운동 신경원 질환에서의 상부 운동 신경원 침범: 운동 유발 전위 연구

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 서울 백병원 신경과,강원대학교 의과대학 신경과학교실†*

김성훈 · 박경석* · 김주용† · 이광우

Upper Motor Neuron Involvement in Motor Neuron Disease: Motor Evoked Potentials Study

Sung Hun Kim, M.D., Kyung-Seok Park, M.D.*, Joo-Yong Kim,M.D.†, Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology and Physiology, College of Medicine, Seoul National University
Department of Neurology, Seoul Paik Hospital*
Department of Neurology, College of Medicine, Kangwon National University†

- Abstract -

Background & Objectives : Motor evoked potentials(MEPs) to magnetic trans cranial stimulation were performed to evaluate upper motor neuron involvement and relationship to lower motor neuron involvement in motor neuron disease patients. **Method** : MEPs were obtained in the 17 consecutive patients with motor neuron disease. These patients were divided into three group based on clinical evidence of upper and lower motor neuron involvement, bulbar symptom; amyotrophic lateral sclerosis(ALS), progressive muscular atrophy(PMA), progressive bulbar palsy(PBP). MEPs were recorded from abductor pollicis brevis and abductor hallucis muscles. Abnormal MEPs were defined by delayed central motor conduction time or absent MEP. **Results** : MEPs were abnormal in 64%(11/17) of patients; 100%(7/7) in ALS, 64%(4/7) in PMA, 0%(0/3) in PBP respectively. In 68 total recording muscles, 34 muscles had evidence of motor weakness and showed abnormal responses in 59%(20/34). Whereas 34 muscles with normal strength, only 3%(1/34) of muscles showed abnormal response. **Conclusion** : MEPs are well correlated with upper motor neuron signs in ALS and may detect masking upper motor neuron signs in PMA. The muscles with lower motor neuron sign(weakness) usually relate with abnormal MEPs reponses.

Key Words : Amyotrophic lateral sclerosis, Motor evoked potential, Upper motor neuron

서 론

운동 신경원 질환(motor neuron disease)에서 상부 운동 신경원(upper motor neuron:UMN)의 침범 여부를 판단하는 것은 매우 중요하다. 이는 일반적으로 UMN 침범의 증거가 없는 진행성 근육 위축증(progressive muscular atrophy)의 경우 전형적인 상부와 하부운동신경원을 침범하는 근위축성 측삭 경화증에 비하여 비교적 양호한 예후를 보이며[1], 특히 하부 운동 신경원(lower motor neuron:LMN)만 침범하는 운동

교신저자 : 이 광 우
서울특별시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 신경과학교실
TEL) 02 - 760 - 2278, FAX) 02 - 3672 - 7553, e - mail) kwoo@plaza.snu.ac.kr

신경원 질환 환자의 일부는 면역 억제 치료에 반응을 보이는 경우가 있어[2] 이를 감별하는 것이 임상적으로 중요한 의미를 갖기 때문이다.

일반적으로 LMN 손상의 증거는 임상적인 신경학적 검사나 근전도 검사에서 쉽게 판단이 가능하다. 그러나 과반사(hyperreflexia)와 강직(spasticity)으로 대표되는 UMN의 침범은 질병의 말기에만 나타날 수가 있고, 반대로 질병의 초기에 나타난 UMN 침범 징후가 말기에 LMN 침범이 매우 심해지면 확인이 어려울 수도 있기 때문에 UMN 침범을 임상적으로 발견하는 것은 어려울 때가 있다[3,4].

