ORIGINAL ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2016;27(3):169-184
http://dx.doi.org/10.7231/jon.2016.27.3.169

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

불면증 환자에 대한 침치료 전후 정량화 뇌파 분석: Z Scored Absolute Power and sLORETA

이고은, 문수정*, 이성익†, 임정화‡, 위영만§, 문광수‖, 유영수¶, 강형원¶

국립재활원 한방재활의학과, 한국한의학연구원 미병연구단*, 원광대학교 의과대학 산본병원 신경과학교실, 인암뇌신경연구센터†, 부산대학교 한의학전문대학원 한방신경정신과‡, 휴한의원§, 중앙대학교 심리학과‖, 원광대학교 한의과대학 한방신경정신과교실¶

Analysis of Quantitative Electroencephalography (QEEG) Following Acupuncture Treatment in Patients with Insomnia: Z Scored Absolute Power and sLORETA

Go Eun Lee, Su Jeong Mun*, Sung Ik Lee†, Jung Hwa Lim‡, Young Man We§, Kwang Su Moon‖, Yeoung Su Lyu¶, Hyung Won Kang¶

Department of Oriental Rehabilitative Medicine, Korean National Rehabilitation Center, *Mibyeong Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine, †Department of Neurology, Inam Neuroscience Research Center, Sanbon Medical Center, Wonkwang University School of Medicine, ‡Department of Neuropsychiatry of Korean Medicine, Pusan National University School of Korean Medicine, §Hyoo Oriental Medicine Clinic, ‖Department of Psychology, Chung-Ang University, ¶Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Wonkwang University

Received: August 31, 2016
Revised: September 20, 2016
Accepted: September 28, 2016

Correspondence to
Hyung Won Kang
Department of Neuropsychiatry of Korean Medicine, Wonkwang University, Iksnadae-ro 40, Iksan, Korea.
Tel: +82-31-390-2762
Fax: +82-31-390-2319
E-mail: onp21@hanmail.net

Acknowledgement
This research was supported by grants from the Korea Institute of Oriental Medicine (K16091) and the Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Ministry of Science; ICT & Future Planning (NRF-2014M3A9D7034351).

Objectives: To investigate the neurophysiological effect of acupuncture treatment on insomnia patients using quantitative electroencephalography (QEEG) and standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography method (sLORETA).

Background: Insomnia is one of the commonly encountered symptoms in primary medical care. Recent studies of acupuncture for insomnia reported that the acupuncture groups showed significant improvements compared with the control groups. However, the neurophysiological mechanism of acupuncture in the treatment of insomnia has not been revealed and a few studies have measured the effect of acupuncture treatment using QEEG.

Methods: Participants who had some problems in initiating or maintaining sleep, or had non-restorative sleep for more than 3 days a week and ISI scores above 8 and below 21 were treated by acupuncture for 2 weeks (3 times a week, total 6 times). We assessed the effectiveness of acupuncture for insomnia by the PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) at baseline and at 2 weeks after the end of treatment (4th week). Also, we performed EEG and analysed the EEG data at baseline and at the end of treatment (2nd week) on the linked ears montage using the Neuroguide software program and sLORETA.

Results: Thirty-two participants were enrolled and 2 participants dropped out because of personal reasons. Among the 30 participants, EEGs of 12 participants were included in the analysis of QEEG and sLORETA. Total score on the ISI and PSQI was significantly decreased after acupuncture treatment. The number of electrodes exceeding the range of 90% (±1.65) or 95% (±1.96) in the z scored absolute power of beta was significantly decreased after acupuncture treatment. There was no significant change in brain activation between pre- and post-acupuncture using sLORETA.

Copyright © 2016 by The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. All rights reserved.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conclusions: The deviation of absolute power compared to the normative database was significantly decreased after acupuncture treatment in the alpha and beta ranges. Therefore, we suggest that acupuncture treatment for insomnia might be effective through the central nervous system especially in the brain. There are many limitations to drawing any conclusion. Further studies are needed in the future to overcome these limitations.

Key Words: Insomnia, Acupuncture, QEEG, sLORETA.

I. 서론

수면이상증상은 일반인들의 1/3에서도 나타날 정도로 매우 흔한 증상이며, 그 중 불면증은 성인에서 일년 유병율이 30~45%로 특히 수면장애 가운데 발생빈도가 가장 높다[1]. 불면증상은 만성화되는 경우가 많을 뿐만 아니라, 호전되었다가도 다시 악화되거나 재발하는 경우 또한 적지 않으며, 3년 추적관찰 연구에서도 호전되었던 불면증 환자 중 27%가 재발하였다[2].

불면증은 정신질환과 잘 동반될 뿐 아니라, 불면증 자체로 인하여 주의와 집중, 주간 기능, 대인관계에서의 즐거움을 저하시켜, 우울 및 불안과 같은 다른 정신과적 문제에도 부정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다[3-7]. 또한 불면증이 심장질환, 고혈압, 만성통증, 위장관, 신경계, 비뇨기 및 호흡기 곤란 등의 신체적 질환에도 위험요소로 작용한다[8,9]. 따라서 불면증에 적극적으로 치료적 개입을 해야하며, NIH에서도 불면증을 공존 질병으로보고, 독립적인 치료적 개입을 시도하여 효과를 기대하는 것이 적절하다고 권고한 바 있다[10].

불면증 치료에는 약물치료가 가장 보편적이지만, 장기적으로 복용시 신체적, 심리적 의존성 및 인지 둔화 등의 다양한 부작용이 있다[10,11]. 뿐만 아니라 약물을 복용해 온 집단의 수면양상이 비약물 집단에 비해 더 낫지 않다는 결과가 보고되기도 하였다[12]. 따라서 자극통제기법(stimulus control), 수면제한법(sleep restriction), 수면위생교육(sleep hygiene) 등이 포함된 인지행동치료, 이완요법, 뉴로피드백, 바이오피드백 등이 대안적인 불면증 치료가 각광받고 있다.

침치료가 불면증에 효과적이라는 임상연구가 국내외에서 다수 수행되었으며, 특히 무작위 배정 임상연구 결과 만성적 불면, 일차성 불면증, 폐경기 여성의 불면증상에 효과가 있었다[13-15]. 그러나 아직까지 침치료의 불면증상에 대한 기전이 아직까지 밝혀진 바 없으나, 침치료가 중추신경계의 opioids에 영향을 미치고, 교감신경계를 안정시키고, 자율신경계의 균형을 촉진시키는 기전을 지니고 있는 것으로 보고된 바 있다[16-18].

기존 침치료에 대한 뇌파 연구는 대부분 침자극을 주는 동안의 주파수대역 power의 변화를 보는 연구가 대부분이고, 이 또한 일관된 결과들이 보고되지 않았다[19-21]. 또한 침치료의 불면증에 대한 효과의 신경생리학적 기전을 알아내기 위하여 아직까지 뇌파분석이 활용된 바는 없다. 따라서 본 연구에서는 불면증 환자에서 침치료 전후의 뇌파변화를 관찰하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

경기도 지역 병원의 한방신경정신과를 내원한 32명의 입면곤란, 잦은 각성, 재입면 곤란의 불면증상을 호소하는 오른손잡이로, 임상시험 자발적으로 참여 동의한 20세 이상의 성인을 대상으로 하였다. 본 연구는 원광대학교 산본병원 IRB 승인(의산본7302-201515)을 받았고, 임상연구정보서비스 CRIS (KCT0001673) 승인을 득하였다.

1. 피험자

1) 선정기준

다음 사항에 모두 해당하는 환자를 시험에 적합한 자로 선정한다.

(1) 만 20세 이상 60세 미만의 남녀

(2) 입면시간이 30분 이상 걸리거나, 각성 후 재입면시 30분 이상 걸리는 경우 혹은 수면유지에 어려운 경우와 같은 수면문제를 일주일에 3회 이상 호소하는 자.

(3) Insomnia Severity Index (ISI)의 8점 이상 21점 이

하인 자

(4) 임상시험 동의서에 서면으로 동의한 자.

2) 제외기준

다음 사항에 해당하는 환자는 제외한다.

(1) 심각한 신체적 질환 혹은 불안정한 의학적 상태인자(임상시험실 검사, ECG, Chest PA, vital sign 등의 결과를 바탕으로 임상시험책임자 혹은 의료인의 판단에 의함)

(2) Parkinson disease 등을 포함하는 신경퇴행성 질환, 경막내 출혈, 정상압 수두증, 뇌종양, 뇌졸중, 간질, 발작의 과거력, 뇌 수술, 두부 외상, 혹은 인지장애가 있는 자

(3) Pace maker, 뇌 자극하는 기구, 뇌실 복막 단락 혹은 다른 인공적인 기구가 삽입되어 있는 자

(4) 최근 자살/살인 시도가 있었던 자

(5) 최근 물질남용/의존이 있었던 자.

(6) 최근 불안정한(조절할 수 없는) 정신병적(psychotic) 혹은 조증, 양극성 장애가 있는 자

(7) 지난 6개월 간 자해증상이 있었던 자

(8) 적어도 최근 2개월 동안 수면제 약물 용량이 안정적인 경우

(9) 최근 6개월 내 전기충격치료(electroconvulsive therapy; ECT)을 시행한 적이 있었던 자

(10) 침치료를 많이 두려워하거나 출혈 경향 혹은 혈액응고 관련 질환 등으로 침치료를 받기에 부적합 자.

(11) 임신 중이거나 수유 중인 자

(12) 지난 1달 간 다른 임상연구에 참여한 경험이 있거나 현재 다른 임상연구에 참여 중 인자.

