

심한 폐쇄수면무호흡증후군 환자들의 인지기능장애: 신경심리 검사 및 사건유발전위

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과, 부산대학교 의과대학 신경과학교실^a, 고려대학교 의과대학 안암병원 신경과^b

이동규 박희정 김선화 조재욱^a 주은연 정기영^b 홍승봉

Cognitive Dysfunctions in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Neuropsychological Test and Event-Related Potential Study

Dong Kyo Lee, MD, Hee Jung Park, Sun Hwa Kim, Jae-Wook Cho, MD^a, Eun Yeon Joo, MD, Ki-Young Jung, MD, PhD^b, Seung Bong Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology, College of Medicine, Busan National University^a, Busan, Korea

Department of Neurology, Korea University Medical Center, Korea University School of Medicine^b, Seoul, Korea

Background: Patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) show variety of dysfunctions in cognitions including general cognitive function, attention, and frontal lobe and executive function. However, there is no consensus on the main features of the cognitive dysfunction in OSAS patients. So we performed neuropsychological tests and event-related potential (ERP) studies in patients with severe OSAS to evaluate the cognitive dysfunctions and changes of auditory and visual P300.

Methods: Twenty-eight men with severe OSAS (apnea hypopnea index (AHI)=63.1±17.8/hr) and 16 age, sex, education-matched normal controls (AHI=2.9±1.8/hr) underwent neuropsychological tests and ERP studies.

Results: Patients with severe OSAS showed deficits in corsi block forward and backward test during neuropsychological evaluation, and delayed latency and decreased amplitude of auditory P300. There were significant correlations between auditory P300 amplitudes and digit span forward or corsi block forward test scores, and between visual P300 amplitudes and digit symbol test scores.

Conclusions: These findings suggest that severe OSAS patients may have deficits in attention and short-term memory, and abnormal auditory P300.

J Korean Neurol Assoc 26(4):333-340, 2008

Key Words: Obstructive sleep apnea, Cognition, Attention, Neuropsychological test, Event-related potentials, P300

Received April 28, 2008 Revised September 2, 2008

Accepted July 7, 2008

* Seung Bong Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3592 Fax: +82-2-3410-0052

E-mail: sbhong@skku.edu

* This study was supported by a grant (M103KV010016-08K2201-01610) from Brain Research Center of the 21st Century Frontier Research Program funded by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Korea and by a grant (no. A050462) of the Good Health R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.

서 론

폐쇄수면무호흡증후군(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)은 수면 중 상기도 폐쇄로 인해 발생하는 무호흡과 저호흡을 특징으로 한다.¹⁻³ 무호흡과 저호흡은 수면 중 저산소증과 빈번한 각성을 유발하고, 이로 인해 주간 졸음증과 인지장애를 초래할 수 있다. 이러한 인지장애의 종류와 그 원인을 밝히기 위한 많은 연구들이 있었다. OSAS 환자에서 주로 보고되는 인지장애는 일반 인지능력,^{4,5} 주의력,^{4,5} 기억력,⁵ 집행기능 저하⁵

등이다.

하지만 OSAS 환자의 인지장애에 대한 이전 연구들에서 연구자마다 조금씩 다른 결과들을 보고하고 있기 때문에, 일관된 결과는 없는 상태이다. 한 연구에서 유의하게 저하된 인지장애가 다른 연구에서는 의미가 없는 등 연구자마다 차이를 보이고 있는데, 이것은 각 연구마다 환자군의 선정 방법, 환자군의 수, 사용된 인지기능 검사 등이 다르기 때문으로 생각되고 있다.^{6,7}

인지장애를 평가하기 위한 보조적인 방법으로 사건유발전위(event related potential, ERP)가 이용되고 있다. 사건유발전위는 1960년대부터 치매 환자의 진단을 위해 보조적으로 이용되었다. 정상인과 비교하여 치매 환자에서 P300 잠복기(latency)가 증가되어 있었기 때문이다.⁸ 이후 여러 보고에서 인지장애에서 사건유발전위의 진폭(amplitude)이 줄어들고 잠복기가 증가하는 것으로 밝혀져, 사건유발전위는 인지능력을 검사하기 위한 방법으로 여러 분야에서 활용되고 있다.⁸

사건유발전위는 주어진 자극에 대한 반응을 처리하는 과정에 필요한 주의력과 기억력을 검사하는 데 유용하여, 신경과와 정신과 질환 환자의 진단에 널리 쓰이고 있다.⁸ 또한 사건유발전위는 부분적으로 피질하 구조(subcortical structure)에서 발생하므로 신경심리 검사로 감지되지 못하는 인지장애를 평가하는 데 유용하다.⁹

하지만 사건유발전위는 사용 범위가 제한적인데, 그 이유는 검사의 정상치 범위가 정립되어 있지 않고, 검사실마다 검사 방법이 다르기 때문이다.⁸ 또한 대부분의 뇌기능 장애가 주의력과 단기 기억력에 영향을 주기 때문에 사건유발전위에서 이상을 유발하므로 진단적 특이성(specificity)이 낮다.⁸

OSAS 환자를 대상으로 한 이전 연구에서 사건유발전위는 대부분 P300 잠복기가 증가하고⁹⁻¹⁵ 진폭이 감소하는¹³ 특징을 보였다. 하지만 그렇지 않다는 보고도 있어¹⁶ 일관된 결과는 없는 상태이다.

