The Pathophysiology of Tinnitus: Involvement of the Somatosensory, Brain, and Limbic Systems

Yuri Lee¹, Taehwa Kim¹, Kieun Lee¹, Seungik Jeon¹, Sungmin Jo¹, In-Ki Jin²

¹Department of Speech Pathology and Audiology, Graduate School, Hallym University, Chuncheon, Korea

²Division of Speech Pathology and Audiology, Research Institute of Audiology and Speech Pathology, College of Natural Sciences, Hallym University, Chuncheon, Korea

Received: December 11, 2019

Revised: December 24, 2019

Accepted: December 27, 2019

Correspondence:

In-Ki Jin, PhD

Division of Speech Pathology and Audiology, Research Institute of Audiology and Speech Pathology, College of Natural Sciences, Hallym University, 1 Hallimdaehak-gil, Chuncheon 24252, Korea

Tel: +82-33-248-2221

Fax: +82-33-256-3420

E-mail: inkijin@hallym.ac.kr

This study reviewed the pathophysiology of tinnitus. Tinnitus is a symptom that a subject perceives sound regardless of external stimuli. Tinnitus sufferers have reported varying sound types, loudness, and duration of tinnitus. Also, the pathophysiology of tinnitus is also reported to be varied. We searched a web database and found 2,545 articles related to tinnitus. The selection criteria for articles to be reviewed was the year of publication, research category, participant characteristic, publication type, and area of study. Thirty-three studies on the pathophysiology of tinnitus were finally selected and reviewed. Tinnitus pathophysiology was reviewed in relation to the somatosensory, brain, and limbic systems. Fourteen sub-regions were identified to be associated with tinnitus. The data on each sub-region was also reviewed, including its primary role and the tinnitus trigger mechanism. The results of this study can be used as baseline data for studies attempting to understand the mechanism of tinnitus and develop intervention methods.

Key Words: Tinnitus pathophysiology, Somatosensory, Brain, Limbic system.

INTRODUCTION

이명이란 외부의 청각적인 자극과 무관하게 대상자가 주관적인 관점에서 소리를 감지하는 증상이다. 이명은 원인 및 기전에 따라 개인별로 이명의 종류, 크기, 발생 지속 시간 등의 특성이 다양하게 나타날 수 있다. 이명 소리는 개인에 따라 ‘윙-’, ‘찌-’, ‘웅-웅’ 등의 다양한 소리로 보고하였고, 대상자에 따라 짧게는 하루 중 일정 시간만 인지되다가 사라지기도 하지만 길게는 일생 동안 지속되어 이차적으로 우울증 및 수면 부족 등의 삶의 질적 악화를 야기하기도 한다(Erlandsson et al., 1992).

이명의 유병률 보고는 평가 방법과 대상군에 따라 차이는 있지만 약 10~15%로 보고하였다(Møller, 2011). 이명은 연령과 무관하게 발생할 수 있으나 특히 고령 인구에서의 유병률이 높은 것으로 보고하였다. 미국의 경우 1996년 국립건강통계센터(National Center for Health Statistics)의 이명 유병률 조사 결과에 따르면 65세 이상 노인군에서 9%의 유병률로 나타났으며(Adams et al., 1999), 국내의 경우에도 ‘한국국민건강영양조사

(Korean National Health and Nutrition Examination Survey)’ 보고에 의하면 65세 이상 대상자의 이명 유병률은 약 31.5%로 나타났다(Park & Moon, 2014).

이명의 주요 발생 원인은 돌발성 난청, 소음 노출, 노화 또는 이독성 약물의 투여 등으로 보고하였으며, 앞서 언급한 원인으로 인하여 중추 청각 경로의 비정상적인 뉴런 활동이 유발되어 이명이 발생할 수 있다고 보고하였다(Landgrebe et al., 2009). 이외에도 중추신경계, 체성감각계, 기타 뇌 부위 및 두경부 근육의 이상 등에 의한 신경가소성의 활성화도 이명을 발생시키는 것으로 보고하였다(Møller, 2011). 이명은 크게 객관적 이명과 주관적 이명으로 나눌 수 있는데, 객관적 이명은 대상자 또는 관찰자가 실제 들을 수 있는 존재하는 소리 자극이 있을 때를 말하며 머리와 목, 혈관, 근육, 호흡, 턱관절 움직임 등과 관련된 체성 소리 자극과 관련이 있다(Levine et al., 2003; Lockwood et al., 2001; Ralli et al., 2017). 주관적 이명은 다른 사람들은 듣지 못하고 본인만이 주관적으로 소리를 인지하는 경우를 말하며 주로 뇌 영역의 청각피질(auditory cortex), 배측와우신경핵(dorsal cochlear nucleus, DCN), 전전두엽(prefrontal lobe), 시상 뒤쪽(posterior thalamus), 8번 신경(VIIIth cranial nerve) 및 해마(hippocampus), 편도체(amygdala), 시상(thala-

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

mus), 뇌량하 영역(subcallosal area)과 같은 변연계 영역이 연관이 있는 것으로 보고하였다(Chen et al., 2017; Marcondes et al., 2006; Ralli et al., 2017).