경두개 자기 자극(transcranial magnetic stimulation)을 이용한 운동 유발 전위(magnetic evoked potenial) 검사는 운동 신경원 질환에 있어 UMN의 기능을 평가 할 수 있는 유용하고 비침습적인 검사법으로 알려져 있다[5-8]. 저자들은 운동 신경원 질환을 임상 양상에 따라서 근위축성 측삭 경화증, 진행성 근육 위축증, 진행성 연수마비(progressive bulbar palsy)로 나누어서 각각의 질환에서 중추성 운동 경로(central motor pathway)의 침범여부를 운동 유발 전위 검사를 통하여 평가함으로써 임상 양상과의 연관 관계를 분석하고자 하였다. 또한 LMN 침범의 대표적인 증상인 근력 약화의 정도와 UMN 침범과의 관계를 알아보기 위하여 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 7월부터 10월까지 본 병원 근전도실에 의뢰된 운동 신경원 질환 환자를 대상으로 하였으며 총 17명의 환자가 대상에 포함되었다.

2. 진단 기준

모든 환자들은 신경과 의사에 의하여 검진을 받았으며 신경전도 검사와 근전도 검사를 시행하였고 적절한 방사선 검사를 시행하였다. 환자들은 각각의 임상 양상에 따라 근위축성 측삭 경화증, 진행성 근육 위축증, 진행성 연수 마비로 분류하였다[9]. 근위축성 측삭 경화증은 두부, 경추부, 흉부, 요추부로 나눈 신체부위의 최소한 2부위에서 UMN과 LMN 침범의 임상적인 증거가 있을 때로 정의하였다[10]. 진행성 근육 위축증은 상기 2부위 이상에서 LMN의 침범의 증거가 있지만 UMN 징후를 보이지 않을 때로 정의하였다. 진행성 연수 마비는 연수 근육에 비교적 심한 침범을 보이면서 사지의 근육에는 침범이 없거나 미미한 경우를 기준으로 하였다. 모든 환자들은 근전도 검사 상 적어도 3부위 이상에서 탈신경(denervation) 소견을 보여 전기 생리학적으로 광범위 탈신경(wide spread denervation) 소견에 부합하였다.

3. 운동 유발 전위 검사

대상 환자 모두에서 정중 신경계(median nerve)와 후경골 신경계(posterior tibial nerve)의 운동 유발 전위검사를 시행하였다. 검사 기계는 Cadwell MES-10을 사용하였으며, 직경 9cm의 원형 코일로써 최대 자극강도는 2.0 Tesla였다. 기록은 Cadwell Excel 근전도 기계를 사용하였다. 운동 유발 전위의 기록은 상지에서는 단모지 외전근(abductior pollicis brevis)에 배부건 방식(belly-tendon method)으로 기록 전극을 부착하고 두정부와 제 5-6경추 부위 및 주관절 내측에서 전기자극을 시행하였다. 하지에서는 모지외전근(abductor hallucis)에 기록전극을 시행하였다. 하지에서는 모지외전근(abductor hallucis)에 기록전극을 부착하고 두정부와 제 3-4 요추 부위 및 슬와(popliteal fossa)에서 전기자극을 시행하였다. 자극은 최대 자장 강도의 60%부터 시작하여 최대 반응을 얻을 수 있을 때까지 자극강도의 60%부터 시작하여 최대반응을 얻을 수 있을 때까지 자극강도를 증가하였으며, 코일의 각도와 위치를 조절하여 최대 반응을 얻을 수 있도록 하였다. 자극의 빈도는 매 3초당 1회를 넘지 않도록 하였으며, 최소한 4회 이상 실시하였고, 환자에게 최대 운동 유발 전위 반응을 얻기 위해 기록 근육을 약 20% 정도로 세기로 자발적 근수축을 하게 한 상태에서 시행하였다. 잠복기와 전위 폭은 재현성을 가진 가장 짧은 시작 잠복기(onset latency)와 최대의 peak-to-peak 진폭을 측정하여 이용하였다. 중추성 운동 전도 시간(central motor conduction time)은 운동 피질 자극시 잠복기에서 척수 자극시의 잠복기를 뺀 값으로 하였다.