(13) 임상시험담당자 혹은 임상시험 책임자가 기타 임상시험을 수행하기 어렵다고 판단되는 자

2. 병용약물

시험기간 중 침치료 이외의 다른 비약물적 처치는 시행하지 않는 것을 원칙으로 하고 다음과 같은 병용약물경우는 참가자격부여가 가능하다.

(1) 항우울제, 항정신병약, 항불안제 복용환자의 경우 2개월 동안 약물용량이 변화 없이 안정적인 경우

(2) 임상시험 이전부터 상복하던 다른 질환의 치료약물(고혈압, 당뇨, 고지혈증, 진통제 등)은 모두 허용한다.

3. 침치료

1) 임상시험 치료 경혈(經穴)

백회(百會, Baihui, GV 20), 시구(視區, scalp acupuncture-optic area), 사신총(四神聰, Sishencong, EX-HN1)과 양측의 안면(安眠, Anmian, EX), 편측의 이침-심(耳針-心, Heart), 신문(神門, Shen men). 총 11개 혈위를 선정하였다. 두침(頭鍼) 혈위와 이침(耳鍼) 혈위는 한의학 경락 원리와 문헌 고찰, 임상적 경험뿐만 아니라, 무작위배정 대조군 임상연구에서 효과적으로 보고된 국내 연구를 기반으로[22] 선정하였다. 불면은 과각성 상태와 관련이 있고, 이는 자율신경계를 조절하는 뇌의 기능과 연관이 있어, 두부와 높은 관련 있는 독맥(督脈)의 혈이면서, 다수의 임상연구에서 불면증에 사용된 백회(百會, Baihui, GV 20)[23,24]를 선정하였다. 또한 두부의 경외기혈로 불면증 치료연구에서 유의한 효과를 보이며, 가장 많이 쓰이는 사신총(四神聰, Sishencong, EX-HN1)[23-26], 안면(安眠, Anmian, EX)[23,25,26], 시구(視區, scalp acupuncture-optic area)[22]를 선정하였다. 한의학의 원리 상 수면 문제는 주로 심의 기능저하와 연관이 높아 이침 심(心)을 선택하였고, 또한 이침 신문(神門)혈은 심(心)과 연관이 있고, 정신을 안정시키는 효능이 있다. 또한 심(心)과 신문(神門)혈의 위치는 triangular fossa와 cavum conchae 사이로, auriculotemporal nerve와 vagus nerver의 auricular branch가 위치해 있어, 자율신경계를 조절하는 데 중요한 역할을 할 수 있어 불면증 연구에서 활용되어 왔다[23-26].

2) 침의 제형 및 시술방법

두침(頭鍼)은 동방침구제작소에서 제작된 직경 0.20 mm, 길이 30 mm의 스테인레스 스틸침을 사용하였다. 이침(耳鍼)은 보성사에서 제작된 강화 쑥 등 식물 추출물 50%, 광분 분말 50% 재질로 구성된 직경 1 cm의 압봉을 사용하였다.

침시술은 한의과대학을 졸업 후 임상 경험이 10년 이상인 한의사가 모든 피험자에게 선정된 혈위에 표준화된 절차대로 시행하였다.

치료 횟수는 주당 3회, 2주간 총 6회이고, 두침(頭鍼) 치료시 20분간 유침하고, 이침(耳鍼)은 좌우를 번갈아 가면서 방문시 이침-심(耳針-心, Heart), 이침-신문(耳針-神門, shen men, TF4)부위에 압봉을 붙였다. 압봉을 붙인 이침(耳鍼)

부위는 피험자가 손가락으로 작은 원을 그리는 움직임으로 1초에 2~3회 회전을 한 경혈 당 약 2분씩(2개 혈에 총 약 5분) 압봉에 압력을 하루에 3번(오전(일어나자마자), 오후, 자기 전) 가하고, 2일(48시간) 이후에 제거하도록 교육하였다. 초기 지시는 구두로 이루어졌으며, 환자들이 직접 과정을 행동으로 보여주게 하여 이해했다는 것을 확인하였다. 또한 환자들은 지압과정이 읽기 쉽게 쓰여진 자료를 제공받았다.

자침부위의 소독은 알콜솜으로 1~2회 닦고, 백회(百會), 사신총(四神聰), 양측 시구(視區), 안면(安眠)을 선택하여 각각 호침 1개씩(총 9개)을 침관을 이용하여 자입하였다. 시구(視區), 백회(百會, Baihui, GV 20) 전신총(前神聰)은 침끝을 앞쪽으로 하고, 후신총(後神聰), 좌우신총(左右神聰)은 백회(百會) 쪽으로 향하여, 두피에서 20~30도 정도로 사자(斜刺)하여 모상건막하 근막 피판(subgaleal loose connective tissue)으로 부드럽게 0.5~1 cm정도 자입하였다. 안면(安眠, Anmian, EX)은 두피에 직각이 되게 코를 향하여 1~1.5 cm 자입하였다. 침을 자입한 뒤(경혈 주변의 묵직한 느낌으로 정의되는)득기감이 나타나도록 수기자극을 가하였다.

4. 불면증 평가

1) Insomnia severity index (ISI)

ISI는 2001년 Bastien에 의해 개발된[26] 불면증에 대한 평가도구로서 청소년에서 노인에 이르기까지 이전 연구에서 타당도가 높고, 여러 정신과적 질환과 암 등의 임상적 질환에 있어서도 유용한 도구로 보고되었다. 이를 번역한 한국어판은 총점에 대한 내적 일관성 0.92로 타당도 검증되었다[28]. 총 7가지 항목으로 되어있는데, 1) 입면장애의 정도, 2) 수면유지 장애의 정도, 3) 쉽게 깨는 정도, 4) 수면에 대한 만족도, 5) 수면장애가 일상생활을 방해하는 정도, 6) 수면장애로 인한 삶의 질 손상정도, 7) 불면증에 관한 걱정 정도이다. 각 항목마다 1점부터 4점까지 점수를 매기며 총 28점으로 0~7점은 정상 8~14점은 경계성, 15~21점은 임상적 불면증(중등도), 22~28점은 임상적 불면증(중증)으로 나눌 수 있다.

2) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

1989년 Buysse에 의해 개발된 이래 수면 질과 수면 방해를 측정하는데 효과적인 수면측정 도구중 하나로 활용된다[29]. 이를 번역한 한국어판은 총점에 대한 내적 일관성의 Cronbach's alpha coefficient는 0.84, 검사-재검사 correlation coefficient는 0.65로 나타나 타당도와 신뢰도가 검증되었다[30]. 본 척도는 검사시점에서 지난 한달 간 수면의 질과 수면기간의 불편 정도를 측정하는 자기보고식 질문지이다. 처음 4개의 문항은 잠자리에 든 시간, 잠들기까지 걸린 시간, 기상시간, 실제 수면시간을 직접 기입하는 형태이며, 그 이외에 수면 중 발생하는 각종 요소들과 수면제 복용 횟수, 업무방해 등의 빈도를 일주일에 0회, 1회 이하, 2회, 3회 이상으로 나누어 각각 0에서 3점까지 배정하고, 자각적인 수면의 질을 '매우 좋은'에서 '매우 나쁜'까지 나누어 대답하도록 구성되어 있다. 각각의 문항은 주관적 수면 질, 수면 잠복기, 수면시간, 일상적 수면효율성, 수면방해, 수면제 사용, 주간기능 장애 등 7가지 요소로 나누어져 다시 0에서 3까지 주어지게 된다. 전체 PSQI 점수는 수면에 아무런 문제가 없는 0점에서 심각한 수면장애를 나타내는 21점까지로 나타나며, 전체 PSQI점수가 8.5점을 기점으로 숙면인(good sleeper), 비숙면인(poor sleeper)을 나눌 수 있다.

5. 뇌파 측정

뇌파 측정은 편안하고, 조용하고, 시원한 방안에서 약간 누운 자세로, 최대한 깨어있는 상태에서 눈 감은 상태 5분 동안 실시하였다. international 10/20 system에 의거하여 위치한 21개의 표면 전극이 있는 전극모자(Electro-cap; Mitsar, Russia)를 부착시켰고, 모든 전극의 impedance는 5 kΩ 이하로 하였다. 기준전극(reference electrode)는 Fz와 Cz사이에 위치시켰고, 증폭기로는 Mitsar-EEG 201 machine (Mitsar, Russia)를 사용하였다. 모든 신호는 high frequency filter는 50 Hz, low frequency filter는 0.3 Hz, Notch filter는 55~65 Hz로 하여 추출하였다. 측정자는 피험자의 눈 움직임, 근육 움직임 또는 다른 artifact (잡음)를 유심히 살피면서 뇌파를 녹화하였다.

6. 뇌파 분석

Artifact (잡음) 제거와 통계적인 분석은 미국 510 (k) FDA 인증을 획득한 NeuroGuide software software (NeuroGuide 2.8.8, Applied Neuroscience, Inc., USA)를 사용하였다. Neuroguide는 뇌파의 다양한 분석과 정상 뇌파의 표

준화 데이터베이스를 제공하는 소프트웨어 프로그램이다. neuroguide는 2개월에서 82.6세 사이의 625명 정상인 대상으로 눈을 감은 상태와 눈을 뜬 상태의 안정 뇌파를 측정하여 데이터베이스화 하였고, 이러한 데이터베이스를 기반으로 피검자 뇌파의 absolute power, relative power, asymmetry, coherence, phase lag 값이 정상군의 정규분포대비 표준화 점수를 얻을 수 있고, 지형학적 그래프(topography) 또한 얻을 수 있다.

