수면2기 중 활동 뇌파 성분

이 일 근¹·한 설 희·김 한 영·오 지 영·김 희 진·강 중 구¹
권 오 영¹·박 기 종¹·손 영 민¹·정 기 영¹·염 명 걸¹

건국대학교 의학전문대학원 신경과

¹대한 뇌파-유발전위 연구회

Active EEG Components During Stage 2 Sleep

Il Keun Lee¹, Seol Heui Han, Han Young Kim, Jee Young Oh, Hee Jin Kim, Joong Koo Kang¹, Oh Young Kwon¹, Ki Jong Park¹, Young Min Shon¹, Ki Young Jung¹, Myung Kul Yum¹

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine

¹Korean EEG-ERP Study Group

Background : Sleep EEG is not an inactive electrical phenomenon but a active restorative process which is not understood in detail. Understanding stage2 sleep EEG with K complex and sleep spindle can be helpful for the demonstration of sleep physiology related with EEG source generation by specific brain regions. This study has been performed for better understanding stage2 sleep from electrical point of view using ICA (Independent Component Analysis) method.

Methods : Stage2 sleep EEG was recorded from 23 normal subjects. Independent EEG components were investigated after running ICA with individual EEG followed by group IC analysis including scalp topography, IC dipole source localization, and percent variance analyses.

Results : After applying inclusion criteria to identified IC's from each subjects, three major components were obtained. They are anterior cingulate (IC_AC), midline frontal (IC_MF), and midline parietal (IC_MP) components. They explained 43.4% of the whole stage2 sleep EEG (20.3% by IC_MF, 14.5% by IC_AC, and 8.6% by IC_MP).

Conclusions : Significant part of stage2 sleep EEG was generated by midline structures such as anterior cingulate, midline frontal and midline parietal regions which are related with thalamocortical mechanism for the generation of sleep phenomenon. Further analysis can clarify the electrophysiological basis of sleep EEG.

Key Words : stage2 sleep, EEG, independent component analysis

서 론

1950년대 이전까지 수면 현상은 활성적인 각성 상태에 대비하여 비활성 상태로 인식되어 왔다. 그러나 이후의 여러 연구 결과에 의하면 수면 과정은 각성 상태와 또 다른

하나의 활성 상태이고, 뇌 전위 활동도 수면1기, 2기, 3기, 4기 그리고 REM 수면을 순환하는 주기성을 가지고 수면을 특징짓는 고유의 뇌파 활동을 하고 있다는 것이 알려졌다. 뇌 활동 양상을 알 수 있는 객관적 검사법 중에는 구조적 검사인 뇌 CT, MRI 등이 있고, 기능적 검사인 뇌파(EEG), 뇌자도(MEG), PET, SPECT 등이 있다. 이 중에서 EEG, MEG는 1초 이내의 짧은 시간 단위에서 뇌 활동을 기록할 수 있는 방법이고, 특히 자연스러운 수면 중에는 기록 방법의 특성 상 MEG를 기록하기 어렵기 때문에 1초 이내의 뇌 기능적 활동을 기록할 수 있는 방법은 뇌파가 유일하다. 수

* Address of correspondence

Il Keun Lee, M.D.

Department of Neurology, Konkuk University Hospital 4-12 Hwa Yang 1 Dong, Gwang Jin Gu, Seoul, Korea

