KISEP Experimental Research J Korean Neurosurg Soc 29 : 985-994, 2000

백서에서 삼차신경 유발전위의 특성과 경로 분석

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 임상의학연구센터*
중국 연변대학 의학원 신경외과학교실**
김세혁 · 조춘식** · 권오규* · 이배환* · 박용구 · 정상섭

= Abstract =

Characteristics of Trigeminal Evoked Potential and It's Pathway in the Rat

Se-Hyuk Kim, M.D., Chun-Zhi Zhao, M.D., Oh-Kyoo Kwon,***
Bae-Hwan Lee, Ph.D.,* Yong-Gou Park, M.D., Sang-Sup Chung, M.D.

Department of Neurosurgery, Medical Research Center, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*
*Department of Neurological Surgery,** Hospital of Medical College, Yanbian University, Yanji, China*

Objective : There are some advantages of trigeminal evoked potential(TEP) recording compared to other somatosensory evoked potential(SSEP) recordings. The trigeminal sensory pathway has a pure sensory nerve branch, a broader receptive field in cerebral cortex, and a shorter pathway. Despite these advantages, there is little agreement as to what constitutes a normal response and what wave forms truly characterize the intraoperative TEP. This study presents the normative data of TEP recorded on the epidural surface of the rat with a platinum ball electrode.

Materials & Methods : Under general anesthesia with urethane, the adult Sprague-Dawley male rats(300-350g) were given electrical stimulation with two stainless steel electrodes which were inserted into the subcutaneous layer of the area around whiskers. A reference electrode was positioned in the temporalis muscle ipsilateral to the recording site.

Results : TEPs were recorded in the Par I area of somatosensory cortex and recorded most apparently on the point of 2mm posterior from the bregma and 6mm lateral from the midline. The typical wave form consisted of 5 peaks (N1-P1-N2-P2-N3 according to emerging order, upward negativity). Each latency to corresponding peaks was not influenced by the different intensities of stimulation, especially from 1 to 5mA. Average latencies of 5 peaks were in the following order ; 7.7, 11.1, 15, 22.3, 29.4ms. There was also no significant difference between latencies before and after administration of muscle relaxant(pancuronium). For the electrophysiological localization of recorded waves, the action potential of a single unit was recorded with glass microelectrode(filled with 2M NaCl, 3-5MΩ) in the thalamus of rat. A sharp wave was recorded in the VPM nucleus, in which the latency was shorter than that of N1. This suggests that all 5 peaks were generated by neural activities in the suprathalamic pathway.

Conclusion : In terms of recording near-field potentials, our data also suggests that TEP in the rat may be superior to other SSEPs. In overall, these results may afford normative data for the studies of supratentorial lesions such as hydrocephalus or cerebral ischemia which can have an influence on near-field potentials.

KEY WORDS : Trigeminal evoked potential · Rat · Electrical stimulation · Near-field potential.

서 론

1970년 Larsson과 Prevec이 사람에서 삼차신경 유발전위를 처음으로 기록 보고한[15] 이후 삼차신경 유발전위 검사는 구강-안면부 감각 이상을 감지하기 위해, 또는 삼차신경통 환자에 대한 경피적 삼차신경절 파괴술시 수술 중 감시장치와 치료 결과를 예측하는데 이용되어 왔다[4)11)18)19)]. 그러나 삼차신경의 주행 경로 상 자극 전극이 감각 신경에 직접 도달하기 힘들고, 주위의 안면근육 수축 효과로 인하여

자극 위치나 방법 등 연구 방법에 따라 보고된 결과에 일관성이 없어 삼차신경 유발전위의 유용성에 대해서는 아직 논란이 많다[4)5)11)17)]. Sakatani 등은 쥐에서 중대뇌동맥을 전기 소작하여 뇌경색 모델을 만든 후 대뇌피질의 손상을 측정하기 위해 삼차신경, 정중신경, 좌골신경 유발전위를 동시에 기록한 결과 삼차신경 유발전위가 뇌경색이 유발된 실험동물 모두에서 일관되게 소실되며, 전위의 변화가 가장 빨리 포착되고, 유발전위가 기록되는 피질부위가 정중신경이나 좌골신경을 자극 할 때와는 달리 고유한 부위임을 보고하였다[24)]. 또한 Leandri 등은 수술 중 삼차신경 유발전위의 유용성과 파형의 해부학적 국소화에 대한 가능성을 언급하기도 하였다[17)]. 그러나 Stechison 등은 자극 부위나 방법에 따라 비교적 일관된 파형을 기록할 수는 있었으나 짧은 잠복기의 유발전위만을 통해 두개강외 삼차신경의 상태를 감지할 수 있을 뿐 수술 중 두개강내 손상에 대한 감시장치로서의 역할은 할 수 없다고 주장하기도 하였다[28)29)].

본 연구자는 삼차신경중 상악분지가 순수 감각신경으로 반사기전 경로에 포함되어 있지 않고, 안면부가 상지나 하지에 비해 해당되는 체감각 피질부위가 넓고, 다른 체감각 경로에 비해 짧고 단순하므로[30)] 유발전위가 상대적으로 일관성 있게 기록되리라 생각하였고, 이런 점을 고려해 볼 때 뇌 허혈로 인한 피질손상이나 수두증과 같은 천막상 병변에서 나타나는 변화가 다른 체감각 유발전위에 비해 상대적으로 더 의의가 있을 것으로 생각하였다. 따라서 백서를 이용한 동물 실험을 통해 삼차신경 중 순수 감각신경인 상악분지가 분포하는 수염부위를 자극하여 삼차신경 유발전위를 기록하면서 그 파형을 관찰 분석하고, 나타나는 파형의 일관성 여부를 검증하며, 더 나아가 전기생리학적 국소화를 규명하는데 도움을 주어 뇌경색이나 수두증 같은 천막상 병변을 유발한 동물실험에서 유발전위 검사의 기초 자료를 제시하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험 준비

수컷 Sprague-Dawley 백서(300~350g)를 대상으로 하였다. 실험 동물에게 urethane(1.25g/kg)을 복강 내 주사하여 전신 마취한 후 기도 분비물 억제를 위해 atropine sulfate(0.8mg/kg)를 근육주사 하였다. 기관절개술을 시행하여 기관내 삽관한 후 수술 현미경하에서 좌측 대퇴동맥과 정맥을 노출하여 삽관하였다. 항문을 통해 체온계를 삽입하여 직장온도를 측정 감시하였다. Pancuronium(1.0mg/kg)을 정맥 주사하여 충분히 근육을 이완시킨 후 인공호흡기(Rodent ventilator model 683, Havard Apparatus, South Natik, MA, U.S.A.)로 호흡을 일정하게 유지시키면서 CO_2 측정기(Normocap 200, Datex, Helsinki, Finland)를 이용하여 호기 CO_2를 측정 감시하여 30~40mmHg사이로 유지하였다. 혈관 내 삽입된 관을 통하여 동맥 혈압 및 맥박을 측정감시 하면서 필요에 따라 수액제를 간헐적으로 정맥투여하여 수축기 혈압을 80~120mmHg사이로 유지하였다. 실험동물을 정위술대(Stereotaxic frame, Narishige Scientic Instrument Laboratory, Tokyo, Japan)에 고정시키고 전기담요를 사용하여 항문체온을 35~38℃로 유지시켰다. 유발전위 기록을 위해 삼차신경 자극부의 반대측 두개골을 전정(bregma)을 기준으로 하여 전방 2mm로 부터 후방 6mm까지, 정중선을 기준으로 하여 측방으로 2mm에서 부터 7~8mm까지 절제(craniectomy)하여 경막을 노출하였다.

