

뚜렛 장애 남아에서 틱 억제시 대뇌 피질 정보 전달

한림대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 신경과학교실,² 한국과학기술원 바이오시스템학과,³
연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학연구소⁴

홍현주¹ · 차민호³ · 최 강¹ · 황선희¹
소유경¹ · 주민경² · 남궁기⁴ · 정재승³

Cortical Information Transmission during Tic Suppression in Boys with Tourette's Disorder

Hyun Ju Hong, MD¹, Minho Cha³, Kang Choi, MD¹, Sun Hee Whang, MA¹,
Yukyong So, MA¹, Min Kyung Chu, MD², Kee Namkoong, MD⁴ and Jaeseung Jeong, PhD³

¹Department of Psychiatry, ²Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

³Department of BioSystems, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, Korea

⁴Department of Psychiatry, Institute of Behavioral Science in Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : Tourette's Disorder (TD) is a chronic neuropsychiatric disorder characterized by multiple motor and vocal tics with onset in childhood. The aim of this study was to ascertain the increased cortical information transmission in frontal area during tic suppression in drug naive boys with TD using new nonlinear analysis of EEGs, be called Transfer Entropy (TE) which can detect the directed exchange of information between two systems.

Methods : Subjects were 11 drug naive boys with DSM-IV diagnosis of TD and 10 control boys. Clinical assessments were performed, and EEGs were recorded from 19 scalp loci of the international 10-20 systems. TE was estimated by EEG time-series data after noise reduction. TE difference between TD and control during resting state and between tic suppression and resting state in TD were investigated.

Results : Elevated TE was found in extensive channels, including frontal, central and temporal channels (F7, Fz, F8, Cz, C3, P3, T3, and T4) in resting state of Tourette's disorder compared to normal controls. During tic suppression elevated TE was found in more extensive and asymmetrical channels especially prefrontal area (Fp1, Fp2, F3, Fz, F7, F8, Cz, C4, C5, T3, and T4).

Conclusion : These findings suggest that pathogenesis of Tourette's disorder involve impaired cortical neuronal modulation in subcortical neural circuits. EEG analysis of TE may be a useful tool to investigation of cortical mechanism of psychiatric illness. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2007;46(1):71-78)

KEY WORDS : Tourette's disorder · Tic suppression · EEG · Transfer Entropy · Nonlinear analysis.

서 론

뚜렛 장애는 다수의 운동틱과 음성틱을 특징으로 하는 소아 청소년기의 만성적인 신경발달학적 운동장애이다.¹⁾

접수일자 : 2006년 10월 21일 / 심사완료 : 2007년 1월 23일

Address for correspondence

Jaeseung Jeong, Ph.D. Department of BioSystems, Advanced Institute of Science and Technology(KAIST), 373-1 Guseong-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-701, Korea

Tel : +82-42-869-4319, Fax : +82-33-256-3344

E-mail : jsjeong@kaist.ac.kr

본 연구의 요지는 2006년 대한 정신약물학회 춘계학술대회에서 포스터 발표되었음.
본 연구는 한림대학교 성심병원 임상연구심의위원회(IRB) 연구비(2004) 지원으로 이루어졌음.

뚜렛 장애는 직접적인 틱 증상의 불편감과 만성성 외에도 강박장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 불안장애, 우울장애 등의 다양한 공존질환이 존재하기에 이환된 아동과 청소년들의 많은 기능적 장애를 초래한다.¹⁾ 뚜렛 장애의 병리는 일차적으로 기저핵의 구조적 기능적 이상이 많이 거론되고 있으며²⁻⁴⁾ 그와 관련된 피질-기저핵-시상피질 회로(Cortico-Striatal-Thalamocortical Circuit, CSTC)의 장애가 관여한다고 알려져 있다.²⁾ 이 중 피질 영역은 기저핵과 같은 피질 하 구조에 대한 조절역할을 하며⁵⁾ 특히 전두엽의 경우, 틱 증상에 대한 보상작용과 관련되어 있음이 시사된다.⁶⁾

틱 증상은 증상학적으로 매우 흥미로운 측면이 있다. 그것은 바로 기본적으로 불수의적인 증상이지만 증상에 따라 일시적으로는 억제 가능하다는 점이다. 바로 이런 점 때문에 뚜렛 장애는 인간의 충동 억제나 행동 억제의 연구에 대해서도 좋은 모델이 될 수 있다. 틱 억제과정은 뇌의 특정한 영역에서만 일어나는 단순한 작업이 아니라, 여러 영역에서 긴밀히 정보가 담긴 신호를 서로 주고받으면서 수행하는 복잡한 정보처리과정이다. 운동이나 행동 억제에는 다양한 피질과 피질하 구조와 연결되어 있는 전전두엽의 역할이 많이 알려져 있다.⁷⁾ 현재까지 틱 억제 과정에 대한 연구들은 주로 성인을 대상으로 이루어졌으며 그 연구 방법과 결과 또한 제한적이었다.

뇌파는 뇌의 신경세포 가지돌기 전위(neuronal dendritic potential)들의 합을 반영하는 전위(electrical potential)들의 time-series이다.⁸⁾ 뇌파는 다른 기능적 뇌영상 방법과 비교하여 공간적 해상력이 떨어진다는 이유로 집중적인 관심을 받고 있는 방법은 아니지만 시간적 해상도가 매우 우수하며 뇌 혈류량이나 대사량의 변화가 아니라 실제 뇌 신경회로의 포괄적인 기능을 보다 잘 반영하며 아동의 경우에는 방법의 편리성과 안전성의 면에서도 잇점이 있다. 또한 최근 비선형 역동 시스템에 대한 이론들이 발전되면서 뇌파 역시 비선형항 측정에 의해 카오스적 성상을 정량화할 수 있음이 알려졌고⁹⁾ 최근에는 몇몇 정신과 질환의 연구에서도 뇌의 거시적 시공간적 역동(macroscopic spatial temporal)을 측정할 수 있는 비선형 뇌파 분석방법이 적용되고 있다.¹⁰⁾ 엔트로피 전달(Transfer Entropy ; TE)은 최근 Schreiber에 의해서 개발된 새로운 정보 이론적 측정방법(information theoretic measure)의 하나이다.¹¹⁾

