Sleep Medicine and Psychophysiology
수면 · 정신생리 17(2): 75-84, 2010

□종 설□

불면증에서 순환교대파형의 의미

Cyclic Alternating Pattern : Implications for Insomnia

신 재 공

Jaegong Cyn

■ ABSTRACT

The cyclic alternating pattern (CAP) is a periodic EEG activity in NREM sleep, characterized by sequences of transient electrocortical events that are distinct from background EEG activities. A CAP cycle consists of two periodic EEG features, phase A and subsequent phase B whose durations are 2-60 s. At least two consecutive CAP cycles are required to define a CAP sequence. The CAP phase A is a phasic EEG event, such as delta bursts, vertex sharp transients, K-complex sequences, polyphasic bursts, K-alpha, intermittent alpha, and arousals. Phase B is repetitive periods of background EEG activity. The absence of CAP more than 60 seconds or an isolated phase A is classified as non-CAP. Phase A activities can be classified into three subtypes (A1, A2, and A3), based on the amounts of high-voltage slow waves (EEG synchrony) and low-amplitude fast rhythms (EEG desynchrony). CAP rate, the percentage of CAP durations in NREM sleep is considered to be a physiologic marker of the NREM sleep instability. In insomnia, the frequent discrepancy between self-reports and polysomnographic findings could be attributed to subtle abnormalities in the sleep tracing, which are overlooked by the conventional scoring methods. The conventional scoring scheme has superiority in analysis of macrostructure of sleep but shows limited power in finding arousals and transient EEG events that are major component of microstructure of sleep. But, it has recently been found that a significant correlation exists between CAP rate and the subjective estimates of the sleep quality in insomniacs and sleep-improving treatments often reduce the amount of CAP. Thus, the extension of conventional sleep measures with the new CAP variables, which appear to be the more sensitive to sleep disturbance, may improve our knowledge on the diagnosis and management of insomnia. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2010 ; 17(2) : 75-84**

Key words: Cyclic alternating pattern(CAP) · Insomnia · Arousal.

서 론

수면의 본질과 기전에 대한 궁금증은 고대로부터 있어왔지만 최근에 이르러서야 그 비밀이 조금씩 풀리기 시작하였다. 뇌파를 포함하여 다양한 신체신호를 감지할 수 있는 수면다원검사의 발전에 힘입어 수면행위 이면에 숨겨진 생체전기적 비밀이 조금씩 벗겨지고 있는 상황이다. 수면다원검사에 있어서 중심적인 위치를 차지하는 뇌파의 경우에도 1800년대 후반에 이르러서야 대뇌의 전기활동으로서의 존재가 알려지기 시작하였다(Swartz과 Goldensohn 1998). 그렇게 발견된 뇌파가 수면분야에 대한 연구에 이용되기 시작한 것도 1950년대 이후이다. 수면의 깊이를 단계별로 분류하는데 기본이 되는 수면판독지침이 처음으로 소개된 것도 1968년이었다(Rechtschaffen과 Kales 1968). 수면판독지침이 소개된 이후로 정상수면의 구조에 대한 비밀과 수면질환과 관련된 여러 이상 소견들이 밝혀지면서 수면 연구는 비약적인 발전을 이루게 된다. 이러한 수면의학의 기술적 발전에도 불구하고 불면증의 경우에는 다른 수면질환에 비하여 수면다원검사의 활용도가 떨어지는 편이다. 그러나 최근에는 순환교대파형(cyclic alternating pattern, CAP)에 대한 개념이 소개된 이후로 각성현상에 대한 견해가 확장되면서 관련된 연구활동이 늘어나고 있다. 수면의 거시구조(macrostructure)에 대한 분석에 주된 초점을 두었던 기존의 수면판독방법에 비하여 CAP의 개념을 활용하면서 수면의 미세

Received: October 27, 2010 / **Revised**: November 28, 2010
Accepted: December 1, 2010
용인정신병원
Yongin Mental Hospital, Yongin, Korea
Corresponding author: Jaegong Cyn, Department of Psychiatry, Yongin Mental Hospital, 4 Sangha-dong, Giheung-gu, Yongin 446-769, Korea
Tel: 031) 288-0224, Fax: 031) 288-0180
E-mail: ionyou@nate.com

구조(microstructure)에 대한 분석이 보다 용이해지고 있다. 아울러 이러한 장점이 부각되면서 불면증을 포함한 보다 많은 수면질환에 대한 연구에 적용되고 있는 상황이다. 이에 저자는 우선 CAP에 대하여 개략적으로 설명한 이후에 불면증의 진단과 치료에 어떤 역할을 맡고 있는지에 대하여 소개하고자 한다.

본 론

1. CAP의 등장배경

수면뇌파에 대한 연구에서 CAP란 용어가 소개된 것은 1985년에 발표된 Terzano의 논문이 처음이었다(Terzano 등 1985). 그러나 CAP의 특징인 주기적 뇌파활동은 이 때 처음 발견된 것은 아니며, 이전에도 수면뇌파 연구에서 자주 발견되는 소견이었다(Gaches 1971). 주기적 뇌파활동의 의미와 기능에 대한 학술적 진전은 주로 유럽지역의 연구자들의 주도로 이루어졌다. 수면뇌파 초창기 연구의 주된 관심은 뇌에 각성자극이 주어졌을 때 뇌파가 어떻게 반응하는가에 주로 집중되어 있었다. 그러던 중에 의식이 혼수상태인 환자를 관찰하던 과정에서 우연찮게 뇌파신호와 몇몇 생리신호들이 동시에 주기적인 움직임을 보이는 것이 일부 연구자들에게 발견되었다(van Leeuwen 1959). 이때 뇌파의 양상은 고전압의 서파와 저전압의 델타파 및 세타파가 교대로 나타나는 현상을 보였고, 이러한 뇌파변화에 동조되어 심박수, 호흡수, 근육활동, 뇌척수압 등이 등락하는 현상이 관찰되었다(Ingvar과 Lundberg 1961). 촉각, 온도, 청각, 통각 등과 같은 외부자극에 의하여 상기의 순환양상이 나타나기도 했지만 이러한 외부자극 없이 자발적으로 나타나기도 하였다.

시간이 경과하여 혼수상태 환자들의 의식이 회복하는 과정에 이들 뇌파의 양상이 케이복합체의 모습으로 변화되는 것이 관찰되면서 CAP가 각성과 관련된 현상일 거라는 추론과 이해가 싹트기 시작하였다. 즉 환자들의 의식상태가 각성을 기준으로 본다면 혼수상태까지 떨어진 비정상적인 상태이긴 하지만 수면의 기준으로 본다면 정상적인 상태라고도 볼 수 있기 때문에, CAP란 현상이 수면상태 혹은 의식이 저하된 상태에서도 사라지지 않고 유지됨과 동시에 기본적인 생리현상과 연결성을 가지고 기능하는 기초적인 각성 조절자로 이해되기 시작하였다(Terzano 등 1982). 이러한 배경을 가지고 시작된 CAP에 대한 연구들은 2000년대 초에 이르러 보다 표준적인 판정지침을 제정할 수 있는 수준에까지 이르게 되었다. 이때 제안된 자세한 판정지침은 다음의 2장부터 5장에 걸쳐 기술하였다(Terzano 등 2002).

