

Functional Neuroimaging of Tinnitus: State-of-the-Art

Jae-Jin Song

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Bundang Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

이명의 기능적 신경 영상 연구의 최신 지견

송 재 진

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 이비인후과학교실

Received June 10, 2014

Accepted October 14, 2014

Address for correspondence

Jae-Jin Song, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Seoul National University
Bundang Hospital, Seoul National
University College of Medicine,
82 Gumi-ro 173beon-gil,
Bundang-gu, Seongnam 463-707,
Korea

Tel +82-31-787-7408

Fax +82-31-787-4057

E-mail jjsong96@snuh.org

Non-pulsatile subjective tinnitus is a phantom sound percept without any objective physical sound source. Recent advances in tinnitus research have suggested central rather than peripheral changes as the culprit of tinnitus perception. Moreover, researchers have shown that these central functional changes can be observed not only in the auditory cortex but also in non-auditory regions such as the frontal, parietal, and limbic areas in patients with tinnitus. In this regard, functional neuroimaging modalities such as positron emission tomography (PET), functional magnetic resonance imaging (fMRI), magnetoencephalography (MEG), and quantitative electroencephalography (qEEG) provided researchers with a window into the cerebral cortical activity orchestrating tinnitus. Among these methods, qEEG and MEG are advantageous over PET or fMRI with regard to temporal resolution, while PET and fMRI are advantageous over qEEG or MEG with regard to spatial resolution. In other words, there is no gold standard functional neuroimaging modality in the field of tinnitus, but these four modalities are complementary to one another. In this review article, these four representative functional neuroimaging modalities and their application to tinnitus research will be introduced. Moreover, future direction of functional neuroimaging research on the pathophysiology of tinnitus will be discussed briefly.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(1):1-6

Key Words Brain mapping · Electroencephalography · Functional neuroimaging · Tinnitus.

서 론

비박동성 주관적 이명(non-pulsatile subjective tinnitus)[○]은 객관적인 물리적 음원이 없는 상태에서 순음(pure tone)[○]이나 협대역 잡음(narrow band noise)과 같은 음을 지각하는 청각적 환상 감각(auditory phantom perception) 현상이다.¹⁾ 전 인구의 5~25%에서 이와 같은 비박동성 주관적 이명을 호소하며, 이 중 1%에서는 심각한 삶의 질의 저하를 야기한다.^{2,3)} 노르웨이에서 시행된 대규모 코호트 연구에서는 조사 대상 남성의 21.3%와 여성의 16.2%에서 이명을 호소하였으며,⁴⁾ 미국 이명학회의 보고에 따르면 대략 5천만 명의 미국인이 이명을 인지하며, 이 중 1200만 명은 치료를 요하고, 약 2백만 명에서

는 심한 이명으로 인하여 수면, 집중력, 대인관계 형성 및 직장 업무에서 장애, 우울증 등을 호소한다고 한다.⁵⁾

이명의 기원에 대하여, 과거에는 와우에서 발생하는 신경 활성(neural activity)의 변화를 원인으로 추정하였으나, 1980년대에 이르러 심한 이명 환자에서 와우신경 절단술(cochlear neurectomy)을 시행한 후 증상의 호전이 없거나 오히려 악화됨을 관찰하여,⁶⁾ 실제 이명의 기원이 말초 와우보다 더 상위 영역일 것으로 추측되며 시작하였다. 최근 독일의 한 연구진이 대규모 환자군의 주관적 청력검사 연구를 통해 이명의 음조(pitch matching)와 실제 청력이 가장 감소한 주파수 간에 유의한 연관성을 보이는 것을 확인한 바와 같이,⁷⁾ 이명의 발생에 있어 말초 청각 손실이 중요한 원인을 제공하는 인자로는 여겨

지고 있으나, 최근의 연구자들은 대부분 이명의 기원에 관해 중추 청각계의 변화를 원인으로 제시하고 있다. 즉, 동물 실험에서 청력 손실을 유도하면 뇌간과 청각피질수준에서의 활동전위의 자발적 방사율(spontaneous firing rate)이 증가함을 확인한 것이나,⁸⁾ 이명에서 청각피질 지도 재편성(auditory cortical map reorganization)이 청각 피질 활성도의 증가와 연관되어 있는 것을 확인하는 등,⁹⁾ 이명 동물 모델 혹은 실제 이명 환자에서의 연구 결과들은 이명의 기원으로 중추청각계의 변화를 제시하고 있다. 또한, 최근 다수의 이명 연구자들에 의해 대뇌의 청각피질뿐만 아니라 인지 네트워크(perception network), 내인성 각성 네트워크(intrinsic alertness network) 혹은 현저성 네트워크(salience network), 고통 네트워크(district network) 및 기억에 관련되는 대뇌 영역 등 대뇌 피질의 다양한 영역들이 이명의 생성 및 이명과 연관된 정서장애에 중요한 역할을 담당함이 확인되었다.¹⁰⁻¹²⁾