이러한 정보이론(information theory)에 기반을 둔 분석 방법은 시간을 따라 진행되는 시스템들 사이의 통계학적인 결합(coherence)을 정량화한다. 한 시스템에 대한 정보가 주어졌을 때 이를 통해 다른 시스템에 대한 정보를 얼마나 얻을 수 있는가를 정량화 해서 두 신호 사이의 결합 강도를 결정하는 것이다.¹¹⁾ 기존의 분석방법에 비해 엔트로피 전달분석은 서로 관련이 있는 두 시스템 사이의 정보전달의 방향성까지 제시해줄 수 있는 것이 장점인데¹¹⁾ 아직 정신과적 영역에서 응용된 바는 없다. 예를 들자면 특정 시간 동안 주로 뇌파의 F3 채널의 신호에서 F4 채널의 신호로 정보전달이 이루어지지만 F4채널에서 F3 채널로는 정보전달이 이루어지지 않는 경우, F3에서 F4로의 엔트로피 전달값은 양의 값을 가지지만, 역으로 F4에서 F3로의 엔트로피 전달값은 0이 된다.

본 연구는 뚜렛 장애 남아를 대상으로 뇌파의 엔트로피 전달 분석이라는 새로운 비선형 뇌파 분석을 이용하여 틱 억제시 전두엽 영역에서 엔트로피 전달값이 증가되는지를 알아보고자 한다.

방 법

대 상

연구 대상은 한림대 성심병원 소아청소년 정신과에 내원하여 정신장애의 진단 및 통계 편람 제 4 판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, DSM-IV)¹²⁾의 뚜렛 장애의 진단기준을 만족시키는 8~12세 남아 11명과 성과 나이가 일치하는 정상 대조군 10명이었다. 임상군의 배제기준으로는 1) 경련성 질환과 같은 신경과적 질환이 있는 경우, 2) 지능지수(IQ) 80 이하, 3) 강박장애와 주의력 결핍 과잉행동장애를 제외한 동반 정신과적 질환을 가진 경우, 4) 언어발달 지체나 운동 발달 지체의 과거력이 있는 경우, 5) 왼손잡이의 경우, 6) 과거 정신과적 약물을 투여받은 적이 있는 경우였다. 정상 대조군의 모집은 한림대학교 성심병원 원내 게시판에 통한 광고로 이루어졌으며 임상군의 배제기준을 만족시킬 뿐 아니라 틱장애, 강박장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 포함하는 정신과적 질환이 없는 남아들이었다. 본 연구는 한림대학교 성심병원 임상연구심의위원회의 승인을 받았으며 대상군과 대상군의 보호자에게 연구의 목적과 과정을 설명한 후 서면동의서를 받았다.

임상 평가

모든 대상군은 정신과적 진단 및 감별진단을 위해 반구조화된 진단면담(Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version K-SADS-PL)¹³⁾을 시행하였으며 소아 청소년 행동평가 척도(Korean Child Behavior Checklist : K-CBCL)¹⁴⁾ 및 아동용 웨슬러 지능 검사(Wechsler intelligence scale for children-III)¹⁵⁾를 시행하였다. 뚜렛 장애의 경우, 틱 증상의 심각도는 한국어판 예일 틱 증상 평가 척도(Yale Global Tic Severity Scale)로¹⁶⁾ 평가하였다.

뇌파 측정

뇌파기는 Cadwell 사의 디지털 뇌파측정기(Cadwell Inc, Kennewick, Washington, USA, Model : EASY2EEG)를 사용하였다. 시 상수(time constant)는 0.1초, 민감도는 7 μ V/mm 였고 뇌파 자료는 200 hz에서 수집되었다.

출력 단자는 국제 10-20 뇌파측정체계에 따른 Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz의 19개 전극을 사용하였고 기준 전위는 Cz였다.

뚜렛 장애 환자들은 총 10분간 뇌파 측정을 하였다. 첫 번째 5분간은 편안하게 누워서 눈을 감은 상태에서 의식적으로 틱을 억제하지 않고 자연스럽게 있는 상태였으며 다음 5분간은 눈을 감은 상태에서 틱을 의식적으로 억제하도록 하였다. 뇌파 측정과 동시에 틱이 흔히 발현되는 부위인 얼굴에 8개의 근전도(EMG) 전극을 부착하여 틱을 모니터링 하였으며 이 과정은 모두 비디오 촬영이 동시에 시행되었고 연구 대상 아동에게 소아 정신과 전문의 및 뇌파 기사가 틱 억제에 대한 교육을 시행하였다. 틱 억제시 대상군의 뇌파가 수면뇌파로 바뀌는 경우나, 휴식시와 비교해서 틱 억제시 틱의 빈도가 증가했을 때에는 틱 억제가 효과적이지 않다고 판단하여 분석에서 제외하였다. 정상 대조군은 총 5분간 눈을 감고 편안하게 누워있는 휴식 상태의 뇌파를 측정하였다.

뚜렛 장애의 경우 움직임에 의한 뇌파의 잡음이 많을 수 있기 때문에 환자의 머리 움직임을 최소화할 수 있도록 머리 고정대를 특수 제작하였다. 뚜렛 장애 환자군과 정상 대조군 모두 머리 고정대를 사용한 상태에서 뇌파 측정이 이루어졌다.

뇌파의 비선형분석

측정한 뇌파 자료와 근전도 자료 및 비디오 영상은 동시에 육안으로 확인하면서 틱이 시작되는 시점을 뇌파 자료에 표시한 후 다음과 같은 과정으로 잡음을 통제한 후 비선형 분석을 하였다.