최근 OSAS 환자들에서 주의력이 인지장애에 중요한 역할을 한다는 연구 결과가 보고되었고,^{1,2,17} 사건유발전위는 주의력과 단기 기억력을 평가하는 데 유용하므로,⁸ 두 검사를 동시에 시행하여 결과를 비교한다면 OSAS 환자의 인지장애 양상을 파악하는 데 도움이 될 것이다. 본 연구에서는 중증 OSAS 환자를 대상으로 신경심리 검사와 사건유발전위 검사를 동시에 시행하여 OSAS와 관련된 인지장애의 특성을 알아보고, 그 결과를 비교하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구는 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 30 이상인 중증 OSAS 환자 28명과 이들과 나이, 성별, 학력을 맞춘 정상인 16명을 대상으로 하였다.

환자군은 2005년 1월부터 2007년 12월까지 수면무호흡, 코골이, 주간 졸음증 등의 증상으로 삼성서울병원 신경과 수면장애클리닉을 처음으로 방문한 환자를 대상으로 하였으며, 모든 환자에서 수면다원 검사, 신경심리 검사 및 사건유발전위 검사를 시행하였다.

정상군은 삼성서울병원에 근무하는 직원과 공고를 통하여 모집된 사람을 대상으로 하였다. 정상군은 수면 설문지에서 수면장애의 증상을 호소하지 않고, 휴대용 호흡감시기구(portable respiratory monitoring device)를 통하여 확인된 AHI가 5 미만인 사람이었다. 사건유발전위 검사는 정상군 16명 모두에서, 신경심리 검사는 16명 중 3명을 제외한 13명에서 하였다.

환자군과 정상군은 모두 남성이었고, 과거력에서 뇌졸중이나 뇌출혈을 포함한 신경계 질환 및 심혈관계 질환의 병력이 있거나, 인지능력에 영향을 주는 약물을 복용하고 있는 사람은 제외하였고, 검사 시행에 동의하고 적극적으로 검사에 참여한 사람만을 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 야간수면다원 검사(overnight polysomnography)

환자군 전원에 대하여 하룻밤 동안 수면다원 검사를 시행하였다. 검사는 평소 환자가 자고 깨는 시간에 맞추어 저녁 10시경에서 오전 8시 사이에 이루어졌다. 검사 시작 전에 수면 설문지 조사를 하였고, 설문지는 Epworth Sleepiness Scale (ESS)와 평소 수면 습관 및 커피, 술, 수면제 복용 여부에 대한 질문을 포함하였다.

수면다원 검사는 Alice-3 system (Healthdyne, USA)과 Somnologica™ (Embla, USA) 두 가지 장비를 이용하였다. 검사 항목은 기본적으로 4채널의 뇌파(C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), 2-4채널의 눈전위도(electro-oculogram), 1채널의 턱근전도(chin EMG) 및 호흡과 관련하여 공기흐름측정(airflow monitoring), 산소포화도(oxygen saturation)와 비강공기압 측정(nasal pressure monitoring), 그 외에 흉부와 복부의 움직임 측정, 늑간근 근전도(intercostalmuscle electromyogram), 코골이의 양과 크기 측정, 움직임 센서를 통한 다리의 움직임 측정 등을 포함하였다.

무호흡은 공기 흐름이 90% 이상 감소한 상태가 10초 이상 지속될 때로 정의하였고, 저호흡은 공기 흐름이 50% 이상 90% 미만으로 감소한 상태가 10초 이상 지속된 경우 혹은 공기 흐름의

감소 없이도 혈중 산소포화도가 4% 이상 감소하고 각성이 동반된 경우로 정의하였다. AHI는 시간당 발생한 무호흡과 저호흡의 합의 평균으로, 각성 지수(arousal index)는 시간당 뇌파에서 각성이 발생한 횟수로 정하였다.