2. 삼차신경 자극

삼차신경 자극을 위해 침 전극(stainless steel needle electrode) 2개를 사용하였다. 삼차신경의 상악분지를 자극하기 위하여 두개골 절제부 반대측의 수염중 위에서부터 세 번째 줄의 앞쪽 두 번째, 세 번째 수염부위에 침 전극을 약 3mm의 간격으로 피하 층에 찔러 넣은 후 전기자극을 하였다. 자극 전극들은 자극절연기(A385D stimulus isolator, World Precision Instruments Inc., New Haven, Connecticut, U.S.A.)에 연결시켜 자극 전류의 크기를 결정하였고, 맥파발생기(Pulsemaster A300, World Precision Instruments Inc., New Haven, Connecticut, U.S.A.)로 단일 정방형 맥파를 3~4Hz의 빈도로 하여 0.1 msec 동안 자극하였다. 자극의 세기는 0.2~0.6mA로부터 점차 증가시키면서 각각의 세기에 따른 유발전위의 파형 들을 분석하였다. 전기 자극 시 수염이 흔들리는지를 자세히 관찰하면서 필요에 따라 근육 이완제를 추가 투여하였다.

3. 삼차신경 유발전위의 기록

유발전위 기록을 위해 활성 전극으로 직경이 1mm로 된 구형 백금 전극(platinum ball electrode)을 사용하였다. 대뇌 피질부에서의 유발전위는 자극 반대편 부위에 노출된 경막 위에서 기록전극을 1mm 간격으로 이동하면서 유발전위가 가장 잘 기록되는 부위를 찾아 100ms 동안 기록하였으며, 보조 전극은 유발전위 기록 동측의 측두근에 위치하게 하였다. 유발전위는 IBM Pentium computer로 수집하여 Spike 2 program(supplied by CED Corp., U.K.)을 이용하여 기록하였다. 각 위치에서 포착한 전위파를 30~3,000Hz로 여과(filtering)하면서 10,000배 증폭하였고 30~300회 평균(averaging)하였다.

4. 삼차신경 유발전위의 확인

기록된 유발전위가 삼차신경 유발전위임을 확인하기 위하여 수염 자극 부위 피부를 절개하여 피하 층을 박리한 후, 노출된 삼차신경의 상악분지를 직접 전기 자극하여 기록한 유발전위를 피하 층에 침 전극을 넣어 전기 자극하여 기록한 유발전위와 비교하였다. 또한 피하 층에서 노출된 신경을 절단, 혹은 수술용 실로 세게 결찰하여 손상된 신경부위의 근 · 원위부를 직접 자극하여 유발전위가 기록되는 지를 확인하였다.

5. 삼차신경 유발전위의 전기생리학적 국소화

실험을 통해 기록한 유발전위의 전기생리학적 국소화를 위해 2M NaCl이 채워진 미세 유리 전극(glass microelectrode, 3~5MΩ)을 이용하여 시상(thalamus)에서의 유발전위를 기록하였다. 시상에서의 유발전위는 Paxinos와 Watson의 Atlas[23]에 의거하여 전정에서 뒤쪽으로 3.6mm지점에서 측방으로 2.3mm의 위치에서 깊이 5.0mm에서 7.0mm까지의 경로를 뇌정위 기법(stereotaxic method)을 이용하여 각각 0.2mm씩 전진하면서 후내측핵(medial posterior nucleus : POm nucleus)과 후내측 복측핵(ventral posteromedial nucleus : VPM nucleus) 부위에서 기록하였다.

6. 근육 이완제 투여 전후의 유발전위 검사 비교

피하 층 전기 자극을 통한 삼차신경 유발전위 검사에 영향을 줄 수 있는 근육 수축의 효과와 실험동물의 자발적인 호흡을 유지하면서 정상적인 삼차신경 유발전위 검사를 할 수 있는 지를 알아보고자 근육 이완제 투여 전후의 유발전위를 비교하였다. 먼저 흰쥐를 마취 후 전기 자극의 세기를 증가시키면서 수염의 진동 여부를 관찰하였고 수염의 진동이 관찰된 자극의 세기에서의 유발전위를 경막 위에서 기록한 후 근육 이완제를 투여한 후와 비교하였다.

7. 통계 처리

통계분석을 위해서 SPSS package(version 8.0)를 이용하였다. 자극의 세기에 따른 유발전위의 진폭과 잠복기 비교를 위해서 단일변량 분산분석(one-way ANOVA test)을 사용하였고 Scheffe 방법으로 사후검정(post-hoc multiple comparison)을 하였다. 근육 이완제 투여 전후의 파형 비교와 기록전극으로 구형 백금 전극과 원판 전극을 사용했을 때의 파형 비교를 위해서 paired sample t-test를 사용하였다.

결 과

본 실험에서 기록된 유발전위의 파형은 상향 방향의 파를 음파(N)로, 하향 방향의 파를 양파(P)로 정의하였고, 기록된 파의 시간적 순서에 따라 N1, P1, N2, P2, N3로 구분하여 표시하였다. 각 파들의 잠복기는 정점에서의 잠복기를 측정하였고, 진폭은 기본선을 중심으로 하여 위쪽을 양의 값, 아래쪽을 음의 값으로 표현하였다.

1. 기록위치에 따른 삼차신경 유발전위의 변화

삼차신경 유발전위가 가장 잘 포착되는 부위를 결정하기 위해 5마리의 실험동물에서 0.6~4mA의 세기로 전기 자극한 후, 정위술 기구(stereotaxic apparatus, Narishige Scientic Instruement Laboratory, Tokyo, Japan)를 이용하여 구형 백금 전극을 자극 반대측 대뇌피질부 경막 위에서 1mm씩 이동하면서 유발전위를 기록하였다. 그 결과 5마리 모두에서 위치별로 비슷한 파형을 보였으며 Paxinos와 Watson의 atlas[23]에 의거 쥐의 체감각피질 중 안면부를 담당하는 Par I 부위에서 유발전위를 기록할 수 있었다. 유발전위가 기록된 부위 중 전정에서 뒤로 2mm, 정중선에서 옆으로 6mm 부위에서 각 파형을 가장 뚜렷하게 구분할 수 있었으며 이후의 실험은 이 부위에서 유발전위를 기록하였다.