앞서 언급한 것처럼 이명의 원인과 기전은 매우 다양하며 개인마다 증상의 정도도 다양할 수 있다. 임상에서 이명의 기전은 진단과 증재의 결정 및 예후에 매우 중요한 역할을 하기 때문에 효과적인 이명 증재를 위해서는 이명과 관련된 생리학적 기전의 이해는 필수적이라 할 수 있다. 따라서 본 종설은 1990년부터 2019년까지 발표된 조사 자료를 바탕으로 이명의 기전을 체성감각계(somatosensory), 뇌(brain), 대뇌변연계(limbic system) 세 가지의 항목으로 분류하고 이명의 기전에 대한 정보와 특성, 원인, 증재의 방법 및 사례를 제공하고자 하였다.

DATA SELECTION PROCESS

본 연구에서는 이명의 기전 분류 및 분석을 위해 1차적으로 국내외 데이터베이스(국외: Google Scholar, KISS, Science Direct, Pubmed; 국내: 학지사)에서 “tinnitus origin”, “tinnitus of pathophysiology”, “tinnitus mechanism”, “somatosensory tinnitus”, “limbic system tinnitus”, “brain tinnitus”, “central tinnitus”, “이명”, “이명의 기전”을 주제로 논문을 검색하였다. 검색된 저널 중 게재 완료된 논문을 바탕으로 세부적인 기준에 따라 최종 검토 논문을 선정하였다. 검색 결과 총 2,545편의 논문이 검색되었고 중복된 논문 586편을 제외한 후, 아래 5개의 선정 기준에 따라 최종적으로 33편의 논문을 선정하여 이명의 기전을 분류 및 분석하였다.

발표 연도

연구의 최근 동향을 살펴보기 위해 국내외 저널에 게재된 논문 중 1990년부터 2019년까지 발표된 논문으로 제한하였다. 발표 연도를 기준으로 총 1,959편의 논문 중 224편을 제외하고 1,735편의 논문을 선정하였다.

연구 범주

연구 목적 및 주요 결과의 내용이 이명의 ‘기전’과 직접적인 관련이 있는 논문으로 제한하였다. 연구 영역을 기준으로 총 1,735편의 논문 중 1,559편을 제외하고 176편의 논문을 선정하였다.

연구 대상

객관적, 주관적 이명으로 진단받은 이명 환자를 대상으로 한 연구를 포함하였다. 이명을 가졌지만 다른 질병에 집중된 내용(메니에르, 현기증)의 논문들과 기전이 불명확하다고 보고된

논문들은 제외하였다. 연구 대상을 기준으로 총 176편의 논문 중 123편을 제외하고 53편의 논문을 선정하였다.

출판 형태

논문의 수준을 객관적으로 평가할 수 있는 기준인 SCI, SCOPUS, KCI와 같은 검증받은 저널에 게재된 논문들을 우선으로 선별하였다. 다만, 동료 평가(peer review) 논문에서 확보하기 어려운 정보에 한해서는 도서 및 학술대회 발표 자료를 일부 선정하였다. 출판 형태를 기준으로 총 53편의 논문 중 12편을 제외하고 41편의 논문을 선정하였다.

연구 분야

기전 관련 연구 분야는 청각학뿐만 아니라 의학, 심리학 등 다양한 분야에서 이루어지고 있지만 본 종설에서는 청각학, 의학 관련 영역에서만 이루어진 연구로 한정하고 심리학, 한의학과 같은 연구는 제외하였다. 연구 분야를 기준으로 총 41편의 논문 중 8편을 제외하고 33편의 논문을 선정하였다.

SUMMARY OF DATA

체성감각계(Somatosensory)

이명은 청각 시스템의 상호작용에 따른 체성감각, 체성운동 및 시각운동 시스템의 불균형에 의해 발생하거나 변조될 수 있다(Ralli et al., 2017). 체성 이명은 턱의 저작운동, 머리 및 목, 혈관, 근육, 눈의 회전운동, 근막유발점으로 나뉘어져 비정상적인 체성감각-청각 신경 상호작용 또는 장애에 의해 발생하거나 변조되는 이명을 말하며(Han et al., 2009), 이명의 기전이 체성감각계와 연관이 있음을 여러 연구에서 보고하였다(Table 1). 체성 이명의 변조 현상은 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 체성감각계가 청각계와 신경을 통해 서로 연결되어 있다는 과학적 증거로 보고하였으며(Sanchez & Rocha, 2011), 체성감각계와 청각계 간의 연관성이 이명의 발생과 변조에 관여할 수 있다는 이론을 뒷받침한다(Levine et al., 2003). 본 연구에서는 체성 이명이 이명의 발생 기전임을 설명하고 이명을 변조시킬 수 있는 기전들을 세분화하여 기전의 위치와 특성 및 관련된 선행연구를 요약하였다(Table 1).

턱관절(temporomandibular joint, TMJ)은 아래턱뼈 중 관자뼈의 아래턱뼈 관절용기(condyle)와 관절로 이어져 있으며 경첩 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Lanting et al.(2010)은 청각 경로의 일부와 체성감각 경로의 일부를 포함하는 13개의 해부학적 영역에서 소리 유발 반응을 평가하여 관심 영역(region of interest, ROI) 분석을 수행하였는데 하구(inferior colliculus, IC)를 제외한 청각 경로의 거의 모든 ROI가 턱 돌출에 크게 반

Table 1. Regions of the somatosensory system involved in tinnitus

System	Region	Reference
Somatosensory	Temporomandibular joint	Lanting et al. (2010); Ralli et al. (2016); Ralli et al. (2017)
	Head & neck	Ralli et al. (2016); Ralli et al. (2017)
	Pulsatile	Cardarelli et al. (2010)
	Muscle	Levine et al. (2003); Sanchez et al. (2007); Sanchez & Rocha (2011)
	Vertical or horizontal eye movements	Lockwood et al. (2001); Han et al. (2009)
	Myofascial trigger point	Rocha & Sanchez (2007)