2) 휴대용 호흡감시기구(portable respiratory monitoring device, MESAM IV)

정상군 전원에 대하여 휴대용 호흡감시기구로 수면 중 AHI, 코골이 정도, 수면 중 체위 등의 항목을 검사하였다. MESAM IV와 야간수면다원 검사의 일치도 분석을 위해서 본 연구의 대상이 된 28명의 중증 OSAS 환자를 제외한 20명의 OSAS 환자를 대상으로 두 검사를 시행 후 AHI를 구하였다. MESAM IV의 자체 분석 소프트웨어에 의한 AHI와 MESAM IV의 결과를 수면 전문의가 직접 분석한 AHI, 야간수면다원 검사로 구한 AHI 간의 일치도 평가에서 intraclass 상관계수는 0.7558 (95% CI = 0.5671, 0.8846)으로 높은 일치도를 보여 수면무호흡의 선별 검사(screening)로서 큰 문제가 없다고 판단되었다.

3) 신경심리 검사(neuropsychological tests)

신경심리 검사와 사건유발전위 검사는 같은 날 시행하였으며, 사건유발전위 검사를 먼저 시행하고 신경심리 검사를 시행하였다. 두 검사 사이에는 30분 이상 휴식 시간을 두었다. 검사는 외부 자극이 없는 조용한 방에서 시행하였고, 오전 8시와 9시 사이에 시작해서 가급적 오전에 검사를 마칠 수 있도록 하였다. 식사 시간 바로 이후에는 검사를 하지 않았다. 검사 시작 전에 피검자의 Stanford Sleepiness Scale (이하, SSS)를 측정하여 주간 졸음증 정도를 확인하였다.

신경심리 검사는 modified Samsung Neuropsychological Screening Battery (SNSB)를 사용하였고, 일반 인지능력(general cognitive function), 주의력(attention), 전두엽 기능 및 실행 능력(frontal lobe and executive function), 기억력(memory), 기분(mood) 등 다양한 항목들이 포함되었다. 피검자가 검사를 정확히 이해할 수 있도록 각 항목마다 방법을 자세히 설명하였고, 항목에 따라서 예비 연습을 시행하여 최상의 결과가 나올 수 있도록 격려했다. 검사 당일에는 술, 담배, 커피 및 중추 신경계에 영향을 주는 음식이나 약물을 복용하지 않도록 하였다.

4) 사건유발전위(event-related potential)

사건유발전위의 측정을 위해 국제 10-20 체계에 근거하여 만들어진 32개의 전극이 붙어 있는 모자를 사용하였다. 전극은 FP1, FP2, F7, F3, FZ, F4, F8, FC3, FCZ, FC4, T7, C3, CZ, C4, T8, TP7, CP3, CPZ, CP4, TP8, P7, P3, PZ, P4, P8, O1,

OZ, O2를 활동 전극(active electrodes)으로, A1과 A2를 기준 전극(reference electrodes)으로 사용하였다.

사건유발전위는 시각과 청각, 두 자극에 대하여 기록하였다. 시각유발전위에서 피검자는 허리를 바로 세운 편안한 자세로 컴퓨터 모니터를 통해 일을 보도록 하였고, 청각유발전위에서는 이어폰을 통해 소리를 들려주었다. 청각유발전위 검사에서 자극 강도는 청력 문턱보다 70 dB이 높도록 하였다. 눈을 감거나 뜨는 것은 환자가 편한 방법을 선택하도록 하였지만, 검사 중 눈의 움직임으로 인해 인공음영(artifact)이 생기는 경우 눈을 감고 이완하도록 하였다.

자극 방법은 oddball paradigm으로 자극은 표적 자극(target stimuli)과 비표적 자극(non-target stimuli) 2가지로 구성되었다. 표적 자극은 20%, 비표적 자극은 80%의 빈도로 임의적으로 주어졌다. 청각유발전위에서는 2 KHz 음(tone)의 소리가 표적 자극이고, 1 KHz 음의 소리가 비표적 자극이며, 시각유발전위에서는 10 cm 크기의 원이 표적 자극이고, 4 cm 크기의 원이 비표적 자극이었다. 피검자에게는 표적 자극이 주어진 경우 버튼을 누르도록 지시하였다.

P300 전위는 표적 자극이 주어진 시점부터 250~600 ms 사이의 파형 중 가장 양전위의 정점(positive peak)으로 정의하였다. 각 전극마다 P300 전위의 잠복기와 진폭을 구하였다. 파형이 선명하지 않거나 양전위의 정점이 잠복기 범위(latency window)를 벗어날 때는 분석에서 제외하였다. 20~30개의 인공 음영이 없는 파형을 평균하여 최종 잠복기와 진폭을 구하였다. 반응 시간은 자극이 주어진 후 피검자가 버튼을 누르기까지의 시간이며, 올바른 반응인 경우만 파형을 분석하였다.