Artifact (잡음) 제거 방법은 전문가가 시각적으로 측정된 data 중에서 artifact (잡음)가 거의 없는 뇌의 전기적 활동이 녹화된 데이터 구간을 10초를 template로 선정하여, amplitude multiplier를 1.00으로 하여 amplitude selection, template artifact rejection중 drowsiness (졸림)와 eye movement (눈 움직임)를 high로 하여 분석에 들어갈 data를 선택하였다.

주파수대 분석시 사용된 montage (몽타쥬)는 linked ears reference montage로 하였다. Linked ears montage는 QEEG분석에서 가장 널리 표준적으로 사용된 montage (몽타쥬)이다.

뇌파 주파수대 분석의 범위는 1.0～50 Hz범위에서 delta band (1.0～4.0 Hz), theta band (4.0～8.0 Hz), alpha band (8.0～12.0 Hz), beta band (12.0～25.0 Hz), high beta band (25.0～30.0 Hz), gamma band (30.0～40.0 Hz), high gamma band (40.0～50.0 Hz), alpha 1 band (8.0～10.0 Hz), alpha 2 band (10.0～12.0 Hz), beta 1 band (12.0～15.0 Hz), beta 2 band (15.0～18.0 Hz), beta 3 (18.0～25.0 Hz), gamma1 band (30.0～35.0 Hz), gamma 2 band (35.0～40.0 Hz)으로 나누었다. 모든 피험자의 sample rates를 동일하게 하기 위하여 100 Hz로 표본된 EEG에 128 Hz로 하는 보간법을 사용하였다. Fast Fourier transforms (FFT)의 auto-spectral, cross-spectral 분석은 2 s epoch로 계산하여, 각 epoch당 0～50 Hz의 주파수대에서 0.5 Hz 주파수대 해상도를 얻었다. FFT windowing 과정의 효과를 최소화하기 위하여 75% sliding window 방법을 500 ms steps (64 points)에 의해 중복되는 연속적인 2 s epochs (256 points)에서 FFT를 계산하는데 사용하였다[31].

sLORETA (Standardized Low ResolutionBrain Electromagnetic Tomography)는 신경 전위 활성에 대하여 양적인 신경해부학적인 위치를 측정하는 분석하는 방법이다[32]. 이는 신경 활성의 양적 분석뿐만 아니라 활성 전류원의 근원(source) 추정이 가능하여 기능적 국소화(functional localization)가 가능한 기법이다. sLORETA는 305명의 MR영상을 통하여 표준화된 3D Talairach-Tournoux coordinate system을 사용하여 전류 근원(source)를 표시한다. 기존의 주파수 분석에서 두피에 나타나는 전위를 통해서 측정하는 반면, sLORETA는 hippocampal과 subgenual cingulate 부위 같은 깊은 대뇌 구조물에서 나오는 활성 전류원까지 측정가능하다. 본 연구에서 사용된 sLORETA는 current density count을 측정하기 위하여 총 대뇌를 5 mm의 공간해상도의 6,239개의 voxel로 나뉘어져 있는 각 voxel에 표시된다. paired t-test, Log of ratio of averages를 사용하였고, 비모수분석(Statistical NonParametric Mapping; SnPM) 방식을 통해 반복측정에 의한 오류를 최소화하였다.

의미있는 뇌파자료를 분석하기 위하여, artifact (잡음)를 제거한 뒤 뇌파 데이터가 1분 이상, 반분신뢰도>95% 이상, 검사-재검사 신뢰도 >90% 이상인 데이터만 분석에 활용하였다.

7. 통계 분석

통계분석에는 SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. ISI 점수변화는 반복측정분산분석(repeated measures ANOVA)으로 분석하였다. 치료 전과 치료 1주 후, 치료종료 후(2주 후) 그리고 치료 종료 2주 후 4시점 간에 차이가 있는지를 알아보기 위해 Bonferroni나 Sidak 방식으로 검증하였다. PSQI와 Z scored absolute power의 전후 비교는 paired t-test 혹은 Wilcoxon sign rank test를 실시하였고, 이항분포를 따르는 명목변수의 비율의 비교는 이항검증을 실시하였다. 모든 검정은 0.05의 유의수준을 기준으로 판단하였다.

III. 결과

1. 피험자 흐름 및 특성

선정 제외기준에 부합하는 32명의 피험자 중 침치료 도중에 개인적인 사정으로 1명이 탈락하였고, 침치료 종료 2주 후 follow up시 연락이 닿지 않아 1명이 탈락하였다. 모든 protocol을 마친 총 30명의 피험자 중 침치료 전 또는

2주후(침치료 종료직후)에서 측정한 EEG의 edit time이 60초가 되지 않는 경우 17명과 split-half reliability on edit time이 95% 이하인 경우 1명을 제외하고 12명을 분석하였다(Fig. 1).

피험자의 연령은 평균 40세(최소 25세, 최대 53세)이고, 여성 9명(75.0%), 남성 3명(25.0%)으로 여성 피험자가 대다수였다(Table 1).

약물 복용하는 환자는 한명으로 복용하는 약물은 Pan-butine Soft Cap (pancreatin 150 mg, Dehydrocholic Acid 25 mg, Simethicone 300 mg, Trimebutine Maleate 100 mg, Bromelain 50 mg), lorazepam, Amitriptyline, Domperidone이었다.

2. 침치료 전후 불면증상의 변화

1) ISI 점수 변화

ISI점수는 치료 전과 치료종료 후(2주 후) ($p<.000$), 치료전과 치료 종료 2주 후(4주 후)에는($p<.000$)으로 차이가

Table 1. Characteristics of Participants (n=12)

		mean (±SD) or n (%)
Age (years)		40.00 (±8.88)
Gender	Male	3 (25.0)
	Female	9 (75.0)

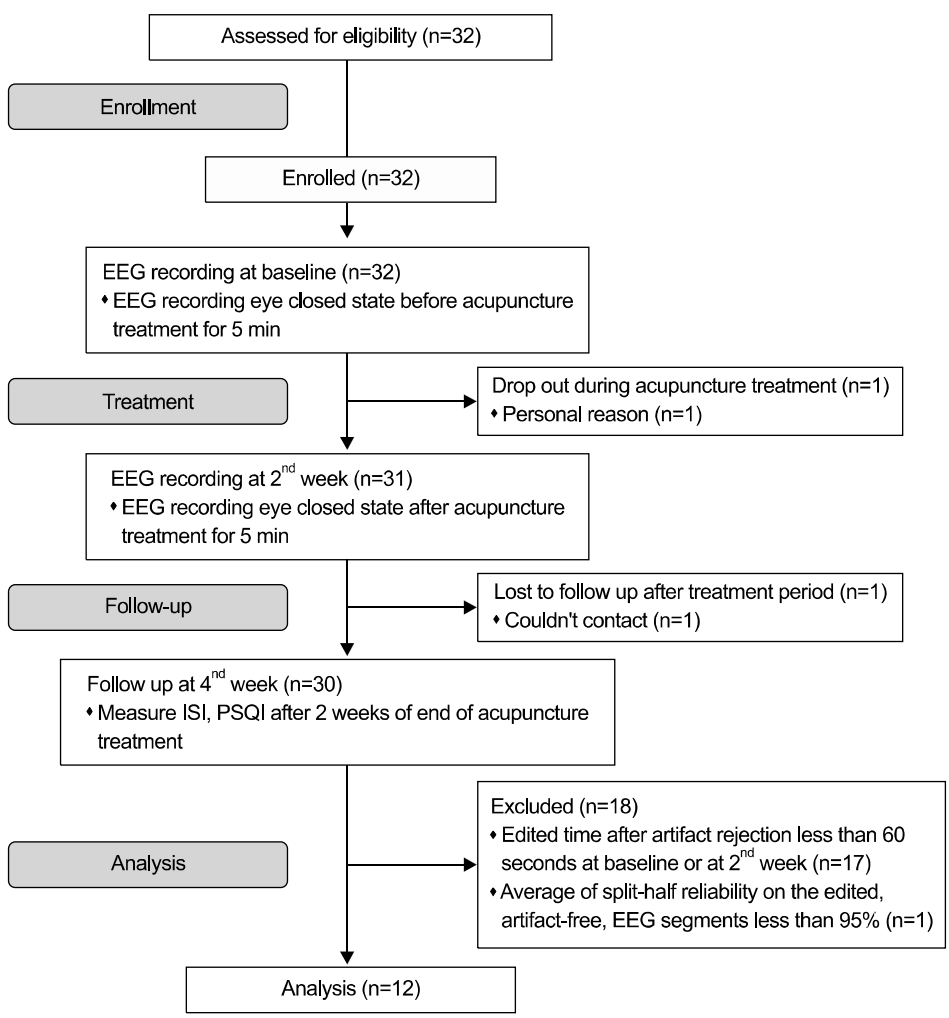


Fig. 1. Participants' flow.

Table 2. The Changes in ISI at Baseline, 2nd (End of Treatment Period) and 4th Week (2 Weeks After Treatment)

Baseline	2nd week (after treatment)	4th week (2 weeks after treatment)
16.17±3.13 (14.40～17.94)	9.25±5.80 (5.97～12.53)	10.25±6.28 (6.70～13.80)

Data was presented as Mean±SD (95% CI).