Tel: +82-2-2030-7562 Fax: +82-2-2030-7749

E-mail: neurolee@kku.ac.kr

면기(sleep stages)를 정확하게 구분하기 위해서는 뇌파, 안전도, 근전도(턱근육)를 동시에 기록하여 분석해야 한다.¹ 그러나 이러한 수면기 구분은 내부에서 일어나는 뇌 현상을 이해하기 전에 단지 시각적 파형 변화에 주로 의존하여 만든 기준이기 때문에 수면의 생리적 기전을 정확히 반영한다고 하기에는 부족한 면이 있다. 이러한 시각에서 수면기 구분에 대한 기준을 달리 제시한 시도로서 cyclic alternating pattern(CAP)을 예를 들 수 있으며,² 여러 후속 연구에서 이러한 다른 시각에서 본 뇌파 생리적 구분이 수면무호흡증 등의 생리적 변화와도 관계가 있다는 것이 확인되고 있다.³ 이러한 점을 고려할 때 수면 현상이나 수면 파형에 대한 깊은 연구와 고찰을 통하여 수면 현상에 대한 생리적 이해의 폭을 넓힐 수 있고, 나아가 수면장애 기전 이해와 치료에도 적용할 수 있을 것이다. 수면 2기를 특징짓는 뇌파 파형은 K 복합체(K complex), 수면방추(sleep spindle)로서, 지금까지의 수면2기 연구는 특정 수면 파형인 K 복합체, 수면방추 등에 대한 연구가 주로 이루어지고 있다.⁴ 하지만, 이러한 특징적 수면 파형은 간헐적으로 기록되는 뇌파이기 때문에 실제 수면2기 뇌파가 5분 기록된다고 하면 특정 파형은 모두 합하여 단지 수십 초 정도 발생하게 된다. 수면2기에 뇌의 어느 부분이 주로 활동하여 수면 뇌파를 형성하는지 알아보고자 한다면, 이러한 점을 고려하여 특정 파형뿐 아니라 수면2기 뇌파 전체를 대상으로 분석하는 것이 타당할 것이다. 본 연구에서는 수면 2기 뇌파 전체를 대상으로 뇌파에 강하게 반영되는 성분을 찾고 해당 성분이 뇌 어느 부위에서 발생하는지, 그리고 전체 뇌파에 얼마나 기여하는지 추적하여 그 의미를 해석해 보고자 수행되었다.

대상과 방법

23명의 정상인을 대상으로 약물을 복용하지 않은 상태에서 자연스런 수면을 유도하고, 수면 2기 뇌파를 기록하였다. 대상군의 평균 연령은 31.3세이고, 성비는 남:여 = 10:13 이었다. 뇌파 기록은 국제 10-20 표준전극 19개의 전극에서 256Hz sampling rate, linked ear reference로 기록, 분석하였다. 1인 당 평균 345초(5분 45초)의 수면 2기 뇌파를 기록하여 분석의 대상으로 하였다. 수면 2기 기준은 K 복합체(K complex)나 수면방추(sleep spindle)가 관찰되고 3분 이내에 반복되며 잡파(artifact)가 거의 없는

구간을 선택하였다. 선택된 뇌파에 대하여 eeglab software⁵를 이용한 독립성분분석(ICA, Independent Component Analysis)를 시행하였다. ICA는 단순한 신경망 알고리즘을 통하여 미지의 혼합 신호 X로부터 informax 이론을 이용하여 독립 성분을 추출하는 방법이 고안되어 있다.⁶ 이 이론을 적용하여 결합 엔트로피(joint entropy, $H(y)$)가 최대로 되고 상호 정보량(mutual information)이 최소가 되는 상태를 조건으로 W로 불리는 (19x19) 행렬인 분리행렬(unmixing matrix)을 구한다. 기록채널 수와 같은 19개의 독립성분으로 이루어진 행렬 U는 $U=W*X$ 의 계산을 통해 구하였다. U에서 원하는 성분만을 선택하여 재구성할 때는 W의 역행렬 $inv(W)$ 를 구하여 $X=inv(W)*U$ 라는 계산을 통해 구할 수 있다. ICA 결과로 얻어진 독립성분들(IC's)에 대하여 잔여분산(residual variance)을 구하고, 4-shell spherical head model을 이용한 쌍극자(dipole) 위치를 구하여(source localization) 잔여분산이 5% 이하이고 쌍극자 위치가 뇌 내부에서 구해지는 성분들을 찾아서 각 개인별로 구해진 성분들에 대한 상호 비교를 시행하였다. 상호 비교 방법은 개별 성분에 대한 위치를 대변하는 행렬(한 개의 독립성분에 대하여 한 개의 1x19 행렬이 대응됨.)들을 상호 조합하여 행렬의 상관계수를 구하였다. 이러한 과정의 결과로 구한 일관된 공통 독립성분을 비교하고 해당 뇌 전위 발생 위치를 확인하였다.

결 과

최초에 얻은 수면 2기 뇌파(Figure 1)에 대하여 피검자별로 각각 독립성분분석을 적용하였다. 그 결과로 가장 독립적으로 활동하고 있는 전극과 동수(19개)의 독립성분(IC)로 구분되었다(Figure 2). 23명의 대상에 대하여 각 개인별 IC를 구하고, 임의의 한 피검자에서 얻어진 독립성분에 대하여 4-shell spherical head model(BESA head model)에 의하여 뇌 속에 쌍극자가 위치하고, 잔여분산 5% 이하인 성분을 구하면 anterior cingulate 독립성분(IC_AC), 중앙전두엽 독립성분(IC_MF), 그리고 중앙두정엽 독립성분(IC_MP)으로 구하여진다. 세 개의 성분이 수면 2기 대표 독립성분이며, 두피의 topographical map과 평균 뇌 3차원적 쌍극자 위치를 그림으로 표시하였다(Figure 3). 각 피검자마다 구해진 독립성분에 대하여 성분별 상관계수를 계산하여 상관계수가 높은 IC부터 짝을 지으면 모

Figure 1. Example of normal stage2 sleep EEG showing K-complex and sleep spindle.