따라서, 이명의 병태생리를 연구하기 위해서는 말초 청각기 관뿐 아니라 중추 청각 신경계의 변화를 확인할 수 있는 기법의 활용이 필수불가결하며, 이를 위해 뇌신경과학연구에 사용되는 다양한 방법론이 사용되고 있다. 실제 환자에서는 동물 모델에서 적용하는 유발 병변 연구(중추신경계 특정 부위에 실험적으로 유발된 병변에 의한 기능장애를 토대로 그 부위의 기능을 역추적하는 연구)에 기반한 연구방법론의 적용이 불가능하다는 점에서, 이명의 병태생리를 연구하는 데 있어 기능적 신경 영상기법을 통해 생리학적 이상 소견의 해부학적 국소화를 간접적으로 시도하는 신경과학적 연구의 중요성이 점차 대두되고 있다. 이러한 기능적 신경 영상 기법으로는 크게 혈류 산소 포화도 의존성 신호(blood oxygen level-dependent signal)를 측정하는 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI), 국소 뇌 혈류(regional cerebral blood flow)의 변화를 측정하는 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET), 동기화된 뉴런의 전위(synchronized neuronal current)에 의해 유발되는 자기장을 측정하는 뇌자도(magnetoencephalography, MEG) 및 신경 자극에 의한 전위의 변화를 두피의 표면 전극(surface electrode)을 통해 측정하는 정량적 뇌파도(quantitative electroencephalography, qEEG) 등이 가장 많이 사용되고 있다. 기능적 신경 영상 기법을 사용하는 연구에서는 사용된 영상 기법의 시간 해상도 및 공간 해상도에 따라 관찰된 대뇌 활성도의 의미를 적절히 해석하는 것이 중요하며, 각 방법론이 지니는 시간/공간 해상도의 장단점을 고려하여 연구 계획을 수립하는 것이 중요하다. 즉, MEG 및 qEEG의 경우 천분의 일초 단위의 우수한 시간 해상도를 지니므로 실제 대뇌의 신경 활성도의 변화가 ‘언제’ 발생하는지를 정확히 파악할 수 있으나, 상대적으로 공간 해상

도가 낮아 대뇌의 ‘어디서’ 이러한 신경활성도의 변화가 일어나는지를 파악하는 데 있어서는 단점이 있다. 반면, 기능적 자기공명영상이나 양전자 단층촬영의 경우 공간 해상도가 우수하여 대뇌의 ‘어디서’ 신경활성도의 변화가 일어나는지를 파악하는 데 우수한 방법론이지만, ‘언제’ 변화가 일어나는지를 파악하는 데 있어서는 MEG나 qEEG에 비해 열등하다. 본 종설에서는, 이와 같은 대표적 기능적 신경 영상 기법의 장단점을 간략히 기술하고, 실제 각 방법론을 사용하여 시행한 대표적 이명의 병태 생리 연구 결과를 소개하며, 향후 이명의 병태 생리의 연구에 있어 기능적 신경 영상 연구가 나아가야 할 방향을 제시하고자 한다.

각 기능적 신경 영상 기법의 개요 및 이명 연구에의 활용

양전자 단층촬영(Positron emission tomography, PET)

뉴런 세포는 신체의 다른 장기의 세포와 마찬가지로 산소와 에너지원의 소비가 필요하며, 혈류를 통해 이를 공급받게 된다. 대뇌는 인체가 소모하는 산소량의 약 20%를 소비할 정도로 다양한 에너지원을 필요로 하며, 특정 대뇌 부위의 활성도가 증가하면 그 부위로 혈류량이 증가하여 필요한 에너지원과 산소를 공급하게 된다. 이러한 뉴런의 활성화와 관련된 대사물질에 방사성 동위원소를 결합시킨 추적자(tracer)를 사용하여 활성화된 대뇌 피질 영역을 국소화시키는 기술이 PET이며, 이러한 추적자로는 주로 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG)와 H₂¹⁵O가 사용되고 있다. ¹⁸F-FDG의 경우 반감기가 약 2시간으로 피험자가 과제에 지속적으로 집중하기에는 무리가 있어 주로 휴지기(resting state)의 대뇌 활성도 측정에 사용되며, H₂¹⁵O의 경우 반감기가 약 2분으로 짧고 혈류에 따라 빠르게 대뇌에 도달할 수 있기 때문에 과제 수행 중의