Table 3. The Change in PSQI between Baseline and 4th Week (2 Weeks After Treatment)

Baseline	4th week (2 weeks after treatment)	p-value
12.58±3.40 (10.66～14.50)	9.83±4.30 (7.40～12.26)	0.023*

Data was presented as Mean±SD (95% CI).

있었으나, 치료 종료(2주 후)와 치료 종료 2주 후에는 유의한 차이가 없었다(p=0.797) (Table 2).

2) PSQI 점수 변화

PSQI 점수는 치료 전과 치료 종료 2주 후(4주 후)에는 유의하게 감소하였다(Table 3).

3. 침치료 전후 뇌파 변화

1) Z scored Absolute Power의 변화(Table 4)

beta주파수대에서는 T5 (p=0.046)와 O1 (p=0.049), beta 1주파수에서는 T5 (p=0.047)의 z scored absolute power가 유의하게 증가하였다. beta 2주파수대에서는 T6 (p=0.030)의 z scored absolute power가 유의하게 감소하였다.

각 주파수대 별 Z Scored Absolute Power가 ±1.65 (90%), ±1.96 (95%) 범위를 벗어난 전극 개수의 변화를 살펴보면 침치료 전에 비하여 침치료 후에는 ±1.65 (90%) 범위를 벗어난 전극 개수가 alpha, beta, beta1, beta2, beta 3에서 유의하게 감소하였고, ±1.96 (95%)범위를 벗어난 전극 개수는 beta에서 유의하게 감소하였다(Table 5).

2) 침치료 전후 sLORETA를 이용한 뇌활성 부위 비교

침치료 전과 침치료 후를 비교하였을 때 각 주파수대에서 뇌활성이 통계적으로 유의미한 차이는 발견되지 않았지만, delta와 beta 1에서는 각각 parahippocampal gyrus와 lingual gyrus에서 침치료 후 활성도가 증가하는 경향을 보였고, alpha, beta 주파수대에서는 좌측 precentral gyrus와 postcentral gyrus를 포함한 중앙부위의 활성정도가 침치료 후에 감소하는 경향을 보였다(Table 6, Fig. 2).

IV. 고찰

불면증의 기전에 대하여 인지적 각성(cognitive arousal)[33], 비활성화 억제(inhibition of deactivation processes)[34], 피질 각성(cortical arousal)[35] 등의 다양한 모델로 설명되어 왔다. 그 중 다양한 연구들에서 생리적, 인지적, 정서적 평가 결과 불면증은 과각성 모델(hyperarousal model)[36-39]이 지지되어 왔다. 과각성 이론은 불면에 대한 신경인지모델로서 신체적, 인지적, 피질의 각성이 불면을 영속화시키는 요소로 작용한다는 이론으로[35,40], 높은 주파수대인 beta와 gamma와 같은 높은 주파수대는 피질의 활동성을 반영하는 것으로 해석할 수 있기 때문에, 다수의 연구에서 불면증환자의 NREM수면 시 beta 이상의 주파수대의 absolute power가 높다는 보고가 이를 뒷받침하는 것으로 볼 수 있다[41-45]. 그러나 대부분의 불면증 연구는 수면다원검사를 통한 수면중의 뇌파양상을 분석한 것으로, 각성시의 연구는 매우 적다. 본 연구 결과 각 피험자 뇌파결과 상 주파수대별 Z Scored Absolute Power가 ±1.65 (90%), ±1.96 (95%) 범위를 벗어난 전극개수를 살펴보면 침치료 전 high beta 주파수대는 1.65 이상과 1.95 이상의 범위의 전극개수가 많았고, high beta 이하의 주파수대는 1.65 이상과 1.95 이상의 범위의 전극개수가 많지 않았다. 이는 각성시에도 피질의 과각성을 반영하는 특징이 동일하게 나타난다는 것으로 볼 수 있다. 그러나 정상데이터베이스와 비교한 Z Scored Absolute Power의 침치료 전후 평균값은 ±1.65 (90%), ±1.96 (95%) 범위를 벗어난 경우가 없었기 때문에 이를 확신할 수 없고, beta주파수대에서는 특징적이게 높게 나타나지 않아 제한점이 있다.

이러한 기전을 갖는 불면증에 대하여 다양한 치료가 적용되고 있으며, 그 중 침치료가 임상에서 많이 적용되고 있으며, 다수의 연구에서도 유의한 효과가 있다고 보고된 바 있다. 본 연구에서도 뇌파분석에 포함된 피험자가 자가보고한

Table 4. Z Scored Absolute Power at Baseline and 2nd Week (The End of Treatment Period)

	Delta				Theta				Alpha				Beta				High beta				Alpha1				Alpha2			
	Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
FP1	−0.27	0.93	−0.06	1.16	−0.46	0.73	−0.26	0.81	−0.52	0.72	−0.57	0.7	−0.48	1.13	−0.89	0.62	−0.15	1.03	−0.51	0.65	−0.6	0.72	−0.7	0.7	−0.39	0.77	−0.38	0.75
FP2	−0.37	0.66	−0.07	0.94	−0.49	0.53	−0.32	0.72	−0.56	0.67	−0.56	0.59	−0.65	0.72	−0.84	0.64	−0.48	0.63	−0.6	0.36	−0.64	0.66	−0.67	0.6	−0.45	0.7	−0.41	0.63
F7	0.01	0.82	0.43	1.11	−0.29	0.66	0	0.81	−0.58	0.79	−0.49	0.68	−0.35	1.15	−0.56	0.69	0.14	1.18	−0.22	0.6	−0.61	0.78	−0.6	0.71	−0.49	0.8	−0.34	0.69
F3	−0.87	0.67	−0.36	0.83	−0.52	0.69	−0.18	0.85	−0.54	0.75	−0.47	0.58	−0.66	0.91	−0.79	0.59	−0.18	1.04	−0.35	0.75	−0.61	0.74	−0.6	0.59	−0.42	0.79	−0.31	0.68
Fz	−0.85	0.8	−0.65	1.04	−0.61	0.78	−0.37	1.02	−0.56	0.78	−0.53	0.64	−0.62	0.8	−0.73	0.75	−0.11	0.92	−0.17	0.93	−0.64	0.77	−0.66	0.66	−0.42	0.82	−0.37	0.71
F4	−0.79	0.79	−0.55	0.82	−0.62	0.76	−0.43	0.89	−0.57	0.8	−0.57	0.65	−0.67	0.81	−0.81	0.79	−0.27	0.76	−0.31	0.78	−0.66	0.78	−0.68	0.66	−0.43	0.84	−0.42	0.71
F8	−0.23	1.27	0.5	1.4	−0.47	0.59	−0.08	0.94	−0.62	0.83	−0.6	0.71	−0.47	0.95	−0.65	0.81	−0.06	1.03	−0.26	0.69	−0.67	0.77	−0.67	0.69	−0.5	0.88	−0.47	0.76
T3	−0.59	0.84	−0.25	0.8	−0.73	0.81	−0.57	0.7	−0.78	0.71	−0.68	0.53	−0.32	1.27	−0.6	0.91	0.07	1.05	−0.1	1.04	−0.77	0.67	−0.75	0.57	−0.69	0.69	−0.57	0.53
C3	−0.84	1.13	−0.78	1.13	−0.75	0.78	−0.68	0.89	−0.64	0.72	−0.63	0.49	−0.65	0.94	−0.82	0.7	−0.21	0.94	−0.33	0.87	−0.7	0.73	−0.75	0.58	−0.52	0.72	−0.49	0.51
Cz	−0.83	0.82	−0.32	1.37	−0.71	0.67	−0.46	0.91	−0.59	0.74	−0.55	0.58	−0.59	0.87	−0.72	0.7	−0.1	1.06	−0.11	1.07	−0.66	0.76	−0.68	0.62	−0.47	0.75	−0.39	0.65
C4	−0.81	0.89	−0.61	0.9	−0.77	0.69	−0.72	0.79	−0.65	0.74	−0.69	0.51	−0.68	0.77	−0.73	0.76	−0.13	0.88	−0.1	1.02	−0.71	0.75	−0.79	0.59	−0.53	0.75	−0.55	0.53
T4	−0.49	1.03	−0.18	0.68	−0.74	0.64	−0.56	0.48	−0.81	0.7	−0.95	0.56	−0.1	1.22	−0.55	1.07	0.53	1.47	−0.16	0.91	−0.84	0.67	−0.93	0.53	−0.69	0.68	−0.84	0.56
T5	−0.94	1.05	−0.45	1.12	−0.99	0.91	−0.8	0.87	−0.72	0.87	−0.53	0.86	−0.81*	0.89	−0.61*	1.09	−0.44	0.89	−0.03	1.78	−0.76	0.79	−0.67	0.78	−0.63	0.92	−0.4	0.94
P3	−0.91	0.98	−0.62	1.03	−0.82	0.72	−0.71	0.79	−0.75	0.67	−0.66	0.55	−0.68	0.84	−0.71	0.76	−0.39	0.95	−0.22	1.12	−0.78	0.67	−0.75	0.58	−0.67	0.68	−0.56	0.56
Pz	−0.81	0.89	−0.63	0.9	−0.72	0.65	−0.62	0.71	−0.72	0.63	−0.67	0.49	−0.74	0.75	−0.81	0.65	−0.47	0.87	−0.38	0.97	−0.71	0.7	−0.71	0.59	−0.67	0.6	−0.6	0.49
P4	−0.9	0.83	−0.71	0.89	−0.82	0.68	−0.72	0.74	−0.79	0.67	−0.71	0.56	−0.8	0.71	−0.77	0.66	−0.38	0.84	−0.26	1.02	−0.77	0.68	−0.75	0.62	−0.73	0.66	−0.63	0.55
T6	−0.93	0.72	−0.45	0.92	−0.95	0.61	−0.69	0.64	−0.79	0.66	−0.51	0.86	−1.03	0.66	−0.95	0.76	−0.65	0.61	−0.66	0.79	−0.79	0.61	−0.64	0.7	−0.72	0.69	−0.38	0.97
O1	−1.08	1.01	−0.71	1.39	−0.99	0.81	−0.7	0.95	−0.81	0.77	−0.6	0.79	−0.92*	0.9	−0.69*	1.08	−0.49	1.13	−0.05	1.54	−0.77	0.69	−0.65	0.7	−0.76	0.79	−0.53	0.83
O2	−0.86	0.99	−0.58	1.04	−0.89	0.67	−0.67	0.82	−0.9	0.73	−0.67	0.74	−1.01	0.89	−0.76	0.99	−0.59	1.21	−0.22	1.56	−0.83	0.62	−0.72	0.66	−0.87	0.78	−0.61	0.79