Figure 2. Results after Independent Component Analysis of stage2 sleep EEG(in Figure1) showing tentative 19 independent components (IC1 is IC MP, IC2 is IC MF, and IC AC)

Figure 3. Scalp topographical map (upper - Dots are international 10-20 system electrodes locations.) and 3 dimensional dipole source localization (lower - Green dipole is anterior cingulate(IC_AC), blue dipole is midline frontal(IC_MF), and red dipole is midline parietal(IC_MP) components. dashed lines are the projection lines to 2 dimensional planes to three directions.) of three stage2 sleep EEG independent components

든 피검자에 대하여 공통적으로 세 개의 독립성분이 구해진다. ICA로 구한 각각의 독립성분이 전체 뇌파에 기여하는 정도를 통계적인 분산으로 표현하면 PVAf (Percent Variance Accounted For)로 계산할 수 있고, 한 피검자의 뇌파에서 모든 성분의 PVAf를 합하면 100%가 된다. 본 연

Table 1. Percent Variance Accounted For(PVAf) of three major independent components in stage2 sleep EEG (IC_MF is midline frontal independent component, IC_AC is anterior cingulate IC, and IC_MP is midline parietal IC.)

	PVAf(%)
IC_MF	20.3
IC_AC	14.5
IC_MP	8.6
Sum	43.4

구에서 수면2기의 주성분으로 구한 세 성분이 전체 뇌파에 기여하는 정도를 전체 피검자의 평균으로 구하면 각각 IC_MF 20.3%, IC_AC 14.5%, IC_MP 8.6%이고 세 성분 합하여 수면2기 뇌파의 43.4%를 설명한다 (Table 1).

고 찰

완전한 설명은 불가능하지만, 지금까지 알려진 수면의 기전에 의하면, 수면-각성 주기 조절은 시상하부에 산재한 여러 핵군(核群)들이 작용하여 조절하고, REM-NREM 주기 조절 작용은 뇌교 부위의 기능들이 상호 연관되어 조절하는 것으로 알려져 있으며, 피질과의 관계는 해마-피질 조절(hippocampal-cortical control)에 의하여 기억강화(memory consolidation) 작용이, 그리고 시상-피질 조절(thalamocortical control)에 의하여 서파수면 수면뇌파 조절 작용이 이루어지는 것으로 알려져 있다.⁷ 이러한 수면 생리 현상 중에서 특히 수면뇌파는 시상-피질 기전과의 연관성이 강하게 관찰된다. 수면뇌파 중에서 수면 2기부터

시각적으로 현저히 관찰되는 파형인 K 복합체와 수면방추에 대한 두피 전위 분포에 대한 연구에서는 주로 전두엽, 두정엽의 중앙 부위에 가장 강한 신호를 보인다.⁸ 또한 두피 전위 분포와 다른 측면으로서, 수면의 각 단계에서 뇌 부위별로 EEG power 양상을 비교한 결과 수면 중에 각 뇌 부위가 활동하는 정도에 차이가 있으며 주로 전두엽이 상대적으로 수면 뇌파 활동에 기여한다는 사실을 확인하였다.⁹ 본 연구에서 분석 대상이 된 뇌파 전위 독립성분은 두피에서 검출된 뇌 전위 기록을 바탕으로 가장 독립적인 개별 성분을 찾는 방법을 활용하였다. 이 방법의 신뢰성은 1990년대 중반부터 뇌파 분석에 적용하기 시작한 이래로¹⁰ 여러 연구에서 확인되었다. 뇌파를 기록하는 과정에서 거의 항상 같이 기록되는 잡파(artifact)들에 대한 적용에서 뇌 내부에서 발생하는 전위와 구분하여 분리할 수 있다는 것이 확인되었으며,¹¹ 깨어있는 피검자에서 눈을 감고 뜰 때 발생하는 높은 전위의 안구 운동을 뇌파로부터 분리할 수 있고 해당 안구 운동 성분을 제거한 후 안구 운동 전위가 없어진 원래의 뇌파를 재구성할 수 있다는 사실도 확인되었다.^{12,13} 그리고 후두엽에서 발생하는 시각유발전위(VEP)에서 단지 후두엽 전위만 존재하는 것이 아니고 두정엽, 전두엽까지 거의 모든 뇌 부위에서 일정 부분의 시각유발전위 기여 현상을 확인하기도 하였다.¹⁴ 이렇게 전위 근원 독립성분 분리 방법으로 유용한 ICA를 수면2기 뇌파에 적용하였을 때 분리된 성분 중에서 5% 이하의 잔여분산, 뇌 내부의 쌍극자 위치 등으로 신뢰성을 확인한 결과 얻어진 세 개의 성분은 전두엽에 2개(IC_AC, IC_MF), 두정엽에 1개(IC_MP) 관찰되었고 공통적으로 뇌 중앙부에 위치하였다. 시각적으로 판단할 때 수면2기 뇌파 전체의 20.3%를 설명하는 전두엽 중앙성분(IC_MF)는 수면방추 성분을 주성분으로 반영하였고, 8.6%를 설명하는 두정엽 중앙성분(IC_MP)는 K 복합체 성분을 주로 반영하였다. 수면방추의 위치에 대한 이전 연구들에 의하면 두정엽, 전두엽 부위에서 수면방추를 생성한다는 결과를 보여주고 있으나 연구의 대상이 되었던 신호는 전류밀도, 쌍극자, 뇌파 power 등등 다양한 대상을 분석하였다. 이와 비교할 때 본 연구 결과는 뇌 중앙 부위를 따라 전두엽 전위부인 anterior cingulate (두피 전극에서는 Fz), Cz에 해당하는 전두엽 중앙부, 그리고 Pz에 해당하는 두정엽 중앙부 전위가 수면2기 뇌파를 주로 생성한다는 것이 관찰되었다. 이러한 결과는 지금까지 알려져 있는 수면 뇌파의 주 생성 기전인 시상-피질 기