2. CAP의 개념

CAP는 비렘수면 동안에 나타나는 주기적인 뇌파의 활동을 일컫는 말로써 배경뇌파와는 확연히 구별되는 일시적인 뇌파양상이 1분 미만의 주기로 반복되어 나타나는 것을 특징으로 한다. 60초 미만으로 주기를 제한한 것은 비렘수면 중에 나타나는 위상성 뇌파들(phasic brain waves)의 출현 간격과 관련이 있다. 위상성 뇌파형으로 간주되는 미세각성파나 돌발성 뇌파의 90%가 그 간격이 1분을 넘지 않았고 70%가 20~40초의 간격으로 출현하는 것이 조사되었다. 계산해보면 이러한 파형은 0.033 Hz의 주기로 출현하는 꼴이다. 공교롭게도 인간의 서파수면 동안에 0.05~0.025 Hz의 주기를 가지는 극서파율동(ultra-slow rhythm)이 내재되어 있다는 사실은 CAP와의 관련성을 고려해볼 수 있는 연결점이라 할 수 있다(McKeown 등 1998 ; Halasz 2004). CAP에서 나타나는 주기적 뇌파들은 주변의 배경뇌파와는 주기나 진폭에 있어서 뚜렷한 구별점이 있어야 한다. 이때 배경뇌파가 지속되는 시기의 구간을 위상B(phase B)라고 하고 배경뇌파와 뚜렷하게 구별되어 나타나는 주기적 뇌파가 지속되는 구간을 위상A(phase A)라고 한다. CAP와 위상A와 위상B가 하나의 쌍을 이루어 교대로 순환되어 나타나는 뇌파활동으로 정의될 수 있다.

대상이 되는 뇌파를 위상A로 판정하는 데는 뇌파의 진폭과 지속시간을 고려해야 한다. 위상A의 뇌파는 위상A가 시작하기 2초 전의 구간과 끝난 후 2초 구간에 나타나는 배경뇌파들에 비하여 최소 1/3이상의 진폭변화를 보여야 판정할 수 있다. 또한 측정되는 뇌파전극들의 대부분에서 이러한 소견을 보여야 한다. 위상A나 위상B는 지속시간은 최소한 2초보다 오래 지속되어야 판정할 수 있다. 즉, 두 개의 위상A가 가까이 나타난 경우에 두 개의 독립적인 위상A가 되기 위해서는 사이에 위치한 위상B가 2초보다는 오래 지속되어야 한다(그림 1).

3. CAP 위상A를 구성하는 뇌파형(Terzano과 Parrino 2000 ; Terzano 등 2002)

위상A에서 보이는 뇌파들은 정형화된 파형들이 나타나는 것은 아니지만 흔하게 나타나는 파형을 예를 들자면 델타돌발파(delta bursts), 두정부 예파(vertex sharp wave), 케이복합파(K-complex), 다상성 돌발파(polyphasic bursts), 케이알파파(K-alpha), 간헐적 알파파(intermittent alpha), 뇌파각성(EEG arousals) 등을 열거할 수 있다.

델타돌발파는 시상(thalamus)의 영향과 조율을 거쳐서 피질에서 기원하는 파형으로 전두엽과 측두엽에 두드러지게 나타난다. 2단계 수면에서 나타나기 시작하여 서파수면 단계로

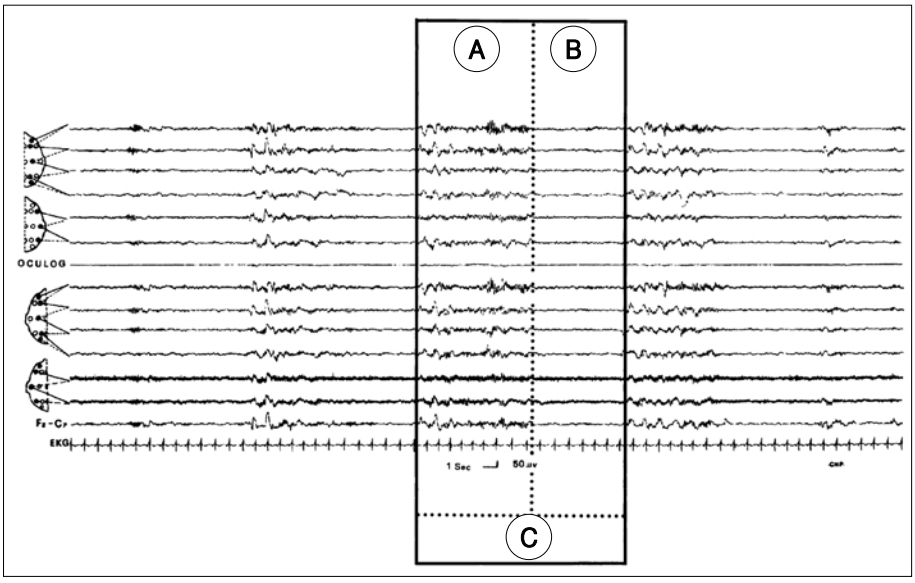

Fig. 1. An example of cyclic alternating pattern (CAP) in a sleep stage 2. The box outlines a CAP cycle (C) composed of a phase A (A) and the following phase B (B). OCULOG: Oculogram, EKG: Electrocardiogram (Terzano et al., 2002).

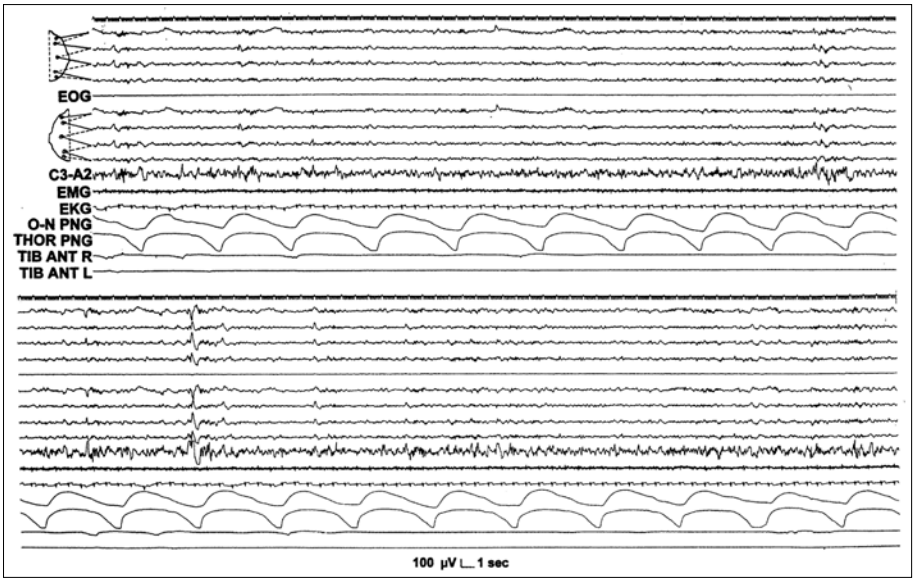

Fig. 2. A long stretch of non-CAP in a stage 2 sleep. EEG in channels 1−4 and 6−9 (from top to bottom) correspond the channels 1−4 and 8−11 in Fig. 1, respectively. O-N PNG: oronasal airflow, THOR PNG: thoracic pneumogram, TIB ANT R: Tibialis anterior right, TIB ANT L: Tibialis anterior left (Terzano et al., 2002).