첫번째로 머리 움직임을 최소화할 수 있는 머리 고정대를 특수 제작하였으며 이 장치로 인해 과도한 머리의 움직임을 제한할 수 있었다. 두 번째로는 뇌파 분석 전에 뇌파 신호를 방해할 정도라고 판단되는 심한 잡음이 있는 경우를 배제하였다. 이 과정을 위해 뇌파와 비디오 자료를 같이 보면서 틱 운동의 위치를 표시한 후 뇌파 자료를 육안으로 볼 때 뇌파 신호보다는 틱 또는 다른 움직임에 의한 잡음만 주로 보이는 경우, 연속적인 10초 동안 초당 10회 이상 잡음이 있거나 70 μV 의 잡음이 5회 이상 있는 구간이 2초 이상 있는 경우는 제외하였다. 세번째로는 뇌파 분석과정에서 독립 요소 추출법(Independent Component Analysis)을 사용하였다. 독립요소추출법이란 각 영역에서 측정된 뇌파가 독립된 신호들이 서로 섞여 만들어진 신호라고 간주하고, 서로 가장 독립적인, 즉 하나

의 신호가 다른 신호에 대한 정보를 최소한으로 갖고 있게 만들어 얻어낸 신호를 찾아내는 방법이다.¹⁷⁾ 이 방법을 사용하면, 틱 운동에 의한 것과 안구의 운동, 눈 깜빡임과 같은 운동에 의한 잡음은 뇌파와 상관없는 독립 요소이므로, 간단히 추출할 수 있다. 이 독립요소를 제거한 후 뇌파를 다시 복원하면 틱 운동에 의한 잡음이 제거된 깨끗한 뇌파를 얻을 수 있다. 뇌파의 잡음 제거를 위한 독립 요소 추출법을 하기 위한 ICA algorithm은 Matlab(The Mathworks, inc)의 toolbox EEGLAB을 이용하였다.

본 연구에서는 뚜렛 장애 환자군의 휴식시와 틱 억제시, 정상 대조군의 휴식시 뇌파에서 각각 무작위로 10초 동안의 뇌파 자료를 수집하여 엔트로피 전달값을 구하였다(Frequency : 200 Hz, total EEG time sample : 2000).

엔트로피(Entropy)는 무작위 과정(random process)의 복잡성을 측정한다. 뇌파 신호의 엔트로피(entropy)는 확률 밀도 함수(probability density function : PDF)의 로그합(logarithmical summing)으로 계산된다.¹¹⁾ 확률밀도 함수 p_i 는 뇌파의 특정 시간 동안의 최대치와 최소치 사이의 진폭(amplitude)을 고정 분할(fixed partition)함으로써 정하며 각각의 빈도(bin)에서 진폭들의 수를 측정한다. 만일 시간이 $i+1$ 일 때 뇌파 진폭(amplitude) 값이 지난 k 시간동안 time series인 X 와 Y 에 의해 영향을 받는다면 아래와 같은 수식의 TE를 이용하여 time series X 와 Y 사이의 방향과 관련성을 계산하였다.¹⁰⁾

$$T_{Y \rightarrow X} = \sum_{S_{i+1}} \sum_{X_i^k} \sum_{Y_i^l} p(x_{i+1}, X_i^k, Y_i^l) \log \frac{p(x_{i+1} | X_i^k, Y_i^l)}{p(x_{i+1} | X_i^k)}$$

결합밀도 함수(Joint PDF) $p(x_{i+1}, X_i^k, Y_i^l)$ 는, x_{i+1} , X_i^k 과 Y_i^l 의 결합(combination)이 특정한 값을 가질 확률이며 조건확률밀도 함수(conditional PDF) $p(x_{i+1} | X_i^k, Y_i^l)$ 는 이전의 X_i^k 과 Y_i^l 값을 알 때 x_{i+1} 이 특정한 값을 가질 확률이다. $Y \rightarrow X$ 의 표시는 Y 의 흐름이 X 의 흐름에 미치는 영향이 측정된다는 것을 의미한다.¹¹⁾

본 연구에서 엔트로피 전달에 대한 알고리즘을 구현한 프로그램은 visual studio.net의 C#이었다.

통계 분석

뚜렛 환자군과 대조군의 휴식시 뇌파에서 엔트로피 전달의 차이와 뚜렛 환자에서 틱 억제시 엔트로피 전달의 변화는 대상환자 숫자가 적기 때문에 비모수 통계를 사용하여 분석하였다. 휴식시 뚜렛 장애와 정상 대조군의 각 뇌파 전극들 사이에서 엔트로피 전달값 차이는 비모수 통

계방법인 Mann Whitney U test로 검정하였다. 뚜렛 장애 환자들에서 틱 억제시 각 뇌파 전극사이에서 엔트로피 전달값의 변화는 관련된 집단간의 비모수 통계방법인 Wilcoxon signed rank test로 검정하였다. 뚜렛 장애에서 틱 억제와 관련된 엔트로피 전달 값의 변화와 임상변인과의 상관관계를 보기 위해 틱 억제시와 의미있는 엔트로피 전달 값의 변화를 보인 채널에서 엔트로피 전달의 차이와 한국어판 예일 틱 증상 평가 척도와 소아 청소년 행동평가 척도 소척도 점수간의 Spearman rank order correlation coefficient를 구하였다. SPSS13.0을 이용하여 자료를 전산처리하였으며 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

결 과

연구대상의 특징

연구에 참여한 21명의 뚜렛 장애 환자와 정상 대조군의 특징은 표 1과 같다. 대상군의 성별은 모두 남자였으며 평균 연령 및 전체 지능, 언어성 지능, 동작성 지능에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 뚜렛 장애 아동 중에서 공존질환을 가진 경우는 3명으로 모두 주의력 결핍과잉행동 장애였으며 뚜렛장애의 평균 발병 연령은 7 ± 2.05 세였으며 예일 틱 증상 평가 척도의 총 점수의 평균은 51 ± 12.30 였다(표 1).