2. 기록된 삼차신경 유발전위의 기본 파형

일정부위(전정에서 뒤로 2mm, 정중선에서 옆으로 6mm)에서 기록된 삼차신경 유발전위의 기본 파형은 자극 초기의 작은 파들을 제외하고는 ' N1 - P1 - N2 - P2 - N3 '의 5개의 파로 구성되어 있었다(Fig. 1).

뚜렷이 구분할 수 있는 첫 번째 음파 전에 몇 개의 작은 음파들이 관찰되었는데 이 파들은 따로 분석하여 결과 E항에서 언급하였다.

3. 삼차신경 유발전위의 확인

수염부위 피하 층 전기 자극에 의해 기록된 유발전위가 삼차신경 유발전위임을 확인하기 위하여 4마리의 실험동물에서 자극 부위 피부를 절개하여 피하 층 삼차신경의 상악분지를 노출한 후 신경을 직접 자극하여 피하 층을 전기 자극할 때의 유발전위와 비교하였다. 노출된 삼차신경 분지를 자극한 결과 수염부위를 피하 자극한 경우와 같은 파형이 기록되었으며, 노출된 신경을 수술용 가위로 절단한 후 절단 원위부를 자극한 결과 유발전위를 기록할 수 없어 유발된 전위가 삼차신경 유발전위임을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 또 다른 실험 동물에서 피하 층의 삼차신경 상악분지를 노출시킨 후 신경을 직접 자극하였고 노출된 신경을 실로 결찰 한 후 결찰 원위부, 근위부, 뇌기저부의 상악공(anterior lacerated foramen for maxillary division of trigeminal nerve) 부위를 자극해 본 결과 결찰 원위부를 자극할

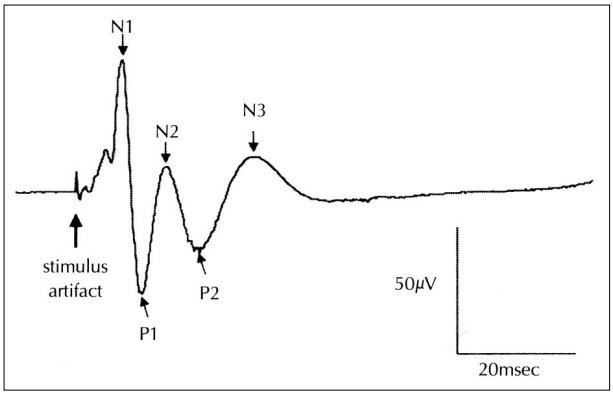

Fig. 1. Basic form of trigeminal evoked potentials recorded at the epidural surface of 2mm posterior from the bregma and 6mm lateral from the midline(recording electrode : platinum ball electrode, intensity of stimulus : 4mA).

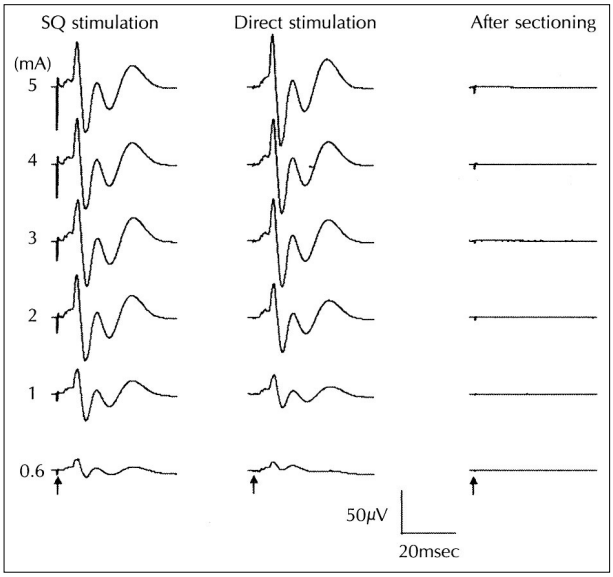

Fig. 2. Trigeminal evoked potentials after direct stimulation and section of subcutaneously exposed maxillary branch of the trigeminal nerve(SQ : subcutaneous, arrow : stimulus arti-fact).

경우에만 유발전위를 기록할 수 없어 포착된 전위가 삼차신경 유발전위임을 확인 할 수 있었다.

4. 유발전위 파들의 전기생리학적 국소화를 위한 실험 결과

기록된 5개 기본파 들의 전기생리학적 국소화를 위해 2M NaCl이 채워진 미세 유리 전극으로 뇌정위 기법을 사용하여 실험 동물의 시상에서 유발전위를 기록하였다. 전기자극의 세기는 4mA로 하였고 구형 백금 전극을 사용했을 때와 같은 조건으로 실험하였다. 기록 결과 전정에서 뒤로 3.6mm인 평면에서 옆으로 2.3mm, 깊이 6.4mm인 지점, 즉 시상의 후내측 복측핵 부위에서만 sharp wave를 포착할 수 있었고 개시 잠복기는 3.5msec, 정점까지의 잠복기

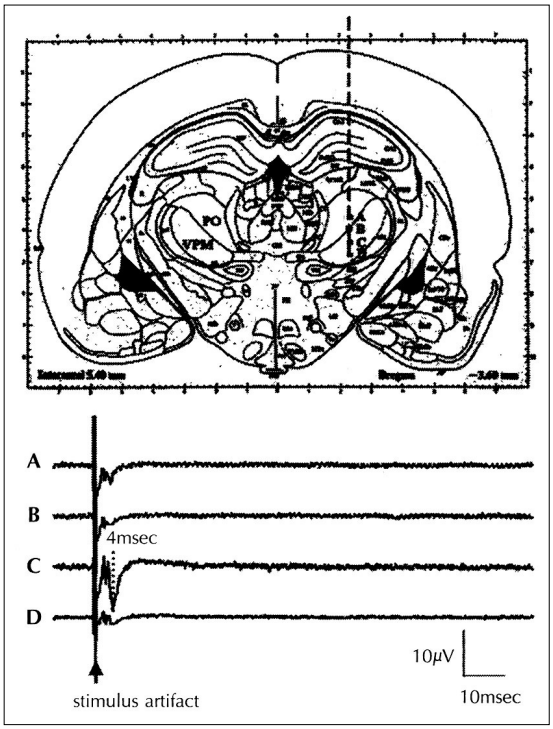

Fig. 3. *Upper* : A trajectory for the detection of trigeminal evoked potentials with glass microelectrode in the thalamus of a rat(depth in mm from bregma : A ; 5.4, B ; 6.0, C ; 6.4, D ; 6.8). Lower : Trigeminal evoked potentials recorded with glass microelectrode using stereotaxic method in the various positions of thalamus of a rat(intensity of stimulus : 4mA).