	Alpha2		Beta1				Beta2				Beta3			
	Post		Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
FP1	−0.38	0.75	−0.63	0.94	−0.83	0.79	−0.41	1.18	−0.85	0.57	−0.34	1.09	−0.77	0.48
FP2	−0.41	0.63	−0.67	0.59	−0.7	0.62	−0.59	0.76	−0.79	0.54	−0.55	0.74	−0.76	0.51
F7	−0.34	0.69	−0.59	1.07	−0.58	0.75	−0.2	1.47	−0.54	0.78	−0.14	1.06	−0.45	0.6
F3	−0.31	0.68	−0.76	0.84	−0.77	0.62	−0.6	1.01	−0.82	0.48	−0.49	0.88	−0.67	0.63
Fz	−0.37	0.71	−0.73	0.78	−0.76	0.76	−0.62	0.83	−0.79	0.59	−0.45	0.83	−0.58	0.77
F4	−0.42	0.71	−0.74	0.77	−0.81	0.74	−0.63	0.79	−0.84	0.58	−0.51	0.83	−0.63	0.84
F8	−0.47	0.76	−0.66	0.75	−0.67	0.81	−0.38	0.93	−0.67	0.64	−0.28	1	−0.47	0.8
T3	−0.57	0.53	−0.67	0.99	−0.72	0.89	−0.14	1.31	−0.55	0.97	−0.07	1.2	−0.41	0.83
C3	−0.49	0.51	−0.7	0.71	−0.77	0.61	−0.56	1.07	−0.76	0.67	−0.48	1.07	−0.73	0.77
Cz	−0.39	0.65	−0.68	0.75	−0.68	0.74	−0.62	0.86	−0.78	0.58	−0.45	0.96	−0.61	0.68
C4	−0.55	0.53	−0.72	0.61	−0.72	0.61	−0.62	0.87	−0.79	0.58	−0.53	0.87	−0.54	0.9
T4	−0.84	0.56	−0.51	0.78	−0.79	0.71	0.06	1.2	−0.47	1.08	0.12	1.2	−0.28	1.03
T5	−0.4	0.94	−0.81*	0.9	−0.54*	1.15	−0.76	0.93	−0.63	1.21	−0.68	0.85	−0.54	0.96
P3	−0.56	0.56	−0.66	0.77	−0.64	0.75	−0.65	0.96	−0.72	0.75	−0.59	0.93	−0.65	0.78
Pz	−0.6	0.49	−0.7	0.66	−0.69	0.65	−0.65	0.91	−0.81	0.6	−0.7	0.86	−0.8	0.69
P4	−0.63	0.55	−0.78	0.64	−0.67	0.65	−0.72	0.86	−0.82	0.57	−0.72	0.81	−0.72	0.74
T6	−0.38	0.97	−0.97	0.67	−0.77	0.91	−0.95*	0.7	−1.04*	0.53	−0.92	0.62	−0.92	0.67
O1	−0.53	0.83	−0.94	0.89	−0.69	1.09	−0.86	0.93	−0.74	0.99	−0.74	0.88	−0.53	1.06
O2	−0.61	0.79	−1	0.86	−0.71	0.98	−0.91	0.9	−0.82	0.92	−0.88	0.91	−0.68	1.01

Data presented mean ± SD, *$p < 0.05$.

Table 5. The Numbers of Z Scored Absolute Power Exceed Range of 90% (±1.65) or 95% (±1.96) Using Linked Ear Montage at Pre and Post Acupuncture Treatment (Eye Closed State)

	Pre		Post		Between pre and post	Pre		Post		Between pre and post
	Z score over 1.65	Z score below −1.65	Z score over 1.65	Z score below −1.65	p-value	Z score over 1.96	Z score below −1.96	Z score over 1.96	Z score below −1.96	p-value
Delta	2	33	10	27	0.41	2	9	5	8	0.83
Theta	0	24	2	14	0.24	0	9	0	3	0.14
Alpha	1	9	1	0	0.01*	0	1	0	0	1
Beta	3	30	1	13	0.01*	3	10	0	3	0.02*
High beta	7	1	8	0	1	7	0	4	0	0.54
Alpha 1	0	3	0	0	0.25	0	0	0	0	1
Alpha 2	2	4	2	0	0.28	1	0	1	0	1
Beta 1	2	24	3	4	0.00**	2	5	2	0	0.18
Beta 2	5	18	3	4	0.00**	4	0	3	0	1
Beta 3	5	23	0	10	0.00**	3	5	0	6	0.79

*p >0.05, **p <0.01.

Table 6. The Maximum Difference of Brain Activation between Pre and Post Acupuncture Treatment

Band (Hz)	MNI coordinates			t	Brodmann area	Side	Lobe	Structure
	X	Y	Z					
Delta	25	−35	−5	0.28	27	Rt	Limbic lobe	Parahippocampal Gyrus
Theta	−40	−25	20	−0.46	13	Lt	Sub-lobar	Insula
Alpha	−45	−20	55	−0.45	3	Lt	Parietal lobe	Postcentral Gyrus
Beta	−40	−20	50	−0.54	4	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus
High beta	−40	−20	45	−0.85	4	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus
Gamma	−40	−5	45	−0.93	6	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus
High gamma	−5	10	−15	−0.94	25	Lt	Frontal lobe	Subcallosal Gyrus
Alpha 1	−45	−25	60	−0.4	3	Lt	Parietal lobe	Postcentral Gyrus
Alpha 2	−45	−15	50	−0.5	4	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus
Beta 1	15	−45	−5	0.38	19	Rt	Occipital lobe	Lingual Gyrus
Beta 2	−40	−20	50	−0.65	4	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus
Beta 3	−40	−20	45	−0.68	4	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus
Gamma 1	−40	−5	45	−0.97	6	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus
Gamma 2	−45	−5	50	−0.92	6	Lt	Frontal lobe	Precentral Gyrus

ISI와 PSQI가 유의하게 감소하여 침치료 후 증상이 완화되는 것으로 나타났다.

침치료 효과의 신경생리학적 기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았으며, 뇌파 분석 연구도 대부분 건강한 성인을 대상으로 침치료를 하는 동안 뇌파 변화를 측정하여 주파수대 분석을 한 경우가 많았다. 주파수대 분석 결과 또한 theta의 power 증가[21], alpha의 power증가[19,46], gamma를 제외한 낮은 주파수대 power 증가[20], 모든 주파수대 power증가한다는 결과[47] 등으로 일관된 결과가 나타나지 않았다. 그러나 침치료가 vagus nerve와 NTS (nucleus of the tractus solitaries)를 자극하여 opioid를 hypothalamus, amygdala, dorsal raphe nucleus, nucleus ambiguus, parabrachial nucleus, amygdala로 방출시켜 자율신경계를 조절함으로써 불면에 효과적이라는 보고가 있어[16-18], 불면증에 대한 침치료의 뇌파 변화를 예비연구로서 보고자 하였다.

침치료 전후 Z scored absolute power의 변화를 비교한 결과 beta의 T5, O1, beta 1의 T5, beta 2의 T6에서 유의하게 변화하였다. 또한 Z Scored Absolute Power가 ±1.65 (90%), ±1.96 (95%) 범위를 벗어난 전극개수는 침치료 전에 비하여 침치료 후에 감소하는 경향을 보였고, 특히 beta 주파수대에서 유의하게 감소하였다. 이는 침치료 후에 정상