4. 운동 유발 전위 검사 이상의 판단 기준

정중 신경계와 후경골 신경계 운동 유발 전위의 비정상 소견의 기준은 첫째, 경추부 및 요추부 자극시에 파형은 정상이나, 대뇌 피질 작극시 전위 형성이 이루어지지 않거나 전위 형성이 극히 불량한 경우 둘째, 중추성 운동 전도 시간이 본 검사실의 정상 치의 평균에서 2 표준 편차 이상 벗어나는 경우로 하였다(정중 신경계: 11.6msec, 후경골 신경계: 21.7msec)[11].

5. 통계적 처리

통계적인 처리는 χ^2-test를 이용하였다.

결 과

1. 임상 양상(Table 1)

본 연구에 포함된 환자는 근위축성 측삭 경화증, 진행성 근육 위축증, 진행성 연수 마비가 각 각 7명, 7명, 3명으로 총 17명이었다. 각 군 환자들의 임상 양상은 Table 1과 같다. 근위축성 측삭 경화증 환자 7명 중 UMN 징후는 심부건 반사 항진 이외에 5명에서는 바빈스키 징후가 양성이었고, 3명에서는 발목클로누스(ankle clonus)가 양성이었으며 4명에서는 임상적으로 호흡곤란이 있었다.

2. 운동 신경원 질환 환자의 운동 유발 전위 이상 (Table 2, 3)

근 위축성 측삭 경화증 환자 7명 중 7명 모두에서 운동 유발 전위의 이상을 얻을 수 있었다. 진행성 근육 위축증 환자에서는 4명에서 이상 소견이 있었으며, 진행성 연수 마비 환자 3명에는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 운동 유발 전위 각 각의 기록 부위에 따른 이상 소견은 table 2에 정리하였다. 운동 유발 전위의 전기 생리학적인 이상을 파형성이 관찰되지 않은 경우(absent MEPs)와 중추성 전도 시간이 연장된(abnormal central conduction time) 경우로 구분하였을 때 이상이 있었던 22곳의 기록 부위 중 19곳에서 파형성이 관찰되지 않았고, 3곳에서는 중추성 전도 시간이 연장되어 있었다. 이를 환자군 및 부위별로 Table 3에 정리하였다.

3. 운동 유발 전위에서 기록된 상부 신경원 침범과 근 위약의 상관 관계(Table 4, Fig. 1, 2)

각 각의 기록 근육의 근력을 측정하여 MRC grade IV 이하의 근력을 보이는 근육을 위약이 있는 근육으로 정의하였다. 이를 운동 유발 전위의 이상 소견과 비교 하였을 때, 근위축성 측삭 경화증에서는 정상인 근육 14곳에서 기록한 운동 유발전위 중 2곳에서 이상을 보였으며, 위약이 있는 근육에서 기록한 14곳 중 10곳에서 이상을 보였다($p=0.01$). 진행성 근육 위축증에서는 정상인 곳 10군데 중 10곳이 모두 정상이었으며, 위약이 있는 근육 부위 18곳 중 10곳에서 이상을 보였다($p=0.01$). 진행

Table 1. *Clinical features of motor neuron disease patients*

Patients	number	Sex(M;F)	Age(years)	Disease duration(months)	Appel Score*	Bulbar signs
ALS	7	4:3	46.1°±11.1	30.6°±30.1	76.2°±18.9	2
PMA	7	5:2	52.3°±10.5	47.7°±39.6	84.6°±32.6	3
PBP	3	2:1	48.6°±15.9	7.7°±4.5	46.0°±17.3	1
Total	17	11:6	50.4°±11.8	33.6°±33.9	74.1°±24.8	6

*See reference 12. Briefly, this scale indicates 30 points for normal and 164 points for maximal dysfunction
ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis, PMA: Progressive Muscular Atrophy, PBP: Progressive Bulbar Palsy