갈수록 증가하는 것으로 알려져 있다. 청각이나 촉각 등의 자극에 의하여 유발되기도 하는데 서파수면 단계에서 나타나면 신체 움직임을 예고하는 신호로 간주되기도 한다. 각성의 위계체계에서 경도의 활성화 수준으로 자리가 매겨지며 여러 수면다원검사 신호값의 변화와 자주 동반된다. 두정부 예파는 50~200 ms의 지속시간과 최대 250 μV의 진폭을 가진 파형으로 두정부에 많이 나타나며 1단계에서 2단계로 이행기에 주로 나타난다. 전기 생리학적 관점에서 보자면 케이복합파처럼 청각자극에 의하여 유발되는 전위와 유사점이 많다. 피질의 흥분성 역치를 낮추기 때문에 흥분성 역할에 기여하고 있다. 야간 간대성근경련반사(myoclonic hypnic jerks)와 동반하여 나타나기도 하는데, 일부에서는 수면움찔반사(sleep starts)와의 연관성도 거론되고 있다. 케이복합파는 보통 수면방추파가 겹쳐서 섞이거나 뒤따라서 나오는 경우가 자주 있는데, 지속시간이 0.5~2초이기 때문에 2개 이상이 나온 경우에는 그 자체로 위상A의 기준에 맞춰지게 된다. 혈관수축, 혈압상승, 교감신경계 흥분 등과 같은 현상이 동반하거나 뒤따라 나오게 된다. 알파돌발파가 케이복합파를 곧바로 뒤따라 나오는 케이알파파는 다음날 비회복수면을 예고하는 강한 각성신호로 간주된다. 다상성 돌발파는 델타파가 세타파, 알파파, 혹은 베타파 등과 혼재되어 무리를 지어 나타나는 것으로 주로 2단계수면에 흔하고 렘수면 직전에 특히 많이 나타난다. 간헐적 알파파는 후두엽 부위에서 많이 관찰되는데, 수면이 시작되면서 알파파가 앞으로 퍼지면서 1단계 수면으로 이행기에 간헐성 양상을 보이며 흩어지다가 1단계로 진입이 깊어지면서 사라지

게 된다. 렘수면이나 1단계 수면이 다시 나타날 때 나타나기도 한다. 각성을 유발하는 자극이 주어지면 금방 원래의 알파파로 회복되는 모습을 볼 수 있다. 뇌파각성은 보다 고주파의 파형으로 전격적인 변화가 나타나는 경우로 케이복합파나 델타돌발파가 선행하기도 한다.

4. CAP 배열(CAP sequences)의 구조

CAP는 위상A와 이어서 나오는 위상B가 하나의 주기를 이루어 교대로 순환하는 과정을 밟기 때문에 위상A로 시작하여 위상B로 끝나는 구조를 이룬다. CAP이 60초 이상 나타나지 않는 구간은 비CAP(non-CAP, NCAP)으로 간주된다(그림 2). 즉 위상A와 위상A의 간격이 60초 이상 벌어지게 되면 그 사이 구간은 NCAP이 되는 것이다. 마찬가지로 CAP 배열에서 마지막으로 나타나는 위상A는 NCAP이 되는 것이다. CAP 주기가 두 개 이상 연속해서 나타나는 경우에만 CAP 배열이라고 할 수 있다. 그러므로 최소의 CAP 배열은 세 개의 위상A와 두 개의 위상B가 존재하여야 하며 마지막 세 번째의 위상A는 NCAP으로 이어지는 모습을 갖추어야 한다. 물론 마지막 세 번째의 위상A는 CAP 배열에 포함되지는 않는다. NCAP에 뒤이어서 CAP 배열이 시작되는 것이 원칙이기는 하지만 CAP 배열이 비렘수면에서 처음으로 나타나는 경우, 각성에서 수면으로 이행된 이후에 나타나는 경우, 그리고 렘수면에서 비렘수면으로 이행된 이후에 나타나는 경우 등에서는 CAP 배열이 NCAP에 이어서 나타나지 않더라도 CAP 배열로 인정을 하게 된다.

비렘수면 구간에서는 CAP 배열 안에서 수면단계가 바뀌더라도 CAP 배열을 두 개로 분리하지 않는다. 즉 여러 수면단계에 걸쳐있는 하나의 CAP 배열은 설정할 수 있다는 의미이다.

CAP 배열은 비렘수면에서 시작하여 렘수면이 시작되기 직전에 끝나게 된다. 뇌파의 비동조화가 특징인 렘수면의 뇌파의 특성으로 인하여 위상A와 유사한 형태의 뇌파유형이 나타나더라도 이후에 3, 4분이 넘게 지속되는 비동조화 뇌파들로 인하여 CAP주기를 구성할 수가 없다. 그러므로 렘수면에서 CAP은 정의 상 존재할 수가 없다. 그러나 렘수면과 관련된 수면무호흡으로 인하여 반복적인 뇌파형태가 60초 미만의 주기로 나타난다면 CAP 배열로 인정할 수 있다.

움직임 인공파(movement artifacts)는 CAP 배열을 유발하기도 하고 분리 시키기도 한다. 위상A와 연결되어 움직임 신호가 있더라도 60초 미만일 경우는 CAP 구획으로 포함된다.

5. CAP 위상A의 아형과 의미

CAP 위상A는 3가지의 아형으로 분류된다. 뇌파 동조화를 대표하는 고전압 서파와 뇌파 비동조화를 대변하는 저진폭 속파(fast wave)의 상대비율이 아형의 분류기준으로 적용된다(그림 3).

A1아형-동조화 뇌파가 우세하게 나타난다. 전체 위상A 기간의 80% 이상을 차지한다. 델타돌발파, 케이복합파, 두정부 예파, 다상성 돌발파가 주로 나타난다.

A2아형-속파와 서파가 혼재되어 나타난다. 비동조화 뇌파가 20~50%를 차지한다. 다상성뇌파와 비동조화 뇌파로 주로 구성된다.

A3아형-저전압 속파가 50%를 초과하여 우세하게 나타난다. 케이알파파, 뇌파각성, 다상성 돌발파가 주된 뇌파유형이다. 움직임 잡신호도 A3으로 분류된다.