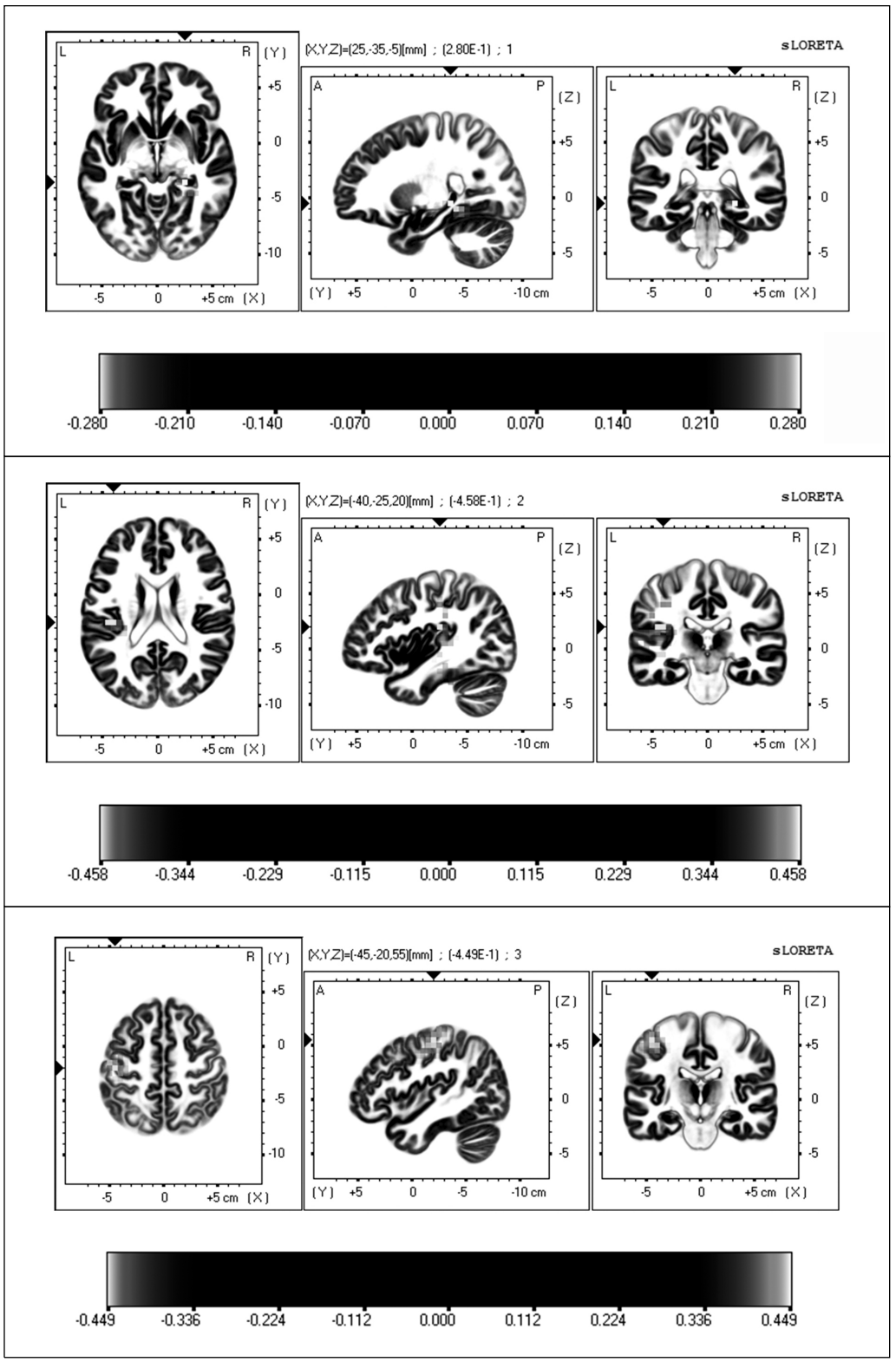


Fig. 2. Brain Imaging of maximum difference of brain activation between pre and post acupuncture treatment. The red areas represent locations with increasing activation after acupuncture treatment. The blue areas represent locations with decreasing activation after acupuncture treatment.

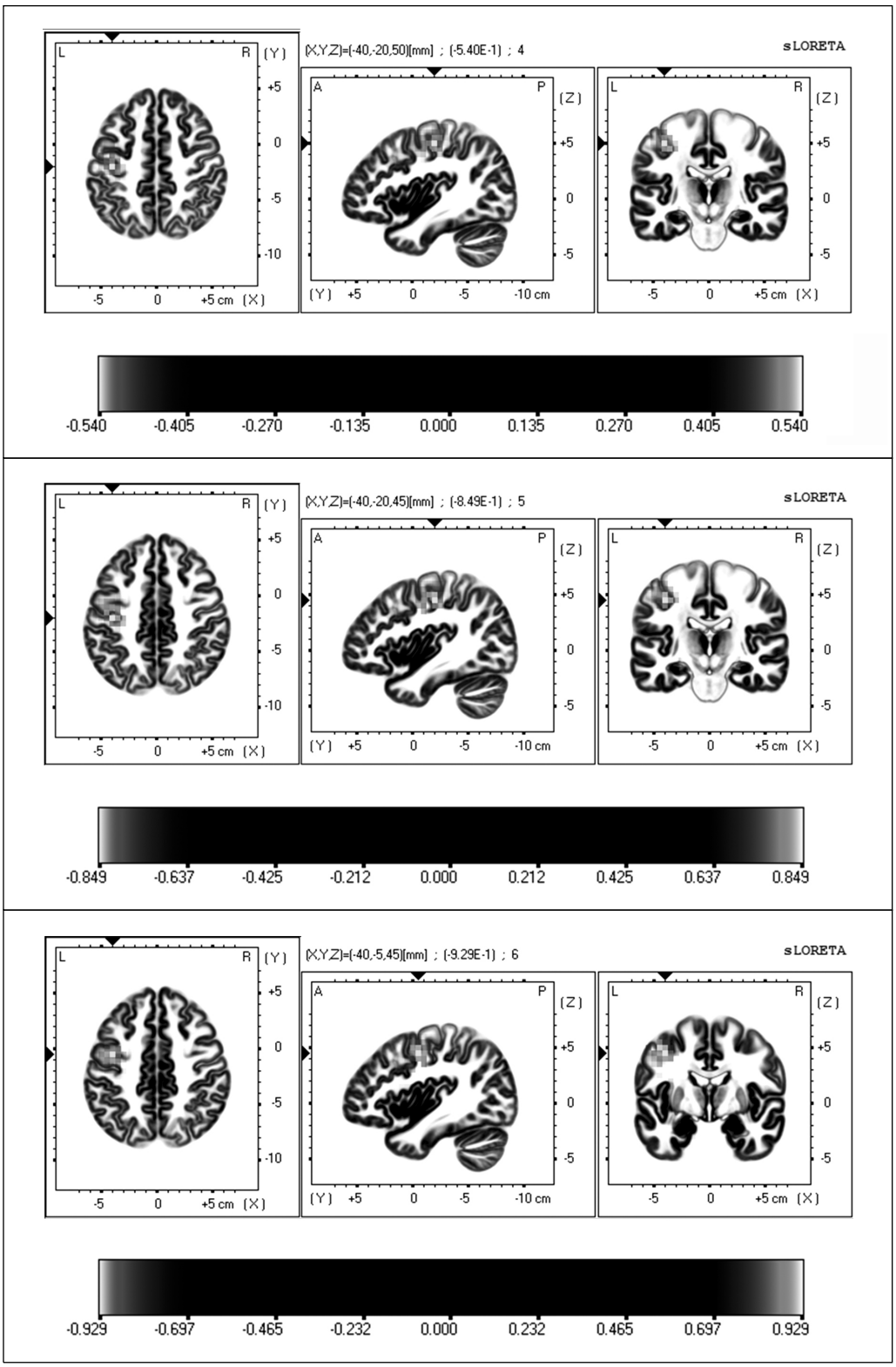


Fig. 2. Continued 1.