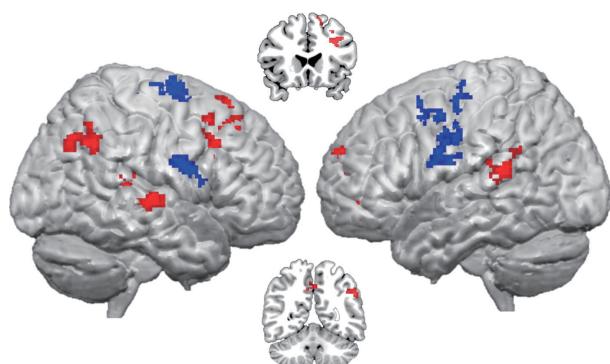


Fig. 1. Main activation (red blobs) and deactivation (blue blobs) effects for a speech stimuli condition as compared with resting state in a cochlear implant patient with conversion deafness and tinnitus (uncorrected $p<0.05$, $k=100$ voxels, $t=3.30$).

활성도 관찰 연구(activation study)에 적당한 동위원소이므로, Fig. 1과 같이 과제를 수행하면서 혈류의 상대적 증감을 통해 대뇌 활성도의 증가 혹은 감소된 부위를 간접적으로 확인할 수 있다.

PET는 신경에서 발생하는 전위 변화를 측정하는 기법인 MEG나 qEEG에 비해 공간 해상도가 우월하여 대뇌의 활성도 변화가 발생한 부위를 좀 더 정확하게 국소화할 수 있으며, 최대 130 dB까지 소음이 발생하는 fMRI에 비해 소음이 작아 특히 외부 음원이 없이 발현되는 증상인 이명의 기능적 영상 연구를 수행하는 데 있어 우월하다.¹³⁾ 또한, 인공와우 수술을 받은 환자나 대뇌피질 내 전극 삽입을 시행한 환자의 경우 MEG나 fMRI는 자성을 띠기 때문에 검사 자체가 불가능하거나 매우 제한적이고, qEEG의 경우에도 전극 및 이식기기에 의해 심각한 뇌파의 교란이 일어나기 때문에 검사에 한계가 큰데 반해, PET의 경우 전기장이나 자기장의 영향을 받지 않기 때문에 이런 환자군도 신호의 왜곡 없이 촬영할 수 있다는 장점이 있어 이비인후과 영역에서는 전농이나 일측성 농(unilateral deafness)에 동반된 이명의 인공와우 수술 후 호전 여부 등을 연구하는 데 있어 가장 적합한 방법론이다.^{14,15)} 반면 신경 활성도(neural activity)를 직접 측정하는 것이 아니라 신경 활성도의 변화에 의해 이차적으로 유발되는 국소 뇌 혈류의 변화를 간접적으로 측정하기 때문에 MEG나 qEEG에 비하여 시간 해상도가 떨어지며, 상기한 네 가지 방법론 중 유일하게 방사선 피폭을 받는 영상 기법이기 때문에 반복 측정이 제한적이라는 단점이 있다.

1990년대 후반 이명 환자에서 PET를 이용하여 좌측 청각 피질의 활성도 증가를 주장한 연구가 최초로 보고되었으며,¹⁶⁾ 이후 이명 환자에서 청각피질과 변연계의 연결성이 증가한다는 기념비적인 초창기 연구 결과가 보고되었다.¹⁷⁾ 최근에는 ¹⁸F-FDG PET를 이용하여 이명 환자에서 휴지기 대뇌 활성도를 분석하여, 이명의 이환 기간 및 이명으로 인한 고통의 정도와 상관관계를 가지는 대뇌 피질의 영역을 분석한 연구가 주목을 받았으며,¹⁸⁾ 최근에는 기존의 PET 연구를 망라한 메타분석 연구가 발표되어, MEG나 qEEG 등 다른 방법론을 사용한 연구 결과와 대부분 일치하는 대뇌 피질 영역들의 유의한 활성도 증가를 확인함으로써, 이명 환자에서 기능적 신경 영상 연구가 사용되는 영상 기법에 크게 상관없이 재현 가능한 유의미한 방법론임이 제시되기도 하였다.¹⁹⁾

