

뚜렛 증후군에서의 경두개 자기자극술

이 문 수*†

Transcranial Magnetic Stimulation in Gilles de la Tourette Syndrome

Moon-Soo Lee, M.D., Ph.D.*†

국문초록

뚜렛 증후군은 주로 아동기에 발생하는 만성적인 운동 및 음성 틱을 주소로 하는 질환이다. 기저핵-시상-피질 회로에서의 이상이 비자발성 틱의 병태생리에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 뚜렛 증후군은 흔히 주의력 결핍 과잉행동장애나 강박장애와 병존한다. 경두개 자기자극술은 연구용으로 많이 사용되는 신경생리학적 기법이다. 이 기법이 피질의 활성을 변화시킬 수 있다는 증거들이 많아서, 반복적 경두개 자기자극술은 피질의 활성도를 바꾸어서 결과적으로 내재한 서로 연결된 피질-피질하 회로에 영향을 주기 위하여 치료적 목적으로도 사용된다. 우리는 본 논문에서 경두개자기극술의 여러 신경생리학적 변인들과 임상적 응용에 관하여 기존의 연구보고들을 고찰하여 보고자 한다.

중심 단어 : 경두개 자기자극술 · 뚜렛 증후군 · 틱.

서 론

뚜렛 증후군(Gilles de la Tourette syndrome, TS)은 주로 아동기에 시작되어서, 1년 이상 지속되는 운동과 음성 틱을 주된 임상적 특징으로 한다. 전형적인 경우에는 주로 운동 틱이 먼저 발생을 하고 뒤이어서 음성 틱이 수년의 시차를 두고 뒤이어서 발생하는 경우가 많다.¹⁾ TS의 병태생리는 아직은 확실하게 밝혀져 있지는 않다. 하나 혹은 소수의 근육군이 관여하는 단순 틱(simple tic)의 경우에는 틱이 나타나기 전에 전조 충동(premonitory urge)으로 틱 영역에서의 국소적인 감각이나 불편한 느낌이 발생하고 나서, 이러한 욕구가 틱을 함으로 해소되고 마무리된다. 반면에 여러 근육이 관련되는 더 복잡한 복합 틱(complex tic)은 외부 자극의 지각에 대한 반응으로 나타나는 경우가 많다. 이러한 임상적인 소견은 TS가 외부 자극에 대한 감수성이 증가되어

있거나, 원치 않는 감각, 운동 또는 정서적인 자극들이 충분히 억제되지 못하는 데에서 발생한다는 것을 보여 준다. 따라서 TS은 인간의 자발적인 통제(volitional control)에서의 장애를 보여주는 하나의 모델이 될 수 있다.²⁾ TS은 주의력과 충동 조절, 그리고 기분에서의 장애들, 특히 주의력 결핍 과잉행동 장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)와 강박장애(Obsessive-Compulsive Disorder, OCD)가 동반되는 경우가 많다. 대규모의 역학연구는 순수하게 TS만 있는 경우는 일반적이기 보다는 오히려 예외적인 경우에 들어간다고 보고하고 있다.³⁾ 우리가 틱의 병태생리에 대해서 더 많은 것을 이해하기 위해서는 자연경과를 보기 위하여 기존에 치료약물을 투약을 받지 않았고, 순수하게 TS만 있는 환자들을 대상으로 연구하여야 하겠지만, 이러한 환자들의 임상 양상이 실제 임상에서 보이는 TS 증상을 보이는 환자들의 대다수와는 차이를 보일 수 있다는 것을 생각하여될 필요가 있다. TS와 동반되는 ADHD, OCD들이 원하지 않는 행동의 억제에서의 문제들을 공통적으로 가지고 있기 때문에, 아마도 공통된 피질-피질하 회로 내에서의 기능이상에 기인할 것으로 생각된다.