3. 자료 분석

통계 분석은 SPSS 13.0 버전을 사용하였다. 변수들이 정규 분포를 하고 있는지 확인하기 위해 Shapiro-wilk 검정을 시행하였고, 환자군과 정상군의 연령과 교육 수준은 t-검정으로 평균을 비교하였다. 신경심리 검사의 각 항목에 대하여 결과의 평균을 구하고, Mann-Whitney U 검정으로 두 군 간의 평균을 비교하였다.

사건유발전위에서는 환자군과 정상군의 잠복기와 진폭을 비교하기 위해 각 전극마다 잠복기와 진폭의 평균을 Mann-Whitney U 검정으로 비교하였다. 또한 개인마다 모든 전극의 잠복기와 진폭의 평균을 구하였고, 각 군마다 이를 모두 더하여 두 군의 잠복기와 진폭의 평균을 비교하였다. 평균의 비교를 위해 Shapiro-wilk 검정을 시행하여 정규분포 여부를 확인한 후 t-검정 혹은 Mann-Whitney U 검정을 시행하였다.

Table 1. The results of the overnight polysomnography in patients with OSAS (n=28)

	Mean±SD
Sleep latency (min)	7.1±6.0
Sleep efficiency (%)	85.0±10.1
AHI	60.3±18.5
AHI (supine)	63.1±17.8
AI	53.4±16.7
WASO	13.1±10.1
Desaturation (%)	71.7±12.3
PLM index	5.5±15.3
MAI	0.5±1.7
Stage 1 (%)	39.9±16.0
Stage 2 (%)	45.2±14.3
Stage 3/4 (%)	2.2±3.9
REM sleep (%)	12.5±5.4

AHI; Apnea Hypopnea Index, AI; Arousal Index, MAI; Movement Arousal Index, OSAS; obstructive sleep apnea syndrome, PLM; Periodic Limb Movement, REM; Rapid Eye Movement, SD; standard deviation, WASO; Wakefulness After Sleep Onset.

신경심리 검사와 사건유발전위의 연관성을 보기 위해 개인별로 구한 모든 전극의 청각 및 시각 P300의 평균 잠복기와 진폭의 값을 수면다원 검사 및 신경심리 검사 결과와 Spearman 상관분석을 시행하였다. $p < 0.05$ 인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

환자군과 정상군은 모두 남성이었다. 환자군의 연령은 44.4 ± 5.6 세, 정상군의 연령은 44.9 ± 5.5 세로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.89$). 교육 수준에서는 환자군의 학력이 15.0 ± 2.5 년으로 15.8 ± 2.4 년인 정상군의 학력보다 약간 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.40$).

수면다원 검사 전 시행한 수면 설문지에서 환자군의 ESS 점

Table 2. The results of the neuropsychological tests in patients with OSAS (n=28) and controls (n=13)

		Control	OSAS	p-value
General cognitive function	K-MMSE	29.4±0.7	29.1±1.3	0.91
	FSIQ short form	117.7±9.7	117.4±12.3	0.98
	Raven's colored progressive matrices	32.5±4.7	33.1±2.8	0.98
Attention and frontal lobe function	Digit span forward	9.2±1.7	8.6±2.5	0.52
	Digit span backward	7.9±1.4	7.8±2.0	0.75
	Corsi block forward	9.9±1.6	8.5±2.2	0.03 ^a
	Corsi block backward	10.2±0.6	8.4±1.7	<0.001 ^a
	Trail making test A (sec)	31.2±8.6	35.3±10.6	0.13
	Trail making test B (sec)	69.5±18.8	78.1±24.5	0.35
	Digit symbol test	62.4±10.6	57.6±13.0	0.33
	WCST category	5.0±1.8	5.3±1.7	0.56
	WCST correct	68.2±8.2	68.7±8.2	0.91
	WCST perseverative responses	15.7±14.4	16.0±17.7	0.81
	WCST perseverative errors	14.6±13.5	14.2±14.3	0.88
	Stroop word correct responses	112.0±0.0	112.0±0.0	1.00
	Stroop color correct responses	105.8±12.5	104.1±13.3	0.50
	COWAT phonemic word fluency	33.4±10.4	29.7±11.7	0.35
COWAT semantic word fluency	36.7±8.0	33.1±6.7	0.13	
Memory	K-CVLT total	53.8±8.5	49.6±9.0	0.25
	K-CVLT short delay free recall	10.9±2.7	10.5±2.9	0.71
	K-CVLT long delay free recall	11.5±2.7	11.2±2.6	0.84
	K-CVLT recognition	14.7±1.4	14.6±1.4	0.95
	Rey figure copy	35.6±0.7	34.9±2.1	0.62
	Rey figure immediate recall	25.7±5.5	22.2±6.0	0.11
	Rey figure delayed recall	23.9±5.4	22.1±5.7	0.48
	Rey figure recognition	20.8±1.6	19.4±2.0	0.051
Mood	Beck depression inventory	7.1±7.4	6.3±5.3	0.82

COWAT; Controlled Oral Word Association Test, FSIQ; Full Scale IQ, K-CVLT; Korean version of California Verbal Learning Test, K-MMSE; Korean version of Mini Mental State Examination, OSAS; obstructive sleep apnea syndrome, WCST; Wisconsin Card Sorting Test.