는 4.0msec였다(Fig. 3). 또한 신경전도 속도와 거리를 이용하여 시상핵에 의한 유발전위의 잠복기를 계산해 보았다. 3마리의 실험동물을 희생시켜 자극 부위부터 거리를 측정한 결과 삼차신경절, 뇌간, 시상핵(내측 복측핵의 중간부위)까지의 거리가 각각 평균 20mm, 15mm, 6mm였다. 뇌간까지의 상악분지 말초신경 전도속도를 40m/sec[16], 뇌간이후의 중추신경 전도속도를 5.5m/sec[1], 연접부 지연시간(synaptic delay)을 0.5msec[12]로 계산하면 전기 자극후 삼차신경절의 연접부를 거쳐 뇌간까지 도달하는 시간이 1.4msec, 뇌간의 연접부를 거쳐 시상핵까지 도달하는 시간이 3.1msec가 된다. 따라서 시상핵에서의 연접 지연시간을 고려하면 3.6msec의 잠복기가 지난 후에 시상핵에 의한 유발전위가 포착될 것으로 예상되므로 미세 유리 전극을 이용하여 기록한 유발전위는 시상핵에서 기원한 것임을 알 수 있었다. 이상의 결과를 토대로 실험동물에서 약 4.0msec 이후의 잠복기를 나타내는 유발전위는 삼차신경 전달 경로상 시상 이후의 경로에서 유래된 것임을 알 수 있었다.

5. N1 이전의 파형 분석

N1 peak이전의 삼차신경 유발전위의 파형을 알아보고자

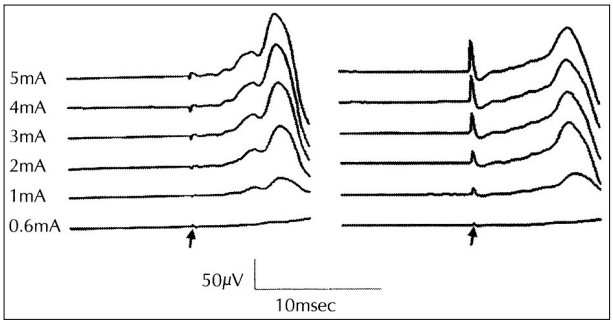

Fig. 4. Waveforms before N1 peak. Left TEPs show 3 small negative waves with 4mA or above of stimulus intensity. But right TEPs of another rat do not show any definite wave before N1 peak(arrow : stimulus artifact).

sweep running time을 20msec로 하여 분석해 보았다. Fig. 4의 좌측에서와 같이 N1 peak이전에 작은 음파가 2~3개 관찰되기도 하였으나 우측에서와 같이 뚜렷한 파를 관찰하기 어려웠던 경우도 많았다. 자극의 세기를 4mA로 하였던 경우를 분석해 본 결과 실험 동물의 45.5%에서만이 뚜렷한 파를 관찰할 수 있었으며 첫 번째 작은 음파의 평균 잠복기는 2.5±0.21msec였다. 결과 D항에서 언급한 신경 전도속도와 거리를 고려해 볼 때 전기 자극 후 실험 동물의 일부 군에서만 기록될 수 있었던 첫 번째 작은 음파는 뇌간에서 기원한 far - field potential임을 알 수 있다.

6. 자극 세기에 따른 삼차신경 유발전위의 변화

37마리의 실험동물에서 수염부위 자극의 세기를 0.6mA에서부터 점차 증가시키면서 자극 반대측 대뇌 피질부 경막위의 일정한 부위(전정에서 후방 2mm, 정중선에서 측방 6mm)에서 유발전위를 기록하였다. 자극의 세기가 0.6mA일 때 실험동물 중 89.7%, 1mA 이상일 때는 실험동물 모두에서 유발전위가 기록되었으며 대부분의 쥐에서 자극의 세기가 2mA이상일 때부터 각 파형을 뚜렷이 구분할 수 있었다.

자극의 세기에 따른 각 파형 별 잠복기의 변화를 보면 전기 자극의 세기가 7mA에서부터 각 파들의 잠복기가 짧아지는 듯한 경향을 보였으나, 자극의 세기에 따른 변화가 N1을 제외한 나머지 파에서는 의의 있는 차이가 없었다(Fig. 5, Table 1). N1의 경우는 파형의 정점을 구분하기 힘들었던 0.6mA일 때와 4mA, 5mA인 경우에만 차이가 있었을 뿐 각 파형의 정점을 확인하기가 용이하였던 1mA 이상의 자극세기에서는 자극의 세기에 따른 각 파형의 잠복기 간에 통계적으로 의의 있는 차이가 없었다. 전기 자극의 세기가 1mA에서 5mA까지의 구간에서 잠복기의 변화가 가장 적었으며 이를 평균해 보면 N1이 7.7msec, P1이 11.1msec, N2가 15msec, P2가 22.3msec, N3가 29.4 msec의 잠복기를 보였다. 진폭의 경우 자극의 세기가 커질

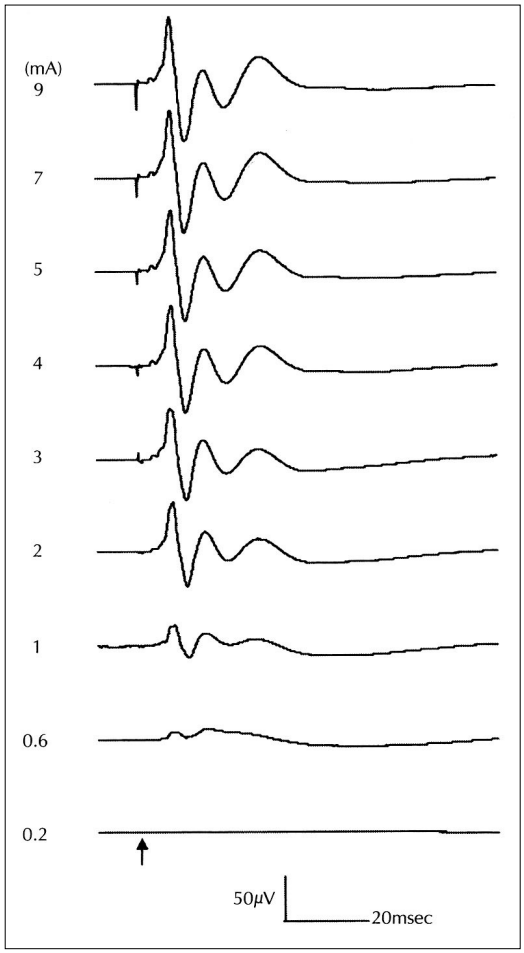

Fig. 5. Comparison of trigeminal evoked potentials following electrical stimulation with different intensities(arrow : stimulus artifact).