휴식시 뚜렛 장애 환자의 대뇌 피질 정보 전달

휴식시 정상대조군의 뇌파와 뚜렛 장애 환자군의 뇌파 전극간의 엔트로피 전달의 차이를 알아본 결과 여러 전극에서 의미있는 차이를 보였다. 이러한 차이는 비대칭적이었는데 F7, Fz, F8, C3, P3, T3, T4에서 Fz, F4, F8, Cz, T3, T4로 향하는 엔트로피 전달의 증가를 보였

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the subjects

	Tourette's disorder (N=11) (Mean±S.D)	Normal control (N=10) (Mean±S.D)	p
Age (year)	9.64± 1.21	9.50± 1.51	0.233
IQ			
VIQ	115.36±29.94	110.40±12.95	0.384
PIQ	102.91± 9.31	101.30±24.65	0.356
Total	105.55±10.20	107.10±12.74	0.365
YGSS	Not assessed		
Motor tic	13.9± 2.05		
Phonic tic	9.1± 6.01		
Disability	28.0± 6.05		
Total	51.0±12.30		
Onset age (year)	7± 2.05	Not assessed	
Comorbidity (N)	None		
ADHD	3		
None	8		

VIQ : Verbal IQ, PIQ : Performance IQ, YGSS : Yale Global Tic Severity Scale, ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Table 2. Difference of mean TE values between Tourette's disorder and normal control in resting state

	Fp1	Fp2	F7	F3	Fz	F4	F8	C3	Cz	C4	P3	Pz	P4	T3	T4	T5	T6	O1	O2
Fp1		-0.1	0.13	0.04	0.08	0.01	0.03	0.00	0.00	0.05	0.11	-0.17	-0.13	0.24	0.08	0.19	-0.03	0.09	0.1
Fp2	0.00		0.14	0.08	0.14	0.05	0.11	0.04	0.01	0.08	0.17	-0.11	-0.07	0.3	0.15	0.26	0.04	0.15	0.16
F7	0.10	0.07		0.07	0.18	0.18	0.22	0.04	0.01	0.11	0.17	-0.08	-0.03	0.25	0.18	0.28	0.07	0.17	0.2
F3	0.06	0.05	0.11		0.16	0.13	0.18	0.04	0.01	0.07	0.18	-0.08	-0.03	0.27	0.14	0.28	0.08	0.19	0.21
Fz	0.04	0.08	0.19	0.14		0.15	0.21	0.08	0.08	0.1	0.23	-0.03	0.01	0.31	0.21	0.32	0.12	0.25	0.26
F4	0.00	-0	0.19	0.11	0.16		0.1	0.08	0.01	0.11	0.22	-0.04	0.00	0.35	0.22	0.32	0.11	0.21	0.23
F8	0.00	0.01	0.21	0.13	0.2	0.09		0.11	0.01	0.12	0.26	-0.03	0.01	0.42	0.24	0.37	0.15	0.26	0.28
C3	0.00	0.02	0.08	0.06	0.12	0.12	0.18		0	0.09	0.1	-0.09	-0.04	0.22	0.14	0.21	0.04	0.14	0.19
Cz	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01		0.01	0.02	0	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	0.03
C4	0.04	0.03	0.15	0.08	0.13	0.15	0.17	0.07	0.01		0.19	-0.05	0.00	0.3	0.2	0.29	0.11	0.2	0.24
P3	0.05	0.07	0.14	0.13	0.18	0.18	0.24	0.06	0.00	0.13		-0.04	0.03	0.31	0.22	0.28	0.1	0.21	0.26
Pz	-0.1	-0.1	0.02	0.00	0.07	0.05	0.09	-0.04	0.00	0.02	0.06		-0.10	0.19	0.06	0.17	-0.03	0.06	0.11
P4	-0.1	-0.1	0.05	0.04	0.1	0.08	0.11	0.00	0.00	0.05	0.12	-0.11		0.24	0.1	0.23	-0.02	0.11	0.16
T3	0.11	0.13	0.17	0.16	0.21	0.24	0.32	0.10	0.01	0.17	0.24	0	0.06		0.28	0.34	0.16	0.27	0.3
T4	0.03	0.05	0.17	0.11	0.18	0.2	0.24	0.09	0.01	0.15	0.22	-0.05	0.01	0.35		0.31	0.13	0.21	0.26
T5	0.07	0.09	0.18	0.15	0.21	0.2	0.17	0.09	0.00	0.15	0.2	-0.02	0.0	0.33	0.24		0.13	0.19	0.3
T6	-0.1	-0.1	0.07	0.06	0.12	0.11	0.16	0.01	0.00	0.09	0.11	-0.12	-0.09	0.25	0.15	0.2		0.07	0.15
O1	0.04	0.04	0.15	0.13	0.19	0.16	0.23	0.08	0.01	0.13	0.2	-0.06	0.00	0.33	0.2	0.25	0.06		0.26
O2	0.04	0.04	0.17	0.13	0.2	0.18	0.24	0.10	0.01	0.15	0.23	-0.03	0.03	0.37	0.23	0.35	0.12	0.26	

TE : Transfer Entropy, Background color of the cell □ : significantly increased TE by Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$). Background color of the cell ■ : significantly decreased TE by Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$). Direction of information flow : from the channel of left column to the channel of upper horizontal line

으며 Fp2, F3에서 T3로, F3, T4에서 Cz로 향하는 엔트로피 전달의 감소를 보였다. 특히 전두엽(F7, F8), 중심영역(Fz, Cz), 측두엽(T3, T4)사이의 정보 전달이 두드러졌다(표 2).

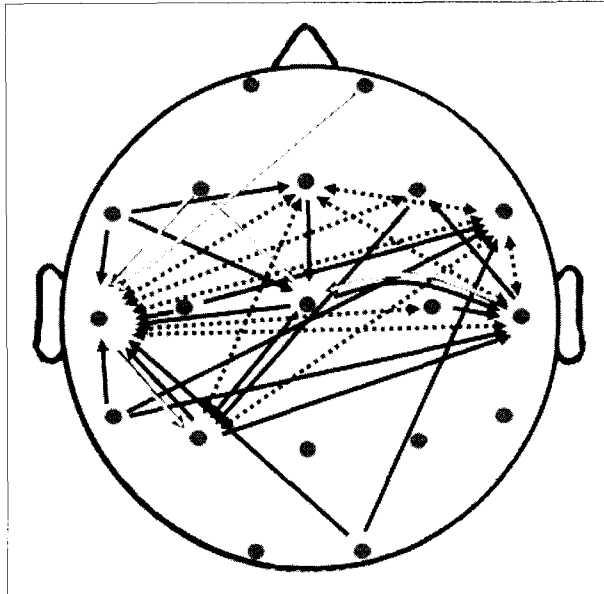


Fig 1. Cortical information flow in resting state of Tourette's disorder compared with normal control. Black line : Direction of significantly, Increased information flow between 2 electrodes. Gray line : Direction of significantly, Decreased information flow between 2 electrodes. Dot line : Bidirection of information flow in 2 electrodes.