Table 2. *Patients with MEPs alteration*

Patinets	Abnormal at one limb	Abnormal at two limb	Abnormal at three limb	Abnormal at four limb	Abnormal at least one limb
ALS(n=7)	2/7	4/7	0/7	1/7	7/7
PMA(n=7)	1/7	2/7	1/7	0/7	4/7
PBP(n=3)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Total(n=17)	3/17	6/17	1/17	1/17	11/17

Table 3. *MEPs findings in motor neuron disease patients*

Patients		Normal MEPs	Absent MEPs	Abnormal CCT
ALS(n=7)	UL(n=14)	7/14	7/14	0/14
	LL(n=14)	7/14	5/14	2/14
PMA(n=7)	UL(n=14)	12/14	1/14	1/14
	LL(n=14)	8/14	6/14	0/14
PBP(n=3)	UL(n=6)	6/6	0/6	0/6
	LL(n=6)	6/6	0/6	0/6
Total	n=68	46/68	19/68	3/68

UL: Upper Limb, LL: Lower Limb, CCT: Central Conduction Time

Table 4. *The relationship between weakness of recording muscles and MEPs abnormalities*

Patients	Muscles power	Normal MEPs	Abnormal MEPs	p-value
ALS	Normal(n=14)	12/14	2/14	0.01
	Weak*(n=14)	4/14	10/14	
PMA	Normal(n=10)	10/10	0/10	0.01
	Weak(n=18)	8/18	10/18	
PBP	Normal(n=12)	12/12	0/12	
	Weak(n=0)	0/0	0/0	
Total	Normal(n=36)	34/36	2/36	0.00
	Weak(n=32)	12/32	20/32	

*Weak refers to muscle weakness less than MRC grade IV.

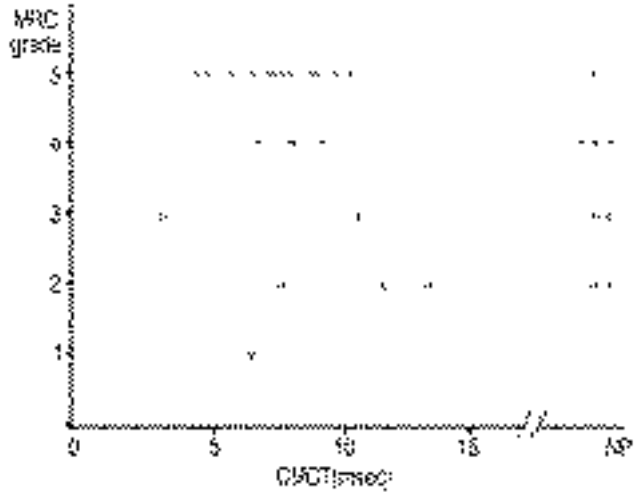

Figure 1. *Relationship between central motor conduction time (CMCT) and weakness of recording muscle in upper limbs.*

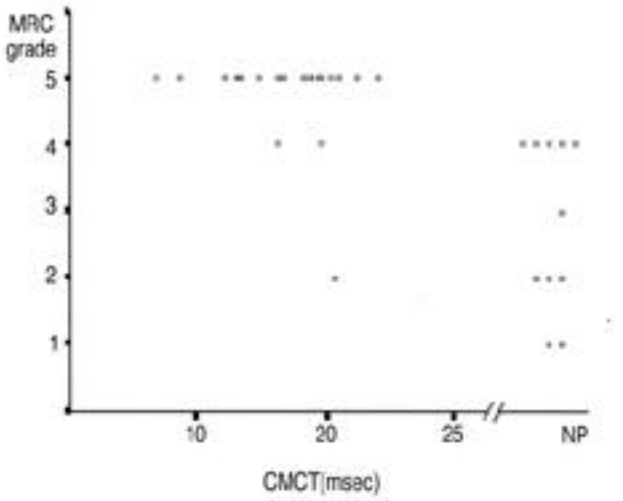

Figure 2. *Relationship between central motor conduction time (CMCT) and weakness of recording muscle in lower limbs.*

성 연수 마비에서는 기록 근육 모두에서 위약은 없었으며, 운동 유발 전위의 이상도 관찰되지 않았다. 전체적으로는 근력이 정상인 기록 근육 36곳 중 34곳에서 정상 소견을 보였고, 근위약이 있는 기록 근육 32곳 중 12곳에서 정상 소견을 보여 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.01$). 이를 Table 4에 정리하였으며, 각 기록 근육과 운동 유발 전위 소견과의 상관관계를 Fig. 1과 Fig. 2에 도시하였다.