^a $p < 0.05$

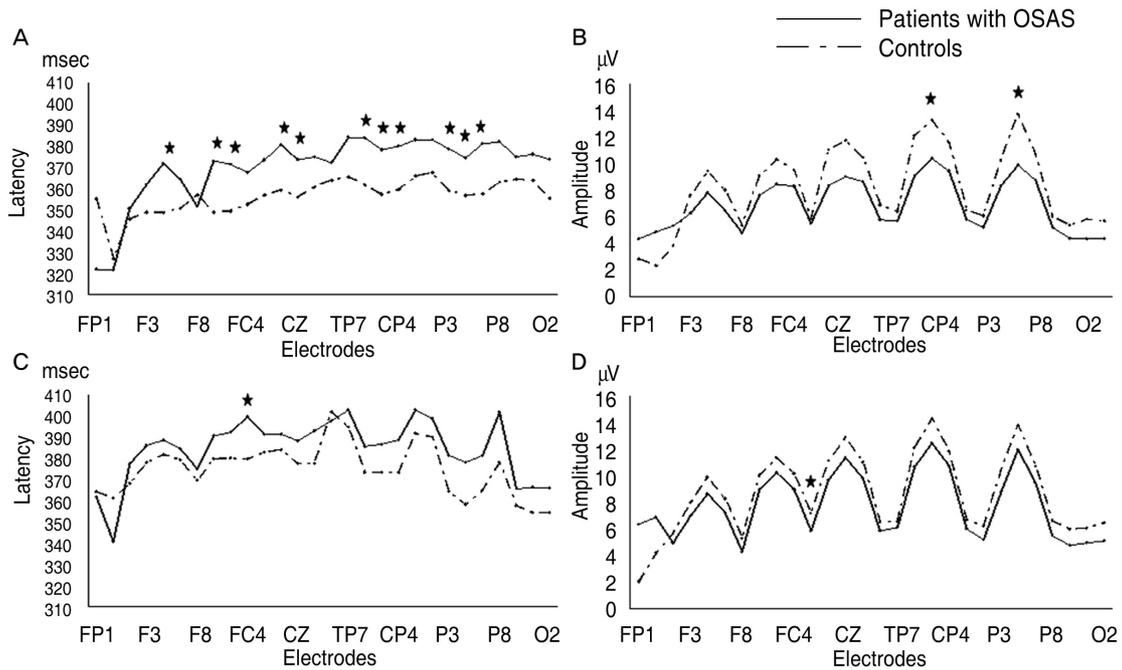


Figure. Comparison of P300 latency and amplitude between patients with OSAS and controls at each electrodes. A; Auditory P300 latency, B; Auditory P300 amplitude, C; Visual P300 latency, D; Visual P300 amplitude. * $p < 0.05$

수는 13.4 ± 5.0 점으로 평균적으로 중등도의 주간 졸음증을 호소한 반면 정상군의 ESS 점수는 평균 6.4 ± 3.2 점으로 정상 범위에 속해 두 군 간에 뚜렷한 차이를 보였다($p < 0.001$). 신경심리 검사와 사건유발전위 검사 전에 시행한 환자군의 SSS 점수는 2.58 ± 1.1 점으로 정상군의 SSS 점수인 2.31 ± 1.75 점보다 높았지만 통계적인 유의성은 없었다($p = 0.26$).

비만 정도는 body mass index (BMI)로 비교하였고, 환자군의 BMI는 $27.1 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 로 정상군의 BMI인 $23.4 \pm 2.2 \text{ kg/m}^2$ 보다 높아 환자군은 정상군보다 비만도가 유의하게 높았다($p < 0.001$).

2. 수면다원 검사

환자군의 평균 AHI는 $60.3 \pm 18.5/\text{hr}$ 로 높았고, 모두 중증

OSAS로 진단되었다. 또한 환자군 모두 중등도 혹은 중증의 코골이를 동반하였고, 수면 중 최저 산소포화도는 $71.7 \pm 12.3\%$ 로 감소되어 있었다. 1단계 수면이 정상에 비해 증가하였고, 3, 4 단계 수면은 감소하였다. 반면 정상군의 AHI는 $2.9 \pm 1.8/\text{hr}$ 로 정상 범위였다(Table 1).