이와 같은 결과를 바탕으로 휴식시 정상 대조군과 비교하여 뚜렛 장애에서의 대뇌 피질간의 정보흐름을 그림으로 표시하면 다음과 같다(그림 1).

뚜렛 장애 환자의 틱 억제시 대뇌 피질 정보 전달

뚜렛 장애 환자들이 틱을 억제하도록 하였을 때 휴식상태에 비해 보다 전두엽을 포함한 광범위한 영역에서 엔트로피 전달의 의미있는 변화를 확인할 수 있었다. 이러한 엔트로피 전달의 변화는 좌우 대칭적이지 않았으며 특히 휴식상태에 비해서 전두엽 영역에서 다른 영역들로 향하는 증가된 정보 전달을 관찰할 수 있었다.

전두엽의 위치에 부착된 전극인 Fp1, F7, F3, Fp2, Fz, Cz, F8의 경우 F7, F3, C3, T3, Fz, F8, T6, C4, T4의 방향으로 엔트로피 전달의 증가를 보였고 후두엽의 위치에 있는 O1, O2의 경우 의미있는 차이를 보이지 않았으며 두정엽의 위치에 있는 P3, P4는 T5, T3, O1 쪽으로의 엔트로피 전달 감소를 보였다. 측두엽인 T5, T3, T6, T4의 경우에도 광범위한 엔트로피 전달의 변화를 보였는데 F7, F3, C3, T3, Fz, C4, T4쪽으로는 엔트로피 전달의 증가를 보였으며 P3, O1, Cz쪽으로는 엔트로피 전달의 감소를 보였다(표 3). 이와 같은 결과를 바탕으로 틱 억제시 대뇌 피질 영역간의 정보 전달의 흐름을 그림으로 표시하면 다음과 같다(그림 2).

Table 3. Difference of mean TE values between tic suppressed state and resting state in Tourette's disorder

	Fp1	Fp2	F7	F3	Fz	F4	F8	C3	Cz	C4	P3	Pz	P4	T3	T4	T5	T6	O1	O2
Fp1		-0.01	0.18	0.09	0.15	0.2	0.29	0.07	0.00	0.15	-0.05	0.04	0.03	0.12	0.27	-0.12	0.06	-0.15	-0.07
Fp2	0.07		0.12	0.00	0.01	0.07	0.17	-0.04	0.00	0.04	-0.18	-0.06	-0.10	-0.01	0.09	-0.26	-0.1	-0.30	-0.22
F7	0.17	-0.02		0.22	0.21	0.22	0.20	0.17	0.00	0.23	0.10	0.13	0.13	0.31	0.38	0.05	0.1	0.02	0.07
F3	0.06	-0.11	0.23		0.08	0.13	0.17	0.08	0	0.14	-0.02	0.05	0.03	0.11	0.24	-0.08	0.07	-0.11	-0.04
Fz	0.17	-0.10	0.25	0.09		0.12	0.20	0.07	0.00	0.13	-0.02	0.06	0.04	0.15	0.24	-0.08	0.09	-0.10	-0.02
F4	0.22	-0.01	0.25	0.15	0.11		0.19	0.08	0.00	0.13	-0.03	0.06	0.02	0.15	0.18	-0.09	0.03	-0.11	-0.06
F8	0.29	0.07	0.22	0.17	0.16	0.18		0.09	0.00	0.16	0.00	0.06	0.02	0.15	0.18	-0.1	0.03	-0.14	-0.07
C3	0.08	-0.13	0.24	0.11	0.1	0.1	0.13		0.00	0.11	-0.01	0.03	0.04	0.12	0.23	-0.06	0.08	-0.09	-0.04
Cz	0	-0.01	0.02	0.00	0.01	0	0.01	0.00		0.01	-0.02	0	0.00	0.01	0.02	-0.02	0	-0.12	-0.01
C4	0.12	-0.10	0.23	0.13	0.1	0.11	0.14	0.07	0.00		0.00	0.03	0.00	0.12	0.2	-0.08	0.031	-0.20	-0.06
P3	0	-0.25	0.19	0.04	0.04	0.03	0.04	0.03	0.00	0.07		-0.04	-0.02	0.07	0.14	-0.19	-0.03	-0.16	-0.15
Pz	0.05	-0.17	0.2	0.08	0.07	0.07	0.09	0.04	0.00	0.08	-0.1		0.00	0.08	0.18	-0.16	-0.01	-0.19	-0.12
P4	0.04	-0.20	0.2	0.06	0.06	0.04	0.06	0.05	0.00	0.05	-0.1	0.01		0.07	0.14	-0.18	-0.05	-0.09	-0.15
T3	0.1	-0.13	0.29	0.11	0.11	0.12	0.13	0.07	0.00	0.13	0	0.04	0.02		0.26	-0.03	0.09	-0.09	-0.02
T4	0.19	-0.08	0.33	0.15	0.15	0.11	0.11	0.13	0.00	0.16	0.01	0.08	0.05	0.21		-0.02	0.06	-0.06	-0.01
T5	0	-0.27	0.18	0.02	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.06	-0.2	-0.07	-0.09	0.08	0.14		-0.03	-0.22	-0.19
T6	0.09	-0.15	0.27	0.11	0.11	0.07	0.09	0.08	0.00	0.09	-0.1	0	-0.01	0.16	0.17	-0.08		-0.10	-0.07
O1	0	-0.17	0.16	0.03	0.03	0.02	0.01	0.00	0.00	0.05	-0.1	-0.05	-0.08	0.06	0.14	-0.19	-0.03		-0.16
O2	0.01	-0.23	0.18	0.06	0.06	0.03	0.03	0.00	0.00	0.07	-0.1	-0.04	-0.07	0.08	0.15	-0.19	-0.03	-0.21	

TE : Transfer Entropy, Background color of the cell : significantly increased TE by Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$), Background color of the cell : significantly decreased TE by Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$), Direction of information flow : from the channel of left column to the channel of upper horizontal line

