

소아기 수면무호흡증 환자와 정상 대조군 수면 뇌파의 탈경향변동분석 Detrended Fluctuation Analysis of Sleep Electroencephalogram between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Normal Children

김의중¹ · 안영민² · 신흥범³ · 김종원⁴

Eui-Joong Kim,¹ Young Min Ahn,² Hong-Beom Shin,³ Jong Won Kim⁴

■ ABSTRACT

Unlike the case of adult obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), there was no consistent finding on the changes of sleep architecture in childhood OSAS. Further understanding of the sleep electroencephalogram (EEG) should be needed. Non-linear analysis of EEG is particularly useful in giving us a new perspective and in understanding the brain system. The objective of the current study is to compare the sleep architecture and the scaling exponent (α) from detrended fluctuation analysis (DFA) on sleep EEG between OSAS and normal children.

Fifteen normal children (8 boys/7 girls, 6.0±2.2 years old) and twelve OSAS children (10 boys/2 girls, 6.4±3.4 years old) were studied with polysomnography (PSG). Sleep-related variables and OSAS severity indices were obtained. Scaling exponent of DFA were calculated from the EEG channels (C3/A2, C4/A1, O1/A2, and O2/A1), and compared between normal and OSAS children.

No difference in sleep architecture was found between OSAS and normal controls except stage 1 sleep (%) and REM sleep latency (min). Stage 1 sleep (%) was significantly higher and REM latency was longer in OSAS group (9.3±4.3%, 181.5±59.9 min) than in controls (5.6±2.8%, 133.5±42.0 min). Scaling exponent (α) showed that sleep EEG of OSAS children also followed the 'long-range temporal correlation' characteristics. Value of α increased as sleep stages increased from stage 1 to stage 4. Value of α from C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1 were significantly lower in OSAS than in control (1.36±0.05 vs. 1.41±0.04, 1.37±0.04 vs. 1.41±0.04, 1.37±0.05 vs. 1.41±0.05, and 1.36±0.07 vs. 1.41±0.05, p<0.05).

Higher stage 1 sleep (%) in OSAS children was consistent finding with OSAS adults. Lower ' α ' in OSAS children suggests decrease of self-organized criticality or the decreased piling-up energy of brain system during sleep in OSAS children. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2010 ; 17(1) : 41-49**

Key words: Child · Obstructive sleep apnea syndrome · Electroencephalogram · Detrended fluctuation analysis · Polysomnography · Sleep architecture.

41

서 론

소아 폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea syn-

drome : OSAS)은 2~8세 아동에서 유병률이 1~3%에 이르는 비교적 흔한 질환이다(1,2). 치료가 늦어지거나 적절하게 이루어지지 않으면 학습 장애(3), 행동 장애(4), 폐혈관 고혈압(5), 고혈압(6), 성장 지연(7) 등의 합병증이 많아

Received: April 23, 2010 / **Revised:** May 21, 2010 / **Accepted:** May 30, 2010

이 논문은 2008년도 을지대학교 교내연구비(EJRG-08-007-11-E15) 지원에 의하여 수행된 것임.

¹을지대학교 의과대학 정신과학교실 및 을지병원 신경정신과 수면의학연구소실

Department of Psychiatry, Eulji University School of Medicine & Division of Sleep Study, Department of Neuropsychiatry, Eulji General Hospital, Seoul, Korea

²을지대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine & Eulji General Hospital, Seoul, Korea

³코모키 수면센터 *Komoki Sleep Center, Seoul, Korea*

⁴시드니대학교 물리학과 및 웨스트미드 병원 뇌역학센터

Brain Dynamics Center, School of Physics and Westmead Hospital, the University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

Corresponding author: Eui-Joong Kim, Department of Neuropsychiatry, Eulji General Hospital, Hagey 1-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea
Tel: 02) 970-8603, Fax: 02) 949-2356, E-mail: kim.euijoong@gmail.com

진다. 따라서 소아 폐쇄성 수면무호흡증을 조기에 진단하고 적절하게 치료하는 것은 매우 중요하다. 국내에서 소아 폐쇄성 수면무호흡증을 대상으로 한 연구는 많지 않다. 특히 임상적 특성뿐 아니라 수면 구조 및 뇌파 양상에 대해 정상 대조군과 비교한 연구는 안영민 등(8)이 스펙트럼 분석을 하여 보고한 것이 유일하다.

소아 폐쇄성 수면무호흡은 성별 분포, 임상 양상, 수면다원기록 소견 및 치료 방침 등에서 성인 폐쇄성 수면무호흡과는 다른 특성을 보인다(9). 특히 소아는 뇌파의 서파가 매우 발달하고 각성의 역치가 높아 성인과 같이 각성에 의한 서파수면, 렘수면의 감소가 뚜렷하지 않고(10), 무호흡과 같은 수면 중의 호흡성 장애가 수면에 끼치는 영향을 수면 구조만으로 분석하기 어렵다.

따라서 수면 구조에 반영되지 않는 뇌파의 특성을 밝히는 것은 국내외적으로 매우 필요한 연구 작업이 될 것이다. 안영민 등(2008)의 스펙트럼 분석 연구에서는 소아 폐쇄성 수면무호흡증군과 정상 대조군의 차이를 규명하지 못하였다(8). 이 연구에서는 뇌파의 비선형적 분석을 시도하여 조금 더 예민하게 생체 신호로서의 특성을 살펴보고자 하였다. 뇌파 신호를 복잡성(complexity)의 특징을 가진 것으로 보고(11) 이를 정량화하여 비교하려는 시도는 일찍이 시작되었고 이미 수면 장애 연구에서의 유용성이 확인된 바 있다(12). 비선형분석 중에서 탈경향변동분석은 뇌파와 같이 연속적인 시계열(time series) 신호에서 생기는 다양한 자기 상관성과 체계(system) 외부의 영향을 극복하기에 유리한 방법이다(13). 이 연구에서는 탈경향변동분석을 소아의 수면뇌파에 적용하여 수면뇌파의 축적지수(scaling exponent)를 구하고 정상군과 환자군에 적용해 봄으로써 뇌파 채널별, 수면단계별 특성이 다른지 살펴보고자 하는 것이다.