응하였다고 보고하였다. 이는 소리 자극이 없는 경우에도 턱관절의 움직임이 청각 경로의 활동을 유발하며 이명을 발생시킬 수 있는 것으로 보여진다. 또한 TMJ는 음의 높이, 음량 등 이명의 심리음향적 특성의 변조도 야기하는 것으로 알려져 있으며 이명 대상자들 중에 높은 비율로 TMJ와 머리 및 목의 움직임에 의한 이명 변조가 발생한다고 보고하였다(Ralli et al., 2017). Ralli et al.(2017)은 체성 이명을 가지고 있는 건청인 310명을 대상으로 TMJ, 머리 및 목 부위에 19개의 체성 조작법을 사용하여 이명 강도의 변화를 확인하고자 하였다. 그 결과 대상 중 94.3%에서 TMJ 조작법으로 이명의 강도가 증가하였고 5.7%의 경우에는 이명의 강도가 감소하였다고 보고하였다. 턱관절과 관련된 체성 이명은 턱관절장애(temporomandibular disorder, TMD)도 원인이 될 수 있는 것으로 알려져 있으며, Manfredini et al.(2015)은 TMD 환자들에서 약 30% 정도 이명 발병률이 나타난다고 보고하였다. TMJ와 TMD는 선행연구를 통해 이명의 기전 또는 변조와 관련이 있다는 점을 시사하며 이런 조사 결과들은 두경부 근육 수축에 의한 이명의 조절이 체성감각계-청각계의 상호작용이라는 점을 시사한다.

후두(occiput), 광대뼈(zygoma), 정수리(vertex), 관자놀이(temple) 등을 포함하는 머리 및 상부 경추와 두개골과의 연결 역할을 하는 목(neck)은 이명과 관련된 또 하나의 기전으로 알려져 있다(Ralli et al., 2016). 많은 이명 대상자들은 머리 및 목의 움직임에 의한 이명의 변조가 턱관절 다음으로 자주 일어난다고 보고하였다(Ralli et al., 2017). Ralli et al.(2016)은 후두부와 좌우의 관자놀이에 압력을 가하는 체성 조작법을 사용하였을 때 이명 대상자의 59.1%에서 이명의 강도가 증가하였고 40.9%에서 이명의 강도가 감소하였다고 보고하였다. 앞서 언급한 선행연구와 치료에 의한 이명의 변화를 통해 머리 및 목이 이명의 기전 또는 변조와 관련이 있다는 점을 시사한다.

박동성 이명은 심장박동 소리와 동시에 들리는 특징을 가지며, 대부분의 박동성 이명은 일정한 패턴으로 지속적으로 들리지만 일부는 간헐적으로 들리기도 한다고 보고하였다(Cardarelli et al., 2010). 일반적으로 박동성 이명은 체성감각계-청각계 상호작용 및 배측와우신경핵(DCN)과 관련이 있다고 알려져 있다. 이는 심장에서 나오는 혈류에 의해 지속적으로 조절되는 머

리 및 목 체성감각 입력이 심장박동과 같은 자체적인 소리를 억제하는 배측와우신경핵의 역할을 가동시키게 되고 이로 인해 출력 활동이 증가하여 결국 박동성 이명을 담당하는 청각 지각 영역이 활성화되는 체성감각 시스템의 심장 조절 실험을 통해 확인되었다(Levine et al., 2008). 박동성 이명이 체성감각계와 관련된 기전 중 하나로 볼 수 있는 사례로 머리와 목의 강한 근육 수축과 같은 체성감각 조작법으로의 이명 변조를 들 수 있다. Levine et al.(2008)은 이명 대상자에게 체성감각 조작법으로 박동성 이명이 얼마나 변조되는지를 확인하고자 돌발성 및 박동성 이명 대상자에게 목과 턱 및 다른 근육들을 수축시키는 체성감각 조작법을 시행하였을 때 왼쪽 귀에 존재하던 이명이 사라지게 되었다고 보고하였는데, 이는 박동성 이명이 체성감각계의 수축 활동과 상관관계가 있음을 시사한다.

근육은 신체 내에 움직임이 가능한 모든 부위에 위치하며 개체의 이동과 자세 유지 역할을 한다. Levine et al.(2003)은 체성감각 조작법이 이명의 소리 크기에 영향을 미치는 운동 조작 부인 머리, 목 및 팔다리의 근육 수축으로 이루어지기 때문에 근수축음이 청각기관으로 전달되어 이명을 발생할 수 있다는 가능성을 설명하며 이명을 유발하는 기전으로 보고하였다. 또한 Sanchez et al.(2007)은 근육 수축에 의해 발생한 근수축음이 설상핵(cuneiform nucleus)에 도달하면 와우핵의 흥분이 발생하고 이로 인해 청각 경로에 투영하게 됨을 설명하였다. 이외에도 광대, 유양돌기(mastoid), 관자놀이 등에 압력을 가함으로 인해 이명이 변조됨도 보고하였다(Sanchez & Rocha, 2011). 따라서 이러한 연구들은 근육의 수축과 이명 발생 기전과 연관이 있음을 시사한다.