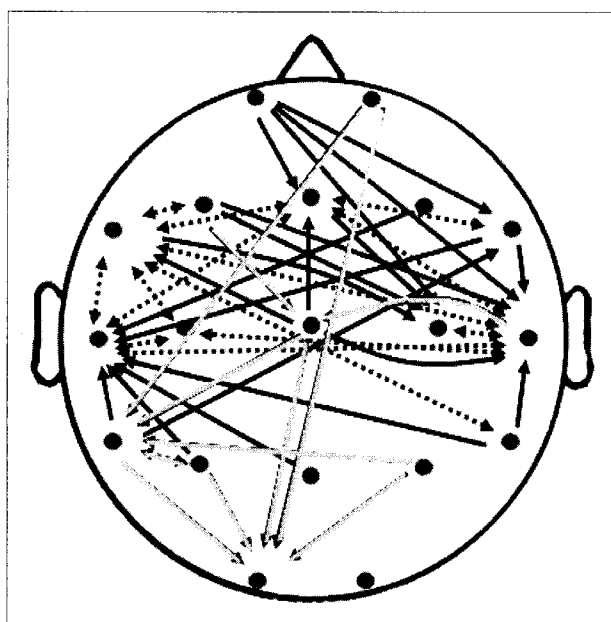


Fig. 2. Cortical information flow in tic suppressed state compared with resting state in Tourette's disorder. Black line : Direction of significantly, Increased information flow between 2 electrodes. Gray line : Direction of significantly, Decreased information flow between 2 electrodes. Dot line : Bidirection of information flow in 2 electrodes.

틱 억제시 피질 정보 전달과 임상 변인과의 상관관계

뚜렛 장애 환자에서 틱 억제시 의미있는 엔트로피 전달의 변화를 보인 59개의 채널들에서 엔트로피 전달값의 차이와 한국어판 예일 틱 증상 평가 척도와 소아 청소년 행동평가 척도(K-CBCL) 소척도 사이에서 의미있는 상관관계를 보이는 채널들은 상대적으로 많지 않았다. 엔트로피 전달값의 변화는 틱 증상의 심각도와는 관련성은 많지 않았는데 한국어판 예일 틱 증상 평가 척도의 총 점수와 의미있는 상관관계를 보이는 채널은 하나도 없었고 운동 틱과 의미있는 상관관계를 보이는 채널은 T3→T4(Correlation coefficient ; CC, CC=0.635), T4→Fz(CC=-0.626)이었고 음성 틱과 의미있는 상관관계를 보이는 채널은 2개로 F7→F2(CC=0.641), Fz→F4(CC=0.609)였다.

소아 청소년 행동평가 척도의 각 소척도와 상관관계를 보인 채널들을 살펴보면 불안 및 우울은 Fp2→C4(CC=-0.614)에서, 신체 증상은 Fp2→O1(CC=-0.653)이었다. 사회적 미성숙의 경우 F3→C3(CC=0.675), F4→T3(CC=0.744), Fp2→T4(CC=0.822, $p<0.01$), Fp2→T5(CC=-0.705), Fp2→O1(CC=-0.670)이었다. 사고 문제의 경우 Fp2→T4(CC=-0.629)에서 의미있는 상관관계를 보였다. 주의력 문제는 가장 많은 8개의 채널에서 의미있는 상관관계를 보였는데 이들은 Fp1→F4(CC=

-0.644), F2→C4(CC=-0.695), F3→T3(CC=-0.654) F8→T4(CC=-0.703), Cz→T5(CC=0.699), T4→T3(CC=-0.772), T3→C3(CC=-0.624), T6→T3(CC=-0.648)였다. 비행의 경우 F2→C4(CC=-0.695), 공격적 행동은 Fp2→C4(CC=-0.685), Fp2→T4(CC=-0.703), 내재화 증상은 Fp2→C4(CC=-0.636), Fp2→T4(CC=-0.703), 외현화 증상은 O2→P3(CC=-0.636), Fp2→O1(CC=-0.751)이었고 총 문제 행동 점수는 Fp2→C4(CC=-0.685), Fp2→T4(CC=-0.681), F4→T4(CC=-0.621)이었다.

고 찰

본 연구는 뚜렛 장애의 경과 중에서 틱 증상이 가장 심하다고 알려진 연령인 8~12세의²⁰⁾ 동질적인 남아들을 대상으로 뇌파의 비선형 분석을 이용하여 틱 억제시 전두엽에서의 정보전달이 증가된다는 것을 알아본 첫 번째 연구이다.

뚜렛 장애에서 휴식시 대뇌 피질 정보 전달과정

본 연구는 뚜렛 장애 환자는 휴식시에도 정상 대조군과 비교할 때 비대칭적으로 광범위한 채널에서 엔트로피 전달의 변화를 보였으며 특히 전두엽, 측두엽, 중심영역에서 엔트로피 전달값의 증가를 보였다. 이러한 결과는 휴식상태에서도 뚜렛 장애 환자군에서는 정상인과 구별되는 지속적인 피질의 정보전달이 일어나고 있음을 보여주고 있는 것이다. 본 연구에서 휴식이라 함은 틱 억제를 하지 않은 상태이므로 임상적으로 환자군은 계속하여 틱 증상을 보이고 있는 상태였다. 그렇기에 본 연구에서의 보인 엔트로피 전달의 차이는 틱을 의식하지 않더라도 직접적이든 간접적이든 틱 증상과 관련된 피질의 기저 정보전달을 의미할 수 있다.

기존의 선형분석을 이용한 몇몇의 정량적 뇌파 분석연구들은 틱 증상 발현에는 일반적인 운동 회로 외 다양한 영역의 피질의 이상과 비대칭적인 활성을 보인다는 것을 보여준다.^{18,19)} 뚜렛 장애의 기능적 뇌영상 연구들은 사용된 측정 방법에 따라, 연구 대상군의 특성에 따라 다소 차이가 있긴 하나 전두엽, 기저핵, 측두엽 등에서 활성을 보여주고 있다.²¹⁻²³⁾ 이러한 결과들은 뚜렛 장애의 발병에는 중요 병리 영역으로 알려졌던 기저핵 뿐 아니라 그와 관련된 다양한 기능적 연결회로가 작용함을 시사한다.