고 찰

본 연구에 포함된 근위축성 측삭 경화증 환자 7명 중 7명 모두에서 운동 유발 전위의 이상을 발견할 수 있어 운동 유발 전위 검사가 임상적으로 나타나는 UMN 징후를 발견하는 데 민감한 검사라는 것을 확인할 수 있었다. 이는 근위축성 측삭 경화증에서 운동 유발 전위의 유용성을 보고한 과거의 연구들과 부합되는 결과이다[6,13,14]. 본 연구 대상에 포함된 근위축성 측삭 경화증 환자는 모두 전형적인 UMN 징후와 LMN 징후를 포함하는 전형적인 임상 양상을 보이는 환자였기 때문에 높은 검사의 양성율을 보였을 것으로 사료된다. 또한, 환자 중에 4명에서는 호흡곤란이 있었고 평균 유병 기간도 30.6개월로 비교적 병이 진행된 시기에 검사를 시행한 것도 한 원인일 것이다. 이는 근위축성 측삭 경화증 환자에게 발병 초기에 운동 유발 전위 검사를 시행하는 경우 오히려 운동 피질(motor cortex)의 과흥분성(hyperexcitability)을 보이다가 병이 진행할수록 운동 피질의 흥분성이 감소한다는 과거의 보고들이 있기 때문이다[15,16].

본 연구에서는 운동 유발 전위 이상의 기준으로 일반적으로 받아들여지는 피질 자극시 파형성의 불량이나 중추성 전도 시간의 연장을 이상의 기준으로 하였다. 근위축성 측삭 경화증 환자군에서 이상이 있는 기록부위 14곳 중 12곳에서는 파형성이 관찰되지 않았고, 환자를 기준으로 하였을 때도 중추성 전도 시간만 연장되어 있었던 환자는 없었다. 피질 자극시 파형성이 되지 않는 것이 운동 피질 흥분성의 감소의 극단에 해당되고 자기장을 이용한 자극이 주로 시납스전(presynaptic) 구조를 흥분시킨다는 점을 고려할 때[17,18], 본 연구에 포함된 근위축성 측삭 경화증 환자는 운동 피질 세포의 파괴가

진행된 상태의 환자라는 것을 알 수 있다.

진행성 근육 위축증은 LMN만 선택적으로 침범하는 운동 신경원 질환의 한 분류이다. 이 질환이 전형적인 근위축성 측삭 경화증의 아형인지, 아니면 다른 질환인지는 아직까지 논란의 여지가 있다[19,20]. 임상적인 측면에서 볼 때 진행성 근육 위축증의 경우 남자에 더 많고 발병 연령이 더 빠르며 병의 진행이 전형적인 근위축성 측삭 경화증에 비해 느린 것으로 알려져 있다[21,22]. 그러나 임상적으로 UMN의 침범이 없는 운동 신경원 질환도 병리학적으로는 운동 피질의 신경 세포 소실이나 피질척수로(corticospinal tract)의 변성을 비교적 흔히 발견할 수 있다[19,20,23]. 본 연구에 포함된 7명의 진행성 근육 위축증으로 분류된 환자가 과연 근위축성 측삭 경화증과 다른 질병 분류를 가지는 환자인지, 아니면 질병의 경과 중에 일시적으로 UMN 징후를 나타내지 않는 근위축성 측삭 경화증 환자인지는 확실하지는 않으나, 중요한 점은 임상적으로 UMN 징후를 발견할 수 없었던 환자 7명 중 4명에서 UMN의 전기 생리학적인 이상을 발견할 수 있었다는 점이다. 이 환자들의 경우 일반적인 신경전도나 근전도 검사만으로는 치료가 가능할 수도 있는 질병인 운동 신경병증(motor neuropathy)를 완전히 배제할 수 없는 소견이었으며, 운동 유발 전위 검사를 통해 이 가능성을 배제하는 데 도움을 받았다고 할 수 있다.