연구 방법

1. 연구대상

수면 중 코골이와 거친 호흡을 주증상으로 호소하여 소아청소년과, 이비인후과, 소아정신과를 방문한 환아들에게 이학적 검사와 병력 조사를 통해 폐쇄성 수면무호흡증이 의심되는 경우에 수면다원검사를 실시하였다.

선천 기형, 뚜렷한 소아과적 질환이 있거나, 심각한 정신과적 질환이 있는 경우, 경련성 장애가 있는 경우, 수면무호흡증 외에 다른 수면 질환을 동반한 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 연구에 부모 혹은 환아가 동의하지 않는 경우에도 대상에서 제외하였다.

청소년기 이전의 소아를 대상으로 하였고, 알려지성 비염

이나 천식, 축농증 등 환아의 코골이, 수면 중 호흡에 영향을 끼칠 우려가 있는 염증성 질환이 동반되는 경우는 충분히 치료한 후에 재평가 하여 포함 여부를 결정하였다.

수면다원기록 상 무호흡지수(apnea index)가 1 이상인 경우를 기준으로 소아 폐쇄성 수면무호흡증을 확진하였고 15명이 선발되었다. 다른 연구에서 널리 사용하는 기준인 무호흡지수(apnea index)에는 중추성과 폐쇄성이 모두 포함되기 때문에 무호흡지수가 1 이상이라도 폐쇄성 무호흡지수(obstructive apnea index)가 1을 넘지 못하는 경우는 제외하였다. 이 과정에서 중추성 무호흡의 비중이 높은 2명이 탈락하였고 1명은 호흡노력에 의한 각성이 빈번하여 폐쇄성 수면무호흡증 진단을 받았으나 폐쇄성 무호흡지수는 1을 넘지 못하여 제외시켰다. 최종적으로 12명이 폐쇄성 수면무호흡증군으로 선정되었다.

정상 소아군은 광고를 통하여 모집하였다. 가능하면 폐쇄성 수면무호흡증군의 연령 범위와 성별에 큰 차이가 나지 않도록 정상군을 선정하였다. 선정 기준은 연령이 만 12세 이하인 남녀 소아로 심각한 소아과 및 정신과적 질환의 병력이 없고, 선천 기형이 없으며, 경련성 장애가 없고, 수면 장애가 없고, 연구 참여에 동의한 소아로 15명을 선정하였다.

2. 수면다원검사와 수면단계 및 무호흡의 평가

수면다원검사는 Somnologica®(Medcare Co., U.S.A.)를 사용하여 기록하였다. 표준화된 방법으로 각종 전극들(electrodes)과 감지기들(sensors)을 대상자에게 부착하였다. 뇌파, 안전도, 하악근전도(chin EMG), 심전도(ECG), 호흡음(breathing sound), 구강 및 비기류(oral and nasal airflow), 비강공기압력(nasal pressure), 흉곽 호흡운동(chest movement), 복부 호흡운동(abdominal movement), 사지운동(limb movement), 그리고 혈중산소포화도(SaO₂, arterial oxygen saturation)를 측정하였다. 뇌파 전극은 10~20 체계(14)에 근거하여 C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1에 부착하였다. 안전도 감지기는 좌우 외안각 외측 1 cm 상방과 하방에 각각 부착하고, 근전도 감지기는 하악근 위에 부착하였다. 코골이 측정을 위한 진동 마이크로폰을 후두(larynx)부위에 부착하였다. 흡기와 호기간의 공기 온도 차를 이용해 공기 흐름을 감지하는 열전쌍감지기(thermocouple)를 코와 윗입술 사이에 부착하였다. 비기류(nasal airflow)를 예민하게 측정하기 위해 비강공기압력 변환기(nasal pressure transducer)를 비공(nostril) 앞에 부착하였다. 심전도 전극은 지정된 위치(modified lead II position)에, 하지의 근 수축을 기록하기 위한 근전도 전극은 양쪽 전경골근에 부착하였다. 혈중산소포화도 측정기(pulse oxymetry)

는 왼쪽 둘째 손가락 끝에 부착하였다. 검사 중 적외선 비디오투를 통하여 수면 중 이상 행동이 있는지를 측정하였다.

측정된 신호는 Somnologica®(Medcare Co., U.S.A.) 분석 소프트웨어를 이용하여 2인의 수면 전문가에 의해 표준 기준(15)에 따라 판독하였다. 수면다원기록은 30초를 판독 단위로 하여 판독하였고, 비렘수면에 해당하는 제 1, 2, 3, 4 단계 수면과 렘수면의 5가지 수면 단계로 판독하였다. 각 수면 단계의 비율과 출현 순서를 통해 수면 구조가 특징지어졌다. 각성(arousal)은 별도의 소아 기준이 없으므로, 미국 수면 학회가 정한 각성 기준(16)에 따라 판정하였고, 호흡 관련 각성, 사지 움직임 관련 각성, 자발적 각성으로 나뉘어 판정하였고, 각성 지수는 전체 각성 횟수를 총 수면 시간으로 나누어 정하였다. 수면 시작 후에 각성파가 판독단위(30초)의 반 이상을 차지하면 입면 후 각성 시간(wake time after sleep onset, WASO)으로 판정하였다.

소아의 수면 생리는 성인의 그것과 다르므로, 수면무호흡증의 진단 역시 소아의 수면무호흡증 기준에 따라 이루어졌다(17,18). 소아 수면무호흡은 정상 호흡 주기의 2배 이상의 시간 동안 호흡 기류가 없는 경우로 정의하였고, 저호흡은 호흡 기류의 진폭이 정상 호흡의 50% 이하로 감소되고, 혈중 산소 포화도가 4% 이상 감소된 상태로 정의하였다. 수면 검사 동안 나타난 총 폐쇄성 무호흡 횟수를 전체 수면 검사 시간으로 나눈 값을 폐쇄성 무호흡지수라고 하는데, 1 이상인 경우 소아 수면무호흡증으로 진단하였다. 동반되는 혈중 산소 포화도 저하(desaturation)는 무호흡의 신체적인 영향과 저호흡의 진단에 중요하다. 혈중 산소 포화도 저하의 정의는 4% 이상의 저하가 10초 이상 3분 이내에서 지속되는 경우로 하였다. 혈중 산소 포화도의 평균값, 최소값 및 혈중 산소 포화도 저하의 평균값과 시간당 저하 빈도(oxygen desaturation index)를 구하였다.