기능적 자기공명영상(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)

fMRI는 혈색소 중 산화 혈색소와 탈산화 혈색소의 비율인 혈류 산소 포화도 의존성(blood-oxygen-level dependent,

BOLD) 신호를 측정하는 기능적 영상 기법으로서, 이러한 BOLD 신호는 신경활동 후 약 6~10초 후 최고점에 이르며 전체 BOLD 신호의 약 3~5% 정도의 변화를 보인다.

fMRI는 전술한 네 가지의 대표적 기능적 신경 영상 연구 기법 중 가장 우수한 공간 해상도(3 mm^3 이하)를 지녀 대뇌 활성도 변화의 국소화에 가장 좋은 방법이며, PET에 비해 방사선 피폭이 없다는 점에서 자유로이 반복적인 측정이 가능하다는 장점이 있다. 반면, BOLD 신호의 변화를 통해 신경의 활성도를 간접적으로 측정하는 방법이며 전술한 바와 같이 BOLD 신호는 신경활동 후 약 6~10초 후 최고점에 이른다는 점에서, MEG나 qEEG와 같이 신경 활동에 의해 발생하는 자기장이나 전기장을 직접 측정하는 기법에 비하여 시간 해상도가 떨어지며, 130 dB에 달하는 소음이 이명을 차폐(masking)하기 때문에 fMRI에 의한 소음과 자극음 사이에 시간차를 두어 소음에 따른 BOLD 신호를 최대한 제거하고 자극음에 의해 유발된 BOLD 신호만을 선택적으로 측정하는 sparse sampling technique 등의 특수한 측정 기법을 사용해야 하는 등의 단점이 있다.

fMRI를 사용한 이명 연구는 비교적 최근에야 활발히 진행되기 시작했다. 2000년대 초기 미국 연구진은 fMRI 연구를 통해 중뇌(midbrain) 하구(inferior colliculus)의 비정상적인 활성도 증가를 보고하였으며,¹⁹⁾ 이후에도 하구의 비정상적인 활성도 증가에 관한 지속적 연구가 시행되었다.²⁰⁾ 또한, 최근의 연구에서는 이명 환자군에서 청각 피질과 변연계의 상호 작용(auditory-limbic interaction)을 확인하였으며, 특히 nucleus accumbens의 활성도가 가장 현저히 증가하였고 복내측 전전두엽(ventromedial prefrontal cortex)의 구조적 변화가 가장 현저했음을 입증하였으며,²¹⁾ 다른 연구진은 최근 주목받고 있는 기법인 휴지상태 fMRI(resting-state fMRI)를 이용하여 이명 환자군에서 변연계와 다른 대뇌 피질 간의 연결성(connectivity) 증가, 주의 집중 처리 영역(attention processing region)과 청각 정보 처리 영역(auditory processing region) 간의 연결성 증가에 관한 연구 등을 종합적으로 보고하기도 하였다.²²⁾

뇌자도(Magnetoencephalography, MEG)

MEG는 magnetometer라는 매우 민감한 기기를 통해 대뇌 피질에서 발생하는 전류에 의해 유도되는 자기장을 측정하는 영상 기법으로,²³⁾ 이미 1960년대 후반에 처음으로 소개되었다.²⁴⁾ 즉, 뉴런의 시냅스 전달과정에서 수상돌기(dendrite)에 흐르는 전류가, 오른손의 법칙에 의해 전류의 벡터 방향 주변을 흐르는 자기장을 유발하고, 이를 초전도 양자 간섭 장치(superconducting quantum interference devices)라는 magnetometer를 통해 측정하는 것이다. 보통 과제를 수행하게

하면서 주어진 사건에 대한 사건 관련 자기장(event-related fields)을 평균가산하여 측정하며, 각 채널에서 측정된 MEG의 데이터를 피험자의 구조적 자기공명영상(structural MRI)에 중첩시키는 자기적 소스 영상화(magnetic source imaging)를 시행하여 대뇌 각 영역의 활성도 변화를 파악하게 된다(Fig. 2). MEG는 두개내 전극(intracranial electrode)과 거의 같은 수준으로 1 ms보다 낮은 극히 우수한 시간 해상도를 지니며, 자기장은 전기장에 비해 두개골이나 두피를 통과