운동 신경원 질환에서 UMN의 기능을 평가할 수 있는 또 다른 방법으로는 양성자 자기 공명 분광술(proton MRS)를 이용하여 운동 피질을 검사하는 방법이 있다[24,25]. 그러나 이 방법은 아직 시행된 환자 수가 적어 완전히 정립된 방법이 아니고, 비록 환자군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있더라도 상당 부분 결과치가 겹치는 부분이 있고 아직까지는 많은 수의 정상 대조군을 통해 얻은 정상치의 기준이 없는 실정이다. 따라서 이 검사로 운동 신경원 질환 환자의 UMN 침범 여부를 판단하는 것은 임상적 유용성이 제한될 수 밖에 없다.

진행성 연수 마비 환자 3명에서는 운동 유발 전위의 이상을 발견할 수 없었으며, 이 중 1명에서는 임상적으로 UMN 징후가 있는 환자였다. 이는 검사를 시행한 진행성 연수 마비 환자의 평균 유병 기간이 7.7개월로 다른 군보다 짧았으며 증상이 없는 사지에서 검사를 하였던게 원인일 것으로 보여진다. 본 연구에서는 시행하지 않았지만 이 환자들에게 교근 운동 유발 전위 검사(masseter MEPs)를 시행한다면 검사의 민감도는 더 높아질 것이다[26].

운동 유발 전위 검사에서 이상의 기준으로 판단할 수 있는 지표는 파형성의 불량이나 중추성 전도 시간의 연장만 있는 것은 아니다. 그 외 측정할 수 있는 지표로는 운동 유발 전위 파형성의 역치(threshold), 운동 유발 전위에 의해 유발된 근수축의 침묵기(silent period), 피질 촉진 현상(cortical facilitation), 운동 유발 전위 진폭 등이다. 근위축성 측삭 경화증 환자에서는 역치의 상승, 침묵기의 감소, 촉진 현상의 소실, 진폭의 감소 등이 보고되고 있다[15,27]. 그러나 이러한 지표들의 이상은 상당 부분 다른 지표의 이상과 중복되며, 그 이상을 운동 신경원 질환에 있어 UMN 침범의 독립적인 증거로 보기에는 아직까지는 충분히 연구되어 있지 않다. 향후 운동신경원 질환 환자에 있어 다양한 운동 유발 전위의 생물학적 변수들에 대한 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

UMN 침범의 임상적 증거가 없는 운동 신경원 질환 환자에 있어 운동 유발 전위의 이상의 생리학적 의미를 정확하게 규명하기 위해서는 병리학적인 부검을 통해 UMN의 침범 여부를 조사하거나, 이상이 있는 환자들을 대상으로 임상 소견을 추적해야 한다. Misico 등의 보고[28]에 따르면 진행성 근육 위축증 환자 10명을 처음 검사하였을 때 5명에서는 이상이 있었고 5명에서는 이상이 없었는 데 이 환자들을 1년간 추적하였을 때 이상이 있었던 5명 중 2명에서 임상적으로 UMN 침범의 징후가 나타났으며 이상이 없었던 5명 중에서는 1명도 UMN 침범의 징후가 나타나지 않아 운동 유발 전위 검사를 통하여 운동 신경원 질환의 임상 경과를 예측할 수 있었다고 주장하였다. 본 연구에서는 운동 유발 전위에 이상이 있는 4명의 진행성 근육 위축증 환자를 외래에서 6개월 간 추적한 결과 임상적인 UMN 징후를 나타내는 환자는 없었으나(결과에 따로 제시하지는 않음), 대상 환자수가 적고 추적기간이 짧아 큰 의미를 부여하기는 어렵다. 운동 유발 전위 검사의 진행성 근육 위축증 환자에 대한 정확한 양성 예측도를 규명하기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 하는 장기간의 연구가 필요하다.