3. 신경심리 검사

신경심리 검사 결과 corsi block forward 검사와 corsi block backward 검사 점수가 OSAS 환자군에서 유의하게 감소하였다. 전두엽 기능 및 실행능력, 기억력에서 전반적으로 OSAS 환자군이 정상군에 비해 낮은 점수를 보였으나 유의한 차이는 없었다. 일반 인지능력에 있어서는 두 군에서 비슷한 점수를 보여주었다. Beck depression inventory (BDI) 점수는 정상군

Table 3. The results of event-related potential studies in OSAS patients ($n = 28$) and controls ($n = 16$)

	Control	OSAS	p-value
Auditory P300 latency (msec)	356.5 ± 24.8	375.5 ± 24.5	0.02^{a*}
Auditory P300 amplitude (μV)	9.0 ± 2.4	7.1 ± 2.5	0.02^{b*}
Visual P300 latency (msec)	375.7 ± 26.1	386.9 ± 27.1	0.32^b
Visual P300 amplitude (μV)	9.6 ± 2.9	8.0 ± 3.0	0.09^a

Each value indicates the mean value of P300 latency or amplitude at all electrodes. OSAS; obstructive sleep apnea syndrome, ^aIndependent T test, ^bMann-Whitney U test. * $p < 0.05$

및 환자군 모두 정상 소견을 보여 우울증은 관찰되지 않았다 (Table 2).

4. 사건유발전위

OSAS 환자군이 정상군에 비해 유의하게 청각 P300의 평균 잠복기는 연장되고, 평균 진폭은 감소된 소견을 보였다(Table 3). 시각 P300에서도 평균 잠복기 연장 및 진폭 감소 소견을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 두 군의 개별 전극 간 비교에서 청각 P300의 잠복기는 FZ, FC3, FCZ, C3, CZ, CP3, CPZ, CP4, P3, PZ, P4 전극에서, 진폭은 CPZ, PZ 전극에서, 시각 P300의 잠복기는 FC4 전극에서, 진폭은 T7 전극에서 유의한 차이를 보여 전반적으로 중심-마루엽 부위의 전극들에서 유의한 차이를 보였다(Fig.).

5. 신경심리 검사와 사건유발전위의 상관관계

P300 잠복기 및 진폭은 AHI, 각성 지수, 산소포화도 90% 미만 시간/전체 수면 시간(%), 최저 산소포화도, 수면 3/4 단계의 비율 및 렘수면(rapid eye movement sleep, REM sleep)의 비율 등 수면다원 검사상의 임상 지표와 유의한 상관관계가 없었다. 신경심리 검사와의 비교에서는 청각 P300의 진폭과 digit span forward ($r=0.42$), corsi block forward ($r=0.41$) 검사 점수 사이에 유의한 상관관계가 있었고, 시각 P300의 진폭과 digit symbol 검사($r=0.42$) 점수 사이에 유의한 상관관계가 있었다(Table 4). 즉, digit span forward, corsi block forward, digit symbol 검사들에서 낮은 점수를 가진 환자일수록 P300의 진폭이 작아지는 경향을 보여주었다.

고 찰

본 연구에서 OSAS 환자는 정상군에 비해 신경심리 검사에서 corsi block forward/backward 검사상 낮은 점수를 보였고,

Table 4. Correlations between event-related potentials and neuropsychological tests in patients with OSAS ($n=28$)

		AP latency	AP amplitude	VP latency	VP amplitude
General cognitive function	K-MMSE	-0.15	0.08	0.17	0.17
	FSIQ short form	0.06	0.06	0.17	0.15
	Raven's colored progressive matrices	0.01	-0.09	0.22	0.15
Attention and frontal lobe function	Digit span forward	-0.10	0.42*	0.04	0.33
	Digit span backward	0.11	0.20	0.23	0.14
	Corsi block forward	0.21	0.41*	0.22	0.30
	Corsi block backward	0.02	0.30	0.21	0.31
	Trail making test A (sec)	0.20	-0.11	0.01	0.03
	Trail making test B (sec)	0.25	-0.32	-0.15	-0.29
	Digit symbol test	-0.24	0.30	0.01	0.42*
	WCST category	-0.12	-0.11	0.29	0.05
	WCST correct	-0.27	-0.17	-0.18	-0.16
	WCST perseverative responses	-0.02	0.08	-0.17	-0.04
	WCST perseverative errors	0.01	0.11	-0.17	-0.03
	Stroop word correct responses	0	0	0	0
	Stroop color correct responses	0.25	0.11	0.21	0.18
	COWAT phonemic word fluency	0.01	0.36	-0.04	0.30
COWAT semantic word fluency	-0.13	0.22	0.10	0.23	
Memory	K-CVLT total	0.15	0.36	0.29	0.30
	K-CVLT short delay free recall	0.22	0.19	0.15	0.21
	K-CVLT long delay free recall	0.03	0.32	0.10	0.33
	K-CVLT recognition	0.15	0.00	0.15	0.06
	Rey figure copy	0.05	0.03	0.05	-0.07
	Rey figure immediate recall	0.15	-0.08	0.15	0.02
	Rey figure delayed recall	0.04	-0.10	0.24	-0.02
	Rey figure recognition	0.08	0.26	0.28	0.13