할 때 덜 왜곡되기 때문에, qEEG에 비해 우수한 공간 해상도를 지닌다. 그러나 PET이나 fMRI에 비해 공간 해상도가 떨어지고, qEEG의 경우 두피의 전극이 전기장의 접선 방향(tangential) 및 방사상(radial) 요소에 모두 민감한 데 반해, 자기장의 진행 특성상 접선 방향의 신호만 감지되기 때문에 주로 대뇌의 구(sulcus)에서 발생하는 신호만을 감지하는 한계가 있고, 기기가 매우 고가라서 국내의 경우 몇 개의 센터만 보유하고 있어 임상의 및 연구자들이 일반적으로 사용할 수 있

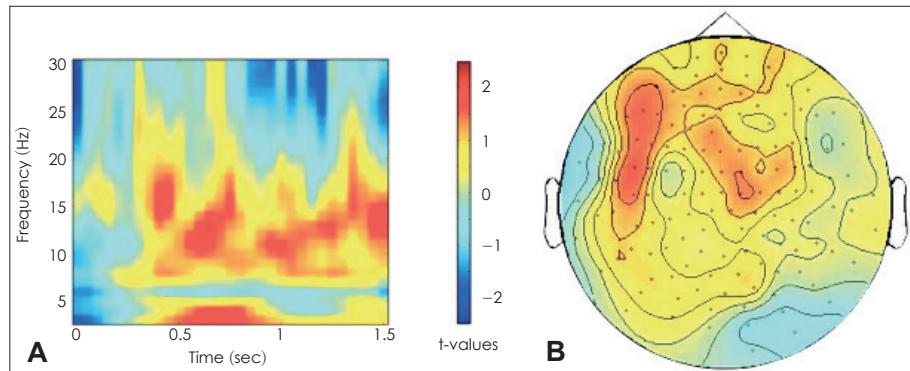


Fig. 2. Time-frequency representation (A) and topography using planar gradiometer revealing alpha power (B) increase in the auditory cortex (courtesy of Nadia Müller, Ph.D.).