3. 뇌파의 추출 및 탈경향변동분석

분석에 사용되는 뇌파는 10~20 체계(14)에 따라서 부착된 C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1로부터 얻어졌다. 신호 증폭에 Somnologica®(Medcare Co., U.S.A.)를 사용하며 추출비는 200 Hz였으며, 필터는 하드웨어에 장착된 0.3 Hz high-pass filter와 60 Hz notch filter가 사용되었다.

야간 수면다원기록을 통해서 얻어진 뇌파 및 수면단계(sleep stages)에 대한 정보를 Somnologica®(Medcare Co., U.S.A.)에 있는 데이터 추출 모듈을 이용하여 유럽데이터포맷(European data format, EDF)으로 추출하였다.

추출된 EDF 데이터를 자체 개발한 신호 변환 표시 프로그램을 이용하여 직접 검토하여 인공파를 제거하였다. 야간

수면다원기록에서 검사 시작 직후, 인공파가 없어지는 시점부터의 7.5시간 분량의 뇌파 데이터를 이 프로그램의 신호 추출 모듈을 이용하여 채널 별 추출하였고 이에 해당하는 수면단계를 텍스트 파일 형태로 추출하였다. 이 데이터는 각 피험자 별로, 채널에 따라 분류하여 저장하였다.

뇌파의 탈경향변동분석(detrended fluctuation analysis, DFA)은 3단계로 진행하였다.

1) 잡음 제거

얻어진 뇌파 기록을 육안 식별을 통하여 수면 시작 전에 잡음과 인공파가 포함되어 있는 부분을 찾아 분석에 포함되지 않도록 제외하였다.

2) 탈경향변동분석

분석은 일정한 크기를 지니는 시계열(time series) $x(i)$, $i=\{1 \dots N\}$ 에 적용 되는데 이 연구에서는 각 뇌파 채널에서 얻어진 뇌파의 진폭(에너지)이 시계열이 된다. 탈경향변동분석은 크게 세 단계로 진행되었다.

첫 번째 단계로, 이 시계열로부터 그 시계열 전체의 평균값 $\langle x \rangle$ 를 빼고, 그 차로 적분된 시계열 $y(k)$ 를 만든다(식 1). 적분을 통해 잡음(noise)을 제거할 수 있고 보다 정확한 측정지수를 얻을 수 있다(19,20).

$$Y(k) = \sum_{i=1}^k [x(i) - \langle x \rangle] \quad (\text{식 1})$$

두 번째 단계로, 시계열 $y(k)$ 를 길이 n 인 분절(segment)로 나눈다. 이 때 n 은 관찰단위(observational unit)가 된다. 각 분절들에 대해서, 최소자승법에 의해 국소적인 선형 기울기(linear fit)를 얻는다. 이렇게 얻어진 각 분절의 선형회귀식을 $y_n(k)$ 라고 한다.

세 번째 단계는 탈경향화 단계로 $y(k)$ 에서 각 분절의 국소적인 선형회귀식인 $y_n(k)$ 를 빼서 탈경향화 시킨다. 탈경향화된 후 합쳐진 시계열 변동의 표준편차는 다음과 같이(식2)로 주어진다.

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (\text{식 2})$$

3) 탈경향변동분석의 과정

앞서 텍스트 파일 형태로 추출된 뇌파 데이터에 대하여 다음 방식으로 탈경향변동분석이 시행되었다.

위의 식에서 $F(n)$ 값을 관찰 단위인 n 을 변화시키면서 반복해서 계산한다. 모든 관찰 단위에 대해서, 한 번에 한 단계씩 시계열을 따라서 분절을 바꾸어 가며 얻어진 모든 백

터가 계산에 이용된다. 전체수면뇌파의 분석에서 관찰 단위의 범위는 0.1~200 초이며, 이를 200 Hz의 신호추출 비를 이용하여 환산하면 20~40,000개의 데이터 포인트에 해당된다.

각각의 데이터 포인트에서 0.1 초부터 200 초의 크기에 해당하는 단위 구간(window)을 잡아서, 그 구간들이 겹치지 않게 옮겨 가면서 각 구간 변동(fluctuation) 평균을 구하였다. 그 변동의 평균을 각 구간 크기의 함수로 그래프를 그려서 얻은 직선의 기울기가 축척지수(scaling exponent)이다. 위 식에서 $F(n)$ 의 자연로그 값이 관찰단위인 n 에 대한 함수로 그려지고 이 때의 기울기가 축척지수가 된다.

4. 통계 분석

정상군과 폐쇄성 수면무호흡증 군간 연속 변수를 비교하는 경우 독립 t-검정을 사용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 미만으로 정의하였다. 통계 프로그램으로는 SPSS 12.0을 사용하였다.

연구 결과

1. 정상 소아군과 폐쇄성 수면무호흡증군의 인구학적 정보

정상군 소아 15명 중 8명(53.3%)이 남아이고 7명이 여아

이었고 폐쇄성 수면무호흡증 환아군은 12명 중 10명(83.3%)이 남아, 2명이 여아였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 정상 소아군의 평균연령은 6.0 ± 2.2 세로 폐쇄성 수면무호흡증 환아군의 6.4 ± 3.4 세와 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 키와 몸무게, 체질량지수(BMI)도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(표 1).

2. 야간 수면다원검사에서의 나타난 차이

정상 소아군 15명과 폐쇄성 수면무호흡증군 환아 12명에게 야간 수면다원검사를 실시하였는데 그 결과는 다음과 같다.

1) 정상 소아군의 수면 변인과 폐쇄성 수면무호흡증군의 수면 변인을 각각 독립 t-검정으로 비교하여 수면 구조의 차이를 보려고 하였는데, 1단계 수면이 폐쇄성 수면무호흡증 환아군에서 유의하게 높았고, 렘수면 잠복시간(REM latency)이 폐쇄성 수면무호흡증군에서 유의하게 지연된 것 외에는 차이가 없었다(표 2).