틱은 기저핵-시상-피질 회로(basal ganglia-thalamo-

접수일 : 2010년 5월 6일 / 게재확정일 : 2010년 5월 13일

*고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

†Corresponding author

cortical circuit)에서의 이상에 기인하는 것으로 생각된다. 많은 운동장애들의 병태생리에는 기저핵이 관련되어 있다. 영장류들에서의 연구결과들은 기저핵에서의 이상이 복측시상(ventral thalamus)에서의 흥분성 신경세포의 탈억제를 유발하고, 이는 피질의 운동 영역에서의 과흥분이나 탈억제를 가져와서 결과적으로 비자발성 운동을 유발하게 된다는 것을 보여준다.⁴⁾ 그러나, 기저핵은 뇌의 심부에 위치하고 있어서, 외부에서 쉽게 접근하기 어렵다. 기저핵의 일부인 선조체(striatum)에 위치한 가시 신경세포(striatal spiny neuron)는 굉장히 많은 연결부(synapse)를 가지고 있어서, 대뇌 피질 전반에서 정보를 받아들여서 기저핵으로 중계를 하는 주된 해부학적인 위치로 기능한다.⁵⁾ TS는 특히 선조체(striatum)의 구조/기능에서의 장애로 보이며, 틱 발생의 모델은 선조체에서의 처리과정에서의 문제와 관련이 있다.⁶⁾ 여기에서의 문제가 결과적으로 일련의 반응들을 유발하여서, 억제하기 어려운 틱과 같은 원치 않는 행동들을 낳게 되는 것으로 생각된다. TS는 상당히 역동적인 질환으로 환자들이 자신의 틱을 억제할 수 있는 정도는 여러 피질-피질하 네트워크의 보상성 변화들의 총합으로 나타난다. 각기 다른 피질-피질하 네트워크 간의 상호작용과 궁극적으로 이들의 운동출력에 대한 영향은 정적이지 않고 계속적으로 변하며 이에 따라 발생하는 틱의 강도 및 형태도 지속적으로 변화하게 된다.

4

TS 환자들의 뇌의 구조와 관련된 지식들은 주로 뇌영상 연구들을 통해서 얻어지게 되며, 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 연구들은 기저핵과 같이 심부에 있는 구조물들의 기능을 연구할 수 있게 하여준다. 그러나, 기저핵-시상-피질 회로의 전기생리학을 비침습적으로 연구하는 것은 불가능하기 때문에 결국 이 회로의 전기생리학적 평가는 대뇌피질의 연구를 통해서 간접적으로만이 가능하게 된다. 운동 피질은 운동 기저핵(motor basal ganglia)의 주된 유출로(outflow)이기 때문에, TS와 같은 운동 장애에서 운동 피질의 기능을 전기생리학적으로 이해하는 것은 심부의 기저핵에서 일어나고 있는 것을 이해할 수 있게 하는 단서가 된다.

경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)은 시간에 따라 변화하는 자기장이 도체에 전류를 유도한다는 원리를 이용한 것이다. 이 원리는 이미 1831년에 Faraday에 의하여 발견된 것이나, 현대적인 의미에서 경두개자기자극 장치가 개발된 것은 1985년에 Barker 등이 운동 피질의 자극에 성공하면서부터이다.⁷⁾ 각기 다양하게 원형이나 8자 모양으로 생긴 코일이 플라스틱 튜브 내부에 수납되어서 시술을 받는 자의 두부 위에 위치한다. 빠르게 방전하는 큰 축전기가 둥글게 감긴 코일에서 빠르게 변화하는 전류의 흐름을 만들어 내고, 코일의 평면에 수직으로 배열된 자기장

을 만들어 낸다. 자기장은 피부와 두개골을 방해 받지 않고 투과해서 뇌에서 직류 전류를 유도하여 내게 된다. 이 직류 전류가 충분한 강도를 갖는다면, 전류를 직접 대뇌피질 표면에 흘렸을 때와 유사하게, 인근의 신경세포들을 전기적으로 활성화시키게 된다. TMS 이전에도 뇌를 직접 전기적으로 자극하는 방법이 시도되기는 하였으나, 이것이 유발하는 동통과 불쾌감 때문에 보편적으로 사용할 수는 없었고, 실제 응용에는 한계가 있었다.⁸⁾ 그러나, TMS는 전류가 뇌 내부에서 유도되고, 통증이 없다는 장점을 가지고 있다. TMS는 또한 시술을 할 때에 안전 지침들만 준수한다면 안전하다.⁹⁾ TS는 기본적으로 아동기에 발생하는 질환이기 때문에 TMS의 임상에서의 유용성을 평가하기 위해서는 소아청소년에서 안전한가에 대한 고려가 추가적으로 필요할 것이다. 이에 대하여서는 기존의 소아청소년에서의 TMS의 시행 안전성에 관한 연구보고에서는 소아청소년에서의 TMS가 최소한의 위험도만을 갖고 있다고 결론을 내리고 있다.¹⁰⁾ 두뇌 피질을 국소적으로 자극할 수 있다는 특징을 갖기 때문에 일부 신경과적 질환에서 운동피질의 흥분도가 변화되었다는 증거가 있으므로 이러한 방법을 진단적으로 활용하여 볼 수도 있고, 또한 TMS가 대뇌 피질의 흥분성을 높이거나 낮출 수 있기 때문에 치료적인 응용도 가능할 수 있다. 이러한 점을 감안하면, TMS는 각성 상태에 있는 인간에서의 운동 피질의 흥분성(excitability)를 비침습적으로 연구하는 데에 유용하며 더 나아가서 심부의 기저핵에서의 병태생리의 이해에도 도움을 줄 수 있고, 치료적인 가능성을 열어주고 있다. 현재 국내에서도 활발하게 TMS에 대한 연구결과와 임상경험들이 보고되고 있어서,¹¹⁾ 본 연구에서는 그 중에서도 TS에 초점을 맞추어서 기존의 연구결과들을 함께 논의하여 보고자 한다.