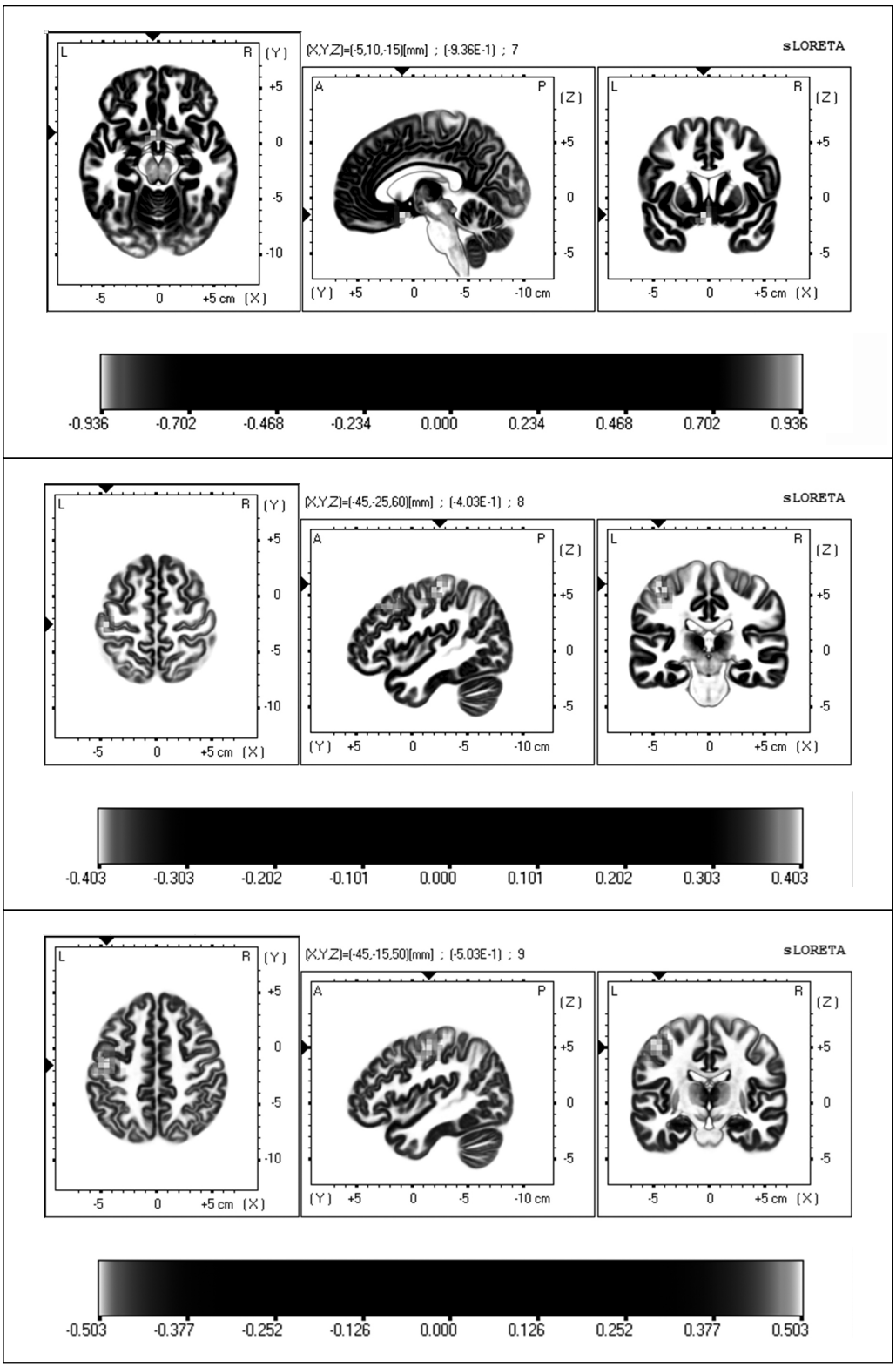


Fig. 2. Continued 2.

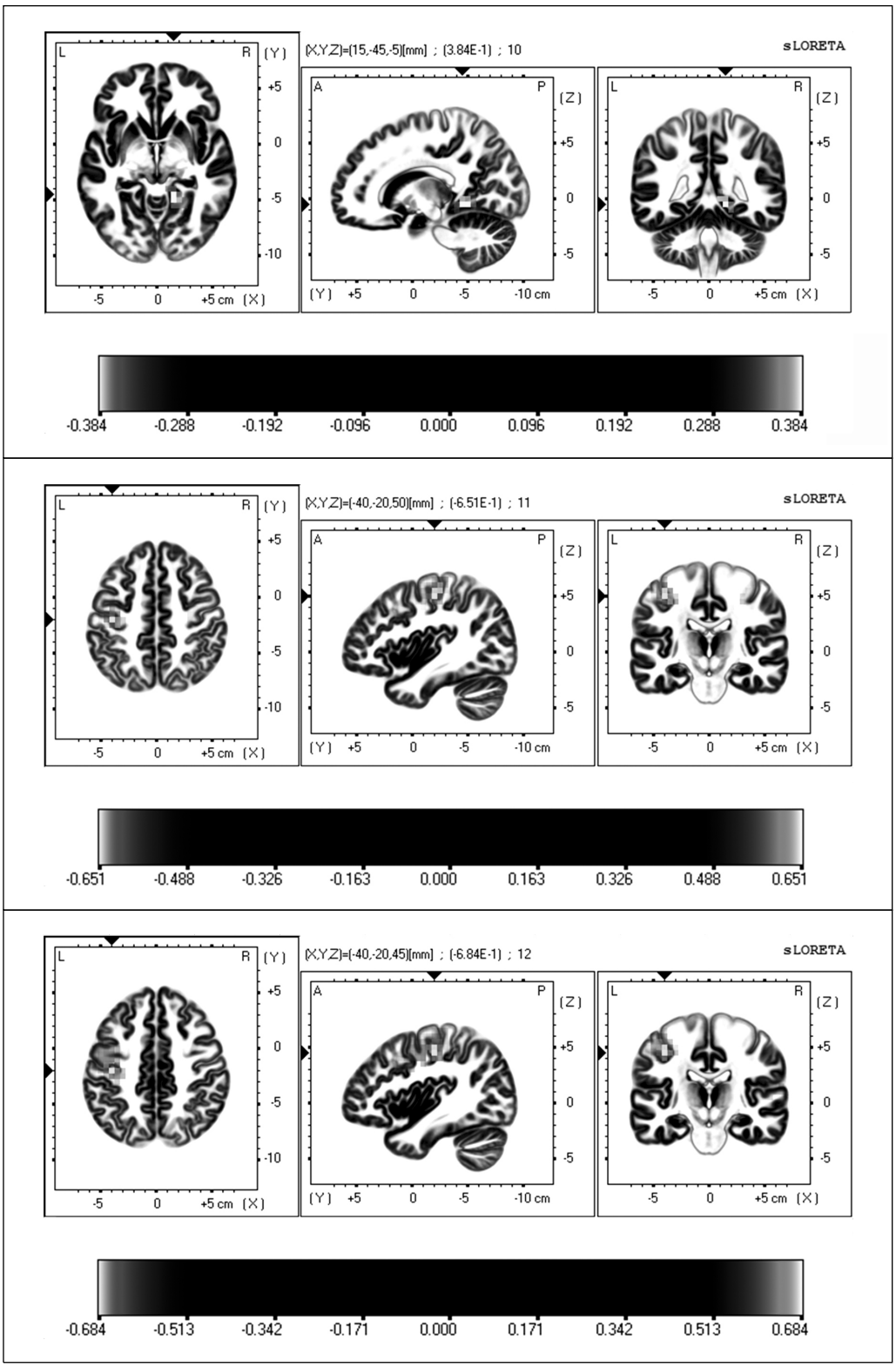


Fig. 2. Continued 3.

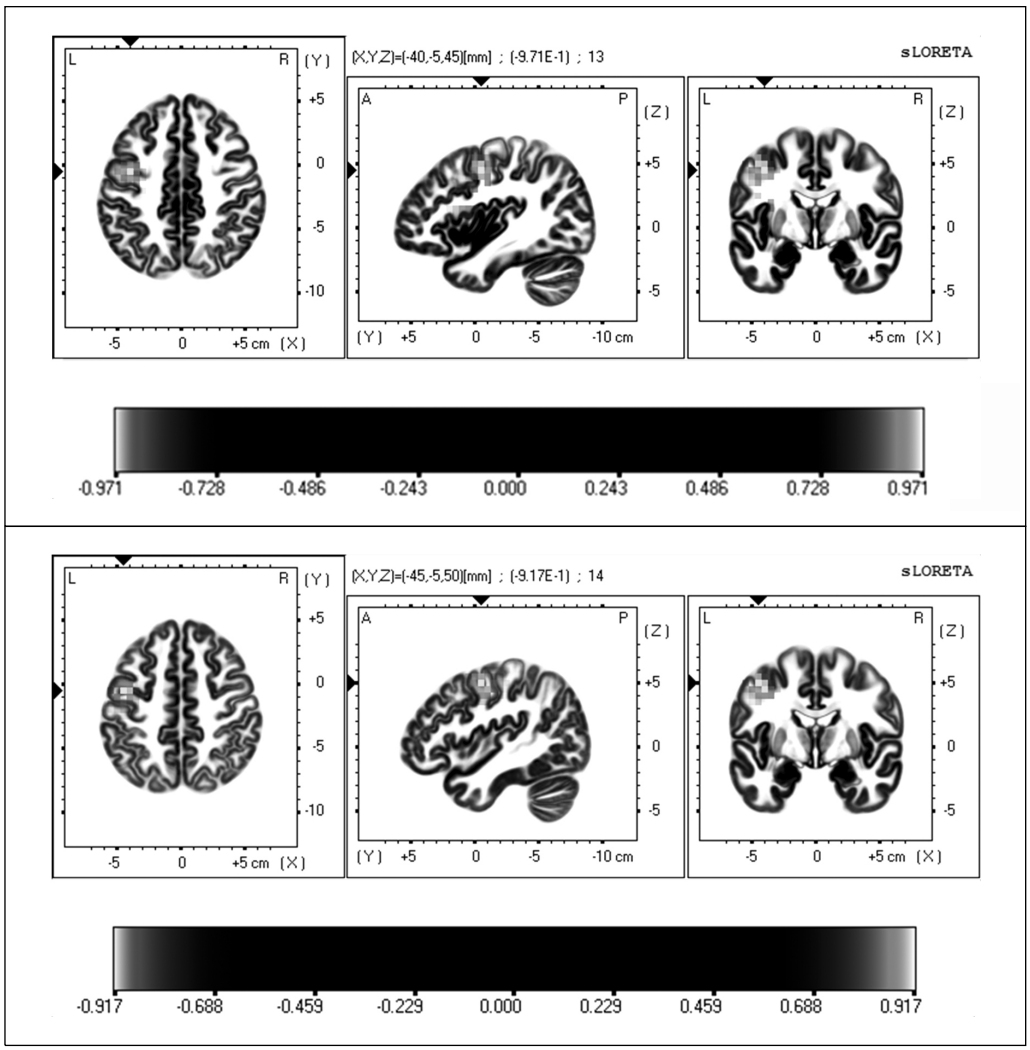


Fig. 2. Continued 4.

군으로부터 변이가 큰 것이 정상군에 가깝게 변이가 감소되는 것으로 볼 수 있다. 따라서 침치료가 중추신경계에 영향을 미침으로써 불면에 효과를 나타내는 것으로 해석할 수 있다.

sLORETA 결과 모든 주파수대에서 신경전위 활성의 source가 침치료 전후에 유의한 변화가 나타나지 않았다. 그러나 침치료 전에 비해 침치료 후에 delta와 beta 1에서는 각각 parahippocampal gyrus와 lingual gyrus에서 활성도가 증가하였고, alpha와 beta주파수대에서 precentral, postcentral gyrus부위의 활성도가 감소하는 경향을 보였다. 이는 유의한 변화가 나타나지 않아 해석하기 어려우나, 일차성 불면증 환자는 기능적 신경영상 연구들에서 thalamus, amygdala, premotor cortex, sensorimotor cortex, anterior cingulate cortex, medial prefrontal cortex, insular cortex에서 비정상적인 대사활동과 비정상적인 연결성을 보인다고 보고된 바 있어[48,49], 침치료의 이에 대한 영향을 추후 관찰할 필요가 있다고 사료된다.