2) 수면무호흡증의 심한 정도(severity)를 반영하는 각종 지표는 당연히 폐쇄성 수면무호흡증군에서 유의하게 심한 것으로 나왔는데, 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index)와 무호흡지수(apnea index), 코골이 시간의 비율, 사지운동지수(limb movement index), 총각성지수(total arousal

Table 1. Demographic characteristics compared between OSAS and normal children

	Normal (n=15)	OSAS (n=12)	t	p
	Mean \pm SD N (%)	Mean \pm SD N (%)		
Age (year)	6.0 \pm 2.2	6.4 \pm 3.4	-0.485	0.633
Sex (male/female)	8/7	10/2	-	0.223 ^a
Height (m)	1.16 \pm 0.15	1.21 \pm 0.24	-0.574	0.571
Weight (kg)	22.7 \pm 8.1	29.8 \pm 18.4	-1.250	0.232
BMI (kg/m ²)	16.4 \pm 2.7	18.2 \pm 4.1	-1.384	0.178

OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, BMI : body mass index, - : Not applicable, t : by independent t test, a : by Fisher's Exact Test

Table 2. Sleep architecture compared between OSAS and normal children

	Normal (n=15)	OSAS (n=12)	p value*
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
TST (min)	511.5 \pm 45.6	504.6 \pm 49.9	ns
Sleep efficiency (%)	93.8 \pm 6.2	87.9 \pm 12.3	ns
Stage 1 (%)	5.6 \pm 2.8	9.3 \pm 4.3	0.008
Stage 2 (%)	48.3 \pm 4.9	45.9 \pm 5.5	ns
SWS (%)	23.4 \pm 3.4	25.7 \pm 6.0	ns
REMS (%)	22.8 \pm 4.5	19.1 \pm 6.9	ns
WASO (%)	4.4 \pm 6.1	10.4 \pm 12.2	ns
Sleep latency (min)	9.8 \pm 7.0	9.8 \pm 11.2	ns
REMS latency (min)	133.5 \pm 42.0	181.5 \pm 59.9	0.023

* : by independent t-test between normal and OSAS children ($p < 0.05$). OSAS : obstructive sleep apna syndrome, OP : operation, TST : total sleep time, SWS : slow wave sleep, REMS : rapid eye movement sleep, WASO : wake time after sleep onset, SD : standard deviation, ns : not significant

Table 3. Severity indices of polysomnography compared between OSAS and normal children

	Normal (n=15)	OSAS (n=12)	p value*
	Mean±SD	Mean±SD	
AHI (number/hour)	0.3 ± 0.3	17.5±24.4	0.033
Obstructive apnea index	0.2 ± 0.2	9.7±13.3	0.032
Apnea index	0.3 ± 0.2	9.8±13.3	0.031
ODI	1.7 ± 2.1	15.2±23.6	ns
Snoring time (%)	0.4 ± 1.0	28.5±22.2	0.001
LMI	8.3 ± 2.3	18.1±10.8	0.009
Total arousal index	5.4 ± 1.5	10.2± 5.1	0.007
Respiratory arousal index	0.02± 0.04	3.7± 5.7	0.047
Spontaneous arousal index	5.3 ± 1.4	6.2± 2.1	ns
Mean SaO ₂ (%)	97.4 ± 0.9	96.8± 2.0	ns
Nadir SaO ₂ (%)	88.9 ± 4.0	82.7± 7.9	0.011
Heart rate	78.1 ±11.1	87.8±16.2	ns
SD of Heart rate	7.6 ± 2.6	8.6± 2.3	ns

* : by independent t-test between normal and OSAS children (p<0.05). OSAS : obstructive sleep apnea syndrome, AHI : apnea hypopnea index, ODI : oxygen desaturation index, LMI : limb movement index, SaO₂ : arterial oxygen saturation, ns : not significant, SD : standard deviation

index), 호흡성 각성지수(respiratory arousal index) 등에서 폐쇄성 수면무호흡증군이 유의하게 높았다. 최저 산소포화도(Nadir SaO₂)는 폐쇄성 수면무호흡증군에서 유의하게 낮았다. 산소포화도 저하 지수(oxygen desaturation index, ODI)는 평균값이 폐쇄성 수면무호흡증군에서 당연히 높았지만 편차가 심해 유의한 차이를 입증하지 못했다. 평균 산소포화도(mean SaO₂)와 평균 심박수는 정상군과 폐쇄성 수면무호흡증군에서 차이가 없었다(표 3).

3. 비선형적 뇌파 분석 결과 : 탈경향변동분석

모든 뇌파 채널에서 실험군에 관계없이 탈경향변동분석(DFA)의 축척지수(scaling exponent, α)는 수면 1단계에서 4단계로 갈수록 증가하였다. 렘수면단계는 수면 3, 4단계의 축척지수보다는 작고 수면 1단계의 축척지수보다는 큰 값으로, 수면 2단계의 축척지수와 비슷한 수준을 보였다. 입면 후 각성 단계는 가장 낮은 축척지수 값을 보였다.

채널별로 수면단계에 따른 폐쇄성 수면무호흡증군의 축척지수는 정상 소아군의 그것과 비교하였을 때 C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1의 전체 수면 뇌파에서 구한 축척지수에서 폐쇄성 수면무호흡증군이 정상 소아군보다 유의하게 낮았다(표 4, 그림 1). 수면단계별로 비교해 보았을 때 모든 4개의 전극에서 수면 3단계의 축척지수는 폐쇄성 수면무호흡증군이 정상 소아군보다 유의하게 낮았다. C3/A2, C4/A1의 수면 4단계에서 폐쇄성 수면무호흡증군의 축척지수가 정상 소아군의 그것보다 유의하게 낮았다. C3/A2, O2/A1의 수

Table 4. Comparison of scaling exponent from each EEG channel according to sleep stages between normal children and OSAS children