본 론

1. 감각-운동 통합의 이상으로 이해하는 뚜렛 증후군

감각 입력, 예를 들면, 통증은 흔히 운동을 수반하게 된다. 뜨거운 열에 의해 느끼는 통증은 열을 발산하는 물건을 손에서 놓게끔 운동을 유발한다. 구심성 감각 정보는 감각-구심성 경로(sensory afferent pathway)-말초 신경, 척수, 시상, 감각 피질-를 통하여서 이동하여서 운동 출력(motor cortex)에 연결된다. 억제성 및 촉진성 경로들이 이러한 감각 정보들의 운동 피질로의 전달을 조절한다. 많은 TS 환자들은 특정 과제에 몰두할 때에 틱이 경감되면서 선행하는 전조충동(premonitory urge)들이 줄어들고, 일상에서 아주 복잡하고 집중을 요하는 운동 활동들을 수행하게 되는 것을 경험한다. 이는 전전두엽 피질과 같은 주의력과 관련된 뇌 영역에서의 활성이 복잡한 신경 네트워크들을 통해서 감각

정보들이 운동 피질로 전달되어서 출력에 이를 때에 강력한 보상성 영향을 미치기 때문으로 생각된다.

틱장에는 감각적 신호(sensory cue)들에 대한 습관성 운동 반응(habitual motor response)으로 이해할 수 있다. 만약 TS에서 보이는 일부 틱들이 외부 감각자극에 대한 반응들이 억제되지 않아서 발생하는 것이라면, 억제능력이 감소되어서 TS 환자에서 불수의 운동(involuntary movement)이 발생하는 것으로 볼 수 있다. 따라서, 감각 입력과 운동 출력 사이를 연결하는 억제성 경로에서 이상이 있을 거라고 예측이 가능하다. 인간에서 이와 관련되는 회로가 구심성 감각 억제(sensory afferent inhibition, SAI)이다.¹²⁾ SAI에서는 일시적인 감각 입력에 뒤이어서 즉각적이고 단시간 동안의 운동 피질의 억제가 일어난다. 감각 입력은 운동 출력에 일부는 억제성, 다른 일부는 흥분성의 다양한 경로들을 통해서 운동 출력에 영향을 주는 것으로 보인다. 만약 억제성 경로들 중의 일부(SAI 등)가 정상인들에서보다 반응성이 저하되어 있다면, 감각 입력에 의한 억제 효율이 저하되어서, 결과적으로 불수의적인 운동들이 발생하게 될 것이다. 감각 입력과 운동 출력 사이의 억제성 상호작용에 대한 전기생리학적 측정치인 SAI는 치료 받지 않은 TS 환자들에서는 감소되어 있다고 보고되었다.¹³⁾ 이는 TS에서 감각 입력이 억제되지 않고 운동 피질에 전달되어서 운동출력에 이르는 정도가 증가되어 있음을 직접적으로 보여주는 것이다.

2. 평가도구로서의 TMS

TMS는 운동 피질의 흥분성을 비침습적으로 평가할 수 있는 도구로 사용된다. 이 때에는 일회성으로 자극을 주게 된다. 자극은 대뇌피질에 있는 신경세포들을 탈분극(depolarization)시켜서, 결과적으로 활동전위(action potential)를 생성한다. 만약에 코일이 운동 피질 위에 위치한다면 TMS는 피질에서의 신경세포들의 축삭(axon)들을 활성화시켜서, 직간접적으로 피질의 운동 신경세포들에서의 방전(discharge)을 일시에 유발하며, 자극들이 연접부로 전달되도록 해서 이러한 흐름이 뇌의 추체로(pyramidal pathway)와 척수(spinal cord)를 타고 내려와서 말초 신경으로 가서는 근육의 수축으로 시각화가 가능한 운동유발전위(motor evoked potential, MEP)를 유발하게 된다. 이는 근육에 위치한 표면 전극(surface electrode)들에서 측정이 가능하다. 개개인에 따라서 MEP를 얻는 자기자극의 세기는 달라지게 된다. TMS는 전류가 유도되는 위치가 운동피질 상의 어디에 해당하는가에 따라서도 다양한 각 개별 근육들에서 MEP를 유발할 수 있다. 일반적으로 작은 손 근육, 예를 들면 첫째 팔간근(first dorsal interosseus, FDI) 등에서 작은 근 수축을 유발한다. FDI에 부착된 전극을 가지고 근전도 상에서 MEP를 기록할 수 있다. 만약 운동 피질이 아니라 후두 피