본 연구는 피험자 수도 매우 적고 중등도 이상의 불면증 환자를 포함하지 않았고, 불면증 진단 및 분류에 체계적이지 못하여 이를 일반화할 수 없다. 또한 수면뇌파가 아닌 눈감은 각성상태의 뇌파만을 분석하여 기존 연구와의 비교분석이 어렵고, 다른 자극을 주어 불면증 환자의 인지과정의 특성을 반영한 뇌파를 측정하지 않은 점 또한 불면증 환자의 신경생리학적 특성을 파악하기에 한계가 크다. 뿐만

아니라 침치료에 대한 대조군이 없어 본 연구 결과를 온전한 침치료만의 영향이라 할 수 없다. 따라서 추후 다양한 불면증상을 호소하는 피험자를 포함하는 대조군이 설정된 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

경기도 지역 병원의 한방신경정신과를 내원한 불면증 환자를 대상으로 주 3회 2주간 침치료 전후 뇌파분석을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 불면증상은 자가보고설문지(ISI, PSQI)상 침치료 전에 비하여 침치료 후에 유의하게 감소하였다.

2. Neuroguide를 이용하여 정상 데이터 베이스와 비교한 표준점수인 Z scored Absolute Power가 특히 beta주파수대에서 침치료 전에 비하여 침치료 후에 변이가 유의하게 감소하였다.

3. sLORETA 분석 결과 침치료 전후 신경활성이 유의하게 변화하지 않았다.

REFERENCES

1. Benjamin J. Sadock. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry 11th ed. Philadelphia;Lippincott Williams & Wilkins. 2014:533-63.
2. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, Mérette C, Baillargeon L, Grégoire JP. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Archives of internal medicine. 2009;169(5):447-53.
3. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. Sleep. 1999;22:S347-53.
4. Harvey AG. Insomnia: symptom or diagnosis? Clinical psychology review. 2001;21(7):1037-59.
5. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? Jama. 1989;262(11):1479-84.
6. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. Behavioral sleep medicine. 2003;1(4):227-47.
7. Suh S, Kim H, Yang HC, Cho ER, Lee SK, Shin C. Longitudinal course of depression scores with and without insomnia in non-depressed individuals: a 6-year follow-up longitudinal study in a Korean cohort. Sleep. 2013;36(3):369-76.
8. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence H, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. SLEEP-NEW YORK THEN WESTCHESTER. 2007;30(2):213.
9. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. BMJ open. 2012;2(1):e000850.
10. NIH State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults statement. Journal of clinical sleep medicine. official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2005;1(4):412-21.
11. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. Bmj. 2005;331(7526):1169.
12. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B. Sleep and sleep disorders in chronic users of zopiclone and drug-free insomniacs. J Clin Sleep Med 2009;5(4):349-54.
13. Cao H, Pan X, Li H, Liu J. Acupuncture for treatment of insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. The journal of alternative and complementary medicine. 2009;15(11):1171-86.
14. Lee M, Shin BC, Suen L, Park TY, Ernst E. Auricular acupuncture for insomnia: a systematic review. International Journal of Clinical Practice. 2008;62(11):1744-52.
15. Cheuk DKL, Yeung WF, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;9:CD005472.
16. Cheng CH, Yi PL, Lin JG, Chang FC. Endogenous opiates in the nucleus tractus solitarius mediate electroacupuncture-induced sleep activities in rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011;2011:159209.
17. Cheng CH, Yi PL, Chang HH, Tsai YF, Chang FC. Kappa-opioid receptors in the caudal nucleus tractus solitarius mediate 100 Hz electroacupuncture-induced sleep activities in rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012;2012:715024.
18. Yi PL, Lu CY, Jou SB, Chang FC. Low-frequency electroacupuncture suppresses focal epilepsy and improves epilepsy-induced sleep disruptions. Journal of biomedical science. 2015;22(1):1-12.
19. Streitberger K, Steppan J, Maier C, Hill H, Backs J, Plaschke K. Effects of verum acupuncture compared to placebo acupuncture on quantitative EEG and heart rate variability in healthy volunteers. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2008;14(5):505-13.
20. Kim MS, Cho YC, Moon JH, Pak SC. A characteristic estimation of bio-signals for electro-acupuncture stimulations in human subjects. The American journal of Chinese medicine. 2009;37(03):505-17.
21. Hsu SF, Chen CY, Ke MD, Huang CH, Sun YT, Lin JG. Variations of brain activities of acupuncture to TE5 of left

hand in normal subjects. The American journal of Chinese medicine. 2011;39(04):673-86.
22. Lee GE, Kim NK, Kim HY, Kang HW. The effects of acupuncture treatment on Hwa-byung patient's insomnia: patient-assessor blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Journal of oriental neuropsychiatry. 2012; 23(1):31-48.
23. Yeung WF, Chung KF, Zhang SP, Yap TG, Law AC. Electroacupuncture for primary insomnia: a randomized controlled trial. Sleep. 2009;32(8):1039-47.
24. Gao X, Wei Y, Shao S, Li X, Zhang H, Wang J, Ma Q, Zhao X, Sun W, Wang X. Multiple central clinical studies on the needling method for regulating wei and strengthening brain for treatment of insomnia. Chinese acupuncture & moxibustion. 2007;27(8):623-5.
25. Yeung WF, Chung KF, Leung YK, Zhang SP, Law AC. Traditional needle acupuncture treatment for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. Sleep medicine. 2009;10(7):694-704.
26. Yeung WF, Chung KF, Tso KC, Zhang SP, Zhang ZJ, Ho LM. Electroacupuncture for residual insomnia associated with major depressive disorder: a randomized controlled trial. Sleep. 2011;34(6):807.
27. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep medicine. 2001;2(4):297-307.
28. Cho YW, Song ML, Morin CM. Validation of a Korean version of the insomnia severity index. Journal of Clinical Neurology. 2014;10(3):210-5.
29. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry research. 1989;28(2):193-213.
30. Sohn SI, Kim DH, Lee MY, Cho YW. The reliability and validity of the Korean version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. Sleep and Breathing. 2012;16(3):803-12.
31. Kaiser DA, Sterman MB. Automatic artifact detection, overlapping windows, and state transitions. Journal of Neurotherapy. 2000;4(3):85-92.
32. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002;24(Suppl D): 5-12.
33. Harvey AG. A cognitive model of insomnia. Behaviour research and therapy. 2002;40(8):869-93.
34. Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. Annual review of psychology. 2002; 53(1):215-43.
35. Perlis M, Giles D, Mendelson W, Bootzin R, Wyatt J. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. Journal of sleep research. 1997;6(3):179-88.
36. Morin CM, Stone J, Trinkle D, Mercer J, Remsberg S. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. Psychology and aging. 1993;8(3):463.
37. Bonnet M, Arand D. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. SLEEP-NEW YORK. 1995;18:581.
38. Harvey AG. Pre-sleep cognitive activity: A comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. British Journal of Clinical Psychology. 2000;39(3):275-86.
39. Wicklow A, Espie C. Intrusive thoughts and their relationship to actigraphic measurement of sleep: towards a cognitive model of insomnia. Behaviour research and therapy. 2000;38(7):679-93.
40. Perlis M, Pigeon W, Drummond S. The neurobiology of insomnia. Neurobiology of Disease. 2006;735-44.
41. Israel B, Buysse DJ, Krafty RT, Begley A, Miewald J, Hall M. Short-term stability of sleep and heart rate variability in good sleepers and patients with insomnia: for some measures, one night is enough. Sleep. 2012;35(9):1285.
42. Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK, Marsh GR. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. Sleep. 2002;25(6):630-40.
43. Buysse DJ, Germain A, Hall ML, Moul DE, Nofzinger EA, Begley A, Ehlers CL, Thompson W, Kupfer DJ. EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. Sleep. 2008;31(12):1673-82.
44. Marzano C, Ferrara M, Sforza E, De Gennaro L. Quantitative electroencephalogram (EEG) in insomnia: a new window on pathophysiological mechanisms. Current pharmaceutical design. 2008;14(32):3446-55.
45. Staner L, Cornette F, Maurice D, Viardot G, Bon OL, Haba J, Staner C, Luthringer R, Muzet A, Macher JP. Sleep microstructure around sleep onset differentiates major depressive insomnia from primary insomnia. Journal of sleep research. 2003;12(4):319-30.
46. Kim SY, Kim SW, Park HJ. Different Responses to Acupuncture in Electroencephalogram according to Stress Level: A Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. Korean Journal of Acupuncture. 2014;31(3): 136-45.
47. Kim MS, Kim HD, Seo HD, Sawada K, Ishida M. The effect of acupuncture at PC-6 on the electroencephalogram and electrocardiogram. The American journal of Chinese medicine. 2008;36(03):481-91.
48. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. American Journal of Psychiatry. 2004;161(11):2126-8.
49. Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, Ding Y, Lu J, Wang Y, Li K. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. European journal of radiology. 2012;81(6):1288-95.