전에 부합하는 결과로 이해할 수 있다. 향후의 연구 방향으로 제시한다면, 본 연구에서 분리한 각 독립성분은 개별 K 복합체와 수면방추를 있는 그대로 모아서 전체적인 전기 근원 분포를 확인할 수 있고, 각 독립성분은 특정 파형 전위만을 반영한 것이 아니라 전체 뇌파를 모두 반영하여 분리한 전위 근원 성분이라는 점을 감안할 때, 향후 이러한 연구를 통하여 수면2기 전체 전위와 개별 파형이 발현되는 구체적 양상을 추적할 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968.
2. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrio A, Parrino L. The Cyclic Alternating Pattern as a Physiological Component of Normal NREM Sleep. *Sleep* 1985;8:137-145.
3. Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Di Giovanni G. Polysomnographic Analysis of Arousal Responses in Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Means of the Cyclic Alternating Pattern. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13:145-155.
4. Happe S, Anderer P, Gruber G, Kloesch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Scalp Topography of the Spontaneous K-Complex and of Delta-Waves in Human Sleep. *Brain Topography.* 2002;15:43-49.
5. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 2004; 134:9-12.
6. Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation* 1995;7:1129-1159.
7. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Review Neuroscience* 2002;3:679-693.
8. Cote KA, De Lugt DR, Langley SD, Campbell KB. Scalp topography of the auditory evoked K-complex in stage2 and slow wave sleep. *J Sleep Res* 1999;8:263-272.
9. Werth E, Achermann P, Borbely AA. Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *J Sleep Res* 1997;6:102-112.
10. Makeig S, Bell AJ, Jung TP, Sejnowski TJ. Independent component analysis of electroencephalographic data. In: Touretzky D, Mozer M, Hasselmo M, eds. *Advances in Neural Information Processing Systems*. Vol 8. MIT Press, Cambridge, MA, 1996;145-151.
11. Jung TP, Humphries C, Lee TW, Makeig S, McKeown M, Iragui V. Extended ICA removes artifacts from electroencephalographic recordings. In: *Advances in Neural Information Processing Systems*. Vol 10. MIT Press, Cambridge, MA, 1998;894-900.
12. Vigario RN. Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis. *EEG and Clinical Neurophysiology* 1997;103:395-404.

13. Lee IK, Ha CK. Independent Component Analysis of Eyeball Movements. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:121-123.
14. Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Dynamic brain sources of visual evoked response. *Science* 2002;295:690-694.
15. Ishii R, Dziewas R, Chau W, Soeroes P, Okamoto H, Gunji A, Pantev C. Current source density distribution of sleep spindles in humans as found by synthetic aperture magnetometry. *Neuroscience Letters* 2003;340:25-28.
16. Yoshida H, Iramina K, Ueno S. Source models of sleep spindles using MEG and EEG measurements. *Brain Topography* 1996; 8:303-307.