질에서 전류를 유도한다면, 피험자는 근수축 대신에 번쩍이는 불빛-섬광-을 경험하게 된다. 대부분의 다른 피질 영역에서는 참가자들은 의식할 수 있는 명시적인 효과를 바로 경험하지는 못하나, TMS는 행동(예로, 인지 과제에 대한 반응 시간) 또는 양전자단층촬영이나 fMRI에 의하여 측정되는 뇌 활성화에 영향을 줄 수 있다. 운동역치(motor threshold)란 단위 MEP를 얻기 위해 필요한 최소한의 자극강도를 말하고, 해당 근육의 이완기와 수축기에서 각기 값을 정할 수 있어서 휴지기(resting motor threshold, RMT)와 수축기(active motor threshold, AMT)값으로 나누어 볼 수 있다. 기술적으로 RMT는 이완된 FDI에서 10번의 연속된 자극들 중에서 5번 이상 50 μ V를 초과하는 MEP를 유발하기 위하여 요구되는 최소한의 자극강도로, AMT는 긴장성 수축을 한(tonically active) FDI(오실로스코프로 시각적으로 평가할 때 최대 수축강도의 20% 이상의 수축강도를 보일 때)에서 10번의 연속된 자극들 중에서 5번 이상 200 μ V를 초과하는 MEP를 유발하기 위하여 요구되는 최소한의 자극강도로 각기 정의된다.¹⁴⁾ 각기 다른 신경세포들은 전기 자극에 대해서도 각기 다른 역치를 갖고 있다. 따라서 낮은 자극 강도는 높은 자극 강도보다는 훨씬 더 제한된 범위의 신경세포들만을 활성화시키게 되고 따라서 여기에서 선택이 생기게 된다. 인간에 비하여 더 작은 뇌용적을 갖는 동물의 경우에 자기 자극의 효율이 떨어져서 운동역치가 증가한다는 보고¹⁵⁾가 있었으며, 유사하게 성인에 비해서 작은 뇌용적을 갖는 아동의 경우에도 일반적으로 MEP를 얻는데 상대적으로 강한 세기의 자기자극이 요구되어 운동역치가 증가된다고 한다. 10세 이하의 아동은 더 높은 운동역치를 가지며, 청소년기에 들어서서 운동역치는 성인의 수준으로 감소한다.¹⁶⁾ 평가를 위한 일회성의 자극을 주기 위하여서는 쌍자극 패러다임(paired pulse paradigm)을 사용한다. 쌍자극 TMS는 신경생리학적 변인들을 연구하기 위하여 사용되는 방법으로, 연달아서 두 번의 자기자극을 주는데, RMT 이하의 선행자극(subthreshold conditioning stimulus, S1)을 주고, 뒤이어서 RMT 이상의 후행자극(suprathreshold test stimulus, S2)을 주는 것이다.¹⁷⁾ 이 때에 S1은 선택적으로 GABAA성 피질내 억제성 사이신경세포(GABAA-ergic intracortical inhibitory interneuron)를 활성화시키게 되고 이에 의해서 S2에 뒤이어서 나타나는 MEP가 영향을 받게 된다. 두 자극 사이의 간격(interstimulus interval, ISI)이 좁으면 S1에 의해 S2의 신경반응이 억제되는 뇌피질내 억제(intracortical inhibition, ICI)가 일어나고, 두 자극 사이의 간격이 넓으면 S1에 의해 S2의 신경반응이 촉진되어 뇌피질내 촉진(intracortical facilitation, ICF)이 발생한다. 1~4ms의 짧은 ISI에서는 ICI가 발생을,¹⁸⁾ 좀 더 긴 8~15ms의 ISI에서는 ICF가 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾

단일자극(single-pulse)을 주었을 때의 MEP를 측정하고, 쌍자극을 주었을 때의 MEP를 측정하여서, 단일자극에서의 MEP에 대한 쌍자극 시의 MEP의 비를 측정한다. 이 값이 1보다 작으면 ICI가, 1보다 크다면 ICF가 발생한 것으로 이해할 수 있다. ICI와 ICF는 피질에서 기원하며, 아마도 뇌피질내 사이신경세포(intracortical interneuron)들이 운동 신경세포(motoneuron)들의 흥분성에 영향을 미치는 정도를 반영하는 것으로 생각된다. 운동역치 이상의 자극으로 MEP가 발생한 후에는 뒤이어서 활성도가 자극 이전의 기저치 수준으로 되돌아오기 이전에, 자발성 근전도 활성에서의 휴지기가 오게 되는 데 이는 무반응기(cortical silent period, CSP)라고 불린다. CSP는 GABAB성 억제성 interneuron들의 활성을 반영하는 것으로 생각된다.²⁰⁾ CSP의 지속시간은 자극 강도와 MEP의 진폭이 크면 증가하는 상관이 있다고 한다. ICI가 발생시에는 보통 CSP의 지속시간을 단축시키며 동시에 MEP의 진폭을 감소시킨다.²¹⁾ 이러한 운동역치 및 ICI와 ICF의 패턴들이 일반 대조군과 TS가 있는 환자군들 사이에서 비교가 되어서 연구결과들이 나오고 있다.