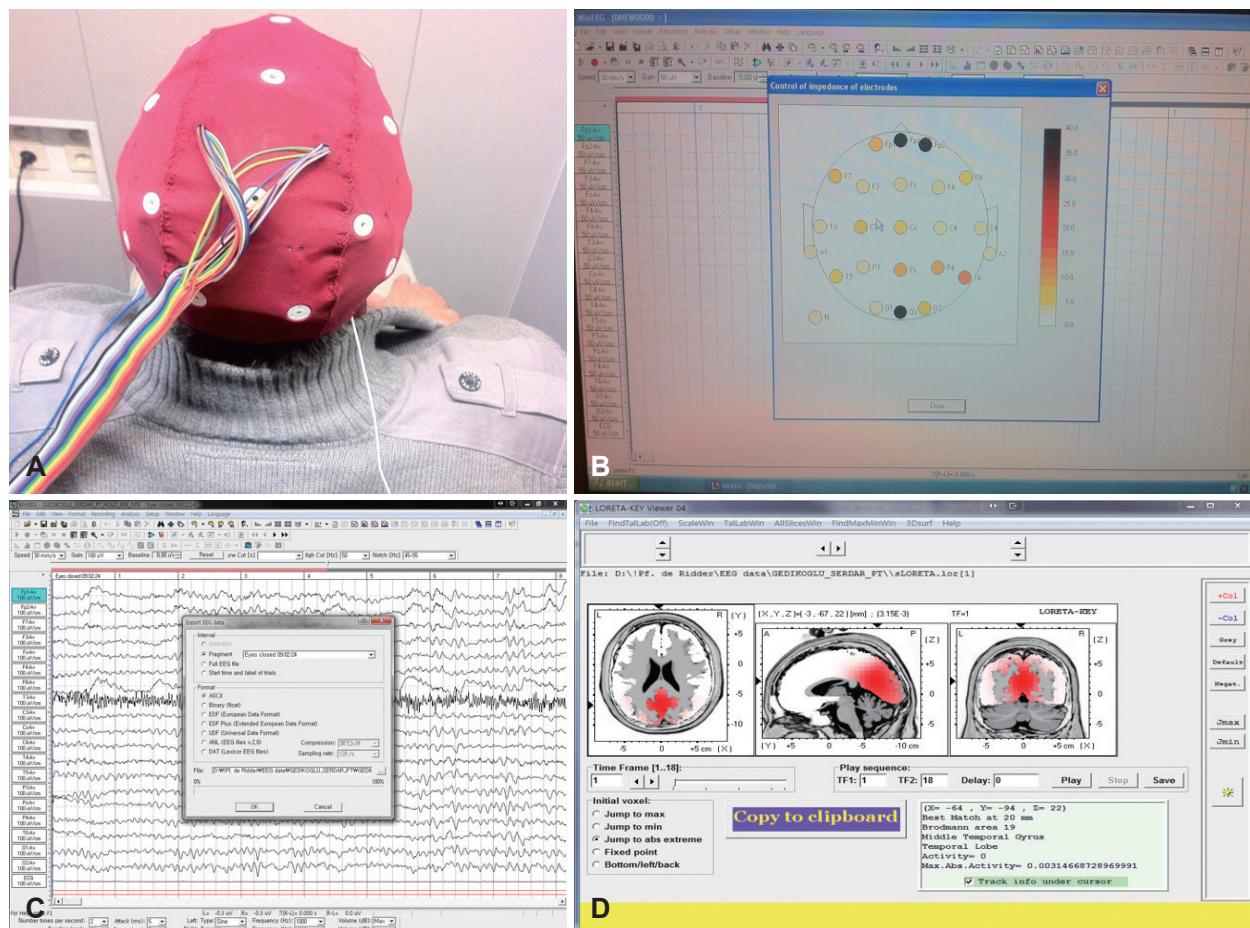


Fig. 3. Electroencephalography (EEG) measurement in a patient with tinnitus (A) impedance measurement in 19 surface EEG channels (B) noise rejection from raw EEG data (C) topographic analysis of cortical activity in the same patient (D).

는 영상 기법이 아니라는 단점이 있다.

이명에서 MEG를 사용한 대표적 연구로는 이명 환자의 측두엽 영역에서 alpha 파의 감소 및 delta 파의 증가를 관찰하고, 더불어 이명 환자의 괴로움 증상이 우측 측두엽과 좌측 전두엽 영역에서의 alpha 파의 감소 및 delta 파의 증가와 상관 관계가 있음을 보고한 연구가 있다.²⁵⁾ 또한, 같은 연구진은 휴지기 MEG를 측정하여 정상인에 비해 이명 환자에서 gamma 파가 증가되어 있음을 밝혔고, 특히 감마파 중 55 Hz 근처의 활성도가 이명을 인지하는 방향성과 상관관계가 있음을 보고하기도 하였다.²⁶⁾ 또한, 같은 연구진의 후속 연구에서는 이명 환자에서 대뇌 피질의 다양한 영역으로 구성된 원거리 피질 네트워크(long-range cortical network)를 규명하였고, 이 네트워크와 측두엽 영역의 연결 정도와 이명으로 인한 괴로움 간에 강한 상관 관계가 있음을 보고하기도 하였다.²⁷⁾

정량적 뇌파도(Quantitative electroencephalography, qEEG)

qEEG는 대뇌 각 부위의 표면에 위치한 전극에서 얻어진 뇌파를 컴퓨터 모델링(computation modelling)을 통해 수학적으로 분석하여, 푸리에 분석(Fourier analysis)이나 wavelet 분석법 등의 기법을 통해 통계적으로 분석 후 그 결과를 컴퓨터에 포함되어 있는 대뇌 모델에 중첩시켜 대뇌 활성도의 국소화를 시도하는 기법이다(Fig. 3). 이러한 qEEG의 분석을 위해 사용되는 대표적인 소프트웨어로는 BESA(<http://www.besa.de/>)나 standardized low-resolution brain electromagnetic tomography(<http://www.unizh.ch/keyinst/NewLORETA/LORETA01.htm>) 등이 있다.