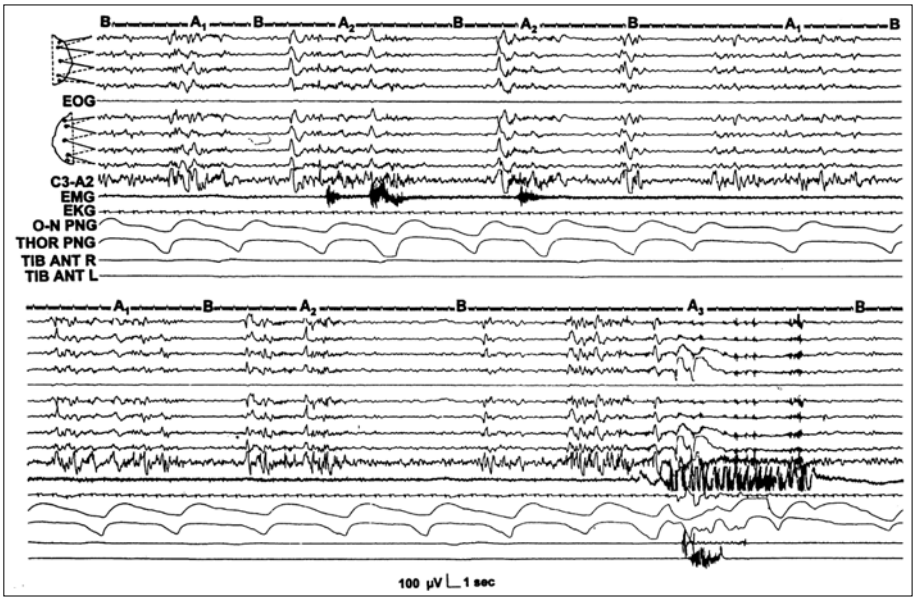

Fig. 3. A CAP sequence including all subtypes of phase As (Terzano et al., 2002).

A1에서 A3로 아형이 달라짐에 따라 뇌파는 단계적으로 활성화 수준이 상승하면서 각성에 가까워진다는 것을 발견할 수 있다. 움직임 각성까지 초래할 정도는 아닌 중등도의 자율신경계 활성만 보이는 서파형으로부터 두드러진 자율신경계 활성으로 인하여 수면분절까지 초래되는 속파형에 이르기까지 단계적이며 위계적인 활성화 순서를 보이는 현상에 대하여 다음과 같은 설명을 시도해 볼 수 있겠다. A1아형은 비렘수면을 확립하고 유지하는데 관여하기 때문에 수면의 연속성을 지켜야 하는 역할을 맡고 있다고 할 수 있다. 각성시키는 효과보다는 수면을 깊게 유도하는 효과를 보인다고 할 수 있다. 이러한 이유로 인하여 A1아형은 '반각성(anti-arousals)'이라고 불려지기도 한다(Hirshkowitz 2002). 반면에 A2, A3아형은 렘수면을 준비하고 대비하는 과정에 관여하기 때문에 적절하게 각성된 상태로 끌어올려야 하는 역할을 담당한다고 할 수 있다. 위와 같은 이유로 인하여 A1아형은 비렘수면의 앞부분에 우세하게 나타나면서 뇌파의 동조화를 촉진하고 유지하는데 관여하게 된다(Halasz 등 1979 ; Ferrillo 등 1997 ; Terzano 등 2000). 반면 A2, A3아형은 비렘수면의 후반부에 주로 나타나면서 동조화된 뇌파활동을 허물면서 비동조화에 기여하게 되고 이후에 도래하는 렘수면의 배경뇌파에 가깝게 준비시킨다(Halasz 등 1979 ; Terzano 등 2000). 한편 안정적인 NCAP는 렘수면 직후의 2단계 수면에서 우세하게 나타난다. 부위별로는 A1아형은 전두엽이나 전전두엽에서 주로 생성이 되고 A2, A3아형은 정중앙부위나 두정엽, 측두엽에서 주로 나타난다(Ferri 등 2005). 대뇌부위와 아형출현과의 관계는 로레타(Low Resolution Electromagnetic Tomography, LORETA) 분석을 통한 연구에서도 검증된 바 있다(Pascual-Marqui 등 1994 ; Pascual-Marqui 등 1999)(그림 4).

6. 수면의 거시구조와 미세구조

수면다원검사기록을 판독하여 수면단계를 구분하고 각성의 빈도, 시간 등과 같은 결과값을 얻게 되는데, 이러한 수면관련 변수들은 수면의 거시구조를 구성하는 요체가 된다(1968). 기존의 판독지침은 검사기록을 20초 내지 30초 길이의 판독구간(epoch)로 나눈 이후에 각각의 판독구간에서 가장 우세하게 나타나는 양상을 그 판독단위의 대표값으로 결정하는 과정을 판독단위마다 반복한다. 이러한 판독방법은 검사장비가 제각기 다른 검사실끼리 서로의 결과를 비교하고 표준화하는 데는 많은 도움을 줄 수 있지만 각각의 판독단위 안에서 매우 짧게 나타났다 사라지는 뇌파활동들을 그 판독단위의 대표값으로 반영시키는 데는 많은 문제점을 가질 수 밖에 없는 방법이다. 주기적 사지운동장애나 수면무호흡증후군과 같은 수면질환으로 인하여 병적인 호흡활동과 근육활동 기록이 다른 정상적 신호기록에 겹쳐서 끼어들게 되면 상기의 문제점은 더욱 두드러진다. 기존의 판독지침은 수면상태를 위상성 상태가 아닌 긴장성 상태(tonic state)라는 전제하에 판정하는 것이기 때문에 정적인 하나의 수면단계가 계속 이어지다가 갑자기 또 다른 정적인 수면단계로 갑자기 전환한다는 결과를 도출해낼 수밖에 없는 구조적 한계를 가지게 된다. 물론 스펙트럼 분석이라는 도구를 사용하여 보다 세밀한 접근을 시도해 볼 수 있긴 하지만 기존의 분석법이 가지는 한계를 크게 극복할 수는 없는 실정이다.

실제로 수면구조의 많은 부분은 일시적으로 나타났다 사라지는 위상성 활동으로 구성된 미세구조에 의하여 구성되고 유지되는 측면이 많다고 볼 수 있다. 수면과정이 실제로 진행되면서 그 내용이 구성되는 순간들을 살펴보면, 미리 정해진 원리나 기전에 의하여 매일 동일하게 진행되어 예측이 가능한 측면도 있지만 예정되지 않은 변수에 영향을 받아

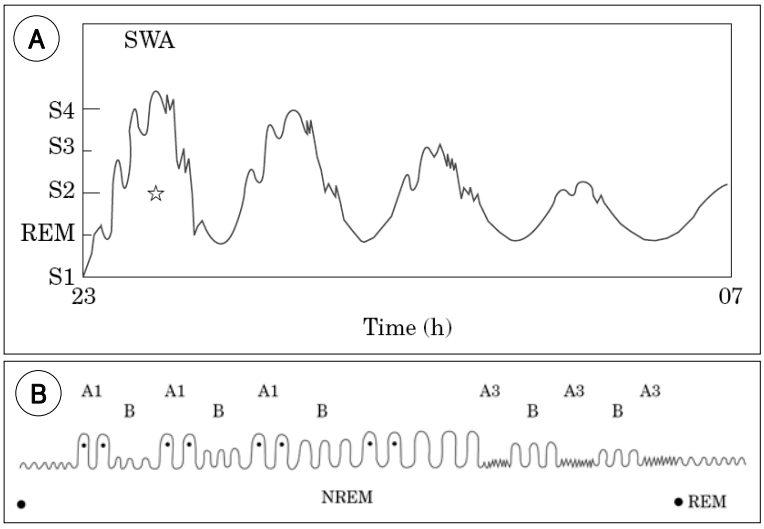

Fig. 4. A : Descriptive layout of EEG synchrony in all-night sleep according to the model of slow wave activity (SWA). The schematic behavior during the first sleep cycle (white star) is illustrated in detail in b. B : Enhancement of the EEG activity shows that the synchronized portion of the sleep cycle consists basically of repetitive episodes of A1 subtype and the following phase B with an incremental track of slow high voltage activity until the peak of EEG synchrony is reached. In contrast, the portion of the sleep cycle that introduces REM sleep is mainly composed of A3 subtypes, that induce and maintain a progressive EEG desynchrony (Terzano & Parrino 2000).