운동역치는 자극되는 위치의 축삭의 흥분성(axonal excitability)과 운동 피질 및 척수에서의 연결 후 신경세포들의 흥분성(synaptic excitability)에 영향을 받는다. 수축기에 synaptic excitability는 이미 높아져 있기 때문에, 운동역치의 변화는 일반적으로 axonal excitability의 변화에 의하여 생기는 것으로 생각된다. 수축기의 운동역치는 TS 환자와 정상군에서 차이가 없어서, TS 환자들에서 axonal excitability는 아마도 정상인 것으로 보인다. 휴지기의 synaptic excitability는 수축기에 비해서는 잘 밝혀져 있지 않으나, 휴지기에도 RMT는 TS 환자군과 정상군 간에는 차이가 없었다.¹³⁾

역치 이상의 자극이 주어질 때의, MEP의 발생은 피질척수경로(corticospinal pathway)에 있는 운동신경세포(motoneuron)의 흥분성에 영향을 받는다. 만약에 이 경로 내에서 흥분성이 큰 군과 작은 군들 사이에 흥분성의 차이가 거의 없다면, 입력-출력의 비가 가파르게 되어서 그 때에는 자극강도에서의 작은 증가가 큰 MEP를 유발하게 될 것이다. 반면에 흥분성의 차이가 좀 더 크다면, 입력-출력의 비는 좀 더 완만하여서, 자극강도의 변화에 의하여 발생하는 MEP의 크기는 상대적으로 작을 것이다. TS 환자들이 정상군에 비하여 좀 더 작은 MEP를 보이기 때문에, corticospinal pathway에서의 흥분성의 분포차이가 정상군에 비하여 좀 더 큰 것으로 생각된다.²²⁾

운동 역치와 입력-출력 비에 대한 연구들이 corticospinal motoneuron들의 특성을 본다면, ICI와 ICF는 intracortical interneuron들을 대상으로 하는 것이다. 이러한 interneuron들은 운동 피질 내에서 corticospinal neuron들의 흥분성의 조절을 담당한다. ICI로 보여지는 억제 과정은

여러 신경정신과적 질환들에서 영향을 받는다. TS에서의 몇몇 TMS 연구들은 ICI의 크기가 감소함을 보여준다.^{13,23,24)} TMS 자극은 축삭을 흥분시켜서 ICI를 발생시키고 이는 이차적으로 억제성 신경전달물질들을 시냅스에서 분비시키는 것으로 생각된다. TS 환자들에서 ICI가 발생하기 위한 자극 강도의 역치는 정상 수준이었으나, 실제 발생하는 ICI의 크기는 더 작았다.^{13,22)} 이는 TS 환자들에서 axonal excitability는 정상이나, ICI 회로에서의 연결 후 억제(synaptic inhibition)의 정도가 감소된 것을 의미한다고 볼 수 있다. 효과적으로 작동하는 운동계에서는 운동 출력을 잘 조절하기 위하여 ICI가 효율적으로 이용된다고 한다면, TS와 같은 경우에는 이러한 운동계의 민감도가 떨어져서 ICI의 효율이 떨어지고, 주어진 운동입력에 대한 운동 출력의 조절이 잘 이루어지지 못하여 이상 운동 유형이 발생하게 된다고 볼 수 있다.²⁵⁾ ICF에 대한 연구결과들을 보면, TS 환자들은 한 연구에서는 따르던 증가된 ICF를 보였으나,¹⁹⁾ 다른 연구들은 유의한 차이를 보고하지 않고 있다. 이는 아마도 ICF의 측정에서의 변동성에 기인하는 것으로 단순하게 생각할 수도 있으나, 달리 보면 다양한 강도의 S1, 연구된 환자들의 수, 그리고 다른 동반 이환과 같은 변수들에서의 차이에 기인하는 것으로도 생각된다. CSP는 피질에서의 억제를 반영하는 하나의 측정값이 될 수 있다. TS가 있는 성인에서의 CSP를 조사한 연구에서는 ICI가 작으면서 동시에 CSP도 단축되었다고 보고하고 있다.^{13,23)}

또한 TS 환자군들 내에서도 TS의 표현형 및 정도에 따른 측정치에서의 차이에 대한 연구가 있어왔다. Ziemann 등은 손과 같은 원위부에서 턱이 있으면서 도파민 수용체 길항제를 처방 받지 않고 있는 환자들에서 더 짧은 CSP와 더 작은 ICI를 보고하였다.²³⁾ 추가로 Gilbert 등은 턱이 있으면서 도파민 수용체 길항제를 복용하지 않고, 동반되는 ADHD가 있는 환자들에서 평가적으로 측정된 운동 턱의 강도가 심할수록 더 작은 ICI를 보였다고 하였다.²⁶⁾ 이러한 자료들은 공존질환 및 약물치료와 같은 교란변수들로 인하여 해석하기에 어려움이 있다.