주시유발이명(gaze evoked tinnitus)은 눈의 회전운동으로 인해 발생하거나 변조될 수 있다. 이에 대한 원인으로 이명 대상자가 청신경 종양 제거 수술인 청신경종 수술을 받은 후 안구를 측면 또는 상하로 움직였을 시 주시유발이명을 때때로 경험하는 것으로 보고하였다(Lockwood et al., 2001). 또한 와우핵과 신경 통합기(integrator)의 일부 영역에서 비정상적인 신경 활동의 상호작용으로 인해 이명이 발생한다고 가정하였으며(Lockwood et al., 2001), 이는 통계적 매개 변수 지도(statistical parametric map)를 사용하여 시선을 중앙에 고정하는 것

과 측면에 고정하는 것의 역치를 비교해 측면에 시선을 고정하였을 때 신경 활동에 더 큰 영향을 미치는 것으로 이를 증명하였다. 이러한 결과는 눈의 회전운동이 이명의 발생 기전과 관련이 있음을 시사한다.

근막유발점(myofascial trigger points, MTP)은 근막유발점 자극이 국소적인 고통을 유발하는 근막 통증 증후군을 가진 환자에게서 발견되는 골격근 내 과민성 영역이다. 이명 대상자 중 72.3%에서 적어도 한 개 이상의 근육에서 MTP가 관찰되었고, 이명을 가지고 있지 않은 대상자에서는 36.2%에 불과하였다(Rocha & Sanchez, 2007). 따라서 이명 대상자에서 MTP가 관찰될 가능성이 더 높음을 보여 근막유발점이 이명과 관련된 영역임을 보고하였다(Rocha & Sanchez, 2007). MTP 압박에 의한 이명의 변조 여부를 확인하는 연구에서 총 68명 중 38명에서 이명의 음량 및 높이 변조가 일어났으며 이는 모든 근육에서 발생할 수 있다고 보고하였다(Rocha & Sanchez, 2007). 앞서 언급한 연구를 통해 근막유발점을 압박하는 것이 이명의 발생 또는 변조와 연관성이 있음을 설명할 수 있다.

뇌(Brain)

중이 또는 내이의 병리로 유발되지 않은 이명은 뇌의 중추성 원인을 고려할 수 있다. 뇌는 크게 전두엽, 두정엽, 측두엽, 후두엽, 대뇌, 소뇌, 간뇌, 중뇌, 뇌간 등의 구조로 나뉘며 이명과 뇌의 다양한 영역이 연관이 있음을 여러 연구에서 보고하였다(Table 2). 그중 측두엽(temporal lobe)에 속하는 청각피질, 눈 바로 위쪽에 자리한 전전두엽(prefrontal lobe), 하구(IC), 양측 뇌간 부위에서 활발하게 상호작용하는 배측와우신경핵(DCN)을 주요한 이명의 기전으로 보고하였다(Brozoski et al., 2013). Jastreboff & Jastreboff(2000)에 따르면 이명은 말초 청각계에 대한 중추신경계의 과보상(overcompensation)에 의해 증가된 자발적인 신경 활동, 즉 이명 관련 신경 활동(tinnitus related neuronal activity, TRA)의 증가로 인해 발생하며, 이같은 TRA가 대뇌피질부(cortical level) 활성화를 유도하고, 이로 인한 뇌의 구조적 및 기능적 변화로 인해 이명이 발생한다고 보고하였다(Marcondes et al., 2006; Norena et al., 1999). 본 연구에서는 이명과 연관된 뇌 영역 구조의 변화에 대해서 요약하고자 하였다.

청각피질(auditory cortex)은 측두엽(temporal lobe)의 청각

수용 영역인 피질 측면부, 각 뇌반구의 외측, 즉 관자놀이 부근에 위치하며, 청각 정보가 일차적으로 전달되는 피질 영역이다. Mühlnickel et al.(1998)의 연구에 따르면 10명의 이명 대상자와 15명의 대조군을 대상으로 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 Hz의 자극음을 듣게 하고 뇌자기도 기록(magnetoencephalographic recording)을 연속으로 외피반구(cortical hemisphere)로부터 측정한 결과 이명주파수(tinnitus frequency)의 피질 변화(이명 대상자: 5.3 mm, 대조군: 2.5 mm)가 뚜렷하게 관찰되었고 과활성화를 보였다. 그에 따른 중재 방법으로 이명 주파수와 비슷한 청각 자극을 주어 비이명주파수(nontinnitus frequency)의 피질 재조직화를 유도하는 방법과 차폐를 함으로써 이명으로 인해 발생할 수 있는 고통을 줄일 수 있을 거라고 제안하였다. 이명 대상자에게 발견된 청각피질의 재조직화가 뚜렷한 만큼, 청각피질은 이명을 발생시키는 주요한 기전 중 하나임을 시사한다.

대뇌 전두엽 중에서도 머리의 이마 앞부분에 위치한 전전두엽(prefrontal lobe)은 사고력과 밀접한 관계가 있으며 시각, 청각 등의 정보를 분석하는 영역이다. Norena et al.(1999)에 따르면 이명 대상자와 이명이 없는 대조군의 청성유발전위(auditory evoked potentials) 반응을 비교한 결과, 이명 대상자에게서 대조군에 비해 높은 N1, P2 강도 의존성(intensity dependence)을 보였고 이는 이명 현상이 전전두엽의 비정상적인 반응과 연관이 있음을 시사한다. 또한 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)으로 이명 대상자들을 측정한 결과 회백질의 유의미한 감소가 관찰되어, 이명의 유발이 전전두엽의 회백질 감소와 상관관계가 있음을 보고하기도 하였다(Marcondes et al., 2006).