Channel	Normal (n=15)	OSAS (n=12)	p value
	Mean±SD	Mean±SD	
C3_all	1.41±0.04	1.36±0.05	0.00
C3_Stage 1	1.30±0.05	1.29±0.10	ns
C3_Stage 2	1.37±0.05	1.33±0.05	0.03
C3_Stage 3	1.68±0.05	1.58±0.12	0.00
C3_Stage 4	1.73±0.06	1.65±0.13	0.03
C3_REMS	1.33±0.05	1.31±0.07	ns
C3_WASO	1.13±0.11	1.15±0.10	ns
C4_all	1.41±0.04	1.37±0.04	0.01
C4_Stage 1	1.28±0.05	1.28±0.11	ns
C4_Stage 2	1.37±0.04	1.34±0.04	0.06 (ns)
C4_Stage 3	1.67±0.04	1.59±0.10	0.01
C4_Stage 4	1.73±0.07	1.66±0.13	0.04
C4_REMS	1.32±0.05	1.32±0.06	ns
C4_WASO	1.12±0.09	1.16±0.11	ns
O1_all	1.41±0.05	1.37±0.05	0.03
O1_Stage 1	1.30±0.05	1.28±0.04	ns
O1_Stage 2	1.37±0.05	1.34±0.04	0.08 (ns)
O1_Stage 3	1.66±0.04	1.59±0.14	0.03
O1_Stage 4	1.72±0.07	1.66±0.15	ns
O1_REMS	1.32±0.05	1.31±0.05	ns
O1_WASO	1.16±0.09	1.15±0.06	ns
O2_all	1.41±0.05	1.36±0.07	0.01
O2_Stage 1	1.29±0.05	1.26±0.04	ns
O2_Stage 2	1.37±0.05	1.33±0.06	0.03
O2_Stage 3	1.66±0.04	1.57±0.16	0.02
O2_Stage 4	1.71±0.07	1.64±0.18	ns
O2_REMS	1.32±0.05	1.30±0.04	ns
O2_WASO	1.15±0.07	1.16±0.06	ns

* : by independent t-test between normal and OSAS children (p<0.05), OSAS : obstructive sleep apnea, REMS : rapid eye movement sleep, WASO : wake time after sleep onset, SD : standard deviation, ns : not significant

면 2단계에서 폐쇄성 수면무호흡증군의 축척지수가 정상 소아군보다 유의하게 낮았다. 렘수면단계와 수면후 각성에서는 양군 간에 차이가 없었다.

고 찰

각 수면 단계의 비율과 수면의 연속성에 대한 수면 변인을 정상 소아군과 비교하였을 때 폐쇄성 수면무호흡증군 환자에서 유의한 차이를 보인 것은 1단계 수면이 유일하였다. 1단계 수면이 폐쇄성 수면무호흡증에서 더 증가한다는 것은 이미 성인 연구에서 보고된 바와 일치하는 소견이고(21) 호흡성 각성이 유의하게 증가한 결과와 함께 고려해 볼 때 무호흡과 저호흡에 의해 자주 깨면서 각성 단계와 가까운 1단

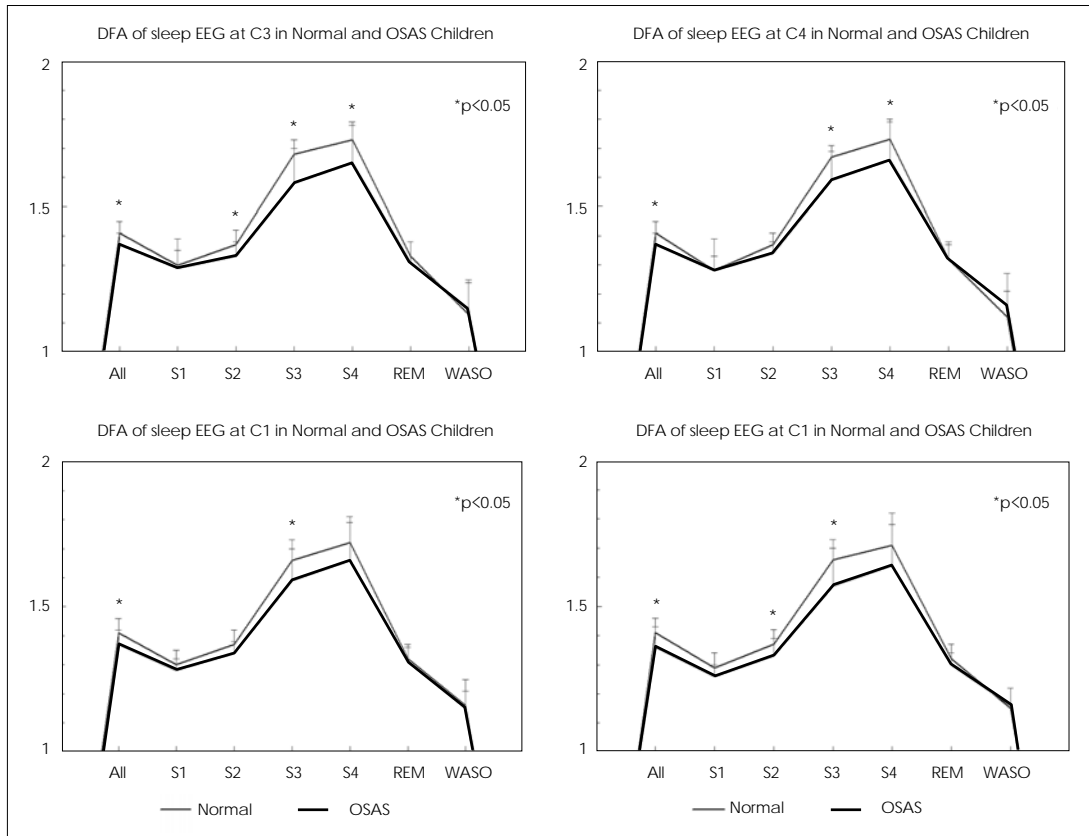


Fig. 1. Scaling Exponent of Sleep EEG in normal and OSAS Children. * : by independent t-test ($p < 0.05$). All : scaling exponent during all night sleep EEG, S1 : scaling exponent during sleep stage 1, S2 : scaling exponent during sleep stage 2, S3 : scaling exponent during sleep stage 3, S4 : scaling exponent during sleep stage 4, REM : scaling exponent during REM sleep, WASO : scaling exponent during wake time after sleep onset.

계 수면이 많아진 것으로 해석할 수 있다.