TS 환자들에서 TMS 변수들의 측정치는 다른 공존질환의 존재에 영향을 받는다. 이는 ADHD와 같은 공존질환들 자체도 피질의 흥분성에 영향을 주기 때문이다. 따라서 이러한 변인들에 대한 고려가 없을 경우에는 연구에서 오류를 범할 수 있으니 주의가 필요하다.

TS는 일반적으로 ADHD나 OCD를 동반한다. TS, OCD, ADHD 환자들에서의 몇몇 연구들은 모두 정상군과 비교하여 일관되게 감소된 ICI를 보고하고 있었으나, TS 환자군 내에서는 순수한 TS와 병존질환이 있는 TS 환자들 사이에서는 ICI에서 차이가 없었다.¹⁹⁾ ICI가 GABA성 기전에 의존한다는 점을 감안하면, 이는 비정상적인 GABA성 신경전달

이 TS, OCD, ADHD 환자들에서 공통적으로 보이는 특성임을 알 수 있다.

순수한 TS 환자들과 TS와 ADHD가 함께 있는 환자들은 정상대조군 및 TS와 OCD가 병존하는 환자들에 비하여 더 적은 SAI를 보였다고 한다. SAI는 콜린성 신경입력에 의하여 조절되는 것으로 알려져 있어서,²⁷⁾ TS+OCD 병존환자들이 순수한 TS 환자들과 달리 SAI가 감소하지 않았다는 것은 이 그룹의 환자들은 상대적으로 콜린계 기능은 영향을 받지 않으면서 대신 OCD와 관련이 있는 세로토닌계가 영향을 일차적으로 받기 때문인 것으로 생각된다.

TS와 ADHD가 병존하는 아동들에서, ICI, ICF, SAI의 변화 정도는 틱의 심각도와 직접적으로 관련성이 없었으나, ICI의 변화 정도는 ADHD의 심각도 중 특히 과잉행동과 역의 상관을 보였다고 한다. 이는 피질의 탈억제로 인한 영향이 TS보다는 ADHD에 더 직접적으로 미치는 것으로 해석된다. 또한 TS+ADHD 환자들은 TS 만 있는 환자들에 비하여 좀 더 실행기능의 손상 정도가 컸으며, 더욱 감소된 ICI를 보였다.²⁶⁾

이러한 결과들을 종합하면, 피질의 흥분성에서의 이상이라는 관점에서 볼 때에 TS 환자들 중에서도 TS+ADHD 환자들 이 가장 두드러진 이상을 보이고 있었고, 상대적으로 TS+OCD 환자들은 가장 적은 이상을 보인다고 생각된다. 이러한 연구들의 분명한 제한점은 병존 질환이 있는 그룹에서의 환자들의 숫자가 적다는 것이다. 따라서 이러한 소견들은 더 많은 환자들을 대상으로 하여서 확인할 필요가 있다.

3. 치료방법으로서의 TMS

TS의 약물학적 치료들은 약물에 의한 의도하지 않았던 부작용을 경험할 수 있고, 또 동시에 항상 효과적이지 않을 수도 있어서 대안이 되는 틱에 대한 치료법들이 필요하다. 그 중의 하나가 TMS 자극을 반복적으로 주는 반복적 TMS (repetitive TMS, rTMS)이다. 시술을 받는 이들은 어떠한 효과도 의식하지 못하지만, 단일 자극법에서 본 것과 유사하게 뇌활성이나 행동의 미세한 변화가 뒤이어 나타나게 된다. 일회성의 자극은 복잡하나 단시간 동안만 지속되는 반응을 유발한다. 그러나, rTMS에서는 더 지속적인 효과를 가져서, 이러한 효과들은 보통 20~30분 정도 동안 주어지는 자극시간보다도 더 오래 30~60분 정도 지속될 수 있다. 그러나, 이러한 시간은 각 자극의 횟수, 자극 속도 및 각 자극 강도와 같은 다양한 인자들에 의하여 영향을 받는다.²⁸⁾ rTMS가 미치는 영향에 대한 인간에서의 결과들이 상당히 간접적이기 때문에 rTMS에 의하여 유도되는 피질 활성화도의 지속적 변화 효과에 대한 기전의 설명은 아직까지는 다소 불완전하다. 수초 내지 수분간의 상대적으로 짧은 시간의 효과들은 아마도 활성 신경세포 주변에서 발생하는 이온 균형에