배측와우신경핵(DCN)은 배측에 위치한 와우신경으로 내이안의 달팽이관으로부터 소리를 뇌까지 전달하는 신경이다. 청신경(auditory nerve)으로부터 입력을 받는 가장 근접한 위치인 배측와우신경핵은 청각적인 정보를 통합하여 뇌로 정보를 전달하는 기능을 담당하는데 해당 영역의 신경 손상이 이명을 유발할 수 있다고 보고하였다(Brozoski et al., 2013). Kaltenbach et al.(2002)은 내유모세포와 손상된 외유모세포 사이의 기능적 부조화에 의해 청각계에 불균형이 발생하게 되면 와우 내에서 전달 신호의 변화를 일으키게 되며 제2형 청신경 섬유의 신호 감소와 억제 작용의 감소로 배측와우신경핵에서는 신경 활동(spontaneous activity)이 증가되어 이명을 유발하는 것이라고

Table 2. Regions of brain system involved in tinnitus

System	Region	Reference
Brain	Auditory cortex	Mühlnickel et al. (1998)
	Prefrontal lobe	Norena et al. (1999); Marcondes et al. (2006)
	Dorsal cochlear nucleus	Kaltenbach et al. (2002); Han et al. (2009); Brozoski et al. (2013)
	Inferior colliculus	Salvi et al. (1990); Melcher et al. (2000); Lanting et al. (2008)

보고하였다. 또한 Møller(2011)는 이명이 중추청각계의 억제성 신호와 관련 있다고 보고하였는데, 청각 신호는 흥분성 신호와 억제성 신호로 구성되며 흥분성과 억제성 신호 중 억제성 신호가 차단되면 배측와우신경핵으로 도달되는 소리 자극이 없는 데도 불구하고 마치 자극이 있는 것으로 인식하는 신호 처리 과정이 진행될 수 있다. 배측와우신경핵의 증가된 신경 활동과 수용기 수의 변화는 배측와우신경핵 또한 주요 이명 기전 중 하나임을 시사한다.

하구(IC)는 중뇌를 구성하는 한 부위로, 청각 정보를 받아서 청각피질로 전달하는 영역이다. Melcher et al.(2000)의 연구에서 이명 대상자 그룹의 기능적 자기공명영상을 측정한 결과 하구에서 비정상적인 활성화(activation)가 나타났고 이는 이명의 발생과 연관이 있다고 보고하였으며, Salvi et al.(1990)은 이명 대상자에게서 복합 활동 전위(compound action potential)의 유의미한 증가를 확인하였다. Lanting et al.(2008)은 앞서 배측와우신경핵에서 언급된 수용기 수의 변화가 하구에서도 일어나며 손상된 주파수 부근에 해당하는 뉴런들이 과민해지고 과다 활동을 하게 되어 이명이 발생할 수 있다고 보고하였다. 이는 하구에서의 뉴런 과활성화가 이명으로 이어질 주요 기전이 될 수 있음을 뒷받침해 준다.

변연계(Limbic system)

이명은 스트레스와 같은 부정적 감정과 관련이 있고 이러한 정서적 반응은 이명이 지속되는 데 관여할 수 있다. 변연계(limbic system)는 해마(hippocampus), 편도체(amygdala), 시상하부(hypothalamus) 등의 부위를 포괄하는 용어로 감정 처리와 관련한 영역으로 정의되며(Leaver et al., 2016), 이명과 변연계가 연관이 있음을 여러 연구에서 보고하였다(Table 3). 이 중 잘 알려진 생리학적 모델(neurophysiologic model)은 청각과 감정 시스템이 상호작용하기 때문에 비청각 영역도 이명의 발생에 관여한다고 보고하였고(Jastreboff & Jastreboff, 2000), 변연계 영역의 구조적 및 기능적 변화로 이명이 발생한다는 여러 연구 결과도 보고되고 있다(Chen et al., 2017; Landgrebe et al., 2009). 본 연구에서는 변연계 내의 이명의 발생 기전과 Jastreboff & Jas-

treboff(2000)의 생리학적 모델로 나누어 관련된 선행연구를 요약하였다.

변연계를 구성하는 요소 중 하나인 해마는 대뇌변연계의 양쪽 측두엽에 존재하며 기억, 공간 개념, 감정적인 행동에 관여하는 것으로 알려져 있다. Landgrebe et al.(2009)은 복셀 기반 형태(voxel-based morphometry) 측정법을 이용하여 이명 대상자의 우측 시상과 우측 해마에서 유의미하게 회색질이 감소하였다고 보고하였으며, Lockwood et al.(1998)은 양전자단층촬영(positron emission tomography)으로 이명 대상자에게서 해마 부분의 활성화가 일어났음을 확인하여 해마 영역이 이명 발생의 기전과 연관이 있는 것으로 보고하였다. 또한 이명의 고통 및 불편함은 해마와 해마 주변 영역과 연관될 수 있음을 보고하였다. 해마로부터 받은 정보를 연관된 부위로 전달하는 영역 중 하나인 해마겔 영역(parahippocampal area)의 후부(posterior)와 해마의 상호작용으로 이명이 발생하는 경우, 이명으로 인한 고통과 불편함이 증가한다고 보고하였다(Chen et al., 2017). 이는 이명에서의 해마겔 영역의 관여가 기억으로부터 이명 지각의 지속적인 갱신(update)과 관련이 있어 이명 소리에 대한 습관화를 방지할 수 있음을 보여준다. 이외에도 동물 실험을 한 연구에서 쥐에게 소음 노출을 시켰을 때 해마의 신경 생성이 억제되어 기억력장애, 공간기억장애와 더불어 이명을 발생시킬 수 있다고 보고하였는데(Kraus et al., 2010), 이러한 결과는 고강도 소음에 노출되면 말초 시스템의 손상으로 청력 손실이 유발될 뿐만 아니라 해마의 신경 생성이 억제되고, 중추신경계의 신경가소성 변화를 초래하여 이명이 발생할 수 있으므로 이는 난청이 있는 경우 이명의 발병률이 높은 것과 관련이 있다고 볼 수 있다.