qEEG는 PET나 fMRI에 비해 공간 해상도가 떨어지는 단점이 있으나, MEG와 함께 시간 해상도가 매우 우수하며, PET처럼 방사선 조사가 없어 반복적 측정이 가능하고, fMRI와 비교하여 소음이 전혀 발생되지 않으므로 이명 환자의 연구에 적합하며, MEG에 비해 거의 대부분의 센터에서 시행할 수 있는 검사법이고, 검사기기가 공간을 많이 차지하지 않아 실제 외래 환경에서 바로 적용이 가능하며, MEG나 fMRI와는 달리 와우이식 및 대뇌 전극 이식을 시행한 환자에서도 측정이 가능하다는 장점이 있다. 또한, 검사 비용도 상대적으로 저렴하여 특히 반복 측정에 유리하다. 더불어, 공간 해상도가 열등하여 검사를 통한 대뇌 활성도 변화의 국소화에 의문이 많이 제기되어 왔으나, 최근의 연구에 의하면 qEEG에서 얻어진 결과가 구조적 자기공명영상,²⁸⁾ 기능적 자기공명영상^{29,30)} 및 양전자 단층촬영³¹⁻³³⁾에서 얻어진 대뇌 부위 국소화 소견과 유의하게 차이나지 않는 소견을 보여 공간 해상도도 크게 문제가 되지 않는 것으로 보고되고 있고, 전대상회(anterior cingulate

cortex)나 근심 측두엽(mesial temporal lobe)과 같은 대뇌 심부의 국소화에서도 우수한 결과가 보고되어,^{34,35)} 공간 해상도에 대한 우려가 점차 불식되고 있다.

이러한 qEEG를 이용한 이명 연구의 대표적 예로는 이명 환자에서 주관적 괴로움에 연관되는 대뇌 활성도에 관한 연구,³⁶⁾ 이명의 발병 연령에 따른 대뇌 활성도의 차이 연구³⁷⁾ 및 발병 연령에 따라 주관적 괴로움에 연관되는 대뇌 활성도의 차이를 규명한 연구,³⁸⁾ 이명과 동반된 청각과민증에서 휴지 상태(resting state)의 특징적 대뇌 활성도에 관한 연구,³⁹⁾ 일측 성 전농 환자에서 와우이식 후 이명 호전 정도를 예측할 수 있는 수술 전 뇌파도 소견에 관한 연구⁴⁰⁾ 등이 있다.

결 론

이명의 기능적 신경 영상 연구를 위한 상기의 방법론들은 각기 장단점이 있으며, 연구의 목적과 방법에 따라 각기 적합한 영상 기법을 선택하여야 한다. 각각의 검사 기법의 발전뿐 아니라, 최근 새로 소개된 functional near-infrared spectroscopy와 같은 기능적 신경 영상 검사 기법의 개발, EEG-fMRI와 같이 두 가지 이상의 기능적 신경 영상 검사 기법을 동시 활용 연구 등을 통해 지속적인 연구 방법론의 개선이 예상되며, 실제 환자의 소견을 반영한 이명의 병태생리 연구 및 장기적으로는 환자 맞춤형 치료(patient-tailored treatment)에 있어 중요한 역할을 담당할 것으로 기대된다.

Acknowledgments

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grants funded by the Korea Government (MSIP) (no. 2012R1A6A3A03038293 and no. 2014002619). The author thanks Nadia Müller for providing precious figures for this manuscript.

REFERENCES

- 1) Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 1990;8(4):221-54.
- 2) Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus—a study of its prevalence and characteristics. *Br J Audiol* 1989;23(1):53-62.
- 3) Khedr EM, Ahmed MA, Shawky OA, Mohamed ES, El Attar GS, Mohammad KA. Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology* 2010;35(1):45-52.
- 4) Krog NH, Engdahl B, Tambs K. The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study. *J Psychosom Res* 2010;69(3):289-98.
- 5) Vanneste S, De Ridder D. Noninvasive and invasive neuromodulation for the treatment of tinnitus: an overview. *Neuromodulation* 2012; 15(4):350-60.
- 6) House JW, Brackmann DE. Tinnitus: surgical treatment. *Ciba Found Symp* 1981;85:204-16.
- 7) Scheelmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T. Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. *PLoS One* 2012;7(4):e34878.