가면서 만들어지는 부분도 상당히 많다고 볼 수 있다. 가령, 외부에서 들어오는 감각 자극들도 이미 진행 중이던 수면과정에 영향을 끼칠 수도 있고 심혈관계, 소화계, 정신적 요인 등과 같은 내적인 요인들도 수면의 구조에 영향을 미치게 된다. 어찌 보면 수면의 구조는 기존의 늘 작동해오던 수면유발요인과 기질적, 정신적, 환경적 방해요인 간에 이루어지는 지속적인 타협과 적응에 의하여 형성된다고 볼 수 있다.

7. 각성, 활성, 그리고 CAP

각성(arousal)은 정상적인 수면뇌파에서도 흔하게 나타나는 현상이다(Boselli 등 1998). 각성의 일반적인 개념은 잠에서 깨어 일어나는 것과 관련이 되지만, 신경생리적인 관점에서는 뇌파의 비동조화와 관련된 현상으로 볼 수 있다. 뇌파의 비동조화와 관련된 개념은 미국수면장애협회(American sleep disorders association)에서 기준을 정할 때 반영이 되면서 주파수가 빨라지는 뇌파변화가 10초 이상 나타나는 경우를 뇌파각성의 기준으로 제정하게 되었다(1992). 이러한 기준으로 본다면 델타돌발파나 케이복합파처럼 짧고 느린 주파수의 위상성 뇌파활동이 뇌파각성의 기준에 포함되지 않은 것은 그리 놀랄만한 일은 아닌 듯하다. 그러나 이러한 서파성 뇌파활동도 기존에 알려진 각성뇌파들과는 모양이 다르긴 하지만 대뇌신경계, 운동계, 자율신경계 등의 활성화와 관련되어 있다는 사실을 여러 연구에서 제시하고 있다(Hornyak 등 1991 ; Ferri 등 2000 ; Sforza 등 2000 ; Poyares 등 2002). 어찌 보면 활성화(activation)하는 용어가 각성이라는 용어보다 보다 넓은 개념이라고 할 수 있다. 물론 활성화와 관련된 뇌파형들이 동일한 수준의 활성화 영향력이 있는 것은 아니다. 동조화 뇌파가 우세하게 나타나는 활성화 뇌파형은 운동 및 자율신경계에 경도의 변동을 초래하는 반면에 기존에 각성뇌파형으로 간주되었던 보다 속파에 해당되는 파형들은 보다 강력한 운동 및 자율신경계의 변동을 유발한다고 알려져 있다. 연속성을 개념으로 보면 활성화 뇌파형의 위계순서는 뇌파의 동조화와 비동조화의 비율로도 정의되고 분류될 수 있음을 보여주는 것이라고 할 수 있다(Halasz 1998 ; Sforza 등 2000).

미국수면장애협회에서 뇌파각성에 대한 기준을 제정할 때만 해도 각성은 수면질환과 연관하여 병적인 징표로 간주되어 왔다. 그러나 어느 정도까지의 각성현상은 정상적인 수면에서도 관찰되기 때문에 정상적인 현상으로도 점차 받아들여지고 있다(Halasz 1993). 델타돌발파, 케이복합파, 케이알파복합파 등도 정상수면에서 흔히 발견되는 것들이기 때문에 모든 종류의 활성화 뇌파들은 수면의 자연발생적인 부분이라고도 할 수 있다. 아마도 CAP라는 것은 수면의 불안정성이 뇌파라는 형식을 통해서 표출되어 나오는 것으로 볼 수 있다. 잠드는 과정, 수면단계가 바뀌는 과정, 살짝살짝 각성이 일어나는 과정 등등 수면이 가지고 있는 역동적이면서 불안정한 활동부분을 대변해주는 지표라고도 볼 수 있다(Terzano 등 1985). 이와는 반대로 NCAP는 활성파형이 없는 것이기 때문에 수면의 안정성을 대표하는 부분이라고 할 수 있다.

CAP 비율은 전체 비렘수면시간에서 CAP 배열이 차지하는 시간을 백분율로 나타낸 것이다. 수면의학에서는 수면상태에서의 각성 및 불안정수준을 반영하는 척도로 사용된다.

나이에 따른 CAP 비율의 변화에 대한 초기의 연구들은 청소년기와 노인에서 높게 나타나고 젊은 성인에서 최소값을 가지는 U자 형태의 모양을 보이는 결과를 얻었다. 후속 연구에서 학령기부터 청소년기에 이르는 구간에서는 점진적으로 증가하는 양상을 보고하였다(Bruni 등 2002). 학령전기의 소아는 학령기보다 더 낮은 CAP 비율을 보였다(Bruni 등 2005).

8. 불면증과 CAP

현재 미국 정신의학협회에서 제시한 정신장애진단통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)을 기준으로 불면증을 진단하려면 수면시작이나 수면유지의 곤란이 한달 넘게 지속되거나 수면후 비회복감이 한달 넘게 지속되어야 가능하다(American Psychiatric Association 1994). 잠드는데 시간이 오래 걸리거나, 새벽에 너무 일찍 깨어나거나, 너무 자주 깨거나, 아니면 수면의 질이 적절하지 않다는 것이 불면증의 주요 증상들이다(Ohayon 2002). 미국 정신장애진단통계편람의 특징은 불면증과 정신질환과의 관련성을 지나치게 강조한다는 점이다. 의학적 상태에 기인한 것일 수도 있고 물질남용과 관여된 불면증도 있을 수 있다. 불면증이 정신질환과의 관련성에 너무 무게가 쏠려있다 보면 수면다원검사의 결과와 무관하게 진단이 된다는 문제가 드러나게 된다. 특히 정신과 영역에서는 불면증을 불안장애나 우울장애에 이차적으로 나타나는 부수적인 것으로 보는 경우가 흔하다. 그러나 엄연히 불면증은 정신질환, 약물, 의학적 상태 등과는 상관없이 별개로 나타날 수 있다. 그러한 경우에는 일차성 불면증으로 진단이 된다. 국제질병분류(International Classification of Diseases, ICD)에서는 이런 경우에 정신생리성 불면증(psychophysiological insomnia), 수면상태 인지왜곡(sleep state misperception), 특발성 불면증(idiopathic insomnia), 부적절한 수면위생 등을 모두 포함하여 정의하기도 한다(American Sleep Disor-

ders Association 1990).