편도체는 해마의 끝부분에 위치하며, 학습과 기억뿐만 아니라 공포와 관련한 정보를 전달하여 회피 반응을 일으키는 영역이다. 이는 이명을 만성적이고 장기적인 상태가 되도록 기여하며 부정적인 감정과 연관된다고 보고하였다. Chen et al.(2017)의 연구에서 우울감을 느끼는 이명 대상자 그룹과 우울감을 느끼지 않는 이명 대상자 그룹의 기능적 자기공명영상(functional MRI, fMRI)을 측정한 결과 전전두엽 피질(prefrontal

Table 3. Regions of limbic system involved in tinnitus

System	Origin	Reference
Limbic	Region	
	Hippocampus	Lockwood et al. (1998); Landgrebe et al. (2009); Kraus et al. (2010); Chen et al. (2017)
	Amygdala	De Ridder et al. (2006); Kim et al. (2012)
	Thalamus	Leaver et al. (2016)
	Subcallosal area	Mühlau et al. (2006)
	Theory	
	Neurophysiologic model	Jastreboff & Jastreboff (2000); Han et al. (2009)

cortex)과 편도체의 기능적 연결성(functional connectivity)이 감소하였다고 보고하였다. 또한 De Ridder et al.(2006) 연구에서 편도체의 비정상적인 변화가 이명과 연관이 있다고 보고하였으며, Kim et al.(2012) 연구에서 휴지상태 기능적 자기공명영상(resting state fMRI)으로 이명 대상자와 대조군의 뇌를 분석하였는데 이명 대상자의 좌반구와 우반구의 청각 영역에서 연결성이 유의미하게 낮았고 좌측 편도체와 내측 전전두엽 피질에서 연결성이 있는 것을 관찰하였다. 이러한 결과는 이명이 청각 영역뿐만 아니라 정서와 관련한 뇌 영역의 신경 활동과도 연관이 있음을 시사한다.

시상은 타원형으로 좌우 대뇌 반구에 하나씩 위치하고 감각 정보를 대뇌피질로 전달하는 역할을 한다. Mühlau et al.(2006)은 정상 성인과 비교 시 이명 환자의 시상 영역 중 한 핵 부위인 내측측상핵에서 회백질이 유의미하게 증가한 것을 관찰하였으며, Leaver et al.(2016)은 이명이 청각 영역뿐 아니라 선조체(corpus striatum)와 시상 영역 중 한 핵 부위인 배내측핵(mediodorsal nucleus)과 같은 비청각 영역도 연관이 있는 것을 확인하여 이명을 유발하는 기전으로 보고하였다. 또 다른 기전으로 이명은 뇌돌보밀이랑(subcallosal gyrus) 앞쪽에 위치한 뇌량하 영역과 연관되는 것을 확인하였는데, Mühlau et al.(2006) 연구에서 이명 환자의 측좌핵(nucleus accumbens)을 포함하는 뇌량하 영역에서 회백질의 감소가 관찰되었음을 보고하였다. 이는 회백질 감소와 관련이 있는 뇌량하 영역의 손상

은 이명을 유발할 수 있다는 가능성을 설명한다.

신경생리학적 모델은 이명이 청각 영역뿐 아니라 변연계와 자율신경계 등 비청각 영역과도 연관이 있음을 설명한다. Jastreboff & Jastreboff(2000)는 이명의 발생 단계를 1) 말초 청각 시스템에서 시작된 이명과 관련한 뉴런 활동, 2) 이명 신호를 피질하 영역에서 탐지, 3) 피질 영역에서 인식, 4) 변연계와 자율신경계에서 지속적인 이명의 활성화로 나누어 설명하였다. 만약 이명 대상자가 3번째 단계라면 단순히 이명을 인지하는 수준으로 파악할 수 있지만 네 번째 단계라면 부정적인 감정 및 심리적 고통이 동반된 이명의 수준으로 설명할 수 있다. 즉, 이명이 발생하였을 때 의식적으로 인식하지 않도록 습관화(habituation)가 나타나기도 하지만, 이명으로 인한 불안감과 두려움이 추가로 발생한다면 부정적인 감정이 강화되고 변연계와 자율신경계 활성이 향상되어 이명에 대한 인식이 지속되는 피드백 회로가 형성된다(Jastreboff & Jastreboff, 2000). 위 과정은 임상적으로 이명 대상자에게 많은 심리적인 문제들이 나타난다는 것을 설명하고 있어 신경생리학적 모델 이론을 뒷받침할 수 있으며, 이명재훈련치료(tinnitus retraining therapy)의 바탕이 되어 현재까지도 유용한 이명 재활법 중 하나로 활용되고 있다(Jastreboff & Jastreboff, 2000).