본 연구에서는 LMN 침범의 대표적인 증상인 근력의 저하와[29] UMN 침범의 증거인 운동 유발 전위 이상과의 상관 관계를 분석한 결과 운동 유발 전위를 기록한 근육의 근력이 약하면 운동 유발 전위에서 이상이 나올 가능성이 높다는 것을 알 수 있었다(Table 4, Fig. 1, 2). 이 결과는 근위축성 측삭 경화증에서 UMN과 LMN의 변성이 연관될 수 있다는 것을 제시하고 있다. 운동 피질의 추체 세포(pyramidal cell)에서 출발하는 피질 척수로는 수초(myelin)로 둘러싸인 큰 직경을 가지는 연결로로 근위축성 측삭 경화증에서 선택적으로 파괴된다고 알려져 있다[30]. 피질 척수로는 척수의 전각 세포(anterior horn cell)와 중간신경원(interneuron)을 통하거나 혹은 직접 연결되며, 특히 직접 연결로는 사람에게서 풍부한 것으로 알려져 있다[31]. Eisen 등은 근위축성 측삭 경화증의 주된 병변 부위는 운동 피질 세포이며 척수 전각 세포의 침범은 피질 세포와 전각 세포와의 단일시냅스(monosynaptic) 연결에 의한(직접 연결로) 이차적인 변성의 결과라는 가설을 제시하였으며[21,32], 본 연구의 결과는 이 가설을 뒷받침하는 전기 생리학적인 증거가 될 수 있을 것이다.