Each value means correlation coefficient r . AP; Auditory P300, COWAT; Controlled Oral Word Association Test, FSIQ; Full Scale IQ, K-CVLT; Korean version of California Verbal Learning Test, K-MMSE; Korean version of Mini Mental State Examination, OSAS; obstructive sleep apnea syndrome, VP; Visual P300, WCST; Wisconsin Card Sorting Test. * $p<0.05$

사건유발전위에서 청각 P300의 잠복기가 증가되고 진폭이 감소된 소견을 보였다. 또한, P300 진폭의 감소는 digit span forward, corsi block forward, digit symbol 검사상 낮은 점수와 연관성이 있었다.

이전의 연구에 비해 본 연구에서 신경심리 검사상 corsi block forward/backward 검사에서만 유의한 차이를 보인 것은 환자군의 수가 적고, 상대적으로 정상군의 수가 부족하기 때문일 가능성이 있다. 또 하나의 가능성으로 환자군이 비교적 지능이 높은 집단이어서 정도의 인지장애는 잘 드러나지 않았을 가능성이 있다. 높은 지능은 OSAS와 관련된 인지장애에 방어적인 효과가 있기 때문이다.¹⁸

Digit span forward/backward 검사는 corsi block forward/backward 검사와 비슷하지만 본 연구에서 의미가 없었던 것은 검사의 난이도 때문일 가능성이 있다. Digit span forward/backward 검사는 corsi block forward/backward 검사와 달리 시공감각적인 요소가 없고, 일반적으로 corsi block forward/backward 검사로 평가하는 것보다 1~2개 정도 높은 성적을 보인다. Corsi block forward/backward 검사가 인지장애 평가에 있어 좀 더 민감한 도구일 가능성이 있다.

신경심리 검사상 OSAS 환자군에서 유의한 감소를 보였던 corsi block forward/backward 검사는 연구자마다 조금씩 다른 해석을 하고 있으나 대체적으로 단기기억(short-term memory),^{19,20} 작업기억(working memory),¹⁹ 시공간(visuo-spatial) 단기기억, 기억효율(memory efficiency), 시공간주의력(visuospatial attention)을 검사하는 것으로 알려져 있다.³ 따라서 본 연구에서 OSAS 환자는 다른 인지기능에 비해서 상대적으로 주의력 및 단기기억이 저하되어 있다고 말할 수 있었다.

청각유발전위에서 유의한 차이를 보였지만 시각유발전위에서 차이가 없었던 이유는 시각유발전위가 청각유발전위에 비해 상대적으로 덜 민감하기 때문이거나, 심한 OSAS 환자에서 시각인지(visual perception)가 크게 영향을 받지 않았을 가능성 두 가지를 생각해 볼 수 있다. 일반적으로 심한 OSAS 환자라고 해도 시각인지는 비교적 잘 유지되기 때문이다.²¹

사건유발전위에서 청각 자극 시 자극의 특성, 크기, 지속 시간, 주파수 등은 뇌에서 인지된 후 단기기억으로 저장된다. P300은 새로운 자극과 기억된 이전 자극을 비교하기 위해 주의를 집중할 때 발생한다.⁸ OSAS 환자에서는 주의력과 관련된 과정이 영향을 받기 때문에 300 ms 근처에서 영향이 나타나며, 그 이전의 과정인 자동인지과정(automatic detection processing)은 영향을 받지 않으므로 100-200 ms 근처의 파형에는 영향이 없다.² P300 진폭은 주의력 및 기억력과 관련된 뇌의 활

성도(brain activity)를 반영하며, 잠복기는 주어진 자극을 처리하는 속도(stimulus classification speed)를 반영한다.⁸ 즉, 주의력과 단기 기억력이 좋을수록 P300의 잠복기가 감소하고 진폭은 커진다.⁸

본 연구에서 P300의 진폭과 digit span forward, corsi block forward, digit symbol test 점수 사이에 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났는데, 이 세 가지 검사는 주의력 및 단기 기억력을 평가하는 데 유용하다. 신경심리 검사 결과 심한 OSAS 환자들에서 주의력과 단기 기억력의 장애가 관찰되고, 사건유발전위의 이상 소견은 주의력과 단기 기억력의 장애와 연관성이 있으며, P300 잠복기와 주의력 검사와의 유의한 상관관계 등의 결과로 본 연구에서는 심한 OSAS 환자들에서 주의력과 단기 기억력이 주요한 인지장애의 요소라고 결론지을 수 있다.