수록 N1, P1, N3는 파형의 진폭이 의의 있게 커졌으나 N2, P2에는 의의 있는 차이가 없었다(Fig. 5, Table 2).

7. 근육 이완제 투여 전후의 삼차신경 유발전위의 변화

실험동물의 자기 호흡을 유지하면서 삼차신경 유발 전위를 측정할 수 있는 방법을 알아보고자 13마리의 쥐에서 근육 이완제(pancuronium 1mg/kg, i.v.) 투여 전후의 유발전위를 자극의 세기에 따라 비교하였다. 근육 이완제 투여 전에 자극의 세기가 2mA에서부터 수염의 진동이 관찰되기 시작하였으며 자극의 세기가 증가할수록 수염의 진동도 커졌지만 5mA까지는 수염외에 다른 신체부위의 진동이나 수축은 관찰되지 않았다. 근육 이완제 투여 전후의 각 파형의 진폭이나 잠복기에 큰 차이가 없었다(Fig. 6). 근육 이완제 투여 전후의 각 파형의 통계적 비교를 위하여 자극의 세기를 4mA로 하여 투여 전후의 파형을 비교해 본 결과 근육 이완제 투여 전후의 각 파형 간의 잠복기나 진폭에는 통계적으로 의의 있는 차이가 없었다.

Table 1. Normative data and comparison of the latencies of each peak following electrical stimulation with different intensities

Intensity	N1	P1	N2	P2	N3
0.6mA	8.9±0.45	11.4±0.19	15.6±0.20	25.7±1.26	28.9±0.20
1mA	7.8±0.17	11.0±0.27	14.9±0.34	23.1±1.40	27.7±0.97
2mA	7.6±0.15	11.1±0.24	14.9±0.27	22.2±0.80	29.5±0.72
3mA	7.8±0.14	11.3±0.20	15.2±0.17	22.4±0.69	30.1±0.37
4mA	7.7±0.14	11.1±0.22	15.0±0.16	22.0±0.72	29.9±0.36
5mA	7.7±0.14	11.2±0.20	15.2±0.17	21.9±0.73	30.0±0.36
7mA	7.0±0.38	10.6±0.74	14.9±0.46	21.4±0.13	28.9±0.57
9mA	7.1±0.40	10.6±0.76	14.9±0.43	20.9±1.08	29.1±0.75
p value	0.001*	0.722	0.994	0.453	0.308
average(1 - 5mA)	7.7	11.1	15.0	22.3	29.4

value=mean(msec)± S.E., recording electrode : platinum ball electrode, p value in one-way ANOVA
* : statistically significant difference between the group with 0.6mA of stimulus intensity and the group with 4 or 5mA(p= 0.042 in post-hoc multiple comparison)

Table 2. Normative data and comparison of the amplitudes of each peak following electrical stimulation with different intensities

Intensity	N1	P1	N2	P2	N3
0.6mA	10.3±1.38	2.1±1.29	7.72±0.77	- 3.7±0.69	6.8±2.13
1mA	18.4±2.60	- 3.16±3.07	10.0±0.94	- 5.9±1.61	8.5±2.01
2mA	36.5±4.46	- 17.7±6.27	14.4±1.85	- 14.8±2.43	12.6±3.29
3mA	43.3±4.59	- 26.0±6.82	15.2±1.91	- 17.5±2.36	15.0±3.41
4mA	51.7±5.30	- 35.6±7.45	17.1±2.03	- 21.4±2.72	18.2±3.36
5mA	51.7±5.45	- 43.1±7.43	14.9±2.26	- 23.6±3.31	20.7±3.57
7mA	62.7±1.22	- 77.2±1.49	13.9±3.73	- 34.9±8.51	43.0±6.83
9mA	58.7±11.1	- 73.6±16.11	11.9±3.90	- 33.4±7.08	43.4±7.54
p value	<0.001	<0.001	0.384	0.157	0.002

value=mean(μV)±S.E. recording electrode : platinum ball electrode p value in one-way ANOVA

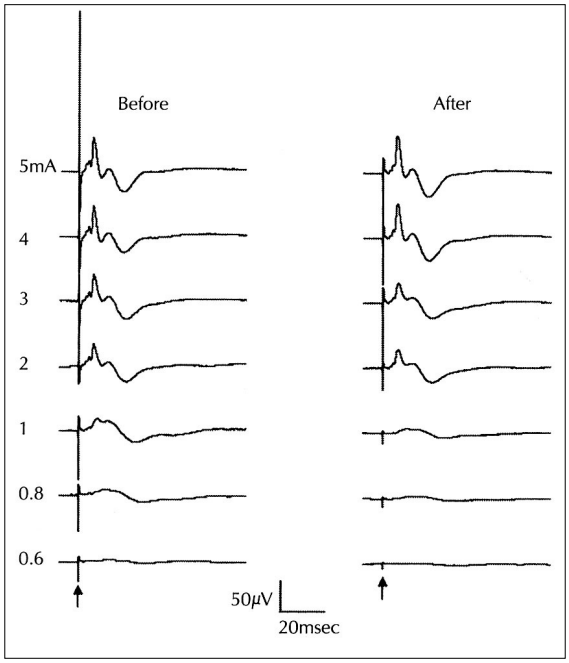

Fig. 6. Comparison of trigeminal evoked potentials before and after administration of muscle relaxant(pancuronium 1mg/kg i.v., intensity of stimulus : 4mA, arrow : stimulus artifact).

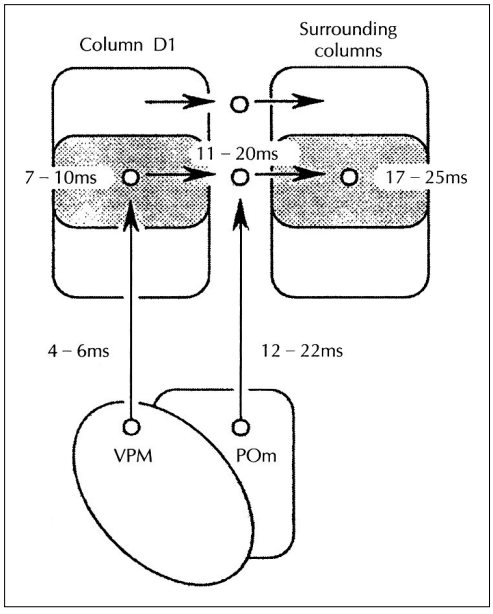

Fig. 7. Schematic drawing of responses of the thalamic nuclei and cortex following selective mechanical stimulation of one whisker(D1) in a rat(suggested by Diamond)[8].