불면증은 개인이 지각하는 것이기 때문에 대개는 면담으로 진단하거나 수면일기 등을 통하여 측정하는 경우가 흔하다. 설문지나 일기는 수면습관을 알아보는 데는 매우 유용하지만 객관적인 소견과는 괴리가 클 수 있다는 단점이 있다. 불면증 환자들은 수면잠복기, 수면 중 각성의 횟수, 총수면시간 등을 보고하는데 있어서 과장해서 얘기하는 경향이 강하기 때문에 주관적 보고와 수면다원검사 결과값 사이에는 많은 차이를 보인다(Reite 등 1995 ; Mercer 등 2002). 또한 정상인과 불면증 환자의 수면다원검사 결과값 간에도 두드러진 차이를 발견하기 어렵다(Carskadon 등 1976). 이러한 이유로 인하여 수면다원검사가 과연 불면증과 정상을 제대로 구별할 수 있는 검사방법일 수 있겠는가 하는 논란이 일기도 한다(Chesson 등 2000). 이렇듯 주관적인 보고와 객관적인 소견의 괴리가 심한 것은 기존의 전통적인 검사판독지침이 불면증에서 나타나는 미묘한 이상소견을 제대로 찾아내지 못하는 것 때문일 수도 있다. 20~30초 구간으로 정해진 기존의 판독단위는 수면과 각성상태를 구별하는 데는 유용할 수 있겠으나 보다 세밀한 판독에는 부적당할 수도 있다. 전산화 방법을 이용하여 스펙트럼 분석을 해 보았더니 정상보다 불면증에서 속파활동이 증가한 결과를 보인 것은 바로 그 부적당함을 드러낸 예라고 할 수 있다(Merica 등 1998 ; Perlis 등 2001). 또한 불면증에서는 대사율, 심박수, 교감신경계 활동, 코티솔 등이 증가한 소견을 자주 보이기 때문에 신경계활동이 증가한 상태, 즉 과각성된 상태와 연관이 깊다고 볼 수 있다(Bonnet과 Arand 1997). 물론 미국수면장애협회의 뇌파각성 기준에 부합되는 각성소견을 정량화하는 노력이 없었던 것은 아니다. 수면관련 호흡장애처럼 각성이 흔하게 나타나는 질환을 포함하여 여러 수면질환에 각성을 정량화하여 수면분절의 정도를 측정해 보았더니 예상과는 달리 불면증에서는 뇌파각성의 양이 증가했다는 결과를 보이지는 않았다(Bonnet과 Arand 1996 ; Rosa과 Bonnet 2000). 이러한 결과는 미국수면장애협회의 뇌파각성의 기준이 불면증에서 수면곤란을 초래하는 병적인 기전의 뇌파소견을 찾아내는데 부적합한 것일 수도 있다는 점을 부각시켰다. 이러한 상황 중에 여러 기초 및 임상 연구들에서 불면증 환자들의 주관적인 보고와 CAP 비율이 서로 상관관계가 높게 나온다는 결과를 보인 점은 의미하는 바가 크다고 할 수 있다(Terzano 등 1990 ; Terzano과 Parrino 1992 ; Parrino 등 1997 ; Terzano 등 2003). 수면다원검사의 결과값과 상관없이 CAP 비율이 높을수록 수면의 질은 낮은 결과를 보였다. 마찬가지로 다양한 치료를 통하여 수면의 질이 호전된 경우에는 CAP 비율이 감소하는 결과를 볼 수 있었다(Terzano과 Parrino 1993 ; Parrino과 Terzano 1996 ; Parrino 등 2000 ; Thomas 2002 ; Terzano 등 2003). 이외에도 CAP 비율과는 다른 방식으로 수면뇌파를 정량화하여 불면증 환자를 모니터링한 최근 연구도 찾아볼 수 있다(Suh과 Park 2007 ; Sim과 Yu 2009).

9. 수면다원검사 지표로서의 CAP

일차성 불면증은 수면과정에 흔히 나타나는 정상적인 생리적 율동이 과장되어 나타난 것으로도 생각해 볼 수 있다(Terzano과 Parrino 2000). 과거의 연구사례 중에는 수면 중에 청각자극을 주어 CAP 비율을 증가시켰더니 수면분절이 증가하지 않았음에도 불구하고 주관적 수면의 질이 저하되고 다음날 주간 활동에 이상을 보고한 연구도 있었다(Terzano 등 1990 ; Martin 등 1997). 어찌 보면 CAP는 정상과 비정상 상태 모두에 걸쳐 나타나는 현상으로도 볼 수 있고 보여진다. 적당한 수준의 CAP는 수면 중 생리적 활동과 작동을 중개하는 역할을 한다고도 볼 수 있으나, 어느 정도를 넘어서는 범위에서는 그 역할이 지나쳐서 수면을 지키고 공고히 하는 데 방해가 되어 해로운 결과를 초래한다고도 볼 수 있다.

수면이란 스스로를 조절하며 움직이는 동적인 과정이라고 할 수 있다. 비렘수면과 렘수면이 교대로 번갈아 가며 나타나고 비렘수면도 여러 단계별로 순서대로 나타나는 등의 운용방식이 존재한다. 이러한 스스로의 진행과정이 매일 밤 예측 가능한 양상으로 안정적으로 반복되면서 수면의 거시구조라는 큰 틀을 형성해 나간다고 볼 수 있다. 그러나 한편으로는 수면의 여러 가지 내외변수들이 일시적인 뇌파의 변화들로 옷을 갈아입고서 나타나 앞서 언급했던 반복적이며 안정적인 수면의 거시구조와 상호작용을 하면서 만들어 내는 것도 한편으로는 수면의 틀을 형성하는 것이라고 할 수 있다. 이런 의미로 볼 때 CAP와 각성은 전체 수면진행과정에 주의력이 적응해가는 과정을 표현하는 것이라도 할 수 있다. 이러한 보상과 적응의 과정이 실패하게 되면 비회복수면이라는 결과를 형성하게 되는 것이다.

한편 수면의 질에 대한 평가는 수면다원검사의 다양한 지표값으로 나타낼 수 있다. 수면의 지속기간은 총수면시간과 수면효율로 나타내고, 수면의 강도는 서파수면단계의 정도로 표현할 수 있으며, 수면의 연속성은 수면 중 깸과 각성으로 나타내고, 수면의 안정성은 CAP로 표현해 낼 수 있다. 이러한 수면다원검사의 지표들은 불면증의 다양한 임상양상에 따라 다양하게 변하게 되는 것이다. 상기의 여러 가지 지표 중에서 수면에 영향을 주는 여러 방해 요인들에 가장 민감한 지표는 CAP라고 할 수 있다. 하여간에 불면증은 더 이상

애매한 정신질환의 하나로 간주될 것이 아니라 측정가능한 신경생리지표의 변화와 함께 나타나는 주관적인 증세로 인식되어야 한다. 실제로 최근에는 신경영상학과 수면다원검사를 매개할 수 있는 중추신경계의 이상활동을 보고한 연구도 있었다(Smith 등 2002).