Figure 1. Tinnitus pathophysiological map. A: Represents the anatomy of the right ear. B: Represents the bony portion of the skull and brain, with the inside visible. C: Represents a cross-section of the brain, head, and neck including the muscles and eyeballs.

CONCLUSIONS

본 종설은 이명의 주요 발생 기전인 체성감각계(S), 뇌(B) 및 변연계(L) 영역 총 14개의 하위 영역으로 구분하여 이명의 기전을 분석하였고, 이명 발생 기전의 위치를 Figure 1에 이명기전지도(tinnitus pathophysiology map)로 나타냈다. 이 중 체성감각계에 해당하는 영역은 턱관절(TMJ, 4번), 머리와 목(head & neck, 8번), 혈관(internal carotid artery, 1번), 근육(muscle, 9번), 안구 움직임(vertical or horizontal eye movement, 7번), 근막유발점(myofacial trigger point, 10번)이고, 뇌에 해당하는 영역은 청각피질(auditory cortex, 3번), 전전두엽(prefrontal lobe, 2번), 배측와우신경핵(DCN, 11번), 하구(IC, 12번)이며, 변연계와 관련된 영역으로는 해마(hippocampus, 13번), 편도체(amygdala, 6번), 시상(thalamus, 14번), 뇌량하 영역(subcallosal area, 5번)이 해당된다. 대표적인 체성이명 중 하나인 박동성 이명은 본 종설에서 표시한 혈관 이외에도 다른 곳에 그 기전을 둘 수 있으나, 청각 해부도에서 확인 가능한 내경동맥(internal carotid artery, 1번)으로 표시하였다. 이명은 다양한 발생 원인과 기전으로 인해 유발될 수 있기 때문에 하나의 해부 단면으로 나타내기 어려움이 있다. 따라서 본 종설은 이에 대해 3개의 그림(Figure 1)으로 이명의 주요 발생 기전인 체성감각계, 뇌, 변연계의 주요 영역의 위치를 동시에 확인할 수 있는 시각적 자료를 제공하고자 하였다. 본 종설에서 제시하는 이명기전지도는 상담 시에 이명 대상자 또는 보호자가 대상자의 이명 기전을 시각적으로 이해하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한 이명의 발생 기전과 연관된 상호작용 또는 이명의 특성을 병리생리학적인 위치와 연관 지어 설명할 때에도 시각적인 정보를 제공할 수 있어 원활한 상담을 위한 도구로 사용할 수 있을 것이다.

본 종설은 이명에 대한 발생 기전, 역할과 기능, 연구 사례를 통해 이명의 병리생리학적 기전을 이해하는 데 도움을 제공하고자 하였다. 이명의 기전 파악은 이명 대상자의 정확한 진단과 치료를 통해 추가적인 장애 및 악영향을 예방하는 데 중요한 역할을 한다. 따라서 본 종설의 내용은 향후 국내 임상가나 연구자들에게 이명의 기전 이해 및 중재법 개발과 관련된 연구의 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 이명의 기전·체성감각계·뇌·변연계.

Ethical Statement

N/A

Acknowledgments

N/A

Declaration of Conflicting Interests

There are no conflict of interests.

Funding

This work was supported by the National Research Foundation of Korea grant funded by the Korean government (Ministry of Science and ICT; Grant NRF-2018R1C1B6003765).

Author Contributions

I.J. designed and managed this review paper and wrote the paper; Y.L., T.K., K.L., S.J., and S.J. searched and summarized papers and created tables and figures. Also, the authors discussed the results together and implications and commented on the manuscript at each stage.

ORCID iDs

Yuri Lee

<https://orcid.org/0000-0003-2129-0820>

In-Ki Jin

<https://orcid.org/0000-0002-0834-5981>

REFERENCES

- Adams, P. F., Hendershot, G. E., Marano, M. A.; Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. (1999). Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital and Health Statistics. Series 10, Data from the National Health Survey*, (200), 1-203.
- Brozski, T. J., Wisner, K. W., Odintsov, B., & Bauer, C. A. (2013). Local NMDA receptor blockade attenuates chronic tinnitus and associated brain activity in an animal model. *PLoS One*, 8(10), e77674.
- Cardarelli, F., Melcher, J. R., & Szeles, J. C. (2010). 4th international TRI tinnitus conference: Frontiers in tinnitus research: *Continuous Auricular Electrical Stimulation Quiets the Tinnitus of The Somatosensory Pulsatile Tinnitus Syndrome*. Dallas, TX.
- Chen, Y. C., Xia, W., Chen, H., Feng, Y., Xu, J. J., Gu, J. P., et al. (2017). Tinnitus distress is linked to enhanced resting-state functional connectivity from the limbic system to the auditory cortex. *Human Brain Mapping*, 38(5), 2384-2397.
- De Ridder, D., Fransen, H., Francois, O., Sunaert, S., Kovacs, S., & Van De Heyning, P. (2006). Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory. *Acta Oto-laryngologica. Supplementum*, 126(556), 50-53.
- Erlandsson, S. I., Hallberg, L. R., & Axelsson, A. (1992). Psychological and audiological correlates of perceived tinnitus severity. *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, 31(3), 168-179.
- Han, B. I., Lee, H. W., Kim, T. Y., Lim, J. S., & Shin, K. S. (2009). Tinnitus: Characteristics, causes, mechanisms, and treatments. *Journal of Clinical Neurology*, 5(1), 11-19.
- Jastreboff, P. J. & Jastreboff, M. M. (2000). Tinnitus retraining therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *Journal of the American Academy of Audiology*, 11(3), 162-177.
- Kaltenbach, J. A., Rachel, J. D., Mathog, T. A., Zhang, J., Falzarano, P. R., & Lewandowski, M. (2002). Cisplatin-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: Relevance to tinnitus. *Journal of Neurophysiology*, 88(2), 699-714.
- Kim, J. Y., Kim, Y. H., Lee, S., Seo, J. H., Song, H. J., Cho, J. H., et al. (2012). Alteration of functional connectivity in tinnitus brain revealed by resting-state fMRI? A pilot study. *International Journal of Audiology*, 51(5), 413-417.
- Kraus, K. S., Mitra, S., Jimenez, Z., Hinduja, S., Ding, D., Jiang, H., et al. (2010). Noise trauma impairs neurogenesis in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 167(4), 1216-1226.
- Landgrebe, M., Langguth, B., Rosengarth, K., Braun, S., Koch, A., Kleinjung, T., et al. (2009). Structural brain changes in tinnitus: Grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *NeuroImage*, 46(1), 213-218.