아동을 대상으로 한 본 연구에서는 그 해부학적 위치가 이전의 연구들과 완전히 일치되는 것은 아니나 이전에 알려진 것보다 더욱 광범위한 피질 영역 간의 활성을 보여

주고 있다.

틱 억제 시 대뇌 피질 정보전달과정

뚜렛 장애 환자들에게 틱을 억제하도록 하였을 때 비대칭적으로 더욱 광범위한 영역에서 엔트로피 전달값의 의미있는 변화를 보였으며 휴식시에 비해 전전두엽 영역에서 다른 영역으로 향하는 활성이 증가하였다.

행동 억제에는 전전두엽의 역할이 많이 알려져 있다. 전전두엽은 해부학적으로 다양한 피질과 피질하 구조와 연결되어 있으며⁷⁾ 흥분 활동과 억제 활동의 균형적인 조절을 통해 두뇌 정보 흐름을 조절하며 운동 억제에 있어서 전전두엽은 움직이지 않도록 하는 결정에 관여하며^{24,25)} 보조운동영역(SMA)과 함께 서로 긴밀하게 연결된 역동적인 체계의 한 부분으로 작용한다.²⁶⁾ 틱억제 과정은 단순한 운동억제 과정이 아니라 상당한 주의력을 요하는 작업(attention-demanding task)으로서 지속적인 신체감각 정보(somatosensory information)의 갱신(update)도 필요로 하며⁵⁾ 선택적 주의력, 비수의적인 운동의 억제, 자기행동의 감시, 작동기억(working memory)와 같은 전전두엽의 신경인지기능도 관여할 수 있다.^{27,28)}

틱 억제와 관련하여 성인을 대상으로 한 fMRI연구에서는 전전두엽, 두정엽, 측두엽, 띠어랑 피질(cingulate cortex)이 틱 억제에 관여하였으며⁵⁾ 틱 억제시 뇌파 동시성 분석(coherence analysis)연구에서는 틱 억제시 전두중앙 연결망(frontomesial network)이 과활성된다고 한다.²⁹⁾ 본 연구에서도 체감각 정보와 관련된 측두엽,³⁰⁾ 운동 억제에 관여하는 전두엽과 중심영역(central area)의 활성을 보였는데 이는 틱억제 과정에 대한 기존의 연구들과 일치한다. 그러나 피질 활성을 보인 부위는 기존의 연구들에 비해 보다 광범위하였다. PET와 SPET와 같은 기능적 뇌영상에서는 뇌 혈류량의 변화나 단면적인 대사량의 변화를 감지하지만 실제 뇌 신경회로에서의 기능을 직접적으로 반영하지는 못한다. 뇌의 신경회로는 흥분성 및 억제성 신경전달을 통해서 일어나기에 특정 부위의 대사량의 증가는 회로의 활성화를 야기할 수도 있으며 억제를 야기할 수도 있는 것이다. 본 연구에서 사용한 뇌파의 엔트로피 전달 분석은 뇌의 구조적인 영역보다는 신경회로의 포괄적인 기능적인 측면을 보다 잘 반영하며 정보 전달의 성상과 방향을 정량화 한다.¹¹⁾ 그렇기에 실제 기능적인 측면에서 뇌기능을 예민하게 반영하는 것일 수 있는 것이기에 다른 방법에 비해 보다 많은 영역에서 의미있는 활성을 보인 것으로 생각된다.

본 연구에서는 틱 억제시에 행동이나 운동의 억제에 관

여한다고 알려진 전두엽 영역 외에도 T3, T4영역에서 정보전달의 활발한 활동을 보였다. T3, T4전극은 상 및 측두 이랑의 위치에 있으며 이 영역은 체감각 정보를 처리하는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 본 연구에서 보인 T3, T4 영역간의 활성은 틱 운동과 관련된 신체 감각 정보를 처리하는 것을 반영하는 것이라고 추정할 수 있다. 그러나 이 영역의 변화가 과연 전극의 해부학적 위치인 측두엽의 활성을 반영하는 것인지, 아니면 다른 기원을 가진 것인지, 뚜렛 장애의 병리와 어떤 관련이 있는 것인지와 같은 의문에 대해서는 후속 연구가 필요하다.

틱 억제시 엔트로피 전달 값의 변화와 임상 변인과 상관관계

틱 억제시 변화된 엔트로피 전달 값을 보인 59개의 채널에서 틱 증상의 심각도와 관련성을 보인 채널은 단지 4개 뿐이었다. 이는 틱 억제시 피질에서 이루어지는 정보전달은 틱 증상의 심각도와 직접적인 관련이 있는 것은 아니라는 것을 시사한다. 기존의 연구 역시 틱 억제시 활성화되는 피질회로는 틱 증상과 직접적인 상관관계를 보이지 않았으며 피질의 활성화도는 틱 증상에 따른 적응적인 변화로 여겨지고 있다.^{5,29)} 아동을 대상으로 한 본 연구에서는 이런 적응적인 변화를 반영하는 피질 회로가 아동의 경우에도 확립되고 있음을 보여주고 있다.

본 연구에서는 소아청소년 행동평가척도의 소척도 점수들과 틱 억제시 의미있게 변화한 엔트로피 전달 값 사이에는 주의력 문제에서 가장 많은 8개의 채널에서 상관관계를 보였고 주의력의 문제가 있는 경우, 틱 억제시 피질 정보전달이 보다 덜 일어나는 것을 보여주었다. 이는 엔트로피 전달값은 주의력과 같은 인지적인 활동을 반영하며 주의력 결핍과 같은 인지적 결함이 있을수록 효과적인 틱 억제가 되지 않을 가능성을 시사하는 것이다.