수면의 불안정성은 다양한 요인에 의하여 야기될 수 있다. 그러나 CAP 비율은 원인과 관계없이 수면곤란에서 공통적으로 증가되는 양상을 보인다. 최근까지 불면증은 객관적인 검사도구가 없는 실정이었다. 모든 불면증 환자에게 수면다원검사를 시행하기는 어렵지만 이전보다는 보다 확장된 시각을 가지고 접근하는 것이 필요하다고 보여진다. 일부 연구자들이 불면증을 질병이 아닌 증상으로 간주하는 경향이 많기 때문에 불면증을 보다 자세하게 규명하려는 시각을 방해할 뿐만 아니라 치료적인 혼선이 야기된다는 주장이 있다. 왜냐하면 예를 들어 우울증의 경우에 우울증만 치료하면 불면증도 저절로 호전될 것으로 보는 경향이 많지만 실제로 우울증이 호전된 이후에도 불면증이 호전되지 않은 경우도 있기 때문이다.

10. 우울장애와 CAP

수면장애는 불면증이나 주간졸림증의 경우처럼 우울장애의 주된 증세로 나타나는 경우가 많다. 우울증 환자들에게서 잠들기 어렵거나 수면유지가 안되거나 새벽에 일찍 깨어나는 등의 불면증 증세들이 자주 동반된다. 우울장애 환자중에서 수면에 대한 불만족을 표현하는 비율이 90% 이상일 정도로 압도적으로 많고 수면관련 증상이 우울장애의 진단항목에 포함되어 있기도 하다. 우울증의 병태생리 기전에 수면장애가 포함되어 있지만 지표로 삼을 만한 특이한 검사소견의 존재 여부에 대해서는 아직 논란이 많다. 우울증 환자는 수면다원검사에서 수면 초반부의 서파수면이 감소를 보이고 렘수면이 증가하며 렘수면 잠복기가 짧아지는 등의 소견을 흔히 보인다. 젊은 환자들이 잠들기 어렵다는 증상을 많이 호소하는 반면에 성인 및 노인 환자들은 새벽에 일찍 깨어나는 것을 주된 문제로 보인다. 메타분석 연구에서도 민감성과 특이성을 충족할 만한 수면다원검사 지표가 우울장애에서 존재하지 않음을 보여주고 있다(Benca 등 1992). 이전부터 특이적인 소견으로 알려진 렘수면 잠복기 등과 같은 수면다원검사 변수도 마찬가지 결과를 보이고 있다. 그러나 최근의 연구에서는 주요우울장애 환자와 정상인을 비교하였을 때 거시구조 변수는 유의한 차이를 보여주지 못한 반면에 CAP 비율이 60% 대 35%로 뚜렷한 차이를 보이는 결과를 보였다(Farina 등 2003). 이러한 결과는 수면상태 인지왜곡에서 보였던 환자들의 주관적 호소를 지지하는 객관적 근거로 활용될 수 있다. 또한 수면 지속시간이나 수면 연속성 등과 같은 기존의 수면다원검사 변수값 이외에도 미세구조에 대한 분석이 필요한 이유를 보여주는 것이라고 할 수 있다. 주요우울증의 CAP 비율이 높은 값을 보인다고 해서 정신장애에 특이한 지표가 되는 것은 아니지만 주요우울증의 경우도 내부적인 병태생리적 요인에 의하여 비회복감과 연관된 수면의 불안정성이 강화되어 나타남을 알 수 있다.

우울증과 불면증이 밀접하게 연관이 되어 있다는 것에 근거하여 불면증의 치료로 항우울제가 많이 사용되고 있다. 그러나 치료효과가 있다고 해서 기분장애에 의하여 수면장애가 좌지우지된다는 것을 의미하는 것은 아니다. 진정효과가 있는 항우울제가 일차성 불면증 환자에게 이득을 준다는 보고는 예전부터 있어왔다. 그러나 효과적인 항우울제라고 모두가 수면에 이득이 되는 것은 아니다. 최근에 실시된 연구에는 fluoxetine은 우울증을 호전시켰지만 수면효율이 떨어지고 수면 깊이가 얕아지는 영향을 끼친 반면에 nefazodone은 환자의 주관적인 보고와 검사의 객관적인 소견이 모두 향상된 것을 볼 수 있었다(Rush 등 1998). 결국 fluoxetine과 같은 활성 성향을 가진 항우울제는 그들의 각성증진 효과로 인하여 우울증상엔 효과적일 수 있지만 불면증에는 효과가 없을 수도 있다. 반응 효과가 나타나는 시기가 다른 것도 관심사다. 기분에 대한 호전 효과가 치료 개시 몇 주 이후에 지연되어 나타나는 반면에 수면에 대한 효과는 몇 일 만에 즉각적으로 나타나는 차이가 있다. 예를 들어 어느 연구에서는 trazodone을 사용할 때는 치료전 CAP가 65%로 높았으나 치료개시 4일만에 감소를 보인 반면에 기분관련 증세는 치료개시 3주 이후에서야 나타나는 결과를 나타내기도 하였다(Parrino 등 1994).

결 론

CAP는 비렘수면에서 배경뇌파와는 확연하게 구별되는 일시적이면서 특징적 뇌파활동이 주기적으로 반복되는 양상을 일컫는다. CAP의 한 주기는 위상A와 이에 뒤따라 나타나는 위상B로 이루어지며 각각의 지속시간은 60초 미만으로 규정된다. 적어도 두 개 이상의 CAP가 이어서 나타날 경우를 CAP 배열로 정의한다. 위상A를 구성하는 뇌파형으로는 델타돌발파, 두정부 예파, 케이복합파, 다상성 돌발파, 케이알파파, 간헐적 알파파, 각성 등이 포함된다. 위상B는 배경이 되는 뇌파를 지칭한다. CAP가 60초 이상 나타나지 않거나 위상A가 단독으로 있으면 NCAP로 분류한다. 위상A는 뇌파의 동조화 대 비동조화의 상대비율에 근거하여 A1,

A2, A3의 세가지 아형으로 세분화된다. CAP 비율은 비렘수면 중에서 CAP가 차지하는 시간 비율을 백분율화한 값으로 비렘수면 불안정성 정도를 반영하는 생리적 지표로 자리매김한다. 한편 불면증의 경우에 환자들이 주관적으로 보고하는 증상의 정도가 수면다원검사 결과값과 동떨어져 나타나는 경우를 자주 볼 수 있다. 이러한 불일치 현상은 아마도 기존의 판독지침이 수면의 미세한 이상소견을 발견해내지 못하는데 기인한다고 볼 수 있다. 기존의 판독법은 수면의 거시구조를 분석하는데 있어서는 우월한 점이 있지만 일시적이며 미세한 뇌파의 각성파를 찾아내는 면에서는 제한점이 많기 때문이다. 그러나 최근의 연구에는 불면증 환자들의 주관적 호소의 정도가 CAP 비율과 상관관계가 뚜렷하게 나타난다는 결과를 보고하고 있다. 또한 치료를 통하여 주관적 증세가 치료된 경우에는 마찬가지로 CAP 비율이 감소함을 알 수 있었다. 그러므로 기존의 수면분석방법에 추가하여 수면이상에 민감성이 높은 CAP 분석방법을 확장 이용함으로써 불면증의 진단과 치료에 두드러진 향상을 꾀하는 것이 절실히 요구된다고 할 수 있다.