서의 변화에 의하여 유발되거나,²⁹⁾ 자극에 의하여 유도되는 전기적 축전 효과(electrical capacitative effect)들에 의하여 발생할 것이다. 그러나 이러한 효과들은 rTMS가 중단된 이후에는 빠르게 사라지게 된다. 더 오래 지속되는 효과들은 아마도 다른 기전들에 의하여 발생하는 것으로 생각된다. 이러한 기전들 중의 하나로 생각되는 것이 피질 신경세포들 사이의 연접부에서의 효과에서의 변화 즉 장기적 억제(long-term depression, LTD)와 장기적 활성화(long-term potentiation, LTP)이다. 운동 피질에서의 LTP가 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체들의 활성화에 의존한다는 연구결과들이 있고,³⁰⁾ 이 수용체들을 NMDA 수용체 길항제인 dextromethorphan으로 약물학적으로 차단한 경우에 TMS 자극에 의하여 유발되는 운동 피질 활성화의 촉진 효과를 억제하였다는 연구결과가 있어서,³¹⁾ rTMS의 사후 효과들에는 glutamatergic NMDA 수용체가 영향을 미치는 것으로 생각된다.

rTMS가 자극이 지속되는 시간 이후에도 지속되는 사후 효과들을 갖는다는 점과 운동피질(motor cortex)이나 전운동피질(premotor cortex)에서의 흥분성을 정상화시키는 것이 TS 환자들에서의 틱을 줄이는 데에 치료로서의 가능성이 있을 것이라는 가설이 rTMS의 치료응용에 대한 이론적인 근거가 된다. 자극의 빈도와 강도, 코일의 방향에 따라서 rTMS는 corticospinal pathway 및 피질피질 경로(corticocortical pathway)들의 흥분성을 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 자기 자극을 1초에 1회(1Hz) 이하의 저빈도로 주는 경우에는 뇌신경활성에 억제 효과를, 1초에 5회 이상의 고빈도로 자극을 주는 경우에는 뇌신경활성 촉진효과를 갖는다.³²⁾ Munchau 등이 16명의 TS 환자들을 대상으로 AMT의 80%의 자극 강도로 1Hz의 TMS 자극을 20분간 총 1,200회 좌측 premotor 및 motor cortex에 주었으나, 여기에서는 효과가 없었다.³³⁾ Mantovani 등은 RMT의 100%의 자극강도로 1Hz의 자극을 일 1,200회씩, 10일간 보조운동피질(supplementary motor cortex)에 주었던 시험적 연구에서 유의한 호전이 있었다고 보고하였다.³⁴⁾ 국내에서도 채정호 등의 연구자에 의하여 이중맹검 교차 연구에 의하여 8명의 TS 환자들에서 RMT의 110%의 자극강도로 우측 운동피질 또는 전전두엽피질에 자극을 주었었을 때 자극 부위에 상관없이 유의하게 증상의 호전이 있었다고 하였다.³⁵⁾ rTMS는 따라서 치료방법으로서의 긍정적인 가능성은 있다고 생각되나 치료적 효과를 얻기 위한 여러 변인들-빈도, 위치, 횟수-이 결정되기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

rTMS가 비교적 안전한 시술이기는 하나 몇 가지 금기사항이 있는데, 전자석을 이용한 방법이니 만큼, 뇌내 또는 귀 안에 금속성 물질이 있는 모든 경우가 금기사항이 된다. 전자석에 의한 위치 이탈도 문제이거니와 금속성 물질에 전류

가 유도되어 가열의 위험성도 있기 때문이다. 또한 심장내선이 있는 경우도 금기사항이 된다. 뇌내의 병변이 있는 경우도 위험할 수 있으며 가능성은 낮지만 rTMS에 의하여 간질 발작이 발생할 경우 문제가 될 수 있는 내과적, 신경과적 질환이 있을 때에는 금기사항이 된다. rTMS가 간질성 활성을 유발할 수 있는 가능성이 드물게 있기 때문에, 인간에서의 응용을 위한 안전에 대한 가이드라인들이 제시가 되어서 사용할 수 있게 되어있다.³⁶⁾ 그러나 한번 간질이 유발된 환자들에서도 간질이 다시 반복적으로 일어나는 것을 경험하였다는 보고는 없었다.²⁸⁾ 소아청소년의 경우에 일회성의 단일 자극 또는 쌍자극 TMS는 일반적으로 안전한 것으로 간주되지만 rTMS의 경우에는 아직까지는 충분한 양의 정보가 축적되지 않았기 때문에, 주의할 필요가 있다.³⁶⁾