성인과 달리 서파수면에 유의한 차이가 없는 것은 소아기 수면의 특징으로 생각한다. 각성 역치가 높아서 잘 깨지 않고 서파수면이 잘 발달되어 있는 시기이다. 이 연구에 포함된 폐쇄성 수면무호흡증 환자들은 적어도 이런 소아기 수면의 특징을 뛰어 넘을 만큼의 서파 수면 감소가 없었던 것으로 생각할 수 있다.

또 렘수면 잠복시간의 평균값이 폐쇄성 수면무호흡증군에서 지연된 것도 성인에서 보고된 것과 유사하다. 그럼에도 불구하고 렘수면의 비율에서 두 군 간에 유의한 차이가 없었는데 연구 대상의 수가 충분히 많다면 폐쇄성 수면무호흡증군에서 렘수면의 감소가 유의한 수준으로 확인될 가능성이 높다.

수면 구조 자체의 변화 보다 폐쇄성 수면무호흡증의 병적 소견을 반영하는 무호흡-저호흡 지수, 무호흡 지수, 코골이 시간, 사지움직임, 총각성지수와 호흡성 각성지수, 최저 산소포화도 등 폐쇄성 수면무호흡증의 특징을 반영하는 거의 모든 지표에서 유의한 차이가 있었다. 질병의 정의와 특징상 당연한 결과이다.

산소포화도 저하지수(oxygen desaturation index)는 다른 심각성 지표만큼이나 평균값은 뚜렷한 차이가 있어 보이나 표준 편차가 너무 커서 통계적 유의성이 확인되지 않았다고 본다. 평균 산소포화도가 폐쇄성 수면무호흡증군과 정상군에서 차이가 나지 않은 것은 이 변인의 안정성 때문이라고 생각한다. 즉 삽화적인 산소포화도 저하는 있어도 매우 자주 발생하지 않는다면 평균 산소포화도에 큰 저하를 주기는 어렵기 때문이다.

축척지수 α 는 두 군 모두 값이 0.5 이상이라서 장기 시간적 연관성(long-range temporal correlation)에 해당하는 특징을 갖는다고 판단되고, 무축척 변동(scale free fluctuation)의 특징을 보였다고 할 수 있다. 과거의 사건이 미래에 올 과정의 발달에 영향을 끼치는데 여러 다른 시간축척(time-scales)에서 에너지 형성에 기여하는 기전이 비슷하다는 것을 뜻한다. 이런 비선형적 특징은 이미 축척지수를 구하는 과정에서 적용된 것인데, 뇌파를 여러 구간으로 나누어 기울기를 구하고 이를 다시 축척하여 얻는 기울기이기 때문에 결과적으로 이 기울기가 불변한다는 것은 자기유사성(self-similarity)을 갖는 것이다. α 값을 0.5로 기준을

하는 것은 자기상관성이 없는 백색잡음(white noise)에 대해 축척지수를 구할 경우 0.5가 나오기 때문이다(22,23).

축척지수는 각성 뇌파에서는 0.5~1.0으로 보고되고 있고, 수면 뇌파에서는 1 이상으로 보고되고 있다(22,23). 이 연구의 α 값이 1단계 수면의 1.26으로부터 4단계 수면의 1.73까지 나온 것은 기존에 1.0 이상으로 보고된 수면 뇌파에 대한 α 값과 일치하는 소견이다. 하지만 성인의 수면 뇌파에서 α 값이 1단계에서 1.0으로부터 3, 4단계의 1.31까지 보고된 것(22,23)보다는 훨씬 높은 수치이다.

생체 신호의 특성에서 임계지수를 통해 누승법칙(power-law correlation)을 정량화할 수 있다는 것은 비선형시스템으로서의 생체 특성을 이해하는데 도움이 된다(20). DFA는 Peng 등(24)에 의해서 개발된 것으로 다른 비선형적인 방법의 한계를 넘어 비항정상상태(non-stationary state)인 생체 신호에도 적용할 수 있는 것이 장점이다. 이 연구에서 관찰된 무축척 변동의 특징을 생체에 맞게 해석하기 위해서 Bak 등(25)이 제시한 자기조직적 고비성(self-organized criticality)을 생각해 보았다. 이는 이미 여러 연구자들에게 받아들여졌는데, 큰 시스템에서 에너지들이 재분배되는 과정에서 분출(bursts)과 비분출이 교대하면서 에너지축적이 일어나고 이 시스템이 특정한 동조(tuning)없이 임계상태에 도달하는데, 시공간적으로 누승법칙(spatial and temporal power laws correlation)과 무축척 역학(scale-free dynamics)의 특징을 따른다는 이론이다(25). 이미 동물에도 적용하여 보고된 바가 있다(26). 생체에서 뇌파에 경우 신경단위(neuron)의 재분극과 탈분극의 진동자(oscillator)적인 특성이 자기조직적 고비성의 개념에 한 모델이 될 수 있고, 재분극은 에너지의 느린 축적과 관련되고, 탈분극은 빠른 에너지의 재분배와 관련된다(27). 신경 단위뿐 아니라 그 집합체인 신경망도 자기조직적 고비성이 관찰된다. 배양된 신경망과 뇌자도(magneto-encephalogram)에서도 거시적인 수준에서 자기조직적 고비성을 따른다고 보고된 바 있다(28).

이 연구에서 모든 뇌파 전극의 전체 수면 뇌파에 대한 축척지수가 정상 소아군보다 폐쇄성 수면무호흡증군에서 더 낮았는데, 이를 위의 이론에 적용해 본다면, 축척지수가 낮은 것은 자기조직적 고비성이 낮아진 것으로 해석할 수 있겠다. 즉 뇌 자체의 기전에 의한 조절이 폐쇄성 수면무호흡증에서 감소하고, 에너지의 변동(fluctuation)이 감소하는 것으로 이해할 수 있다.

수면 뇌파는 아니지만 치매 환자를 대상으로 한 연구에서도 대조군보다 낮은 α 값이 보고된 바 있고(28), 우울증 환자를 대상으로 한 연구에서도 대조군보다 낮은 α 값이 보고된 바 있어(29,30) 이러한 관점은 유용해 보인다. 한편

회복된 우울증에서는 α 값이 대조군과 다르지 않았다는(31), 외래 우울증 환자에서는 α 값이 대조군보다 높았다는 보고(32)도 있어서 해석이 아주 간단하지는 않아 보인다.