중심 단어 : 순환교대파형 · 불면증 · 각성.

References

American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC, American Psychiatric Association;1994.

American Sleep Disorders Association. Diagnostic Classification Steering Committee. The International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester, MN, U.S.A., ASDA;1990.

Association ASD. 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

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1992;49:651-668; David J, Charles F, Reynolds III, Comment. ibid, p669-670

Bonnet MH, Arand DL. The consequences of a week of insomnia. Sleep 1996;19:453-461

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

Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. Sleep 1998;21:351-357

Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E, Vittori E, Della Marca G, et al. Sleep cyclic alternating pattern in normal school-age children. Clin Neurophysiol 2002;113:1806-1814

Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E, Vittori E, Farina B, et al. Sleep cyclic alternating pattern in normal preschool-aged children. Sleep 2005;28:220-230

Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Guilleminault C, Zarcone VP, Spiegel R. Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. Am J Psychiatry 1976;133:1382-1388

Chesson A, Jr., Hartse K, Anderson WM, Davila D, Johnson S, Littner M, et al. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep 2000;23:237-241

Farina B, Della Marca G, Grochocinski VJ, Mazza M, Buysse DJ, Di Giannantonio M, et al. Microstructure of sleep in depressed patients according to the cyclic alternating pattern. J Affect Disord 2003; 77:227-235

Ferri R, Bruni O, Miano S, Terzano MG. Topographic mapping of the spectral components of the cyclic alternating pattern (CAP). Sleep Med 2005;6:29-36

Ferri R, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG, Elia M, Musumeci SA, et al. Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. J Sleep Res 2000;9:13-18

Ferrillo F, Gabarra M, Nobili L, Parrino L, Schiavi G, Stubinski B, et al. Comparison between visual scoring of cyclic alternating pattern (CAP) and computerized assessment of slow EEG oscillations in the transition from light to deep non-REM sleep. J Clin Neurophysiol 1997;14:210-216

Gaches J. [Periodic activity in the EEG]. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 1971;1:9-33

Halasz P. Arousals without awakening--dynamic aspect of sleep. Physiol Behav 1993;54:795-802

Halasz P. Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. Neurophysiol Clin 1998;28:461-475

Halasz P. The microstructure of sleep. Suppl Clin Neurophysiol 2004; 57:521-533

Halasz P, Kundra O, Rajna P, Pal I, Vargha M. Micro-arousals during nocturnal sleep. Acta Physiol Acad Sci Hung 1979;54:1-12

Hirshkowitz M. Arousals and anti-arousals. Sleep Med 2002;3:203-204

Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. Brain 1991;114:1281-1295

Ingvar DH, Lundberg N. Paroxysmal Symptoms in Intracranial Hypertension, Studied With Ventricular Fluid Pressure Recording And Electroencephalography. Brain 1961;84:446-459

Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1596-1601

McKeown MJ, Humphries C, Achermann P, Borbely AA, Sejnowski TJ. A new method for detecting state changes in the EEG: exploratory application to sleep data. J Sleep Res 1998;7:48-56

Mercer JD, Bootzin RR, Lack LC. Insomniacs' perception of wake instead of sleep. Sleep 2002;25:564-571

Merica H, Blois R, Gaillard JM. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. Eur J Neurosci 1998;10:1826-1834

Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2002;6:97-111

Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Multidrug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, and zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern. Clin Neuropharmacol 1997;20:253-263

Parrino L, Smerieri A, Boselli M, Spaggiari MC, Terzano MG. Sleep reactivity during acute nasal CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. Neurology 2000;54:1633-1640

Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, Di Giovanni G, Terzano MG. Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insom-nia associated with dysthymia. Psychopharmacology (Berl) 1994;116:389-395

Parrino L, Terzano MG. Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. Psychopharmacology (Berl) 1996;126:1-16

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, et al. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. Psychiatry Res 1999;90:169-179

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 1994;18:49-65
Perlis ML, Merica H, Smith MT, Giles DE. Beta EEG activity and insomnia. Sleep Med Rev 2001;5:363-374
Poyares D, Guilleminault C, Rosa A, Ohayon M, Koester U. Arousal, EEG spectral power and pulse transit time in UARS and mild OSAS subjects. Clin Neurophysiol 2002;113:1598-1606
Rechtschaffen A, Kales A (eds). A Manual of Standardized Terminology, Technique and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, BIS/BRI, UCLA;1968.
Reite M, Buysse D, Reynolds C, Mendelson W. The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. Sleep 1995;18:58-70
Rosa RR, Bonnet MH. Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. Psychosom Med 2000;62:474-482
Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, et al. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. Biol Psychiatry 1998;44:3-14
Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. Clin Neurophysiol 2000;111:1611-1619
Sim H, Yu B. Human physiological models of insomnia. Sleep Psychophysiol 2009;16:5-9
Smith MT, Perlis ML, Chengazi VU, Pennington J, Soeffing J, Ryan JM, et al. Neuroimaging of NREM sleep in primary insomnia: a Tc-99-HMPAO single photon emission computed tomography study. Sleep 2002;25:325-335
Suh H, Park B. Clinical applications of neurofeedback treatment for insomnia. Sleep Psychophysiol 2007;14:79-85
Swartz BE, Goldensohn ES. Timeline of the history of EEG and associated fields. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;106:173-176
Terzano MG, Gatti PL, Manzoni GC, Formentini E, Mancia D. Is the EEG cyclic alternating pattern a true autonomous entity? Analytic study in a case of post-traumatic coma with good prognosis. Eur Neurol 1982;21:324-334
Terzano MG, Mancia D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. Sleep 1985;8:137-145
Terzano MG, Parrino L. Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem. Sleep 1992;15:64-70
Terzano MG, Parrino L. Clinical applications of cyclic alternating pattern. Physiol Behav 1993;54:807-813
Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). REVIEW ARTICLE. Sleep Med Rev 2000;4:101-123
Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Smerieri A, Spaggiari MC. CAP components and EEG synchronization in the first 3 sleep cycles. Clin Neurophysiol 2000;111:283-290
Terzano MG, Parrino L, Fioriti G, Orofiamma B, Depoortere H. Modifications of sleep structure induced by increasing levels of acoustic perturbation in normal subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990;76:29-38
Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. Sleep Med 2002;3:187-199
Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Palomba V, Rossi M, Smerieri A. CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. Clin Neurophysiol 2003;114:1715-1723
Thomas RJ. Cyclic alternating pattern and positive airway pressure titration. Sleep Med 2002;3:315-322
van Leeuwen WS. Obnubilations, Comas et Stupeurs: Etudes Electroencephalographiques. Journal of Nervous and Mental Disease 1959;129:583