- 8) Noreña AJ, Eggermont JJ. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res* 2003;183(1-2):137-53.
- 9) Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 2004;27(11):676-82.
- 10) Song JJ, Vanneste S, Van de Heyning P, De Ridder D. Transcranial direct current stimulation in tinnitus patients: a systemic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:427941.
- 11) Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol* 2013;12(9):920-30.
- 12) De Ridder D, Elgoyen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(20):8075-80.
- 13) Johnsrude IS, Giraud AL, Frackowiak RS. Functional imaging of the auditory system: the use of positron emission tomography. *Audiol Neurootol* 2002;7(5):251-76.
- 14) Song JJ, Mertens G, Delye S, Staelens S, Ceyssens S, Gilles A, et al. Neural Substrates of Conversion Deafness in a Cochlear Implant Patient: A Molecular Imaging Study Using H215O-PET. *Otol Neurotol* 2014;35(10):1780-4.
- 15) Song JJ, Lee HJ, Kang H, Lee DS, Chang SO, Oh SH. Effects of congruent and incongruent visual cues on speech perception and brain activity in cochlear implant users. *Brain Struct Funct* 2014 Jan 9 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-013-0704-6>.
- 16) Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Römer W, Schwaiger M. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [¹⁸F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1996;58(4):195-9.
- 17) Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology* 1998;50(1):114-20.
- 18) Schecklmann M, Landgrebe M, Poepli TB, Kreuzer P, Männer P, Marienhagen J, et al. Neural correlates of tinnitus duration and distress: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp* 2013;34(1):233-40.
- 19) Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ Jr, Levine RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 2000;83(2):1058-72.
- 20) Melcher JR, Levine RA, Bergevin C, Norris B. The auditory midbrain of people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited. *Hear Res* 2009;257(1-2):63-74.
- 21) Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron* 2011;69(1):33-43.
- 22) Husain FT, Schmidt SA. Using resting state functional connectivity to unravel networks of tinnitus. *Hear Res* 2014;307:153-62.
- 23) Pizzella V, Romaní GL, Erné SN, Rossini PM. MEG: new techniques. *Brain Topogr* 1993;5(4):351-4.
- 24) Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science* 1968;161(3843):784-6.
- 25) Weisz N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K, Elbert T. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Med* 2005;2(6):e153.
- 26) Weisz N, Müller S, Schlee W, Dohrmann K, Hartmann T, Elbert T. The neural code of auditory phantom perception. *J Neurosci* 2007;27(6):1479-84.
- 27) Schlee W, Mueller N, Hartmann T, Keil J, Lorenz I, Weisz N. Mapping cortical hubs in tinnitus. *BMC Biol* 2009;7:80.
- 28) Worrell GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, et al. Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr* 2000;12(4):273-82.
- 29) Mulert C, Jäger L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Möller HJ, et al. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 2004;22(1):83-94.
- 30) Vitacco D, Brandeis D, Pascual-Marqui R, Martin E. Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum Brain Mapp* 2002;17(1):4-12.
- 31) Dierks T, Jelic V, Pascual-Marqui RD, Wahlund L, Julin P, Linden DE, et al. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2000;111(10):1817-24.
- 32) Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, Chung MK, Larson CL, Abercrombie HC, et al. Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry* 2004;9(4):325, 393-405.
- 33) Zumsteg D, Wennberg RA, Treyer V, Buck A, Wieser HG. H₂(15)O or 13NH₃ PET and electromagnetic tomography (LORETA) during partial status epilepticus. *Neurology* 2005;65(10):1657-60.
- 34) Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):405-15.
- 35) Zumsteg D, Lozano AM, Wennberg RA. Mesial temporal inhibition in a patient with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(11):1958-62.
- 36) Vanneste S, Plazier M, der Loo Ev, de Heyning P, Congedo M, De Ridder D. The neural correlates of tinnitus-related distress. *Neuroimage* 2010;52(2):470-80.
- 37) Song JJ, De Ridder D, Schlee W, Van de Heyning P, Vanneste S. "Distressed aging": the differences in brain activity between early- and late-onset tinnitus. *Neurobiol Aging* 2013;34(7):1853-63.
- 38) Song JJ, Vanneste S, Schlee W, Van de Heyning P, De Ridder D. Onset-related differences in neural substrates of tinnitus-related distress: the anterior cingulate cortex in late-onset tinnitus, and the frontal cortex in early-onset tinnitus. *Brain Struct Funct* 2013 Oct 18 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-013-0648-x>.
- 39) Song JJ, De Ridder D, Weisz N, Schlee W, Van de Heyning P, Vanneste S. Hyperacusis-associated pathological resting-state brain oscillations in the tinnitus brain: a hyperresponsiveness network with paradoxically inactive auditory cortex. *Brain Struct Funct* 2014;219(3):1113-28.
- 40) Song JJ, Punte AK, De Ridder D, Vanneste S, Van de Heyning P. Neural substrates predicting improvement of tinnitus after cochlear implantation in patients with single-sided deafness. *Hear Res* 2013;299:1-9.

정답 및 해설

답 ① 악하 피판(submental flap), ② 악하 동맥(submental artery)

해설 참고문헌: 갑상선-두경부외과학-대한갑상선두경부외과학회편 p.727.