- Lanting, C. P., de Kleine, E., Bartels, H., & Van Dijk, P. (2008). Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta Oto-Laryngologica*, 128(4), 415-421.
- Lanting, C. P., de Kleine, E., Eppinga, R. N., & van Dijk, P. (2010). Neural correlates of human somatosensory integration in tinnitus. *Hearing Research*, 267(1-2), 78-88.
- Leaver, A. M., Seydell-Greenwald, A., & Rauschecker, J. P. (2016). Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research. *Hearing Research*, 334, 49-57.
- Levine, R. A., Abel, M., & Cheng, H. (2003). CNS somatosensory-auditory interactions elicit or modulate tinnitus. *Experimental Brain Research*, 153(4), 643-648.
- Levine, R. A., Nam, E. C., & Melcher, J. (2008). Somatosensory pulsatile tinnitus syndrome: Somatic testing identifies a pulsatile tinnitus subtype that implicates the somatosensory system. *Trends in Amplification*, 12(3), 242-253.
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J., Coad, M. L., Towsley, M. L., Wack, D. S., & Murphy, B. W. (1998). The functional neuroanatomy of tinnitus: Evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology*, 50(1), 114-120.
- Lockwood, A. H., Wack, D. S., Burkard, R. F., Coad, M. L., Reyes, S. A., Arnold, S. A., et al. (2001). The functional anatomy of gaze-evoked tinnitus and sustained lateral gaze. *Neurology*, 56(4), 472-480.
- Manfredini, D., Olivo, M., Ferronato, G., Marchese, R., Martini, A., & Guarda-Nardini, L. (2015). Prevalence of tinnitus in patients with different temporomandibular disorders symptoms. *The International Tinnitus Journal*, 19(2), 47-51.
- Marcondes, R., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2006). Tinnitus and brain activation: Insights from transcranial magnetic stimulation. *Ear, Nose, and Throat Journal*, 85(4), 233-234, 236-238.
- Melcher, J. R., Sigalovsky, I. S., Guinan, J. J. Jr., & Levine, R. A. (2000). Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: Abnormal inferior colliculus activation. *Journal of Neurophysiology*, 83(2), 1058-1072.
- Møller, A. R. (2011). The role of auditory deprivation. In Møller, A. R., Langguth, B., De Ridder, D., & Kleinjung, T. *Textbook of Tinnitus*. (pp. 95-98). New York, NY: Springer.
- Mühlau, M., Rauschecker, J. P., Oestreicher, E., Gaser, C., Röttinger, M., Wohlschläger, A. M., et al. (2006). Structural brain changes in tinnitus. *Cerebral Cortex*, 16(9), 1283-1288.
- Mühlnickel, W., Elbert, T., Taub, E., & Flor, H. (1998). Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(17), 10340-10343.
- Norena, A., Cransac, H., & Chéry-Croze, S. (1999). Towards an objectification by classification of tinnitus. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(4), 666-675.
- Park, R. J. & Moon, J. D. (2014). Prevalence and risk factors of tinnitus: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011, a cross-sectional study. *Clinical Otolaryngology*, 39(2), 89-94.
- Ralli, M., Altissimi, G., Turchetta, R., Mazzei, F., Salviati, M., Cianfrone, F., et al. (2016). Somatosensory tinnitus: Correlation between cranio-cervico-mandibular disorder history and somatic modulation. *Audiology and Neurotology*, 21(6), 372-382.
- Ralli, M., Greco, A., Turchetta, R., Altissimi, G., de Vincentiis, M., & Cianfrone, G. (2017). Somatosensory tinnitus: Current evidence and future perspectives. *Journal of International Medical Research*, 45(3), 933-947.
- Rocha, C. A. C. B. & Sanchez, T. G. (2007). Myofascial trigger points: Another way of modulating tinnitus. *Progress in Brain Research*, 166, 209-214.
- Salvi, R. J., Saunders, S. S., Gratton, M. A., Arehole, S., & Powers, N. (1990). Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hearing Research*, 50(1-2), 245-257.
- Sanchez, T. G., da Silva Lima, A., Brandão, A. L., Lorenzi, M. C., & Bento, R. F. (2007). Somatic modulation of tinnitus: Test reliability and results after repetitive muscle contraction training. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 116(1), 30-35.
- Sanchez, T. G. & Rocha, C. B. (2011). Diagnosis and management of somatosensory tinnitus: Review article. *Clinics*, 66(6), 1089-1094.