사실 지금까지 뇌파의 엔트로피 전달분석은 정신과적 영역뿐 아니라 다른 질환에서도 사용된 바가 없기 때문에 아직 그 유용성이 충분히 검증된 방법은 아니다. 그러나 본 연구 결과는 틱 억제 과정이나 정신과적 증상과 같이 뇌의 한 영역이 아닌 다양한 영역에서 유기적으로 연결된 기능적 신경회로의 활성이 작용하는 증상의 기원을 밝히기 위해서는 뇌파의 비선형 분석법이 유용할 수 있음을 시사한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 먼저 대상군의 숫자가 11명으로 제한적이다. 하지만 이 대상군들은 나이 범위, 성별, 공존질환, 약물 노출력, 손잡이와 같은 조건을 동일하게 맞추어진 동질적인 군이었다. 두 번째는 뇌파 분석

자체의 문제인데 뇌파는 공간적인 해상력이 떨어지며 단면적인 이 연구만로는 의미있게 변화한 엔트로피 전달값의 생물학적 기원이나 임상적 의미를 찾기가 어렵다는 점이다. 그러나 최근 뇌기능의 기전에 대한 관심이 높아지면서 보다 많은 전극을 사용한 정량적 뇌파 분석 및 뇌파와 fMRI를 결합한 기계와 같은 새로운 도구들이 소개되고 있다. 본 연구 결과를 바탕으로 이러한 새로운 도구를 적용하거나 추후 보다 많은 환자들을 대상으로 본 결과가 재현된다면 뚜렛장애 및 정신과적 질환에 대한 이해가 보다 넓어질 것으로 기대한다.

결론

본 연구는 뚜렛 장애 아동에서 뇌파의 비선형 분석을 이용하여 틱 억제시 대뇌피질 정보전달을 살펴본 첫 연구이다. 뚜렛장애의 병리에는 피질 하 구조 뿐 아니라 광범위한 피질간의 정보전달 또한 중요한 역할을 하며 틱 억제시에는 전두엽에서의 정보 전달이 관여함을 시사한다. 또한 엔트로피 전달을 이용한 뇌파의 비선형 분석은 피질 기능을 연구하는데 유용한 도구가 될 수 있음을 시사한다.

중심 단어 : 뚜렛 장애 · 틱 억제 · 뇌파 · 엔트로피 전달 · 비선형 분석.

REFERENCES

- Jankovic J. Tourette's disorder N Eng J Med 2001;345:1184-1192.
- Leckman JF. Tourette's syndrome. Lancet 2002;360:1577-1586.
- Peterson BS, Riddle MA, Cohen DJ, Smith JC, Hardin MT, Leckman JF. Reduced basal ganglia volume in Tourette syndrome using 3-dimensional reconstruction technique from magnetic resonance images. Neurology 1993;43:941-949.
- Singer HS, Reiss AL, Brown JE, Ayward EH, Shih B, Chee E, et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. Neurology 1993;43:950-956.
- Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, et al. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry 1998;55:326-333.
- Peterson BS, Staib L, Scabini L, Zhang H, Anderson C, Leckman JF et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry 2001;58:427-440.
- Fuster JM. The prefrontal cortex-an update: time is of the essence. Neuron 2001;30:319-333.
- Gevens AS, Schaffer RE, Doyle JC, Cuttillo BA, Tannehill RS, Bressler SL. Shadows of thought: shifting lateralisation of human brain electrical patterns during a brief visuomotor task. Science 1983; 220:97-99.
- Babloyantz A. Chaotic dynamics in brain activity. In: Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain. Ed by Baar E, New York, Springer:1988. p.196-202.
- Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. Clin Neurophysiol 2005;116:2266-2301.
- Schreiber T. Measuring Information Transfer. Physical Review letters 2000;85:461-464.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Classification of Tic disorder. 4th ed. Washington DC American Psychiatric Press:1994.
- Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al. The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean version (K-SADS-PL-K). Yonsei Med J 2004;45:81-89.
- Lee H, Oh KJ, Hong KE, Ha EH. Clinical validity study of Korean CBCL through item analysis. Korean J Child and Adol Psychiatry 1991;2:138-149.
- Wechsler JD. Examiner's manual: Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition. New York: Psychological Corporation:1991.
- Chung SJ, Lee JS, Yoo TI, Koo YJ, Jeon SI, Kim BS, et al. Development of the Korean Form of Yale Global Tic Severity Scale: A Validity and Reliability Study. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1998; 37:942-951.
- Hyvarinen A, Oja E. Independent Component Analysis: Algorithms and Application Neural Networks. 2000;13:411-430.
- Hyde TM, Stacey ME, Coppola R, Handel SF, Rickler KC, Weinberg DR. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. Neurology 1995;45: 1176-1182.
- Stevens A, Gunther W, Lutzenberg W, Bartels M, Muller N. Abnormal topography of EEG microstates in Gilles de la Tourette syndrome. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1996;246:310-316.
- Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. Ann Neurol 1987;22:383-385.
- Chiu NT, Chang YC, Lee BF, Huang CC, Wang ST. Differences in 99mTc-HMPAO brain SPET perfusion imaging between Tourette's syndrome and chronic tic disorder in children. Eur J Nucl Med 2001; 28:183-190.
- Diler RS, Reyhanli M, Toros F, Kibar M, Avci A. Tc-99m-ECD SPECT brain imaging in children with Tourette's syndrome Yonsei Med J. 2002;43:403-410.
- Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, et al. A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry 2000;57:741-748.
- Sasaki K, Gemba H. Electrical activity in the prefrontal cortex specific to no-go reaction of conditioned hand movement with colour discrimination in the monkey. Exp Brain Res 1986;64:603-606.
- Shibata T, Shimoyama I, Ito T, Abila D, Iwasa H, Koseki K, et al. The time course of interhemispheric EEG coherence during a GO/NO-GO task in humans. Neurosci Lett 1997;233:117-120.
- Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex. Arch Neurol Psychiatry 1951;66:289-317.
- Knight RT, Grabowecky MF, Scabini D. Role of human prefrontal cortex in attention control. In: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS, eds. Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe. Vol 66. New York, NY: Raven Press Ltd:1995. p.51-65.
- Petrides M. Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996;351:1455-1462.
- Serrien DJ, Orth M, Evans AH, Lees AJ, Brown P. Motor inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome: functional activation patterns as revealed by EEG coherence. Brain 2005;128:116-125.
- Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and central executive. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996;351:1445-1453.