결 론

TMS는 TS의 병태생리를 이해하는 데에 기여하고 있다. 피질의 excitability에 대한 다양한 측정치들에서 TS 환자와 정상대조군 사이에 지속적으로 다양한 차이가 보고되고 있다. 이러한 측정치들은 각 개인별로도 다양하고 병존 질환의 유무와 같은 각기 다른 임상변수들에 따라서 다를 수가 있어서, 현재 TMS를 이용한 측정치를 바로 TS의 진단용으로 이용할 수는 없기 때문에 당장 일상적인 임상에서 진단적 가치를 갖기는 힘들다. rTMS는 치료적으로 긍정적인 결과들이 현재 여러 보고에서 보이고 있으나, 아직 확실한 효과를 보이지는 못하고 있다. 그러나 약물치료 및 여러 행동치료에 보조적으로 사용할 수 있는 대안이 되는 치료법으로서의 기능을 가지고 있다. rTMS가 TS의 치료에 본격적으로 응용되기 위해서는 여러 임상적 변인들-더 강력한 자극 강도와 더 빈번한 치료 세션들 및 많은 자극 횟수-의 효과에 대한 추가적인 연구가 있어야 한다.

REFERENCES

- (1) Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-1586.
- (2) Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:741-748.
- (3) Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:436-447.
- (4) Alexander GE, DeLong MR. Microstimulation of the primate neostriatum. II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. *J Neurophysiol* 1985;53:1417-1430.
- (5) Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G. Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci* 2000;23:120-126.
- (6) Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 2006;29:175-182.
- (7) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- (8) Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227.
- (9) Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
- (10) Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann EM. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1730-1739.
- (11) Lim MH, Paik KC, Chae JH. Transcranial Magnetic Stimulation in Child and Adolescent Psychiatric Disorders. *Korean J Psychopharmacol* 2009;20:15-21.
- (12) Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 2000;523 (Pt 2):503-513.
- (13) Orth M, Amann B, Robertson MM, Rothwell JC. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain* 2005;128:1292-1300.
- (14) Orth M, Snijders AH, Rothwell JC. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clin Neurophysiol* 2003;114: 2362-2369.
- (15) Weissman JD, Epstein CM, Davey KR. Magnetic brain stimulation and brain size: relevance to animal studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:215-219.
- (16) Garvey MA, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol* 2008;119:973-984.
- (17) Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a useful tool for clinical neurophysiology. *Ann Neurol* 1996;40:344-345.
- (18) Roshan L, Paradiso GO, Chen R. Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 2003;151:330-337.
- (19) Orth M, Rothwell JC. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:29-34.
- (20) Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999;517 (Pt 2):591-597.
- (21) Orth M, Rothwell JC. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1076-1082.
- (22) Orth M, Munchau A, Rothwell JC. Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 2008;64:248-251.
- (23) Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial mag-

- netic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997;154:1277-1284.
- (24) **Gilbert DL, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM.** Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention-deficit/hyperactivity disorder scores in tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 2005;57:1597-1600.
- (25) **Orth M.** Transcranial magnetic stimulation in Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2009;67:591-598.
- (26) **Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G, Sallee FR, Zhang J, Lipps T, Wassermann EM.** Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004;19:416-425.
- (27) **Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC.** Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000;135:455-461.
- (28) **Ridding MC, Rothwell JC.** Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007;8:559-567.
- (29) **Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Lin CS, Mogyoros I, Burke D.** Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. *Muscle Nerve* 2002;25:176-184.
- (30) **Buonomano DV, Merzenich MM.** Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998;21:149-186.
- (31) **Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J.** Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543:699-708.
- (32) **Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG.** Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.
- (33) **Munchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM.** Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 2002;59:1789-1791.
- (34) **Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby SH.** Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2314-2315.
- (35) **Chae JH, Nahas Z, Wassermann E, Li X, Sethuraman G, Gilbert D, Sallee FR, George MS.** A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2004;17:109-117.
- (36) **Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A.** Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-2039.

Transcranial Magnetic Stimulation in Gilles de la Tourette Syndrome

Moon-Soo Lee, M.D., Ph.D.*†

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Gilles de la Tourette syndrome is a chronic motor and vocal tic disorder of childhood onset. Abnormalities in basal ganglia-thalamo-cortical circuits may play an important role in the pathophysiology underlying the involuntary tics. It is often complicated by comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder or obsessive-compulsive disorder. Transcranial magnetic stimulation(TMS) is a neurophysiologic technique with research application. As there is good evidence that this technique can modify cortical activity, repetitive TMS is also used for treatment to change the cortical excitability and therefore affect underlying interconnected cortical-sub-cortical loop. We reviewed the neurophysiologic parameters and the clinical applicability of TMS and rTMS.

KEY WORDS : Transcranial magnetic stimulation · Tourette syndrome · Motor evoked potential.