고 찰

정중신경이나 좌골신경을 이용한 체감각 유발전위 검사는 척수 수술이나 뇌 동맥류 결찰술, 뇌 허혈에 대한 수술적 치료 등에 감시 장치로 이용되고 있으나 전위 유발을 위해 일반적으로 자극하는 신경이 순수 감각신경이 아니며, 일부가 척수-소뇌 연결을 통해 하행경로를 취하고, 시상에서 대뇌 피질로의 연결이 광범위한 경로를 통하므로 천막상 병변의 경우는 천막하나 척수 병변에 비해 감시장치로서의 중요성이 상대적으로 떨어진다고 볼 수 있다[28]. 다른 체감각 유발전위에 비해 비교적 연구 보고가 적었던 삼차신경 유발전위는 신경 전달 경로가 비교적 짧고 단순하며, 반사 기전에 참여하지 않는 순수 감각신경인 상악분지를 자극할 수 있으며 주위 근육의 양이 적어 근육 수축으로 인한 오류를 줄일 수 있는 장점이 있다[11)26)30)]. 그러나 자극 방법, 기록 방법에 따라 각각 보고된 결과가 달라 일관성이 없으며 특히 시상피질간 경로 이상에서 기원하는 near-field potential의 경우 그 유용성에 대해서는 아직 논란이 있다. 전위유발을 위한 자극 방법 중 타진, 근육신장, 진동 등의 기계적 자극은 특정 감각을 선별적으로 자극하여 감수성이 높으나 파형의 진폭이 작아 많은 평균화가 필요하다. 반면에 전기자극은 일상에서 경험할 수 있는 자극이 아니고 말초 감각 수용기관의 작용을 배제하는 단점이 있으나 조작이 간편하고 유발전위 검사시 파형을 포착하는데 가장 유용한 방법으로 알려져 있다[1)9)11)]. 본 실험에서도 전기자극을 사용하였고 파형을 포착하는데 어려움이 없었다. 자극의 세기는 임상에서 적용 시 주위 상황 및 피검자 개인의 감각 역치(sensory threshold)에 따라 일정하지 않으나 보통 감각 역치의 3~4배 정도, 실험동물의 경우는 가능한 최대진폭의 50% 이상이나 약간의 근육수축을 유발할 정도로 알려져 있다[1)11)]. 본 실험 결과 전기자극의 세기가 1mA 이상인 경우부터 각 파형이 비교적 일관되게 관찰되었고 5mA일 때까지 자극세기에 따른 잠복기의 변화가 적었으며 2mA에서부터 수염의 진동이 관찰되었다. 따라서 쥐를 이용한 삼차신경 유발전위 검사 시 근육 이완제를 투여할 경우 1mA에서부터 5mA까지, 근육 이완제를 투여하지 않을 경우는 2mA까지가 적당한 자극의 세기일 것으로 생각된다.

유발전위는 기록방법에 따라 포착되는 파의 형태가 다를 수 있는데 보조전극이 두부에 위치한 cephalic montage의 경우 noncephalic montage에 비해 근육 수축으로 인한 오류는 적으나 작은 진폭의 far-field potential은 포착하지 못할 수가 있다[1)9)]. Leandri 등은 사람에서 삼차신경 유발전위를 기록한 결과 noncephalic montage의 경우 N7까지, cephalic montage의 경우 N10까지가 신경에서 기원한 전위이며 cephalic montage의 경우 피질하 구조물에 의한 far-field potential을 기록할 수 없었다고 보고하였다[21)]. 또한 Sakatani 등은 쥐의 수염부위를 0.2~0.6mA의 세기로 전기 자극하여 cephalic montage로 기록한 결과 특징적으로 positive-negative-positive wave(upward positivity)를 보이며 정점까지의 잠복기가 6.5~8msec인 첫 번째 positive wave 이전에 적어도 2개의 작은 진폭의 파가 관찰되었는데 이는 시상-피질간 방사로에 의한 것으로 보인다고 보고하였다[24)]. 본 실험에서 자극의 세기가 0.6mA였을 때 네 번째, 다섯 번째 파가 일부에서만 포착된 것을 보면 기록된 파형이 Sakatani 등이 보고한 파형과 거의 같은 파형을 보인 것으로 보인다. 또한 일부 실험동물에서만 N1 peak 이전에 2~3개의 작은 음파를 관찰할 수 있었는데 이는 cephalic montage를 사용하였기 때문에 전체 실험동물이 아닌 일부 군에서만 기록된 피질하 구조물들에 의한 far-field potential로 여겨진다.

임상에서 유발전위 검사의 가장 중요한 여건은 같은 조건에서 자극 시 나타나는 파형이 일관되게 기록되어야 한다는 것이다. 그러나 보고자에 따라 기록한 결과가 각기 달라 아직 일치된 결론을 내리지 못하고 있으며 이러한 점은 삼차신경 유발전위의 경우도 마찬가지이다. 사람에서 상악 분지를 전기 자극하여 두피에서 삼차신경 유발전위를 기록한 결과를 보면 far-field potential의 경우 각 파의 전기생리학적 국소화를 통해 임상에서 유용하게 사용될 수 있으나 near-field potential의 경우는 기록된 파형 자체도 각기 달라 그 유용성에 대해 논란이 많다. Soustiel 등은 잠복기 0.8, 1.6, 2.9, 4.9, 7.2msec의 5개 파를 포착하여 3번째가 뇌간, 5번째가 시상핵에서 유발된 것으로 뇌간의 기능을 평가하는데 유용한 검사라고 보고하였다[27)]. 또한 Leandri 등은 잠복기가 0.9, 1.8, 2.5msec의 3개 초기 파를 피검자 모두에서 기록하여 각각이 삼차신경절 부위의 상악분지, 뇌교 진입부, 뇌간에서의 연접전부에 의한 전위(presynaptic potential)이며 이후에 포착되는 잠복기 4, 5, 6msec의 파는 시상까지의 피질하 구조물, 7msec파는 시상-피질간 방사, 10msec의 파는 피질에 의해 형성된 것이며 그 이후의 파는 근육수축에 의한 오류라고 보고하였다[17)19-21)]. 반면 Findler 등은 잠복기가 8, 14, 18, 23, 38, 44, 56, 90, 114msec의 7개 파가 일관성 있게 기록되었다고 하였고[11)], Barker 등은 잠복기 20, 29, 37msec의 파를 기록하여 구강안면부 감각이상을 평가하는데 있어 유용하다고 하였으며[4)], Fagade 등은 잠복기 23, 39msec의 파가 보조 전극

의 위치와 상관없이 일관되게 기록되었다고 하였다[10]. 근래에는 Stechison 등이 잠복기 6msec 이전의 초기 파들만이 뇌간까지의 삼차신경의 기능을 평가하는데 유용하고 그 이후의 파들은 신경원외에서 발생한 것으로 수술 중 감시장치로 의미가 없다고 하였다[28)29)].

