할 가능성이 있다는 것을 제시한다.

중심 단어 : 기면병 · 뇌파 동시성 · 정량화 뇌파 · 스펙트럼 분석.

REFERENCES

1. Mayer G, Hellmann F, Leonhard E, Meier-Ewert K. Circadian temperature and activity rhythms in unmedicated narcoleptic patients. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58(2):395-402
2. Plazzi G, Montagna P, Provini F, Bizzi A, Cohen M, Lugaresi E. Pontine lesions in idiopathic narcolepsy. *Neurology* 1996;46(5):1250-1254
3. Bassetti C, Aldrich MS, Quint DJ. MRI findings in narcolepsy. *Sleep* 1997;20(8):630-631
4. Frey JL, Heiserman JE. Absence of pontine lesions in narcolepsy. *Neurology* 1997;48(4):1097-1099
5. Marx JJ, Urban PP, Hopf HC, Grun B, Querings K, Dahmen N. Electrophysiological brain stem investigations in idiopathic narcolepsy. *J Neurol* 1998;245(8):537-541
6. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52(1):27-78
7. Rinne JO, Hublin C, Partinen M, Ruottinen H, Nagren K, Lehtikinen P, Ruotsalainen U, Laihinen A. Striatal dopamine D₁ receptors

- in narcolepsy: A PET study with [11C]NNC 756. *J Sleep Res* 1996; 5(4):262-264
8. Sudo Y, Suhara T, Honda Y, Nakajima T, Okubo Y, Suzuki K, Nakashima Y, Yoshikawa K, Okauchi T, Sasaki Y, Matsushita M. Muscarinic cholinergic receptors in human narcolepsy: A PET study. *Neurology* 1998;51(5):1297-1302
 9. Tafi M, Ronouin G, Besset A, Billiard M. Sleep deprivation in narcoleptic subjects: effect of sleep stages and EEG power density. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:339-349
 10. Popovigiu L, Delast-Popovigiu D, Bagathai L. REM narcolepsy, clinical polysomnographic and computerized electroencephalographic studies. *Rev Roum Psychiat* 1992;30:301-316
 11. Honda Y, Asaka A, Tanimura M, Furusho T. A genetic study of narcolepsy and excessive daytime sleepiness in 308 families with a narcolepsy of hypersomnia proband. In: *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long Term Evolution*, ed by Guilleminault C, Lugaresi E, New York, Raven Press:1983. p.141-147
 12. Gautvik KM, de Lecea L, Gautvik VT, Danielson PE, Tranque P, Dopazo A, Bloom FE, Sutcliffe JG. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(16):8733-8738
 13. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin(orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40
 14. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R, Li R, Hungs M, Pedrazzoli M, Padigaru M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, Bouras C, Kucherlapati R, Nishino S, Mignot E. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-997
 15. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-474
 16. Ripley B, Mignot E, Nishino S. Hypocretin levels in narcoleptic (hypocretin receptor-2 mutated) and control Dobermans [abstract]. *Sleep* 2000;23:A114
 17. Chen CT, Dun SL, Kwok EH, Dun NJ, Chang JK. Orexin A-like immunoreactivity in the rat brain. *Neurosci Lett* 1999;260:161-164
 18. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(2):748-753
 19. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999;827:243-260
 20. Thorpy MJ. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. The American Sleep Disorders Association, Diagnostic Classification Steering Committee of the American Sleep Disorders Association, Rochester, MN;1990 p.38-43
 21. Jasper HH (Committee Chairman). The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:371-375
 22. Bullock TH, McClune MC. Lateral coherence of the electrocorticogram: A new measure of brain synchrony. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73(6):479-498
 23. Jenkins GM, Watts DG. Spectral analysis and its application. Holden-Day, San Francisco, CA; 1968
 24. Dunkin JJ, Leuchter AF, Newton TF, Cook IA. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? *Biol Psychiatry* 1994; 35(11):870-879
 25. Busk J, Galbraith GC. EEG correlates of visual-motor practice in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;38(4):415-422
 26. Shaw JC, Brooks, Cotter N. A comparison of schizophrenia and neurotic patients using EEG power and coherence spectra. In: *Hemisphere Asymmetries of Function in Psychopathology*. ed by Cruzelier J, Flor-Henry P, Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press: 1979. p.257-292
 27. Braitenberg V. *On Texture of Brains*. New York, Springer-Verlag; 1977
 28. Gevins AS, Doyle JC, Cuttillo BA, Schaffer RE, Tannehill RS, Ghannam JH, Gilcrease VA, Yeager CL. Electrical potentials in human brain during cognition: new method reveals dynamic patterns of correlation. *Science* 1981;213(4510):918-922
 29. Gevins AS, Schaffer RE, Doyle JC, Cuttillo BA, Tannehill RS, Bressler SL. Shadows of thought: shifting lateralization of human brain electrical patterns during brief visuomotor task. *Science* 1983; 220(4592):97-99
 30. Pollak CP, Wagner DR, Moline ML, Monk TH. Cognitive and motor performance of narcoleptic and normal subjects living in temporal isolation. *Sleep* 1992;15(3):202-211
 31. Henry GK, Satz P, Heilbronner RL. Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? *Sleep* 1993;16(2):123-127
 32. Hood B, Bruck D. Sleepiness and performance in narcolepsy. *J Sleep Res* 1996;5(2):128-134
 33. Hood B, Bruck D. Metamemory in narcolepsy. *J Sleep Res* 1997; 6(3):205-210
 34. Schulz H, Wilde-Frenz J, Grabietz-Kurfurst U. Cognitive deficits in patients with daytime sleepiness. *Acta Neurol Belg* 1997;97(2):108-112
 35. John ER, Pritchep LS, Ahn H. Developmental equation for the electroencephalogram. *Science* 1980;210:1255-1258
 36. van Baal GC, de Geus EJ, Boomsma DI. Genetic influences on EEG coherence in 5-year-old twins. *Behav Genet* 1998;28(1):9-19