Lee 등의 연구에서는 성인 폐쇄성 수면무호흡증군의 축척지수가 정상 성인보다 낮았는데(22), 폐쇄성 수면무호흡증군 환자군에서 정상 소아군보다 축척지수가 낮았던 이 연구와 일치하는 소견이다. 폐쇄성 수면무호흡증군에서 낮은 축척지수를 보인 것은 폐쇄성 수면무호흡증군의 병태생리가 뇌내 자체 기전에 영향을 준 것으로 볼 수 있겠으나 이것이 폐쇄성 수면무호흡증에 특정화된 변화라기보다는 일반적인 질병에 대한 뇌 체계의 반응일 가능성이 높다. 뇌파는 아니지만 Ju 등이 수면무호흡증의 심각도와 심전도의 탈경향 변동분석의 관련을 본 연구에서 무호흡증이 심할수록 심전도의 축척지수가 낮아진다고 보고한 바 있다(33), 심전도와 뇌파의 분석이 같은 의미를 가질지는 알 수 없지만, 이 연구에서 뇌파의 축척지수와 유의한 연관성을 보인 폐쇄성 수면무호흡증 심각성 지표(severity index)가 없었기 때문에 앞으로 축척지수로 정량화된 탈경향변동분석이 뚜렷한 임상적 의미를 가지려면 병태생리의 특정 기전이 반영된 변화와의 연관성이 증명되어야 할 것이다.

한편 수면 단계에 따른 차이를 보면 수면 3단계에서 일관되게 모든 뇌파 전극에서 정상군보다 폐쇄성 수면무호흡증군에서 유의하게 낮은 축척지수를 보였고, 일부 전극의 수면 2단계나 4단계에서 차이를 보였는데, 렘수면 단계나 수면 1단계에서 유의한 차이가 없었던 것과 견주어 볼 때, 뇌내 체계의 에너지 축적이 2, 3, 4단계에서 더 분명하게 작용하는 것으로 추측해 볼 수 있다. 모든 수면 단계에서 일관된 결과를 얻기 위해서는 좀 더 많은 대상자를 포함한 연구가 필요할 것이지만 비렘수면의 비선형적 뇌파 특성이 폐쇄성 수면무호흡증군에서 영향을 많이 받는 것으로 생각해 볼 수 있겠다. 임상적으로는 수면 단계가 1단계에서 4단계로 갈수록 α 값이 증가하는 것으로 보아 α 값이 떨어진다 하는 것이 숙면이 어려워지는 쪽으로 해석할 수 있겠다.

본 연구의 장점은 소아의 폐쇄성 수면무호흡증을 수면다원기록을 통해 정상군과 비교하여 수행한 국내적으로 보기 드문 연구라는 점이다. 폐쇄성 수면무호흡증의 연구에서 소아를 대상으로 하여 많은 연구가 진행되는 것이 최근의 추세이며 국내에서 보고된 연구가 없거나 제한적인 상황에서 정상 대조군과 비교하여 보고한 것은 매우 의미 있는 것이고 앞으로 연구의 초석이 될 것이라고 본다. 소아의 폐쇄성 수면무호흡증이 수면 구조나 심각성의 지표들에서 어떤 차이를 보이는지 객관적으로 알 수 있었다. 두 번째 장점은 수면 뇌파 분석에 새로운 방법을 도입하였다는 것이다. 탈

경향변동분석은 최근이나 뇌파 분석에 적용되기 시작하였을 정도로 최신 연구 경향이며 더구나 이를 소아의 폐쇄성 수면무호흡증에 적용한 것은 세계적으로도 유례가 없는 연구인 것이다. 이 논문의 이러한 기념비적인 측면은 향후 연구의 방향을 선도하고 연구자들의 의욕을 자극하기에 좋은 재료가 될 것이다.

본 연구의 제한점으로 우선 연구 대상자의 수가 적어서 일반화하기가 어렵다. 평균값이 차이가 나도 표준 편차를 줄여야 유의한 결과를 통계적으로 이야기할 수 있으므로 대상수를 늘인 연구가 필요하다. 또 폐쇄성 수면무호흡증의 기준을 너무 엄격하게 정의하여서 정상군과의 차이가 뚜렷하지 않았을 가능성이 있다. 폐쇄성 무호흡지수 1 대신 성인처럼 무호흡-저호흡지수 5를 기준으로 했다면 두 군의 특징차이가 좀 더 명확히 드러났을 것이다. 좀 더 많은 폐쇄성 수면무호흡증 환자를 확보한다면 무호흡지수를 다양한 기준으로 적용하여 알아볼 수 있을 것이다.

한 번의 수면다원검사를 통해 자료를 얻는 것은 성인의 연구에서는 첫날밤 효과가 우려되어 지양되기도 하는데 소아 연구에서는 첫날밤 효과에 대한 일치된 의견이 없지만(34,35), 아이들에게 여러 날을 검사실에서 보내게 하기도 인도적으로 어려워서 디자인 상 미리 대비할 수 없었다. 정상군과 폐쇄성 수면무호흡증군의 주요한 수면 구조의 차이가 없었지만, 어린 아이들의 일부는 부모와 함께 자는 경우도 있고 수면다원검사실의 환경적 영향이 소아에 어떤 영향을 미치는지는 향후 연구에서 더 엄밀한 논의가 요구된다.

요 약

본 연구의 목적은 소아 수면무호흡증 환자와 정상 소아의 수면 구조를 비교하고 잘 드러나지 않는 차이를 뇌파의 비선형적 분석을 통해 비교 분석하는데 있다.

코골이 증상을 호소하는 소아 중 수면다원검사를 통해 폐쇄성 수면무호흡 지수가 시간당 1회 이상으로 소아기 폐쇄성 수면무호흡증으로 진단받은 12명(남아 10명, 평균 6.4±3.4세)과 정상 대조군으로 연구에 참여한 15명(남아 8명, 평균 6.0±2.2세)의 수면다원검사 자료를 비교하였다. 즉, 수면 구조 관련 변인과 뇌파 채널(C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1)에서 탈경향변동분석 과정을 거쳐 계산된 축적 지수를 비교하였다.