그러나 전기 생리학적으로 피질성 운동 유발 전위의

파형 및 역치를 결정하는 요인은 매우 복잡하고 다양하다[33]. 그 요인으로는 척수 전각 세포의 흥분을 결정하는 피질 척수로의 크기, 숫자, 동조성(synchrony), 피질 운동 세포와 전각 세포의 세포막의 성상, 기타 자발적 근수축, 근강직 등의 여러 가지 중추성 및 말초성 요인들을 고려할 수 있다. 이를 참조할 때 본 연구의 결과에 나타난 UMN과 LMN 침범의 상관 관계를 단순히 UMN의 변성에 따른 LMN에 대한 전방향(antegrade) 효과에 의한 것이라고 단정하기에는 무리가 있다. 더구나 LMN의 기능이 되먹임촉진 현상(feedback facilitation)등을 통해 UMN의 흥분성에 영향을 미칠 수 있기 때문에[31], UMN과 LMN 사이의 전기생리학인 연관관계를 정확히 규명하기 위해서는 좀더 선택된 환자군(UMN 혹은 LMN 침범만 있는 군)에서 다양한 측정 척도를 이용한 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Chio A, Brignolio F, Leone M, et al. A survival analysis of 155 cases of progressive muscular atrophy. *Acta Neurol Scand* 1985;72:407.
2. Pestronk A, Lopate G, Kornberg AJ, et al. Distal lower motor neuron syndrome with high-titer serum IgM anti-GM1 antibodies; improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and intravenous cyclophosphamid. *Neurology* 1994;44:2027-2031.
3. Triggs WJ, Edgar MA. A 61-year-old man with increasing weakness and atrophy of all extremities. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1995;333:1406-1412.
4. Mitsumoto H, Hanson MR, Chad DA. Amyotrophic lateral sclerosis: recent advances in pathogenesis and therapeutic trials. *Arch Neurol* 1988;45:189-202.
5. Berardelli A, Inghilleri M, Formisano R, Accornero N, Manfredi M. Stimulation of motor tracts in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:732-737.
6. Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991;81:251-256.
7. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, et al. The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neurone. *J Neurol Sci* 1987;80:91-100.
8. Schriefer TN, Hess CW, Mills KR, Murray NM. Central motor conduction studies in motor neuron disease using magnetic brain sti-mulation. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1989;74:431-437.
9. Younger DS, Rowland LP, Latov N, Sherman W, Pesce M, Lange DJ, et al. Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis: relation of high CSF protein content to paraproteinemia and clinical syndrome. *Neurology* 1990;40:595-599.
10. El Escorial world fedration of neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994;124 (suppl):96-107.
11. Kim JY, Lee KW. Motor evoked potentials in transverse myelitis. *J Korean Neurol Assoc* 1998;16:353-359.
12. Appel V, Stewart SS, Smith G, Appel SH. A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: description and preliminary experience. *Ann Neurol* 1987;22:328-333.
13. Eisen A, Shytbel W, Murphy K, Hoirch M. Cortical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1990;13: 146-151.
14. Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993;20:11-16.
15. Desiato MD, Caramia MT. Towards a neurophysiological marker of amyotrophic lateral sclerosis as revealed by changes in cortical excitability. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997; 105:1-7.
16. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;49:1292-1298.
17. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:401-416.
18. Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yammamoto T. Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under geneneral anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:50-59.
19. Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. The central nervous system in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:338-357.
20. Lawyer Jr T, Netsky MG. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinicoanatomic study of fifty-three cases. *Arch Neurol Psychiatry* 1953;69:171-192.
21. Eisen A, Kim S, Pant B. Amyotrophic lateral sclerosis(ALS): a phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle Nerve* 1992;15:219-228.
22. Norris F, Shepherd R, Denys EUK, Mukai E, Elias L, Holden D, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993;118:48-55.
23. Sasaki S, Iwata M. Immunocytochemical and ultrastructural study of the motor cortex in patients with lower motor neuron disease. *Neurosci Lett.* 2000;281:45-48.
24. Gredal O, Rosenbaum S, Topp S, Karlsborg M, Strange P, Werdelin L. Quantification of brain metabolites in amyotrophic lateral sclerosis by localization proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1997;48:878-881.
25. Rooney WD, Miller RG, Gelinas D, Schuff N, Maudsley AA, weiner NW. Decreased N-acetylaspartate in motor cortex and corticospinal tract in ALS. *Neurology* 1998;50:1800-1805.

26. Trompetto C, Caponnetto C, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G. Responses of masseter muscles to transcranial magnetic stimulation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:309-314.
27. Triggs WJ, Menkes D, Onorato J, Yan RSH, Young MS, Newell K, et al. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvment in motor neuron disease. *Neurology* 1999;53:605-611.
28. Miscio G, Pisano F, Mora g, Mazzini L. Motor neuron disease: usefulness of transcranial magnetic stimulation in improving diagnosis. *Clin Neurophysiol* 1999;110:975-981.
29. Kent Braun JA, Walker CH, Weiner NW, Miller RG. Functional significance of upper and lower motor neuron impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1998;21:762-768.
30. Hirano A, Hirano M, Dembitzer HM. Pathological variations and extent of the disease process in amyotrophic lateral sclerosis, in Hudson AJ(ed), Amyotrophic lateral sclerosis: Concepts in Pathogenesis and Etiology, Tronto University of Tronto Press, 1990;166-192.
31. Bentivoglio M. The anatomical organization of corticospinal connections, in Rossini PM, Marsden CD(eds): Non-Invasive Stimulation of Brain and Spinal Cord: Fundamental and Clinical Applications. New York, AR Liss, 1988;231-242.
32. Eisen A, Calne DB. Amyotrophic lateral sclerosis(ALS): A phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle Nerve* 1992;16:27-32.
33. Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987;388:397-419.