쥐를 이용한 유발전위 실험에서 far-field potential에 대한 보고는 거의 없으며 주로 near-field potential에 대해서 연구 결과가 발표되었다. 이는 자극 부위부터 뇌간까지의 거리가 너무 짧기 때문인 것 같다. Di 등은 쥐의 수염을 위치별로 기계 자극한 후 반대측 피질 위에서 장 전위를 측정하여 각각의 해당 체감각 피질 부위에서 4개의 파를 기록하였는데 각각의 잠복기는 8, 16, 32, 80msec 였으며, 처음의 2개 파는 특정 시상-피질간 경로를 통한 해당 체감각 피질에서 기원하며 나중의 2개 파는 흥분성 혹은 억제성 연접후 전위(postsynaptic potential)들의 혼합으로 조절되는 여러 barrel field의 통합적 과정의 결과인 것으로 설명하였다[7]. 쥐의 삼차신경 감각계에는 특징적으로 각각의 수염에 해당되는 감각 수용영역이 시상과 체감각 피질 부위에 지형학적으로 존재하며, 해당 수염에 대해 가장 크게 반응하는 주 수용영역과 주변 수염에도 반응하는 주변 수용영역이 있으며, 피질에서는 해당 수염부위에 대한 감각 영역이 통 모양으로 존재한다고 알려져 있다[30]. 이런 특징 때문에 쥐에서의 삼차신경 유발전위에 대한 연구는 선택적으로 한 개의 수염만을 자극하기 위한 기계적 자극을 통해 주로 이루어져 왔으며 전위유발을 위해 전기 자극을 사용한 연구는 매우 드물다. 본 연구에서는 전기 자극를 사용하여 삼차신경 유발전위를 기록하였고 자극 세기에 따른 각 파형의 잠복기와 진폭 등 삼차신경 유발전위의 기본 자료를 제시하였다.

쥐에서 삼차신경 감각계는 시상이후에 2가지의 전달 경로를 통하는데 후내측 복측핵을 통한 경로와 후내측핵을 통한 경로가 있는 것으로 알려져 있다[30]. 시상부위와 시상-피질간 방사를 통한 체감각 피질로의 감각 전달 경로에 대해 그 동안 발표된 형태학적, 미세 전위 기록 연구 결과들을 종합해 보면 특정 수염부위를 자극 시 이에 해당되는 후내측 복측핵의 주 수용영역에 가장 먼저 신호가 전달되고, 주변 수용영역에는 조금 늦게 전달되어 시상-피질간 방사를 통해 각각 체감각 피질의 해당 barrel column에 신호가 전달되며, 그 이후에 피질 속 연결을 통해 주변의 barrel column으로 신호가 전달되는데 이 전달과정을 시상의 후내측핵을 통한 늦은 반응이 다른 시상-피질간 방사를 경유하여 조절하는 것으로 설명되고 있다[2)3)6)14)22)25)]. 이러한 일련의 과정을 1992년 Diamond등이 개요도를 통해 제시한 바 있다(Fig. 7)[8]. 본 연구 결과상 전기 자극의 세기가 커질수록 N1, P1 peak의 진폭은 의의 있게 증가하였으나 N2, P2 peak의 진폭에는 의의 있는 차이가 없었다. 이는 N1, P1 이후의 N2, P2 파를 형성하는 과정에서 반응의 강도를 조절하는 어떠한 단계가 있을 가능성을 암시한다. 쥐의 2가지 삼차신경 전달 경로와 Diamond의 개요도를 참조하면 N1, P1 peak는 후내측 복측핵 경로를 통한 해당 barrel column들의 일차 반응에 의한 것이고 N2, P2 peak는 후내측핵 경로를 통해 조절을 받은 주위 barrel column들에 의한 것으로 사료된다.

이상의 문헌 고찰과 첫 번째 파인 N1의 정점까지의 잠복기가 7msec 이상인 점, 유리 미세 전극을 사용하여 시상의 후내측 복측핵에서 포착한 sharp wave의 잠복기가 4msec 이었던 점을 고려해 볼 때 본 실험에서 포착한 5개의 파는 적어도 시상상부의 전달경로(suprathalamic pathway), 즉 시상-피질간 방사나 피질에서 형성된 전위이며 파의 형태는 두 개의 시상-피질간 방사를 통한 피질반응의 통합적 결과라고 추정할 수 있다. 본 연구 결과를 종합해 볼 때 백서를 대상으로 수염 부위를 전기 자극하여 삼차신경 유발전위를 기록한 결과 비교적 일관되게 near-field potential을 기록할 수 있었고 각 자극 세기에 따른 표준값을 제시함으로서 향후 수두증이나 뇌허혈 같이 near-field potential에 영향을 줄 수 있는 천막상 병변 모델을 이용한 연구에서 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

결 론

백서의 수염부위 피하 층에 침 전극을 삽입하여 전기 자극한 후 자극 반대측 경막 위에서 구형 백금 전극을 기록 전극으로 하여 삼차신경 유발전위를 기록한 결과 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1) 삼차신경 유발전위는 실험동물의 체감각 피질 중 안면부를 담당하는 Par I에서 기록할 수 있었으며 특히 전정에서 뒤로 2mm, 정중선에서 옆으로 6mm인 지점에서 가장 뚜렷하게 포착할 수 있었다.

2) 경막 위 일정 부위에서 삼차신경 유발전위를 기록한 결과 파형은 기본적으로 ‘ N1-P1-N2-P2-N3 ’의 5개 파로 구성되어 있었으며 이러한 파형은 전기 자극의 세기가 1mA 이상인 경우 실험 동물 모두에서 일관성 있게 기록할 수 있었다. 일부 실험 동물에서만 N1 이전에 진폭이 작은 음파를 2~3개 관찰할 수 있었는데 이는 cephalic montage를 사용하였기 때문에 일부 군에서만 기록되었던 피질하 구조물들에 의한 far-field potential로 생각된다.

3) 전기 자극의 세기를 1mA에서 부터 점차 증가할수록

다섯 개 기본 파의 잠복기에는 의의 있는 변화가 없었다. 특히 1mA에서 5mA까지의 구간에서 자극의 세기에 따른 다섯 개 기본 파의 잠복기는 거의 차이가 없었고 그 평균값은 각각 N1이 7.7msec, P1이 11.1msec, N2가 15msec, P2가 22.3msec, N3가 29.4msec였다.

4) 근육 이완제 투여 전후의 삼차신경 유발전위 기록을 비교해 본 결과 각 파간의 잠복기와 진폭에 의의 있는 차이가 없어 유발전위 검사 시 근육 수축으로 인한 오류가 적음을 알 수 있었다.