수면 구조에서는 1단계 수면의 비율이 폐쇄성 수면무호흡증 환아에서 9.3±4.3%로 정상 소아의 5.6±2.8%보다 유의하게 높았고, 램수면 입면잠복시간에서 폐쇄성 수면무호흡증 환아가 181.5±59.9 분으로 정상 소아의 133.5±42.0

분보다 유의하게 길었다. 2, 3, 4단계 수면과 램수면의 비율은 폐쇄성 수면무호흡증 환아와 정상 소아에서 유의한 차이가 없었다.

소아의 수면 뇌파에서 계산된 축적 지수(α)는 장기 시간적 연관성(long-range temporal correlation)의 특징을 갖는 것으로 1단계에서 4단계 수면으로 갈수록 α 값이 증가하였다. 각각의 뇌파 채널에서 폐쇄성 수면무호흡증 환아의 축적 지수는 정상 소아의 축적 지수보다 유의하게 낮았다(C3/A2 : 1.36±0.05 vs. 1.41±0.04, C4/A1 : 1.37±0.04 vs. 1.41±0.04, O1/A2 : 1.37±0.05 vs. 1.41±0.05, O2/A1 : 1.36±0.07 vs. 1.41±0.05, p<0.05).

폐쇄성 수면무호흡증 환아에서 낮은 α 값을 보인 것은 자기조직적 고비성(self-organized criticality)이 줄어든 것으로 뇌 체계에서 자체 기전에 의한 에너지 축적이 감소한 것으로 해석해 볼 수 있다. 8시간에 이르는 수면 뇌파의 정량화가 수면무호흡증과 같은 질병 상태를 반영한다면 향후 연구에서 그 유효성과 범용성을 여러 질병에서 확인해 보아야 할 것이다.

중심 단어 : 소아기 폐쇄성수면무호흡증 · 탈경향변동분석 · 뇌파 · 수면다원기록 · 수면구조.

REFERENCES

- Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995;107:963-966
- Tang JP, Rosen CL, Larkin EK, DiFiore JM, Arnold JL, Surovec SA, Youngblut JM, Redline S. Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition. *Sleep* 2002;25:72-79
- Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102:616-620
- Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, Ganoczy DA, Pituch KJ. Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep* 1997;20:1185-1192
- Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnitterger I. Obstructed breathing in children during sleep monitored by echocardiography. *Acta Paediatr* 1993;82:863-871
- Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1098-1103
- Everett AD, Koch WC, Saulsbury FT. Failure to thrive due to obstructive sleep apnea. *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26:90-92
- Ahn YM, Shin HB, Kim EJ. Differences of EEG and Sleep Structure in Pediatric Sleep Apnea and Controls. *Sleep Med Psychophysiol*. 2008;15:71-76
- Rosen CL, D'Andrea L, Haddad GG. Adult criteria for obstructive sleep apnea do not identify children with serious obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1231-1234
- Shin HB, Lee YJ, Jeong DU. A case of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Psychophysiol* 2004;11:106-109
- Babloyantz A. Evidence for slow brain waves: a dynamical approach. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;78:402-405

12. Roschke J, Aldenhoff J. The dimensionality of human's electroencephalogram during sleep. *Biol Cybern* 1991;64:307-313
13. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heart-beat time series. *Chaos* 1995;5:82-87
14. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:3-6
15. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standard Terminology, Technique and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. 1968, Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA
16. ASDA Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-184
17. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:866-878
18. Frank Y, Kravath RE, Pollak CP, Weitzman ED. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics* 1983;71:737-742
19. Kantz H, Schreiber T. *Nonlinear Time Series Analysis*. 2nd ed. 2004, London: Cambridge Press; 2004. p.100-102
20. Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Simons M, Stanley HE. Finite-size effects on long-range correlations: implications for analyzing DNA sequences. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 1993;47:3730-3733
21. Force AAoSMT. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep* 1999;22:667-689
22. Lee JM, Kim DJ, Kim IY, Park KS, Kim SI. Nonlinear-analysis of human sleep EEG using detrended fluctuation analysis. *Med Eng Phys* 2004;26:773-776
23. Shin HB, Jeong DU, Kim EJI. *Sleep Med Psychophysiol* 2007;14: 42-48
24. Peng CK, Buldyrev SV, Havlin S, Simons M, Stanley HE, Goldberger AL. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 1994;49:1685-1689
25. Bak P, Tang C, Wiesenfeld K. Self-organized criticality. *Phys Rev A* 1988;38:364-374
26. Corral A, Perez CJ, Diaz-Guilera A, Arenas A. Self-organized criticality and synchronization in a lattice model of integrate-and-fire oscillators. *Phys Rev Lett* 1995;74:118-121
27. Beggs JM, Plenz D. Neuronal avalanches in neocortical circuits. *J Neurosci* 2003;23:11167-11177
28. Stam CJ, Montez T, Jones BF, Rombouts SA, van der Made Y, Pijnenburg YA, Scheltens P. Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2005;116: 708-715
29. Linkenkaer-Hansen K, Monto S, Rytsala H, Suominen K, Isometsa E, Kahkonen S. Breakdown of long-range temporal correlations in theta oscillations in patients with major depressive disorder. *J Neurosci* 2005;25:10131-10137
30. Leistedt S, Dumont M, Lanquart JP, Jurysta F, Linkowski P. Characterization of the sleep EEG in acutely depressed men using detrended fluctuation analysis. *Clin Neurophysiol* 2007;118:940-950
31. Leistedt S, Dumont M, Coumans N, Lanquart JP, Jurysta F, Linkowski P. The modifications of the long-range temporal correlations of the sleep EEG due to major depressive episode disappear with the status of remission. *Neuroscience* 2007;148:782-793
32. Lee JS, Yang BH, Lee JH, Choi JH, Choi IG, Kim SB. Detrended fluctuation analysis of resting EEG in depressed outpatients and healthy controls. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2489-2496
33. Ju G, Shin CJ, Park DH. Severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability: detrended fluctuation analysis. *Korean J Biol Psychiatry* 2009;16:69-75
34. Scholle S, Scholle HC, Kemper A, Glaser S, Rieger B, Kemper G, Zwacka G. First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2138-145
35. Kim EJ, Jeong DU. Investigation of 'first-night effect' in normal young adult male subjects on polysomnography. *Sleep Med Psychophysiol*. 1998;5:111-117