인지장애를 검사하는 데 있어 피검자의 주의력 결핍은 검사 방법을 숙지하는 과정부터 수행할 때까지 지속적으로 검사 결과에 지속적으로 영향을 줄 것이다. 따라서 주의력 장애가 심할수록 인지장애의 정도는 심하게 나타날 것이다. 하지만 인지 검사 항목이나 방법에 따라서 주의력 장애가 다른 인지기능에 의해 극복(compensation)될 수 있을 것이다. 일반적으로 OSAS 환자의 인지장애와 관련이 없는 분야는 지능(intelligence), 언어능력(verbal functioning), 시간인지 등인데,²¹ 상기 분야들은 대부분 주의력과는 관련이 적은 것들이고, 이것은 심한 OSAS 환자들에 있어 주의력 저하가 주요한 역할을 한다는 또 다른 근거가 될 수 있다.

OSAS와 관련된 인지장애에 대한 이전의 연구들에서는 대부분 신경심리 검사만을 시행하거나 혹은 사건유발전위만을 시행하여 두 검사 간의 연관성을 알 수는 없었다. 본 연구에서는 동시에 두 검사를 시행하여 그 연관성을 파악하려고 했던 점에서 이전 연구와는 다른 장점이 있다. 하지만 환자군에 비해 정상군의 수가 적은 것과 정상군에서 야간수면다원검사를 시행하지 못하고 휴대용 호흡감시기구를 시행한 것은 본 연구의 제한점이라고 할 수 있다.

인지장애의 원인에 대해 수면 중 저산소증과 주간 졸음증이 거론되는데, 이 두 가지 중 아직 확실한 결론이 내려지지 않았다. 저산소증이 원인이라고 주장하는 연구는 P300 잠복기의 연장이나 인지 검사상 비정상 소견이 90% 미만의 수면 저산소증의 시간¹¹ 혹은 최저 저산소증 수치와 비례한다는 연구 결과를 근거로 하고 있다. 하지만 본 연구에서는 P300 잠복기와 수면 다원 검사의 지표들 사이에 유의한 상관관계가 없어서 의미 있는 결론을 내릴 수는 없었다.

본 연구에서 사용된 사건유발전위는 oddball paradigm으로

측정되었으며, 표적 자극 시에는 주로 마루엽에서 큰 유발전위가 발생되는데, 이것이 P300 (P3b) 전위이다. 3가지 자극을 사용하여 시행하는 패러다임의 경우 새로운 자극(robust stimuli)에 대해 P3a 전위가 발생한다. P3a가 전두엽 주의력(frontal lobe attention)과 연관이 있는 반면, P3b는 연속적인 자극을 서로 비교하는 데 필요한 주의력 및 기억력과 관련이 있다.⁸ 따라서 P3a 전위를 추후 연구에서 사용한다면 전두엽 기능 및 주의력을 평가하는 데 많은 도움이 될 것이다.

REFERENCES

- Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Plante J, Deschaux C, Levy P. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J* 2005;25:75-80.
- Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Petit D, Malo J, Montplaisir J. Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:2228-2235.
- Saunamaki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand* 2007;115:1-11.
- Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986;90:686-690.
- Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:950-964.
- Wong KK, Grunstein RR, Bartlett DJ, Gordon E. Brain function in obstructive sleep apnea: results from the Brain Resource International Database. *J Integr Neurosci* 2006;5:111-121.
- Decary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 2000;23:369-381.
- Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;15:133-161.
- Kotterba S, Widdig W, Duscha C, Rasche K. [Event related potentials and neuropsychological studies in sleep apnea patients]. *Pneumologie* 1997;51 Suppl 3:712-715.
- Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G, et al. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J Neurol Sci* 1998;159:45-50.
- Inoue Y, Nanba K, Kojima K, Mitani H, Arai AH. P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:247-248.
- Sangal RB, Sangal JM. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. *Clin Electroencephalogr* 1997;28:16-25.
- Rumbach L, Krieger J, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80:454-457.
- Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VL. Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:297-311.
- Sangal RB, Sangal JM. Abnormal visual P300 latency in obstructive sleep apnea does not change acutely upon treatment with CPAP. *Sleep* 1997;20:702-704.
- Affi L, Guilleminault C, Colrain IM. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:221-234.
- Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep* 2004;27:685-693.
- Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Amfilochiou A, Dionellis G, Orphanidou D. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J Sleep Res* 2005;14:69-75.
- Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998;21:392-397.
- Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003;61:87-92.
- Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26:298-307.