5) 기록된 각 파형의 전기생리학적 국소화를 위해 시상에서 유리 미세 전극을 사용하여 유발전위를 기록해 본 결과 시상에서 포착된 전위의 잠복기가 N1보다 짧았으며, 따라서 다섯 개의 기본 파는 모두 삼차신경 전달 경로 상 시상 이후의 경로, 즉 시상–피질간 방사 혹은 체감각 피질에서 기원된 전위임을 알 수 있었다.

6) 이상의 결과를 토대로 쥐에서의 삼차신경 유발전위 검사가 일관성 있게 near-field potential을 기록하는데 있어 정중신경, 혹은 좌골신경을 이용한 체감각 유발전위 검사에 비해 유리하다고 생각된다. 또한 본 실험을 통한 결과가 향후 쥐를 이용한 수두증이나 뇌허혈 모델 같이 near-field potential에 영향을 줄 수 있는 천막상 병변에 대한 연구에 기초적인 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

• 논문접수일 : 2000년 1월 3일
• 심사완료일 : 2000년 3월 6일
• 책임저자 : 김 세 혁
110-744 서울 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : 02) 760-2357, 전송 : 02) 744-8459
E-mail : daehan@snu.ac.kr

References

1) Aminoff MJ, Eisen A : *AAEM minimonograph 19 : Somatosensory evoked potentails. Muscle Nerve 21 : 277-290, 1998*
2) Armstrong-James M, Callahan CA : *Thalamo-cortical processing of vibrissal information in the rat : II. Spatiotemporal convergence in the thalamic ventroposterior medial nucleus (VPm) and its relevance to generation of receptive fields of S1 cortical "barrel" neurons. J Comp Neurol 303 : 211-224, 1991*
3) Armstrong-James M, Fox K, Das-Gupta A : *Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa. J Neurophysiol 68 : 1345-1358, 1992*
4) Barker GR, Bennett AJ, Wastell DG : *Normative studies of the TSEP. Int J Oral Maxillofac Surg 16 : 586-592, 1987*
5) Chapman CR, Gerlach R, Jacobson R, et al : *Comparison of short-latency trigeminal evoked potentials elicited by painful dental and gingival stimulation. Electroenceph Clin Neurophysiol 65 : 20-26, 1986*
6) Chiaia NL, Rhoades RW, Fish SE, et al : *Thalamic processing of vibrissal information in the rat : II. Morphological and functional properties of medial ventral posterior nucleus and posterior nucleus neurons. J Comp Neurol 314 : 217-236, 1991*
7) Di S, Barth DS : *Topographic anaylsis of field potentials in rat vibrissa/barrel cortex. Brain Res 546 : 106-112, 1991*
8) Diamond ME, Armstrong-James M, Ebner FF : *Somatic sensory responses in the rostral sector of the posterior group (POm) and in the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the rat thalamus. J Comp Neurol 318 : 462-476, 1992*
9) Eisen A : *The somatosensory evoked potential. Can J Neurol Sci 9 : 65-77, 1982*
10) Fagade OO, Wastell DG : *Trigeminal somatosensory evoked potentials : technical parameters, reliability and potential in clinical dentistry. J Dent 18 : 137-141, 1990*
11) Findler G, Feinsod M : *Sensory evoked response to electrical stimulation of the trigeminal nerve in humans. J Neurosurg 56 : 545-549, 1982*
12) Ganong WF : *Review of Medical Physiology, ed 5. Los Altos : Large Medical Publications, 1971, pp47-58*
13) Kim KK : *Monitoring of somatosensory evoked potentials in aneurysm surgery, in Kim DS (eds) : Cerebrovascular surgery' 1995. Seoul : Sin Woo, 1996, pp85-94*
14) Koralek KA, Jensen KF, Killackey HP : *Evidence for two complementary patterns of thalamic input to the rat somatosensory cortex. Brain Research 463 : 346-351, 1988*
15) Larsson LE, Prevec TS : *Somato-sensory response to mechanical stimulation as recorded in the human EEG. Electroenceph Clin Neurophysiol 28 : 162-172, 1970*
16) Leandri M, Camphell JA : *Origin of early waves by infraorbital nerve stimulation in man. Electroenceph Clin Neurophysiol 65 : 13-19, 1986*
17) Leandri M, Favale E : *Diagnostic relevance of trigeminal evoked potentials following infraorbital nerve stimulation. J Neurosurg 75 : 244-250, 1991*
18) Leandri M, Gottlieb A : *Trigeminal evoked potential-monitored thermorhizotomy : a novel approach for relief of trigeminal pain. J Neurosurg 84 : 929-939, 1996*
19) Leandri M, Parodi CI, Favale E : *Early trigeminal evoked potentials in tumours of the base of the skull and trigeminal neuralgia. Electroenceph Clin Neurophysiol 71 : 114-124, 1988*
20) Leandri M, Parodi CI, Favale E : *Normative data on scalp responses evoked by infraorbital nerve stimulation. Electroenceph Clin Neurophysiol 71 : 415-421, 1988*
21) Leandri M, Parodi CI, Zattoni J, et al : *Subcortical and cortical responses following infraorbital nerve stimulation in man. Electroenceph Clin Neurophysiol 66 : 253-262, 1987*
22) Nothias F, Peschanski M, Besson JM : *Somatotopic reciprocal connections between the somatosensory cortex and the thalamic Po nucleus in the rat. Brain Research 447 : 169-174, 1988*

23) Paxinos G, Watson C : *The rat brain in stereotaxic coordinates, ed 2. San Diego : Academic press, 1986*
24) Sakatani K, Iizuka H, Young W : *Somatosensory evoked potentials in rat cerebral cortex before and after middle cerebral artery occlusion. Stroke 21 : 124-132, 1990*
25) Simons DJ, Carvell GE : *Thalamocortical response transformation in the rat vibrissa/barrel system. J Neurophysiol 61 : 311-330, 1989*
26) Singh N, Sachdev KK, Brisman R : *Trigeminal nerve stimulation : Short latency somatosensory evoked potentials. Neurology 32 : 97-101, 1982*
27) Soustiel JF, Feinsod M, Hafner H : *Short latency trigeminal evoked potentials : normative data and clinical correlations. Electroenceph Clin Neurophysiol 80 : 119-125, 1991*
28) Stechison MT : *The trigeminal evoked potential : part II. intraoperative recording of short-latency responses. Neurosurgery 33 : 639-644, 1993*
29) Stechison MT, Kralick FJ : *The trigeminal evoked potential : part I. long-latency responses in awake or anesthetized subjects. Neurosurgery 33 : 639-644, 1993*
30) Waite PME, Tracey DJ : *Trigeminal sensory system, in Paxinos G(eds) : The Rat Nervous System, ed 2. San Diego : Academic Press, 1995, pp705-724*