

반복적 경두개자기자극을 통한 고유감각 구심로 차단이 동측 및 반대측 운동유발전위에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 신경과학교실

김민정 · 이경민 · 이광우

The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Proprioceptive Deafferentation to Ipsilateral and Contralateral Motor Evoked Potentials

Min-Jeong Kim, M.D., Kyoung-Min Lee, M.D., Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology, Seoul National University Hospital

Background: It has been proposed that proprioceptive input can modulate neural excitability in both primary motor cortices (M1) simultaneously, although direct evidence for this is still lacking. Previous studies showed that proprioceptive accuracy of one hand is reduced after the application of one-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for 15 minutes over the contralateral somatosensory cortex. The aim of this study was to investigate the effect of rTMS-induced central proprioceptive deafferentation to excitability of both M1 as reflected in ipsilateral and contralateral motor evoked potentials (MEP). **Methods:** MEPs of both abductor pollicis bravis (APB) muscles were recorded using single-pulse TMS over right M1 in seven healthy subjects. Immediately after one-Hz rTMS was applied for 15 minutes over the right somatosensory cortex, the MEP measurement was repeated. The proprioceptive function of the left thumb was assessed, before and after rTMS, using a position-matching task. **Results:** There was an increase in ipsilateral MEP after the rTMS: whereas no MEPs were recorded on the ipsilateral hand before the rTMS, MEPs were recorded in both ipsilateral and contralateral hand in three of seven subjects. At the same time, the mean log amplitude was reduced and the mean latency was prolonged in the contralateral MEP. **Conclusions:** rTMS-induced central proprioceptive deafferentation reduces the MEP generation in the contralateral hand, and facilitates that in the ipsilateral hand. A further study with a larger sample seems warranted to confirm this finding and to elucidate the neurophysiology underlying it.

Key Words: Transcranial Magnetic Stimulation, Motor Evoked Potentials, Proprioception

서 론

한쪽 팔의 운동유발전위가 같은 쪽 고유감각 구심로를 통한 자극에 영향을 받는다는 사실은 오래 전부터 알려져

있었다.¹ 그러나 최근에 한쪽 팔의 감각 정보의 변화가 반대쪽 팔의 운동유발전위에도 영향을 미친다는 사실이 알려졌고, 이는 뇌량을 통해 전달되는 어떤 경로에 의한 것으로 추측된다.² Werhahn 등은 한쪽 손과 팔을 마취했을 때 반대쪽 손의 운동유발전위가 증가하는 것을 관찰하였고, 이런 현상은 γ -aminobutyric acid (GABA)와 관련이 있을 것이라고 추정하였다.^{3,4} 그리고 한쪽 팔의 감각 자극을 증가시킴으로써 반대쪽 팔로 가는 피질척수로의 흥분성에 영향을 줄 수 있음도 보고되었다.^{2,5} 그러나 기존의 연구들은 감각 정보를 변화시키는 데 있어서 말초신경 경로를 이용하였으므로 감각피질과 운동피질, 그리고 양

Address for correspondence

Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology, Seoul National University Hospital,

28 Yeongeon-Dong, Jongno-Gu, Seoul, 110-744, Korea

Tel: +82-2-760-3215 FAX: +82-2-3672-7553

E-mail : kwoo@plaza.snu.ac.kr

쪽 대뇌반구 사이의 상호작용을 직접적으로 규명하는 데에는 한계가 있었다.

한편, 과거의 연구들을 통해서 1 Hz의 빈도로 반복적 경두개자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)을 대뇌 피질에 15분간 줄 때 그 흥분성을 감소시킬 수 있다는 사실이 알려져 있다.¹⁶ 이 방법은 결국 특정 피질에 가상의 병변(virtual lesion)을 만드는 것으로, 뇌기능과 관련된 다양한 연구에서 구조와 기능과의 대응관계를 밝히기 위한 목적으로 흔히 사용된다. 최근에 Baslev 등은 몸감각피질에 1 Hz의 반복적 경두개자기자극을 가하여 반대쪽 손의 고유감각을 감소시킬 수 있음을 “matching paradigm”을 이용하여 증명하였다.⁷

따라서, 본 연구는 반복적 경두개자기자극을 이용하여 한쪽 중심성 고유감각 구심로를 차단하고, 그에 따른 같은 쪽 및 반대측 운동유발전위의 변화를 관찰함으로써, 감각 피질과 운동피질 및 양측 대뇌반구 피질 간의 상호작용과 그 기전을 피질 수준에서 직접적으로 밝히고자 하였다.

대상과 방법

7명의 건강한 정상 피험자들이 실험에 참여하였다. 나이는 27~35세였고, 1명을 제외하고는 모두 남자였다. 피험자들은 모두 오른손잡이였고, 금속 물질을 몸에 이식 받은 병력이 없었다. 실험 중에는 반복적 경두개자기자극과 관련하여 이상 반응이 있는지 유무를 지속적으로 확인하면서 진행하였다.

경두개자기자극은 이상(biphasic) 전류 파형의 magstim rapid stimulator (magstim Co., UK)를 8자형 코일(각 loop의 바깥지름 7 cm)에 연결하여 시행하였다. 코일은 두피에 접선 방향으로 손잡이 부분이 뒤쪽을 향하도록 하여 중심선에서 45도 각도로 위치시켰다. Motor hot spot을 찾기 위해, 두 코일이 만나는 지점의 중심을 오른쪽 일차운동피질의 손 영역에 위치시키고 단일자극을 반복적으로 주어서 왼쪽 abductor pollicis brevis 근육에서 운동유발전위를 기록하였다. 피험자들은 실험하는 동안 내내 편안한 의자에 앉아서 팔을 팔걸이에 대고 손바닥이 위로 향하도록 하였다. 휴식기 운동역치는 왼쪽 abductor pollicis brevis를 이완한 상태에서 10회 자극 중 적어도 5회 이상 자극에서 50 uV 이상의 유발전위가 기록되는 최소한의 자극 강도로 정의하여 각 피험자에서 측정하였다.⁸ 실제 운동유발전위를 측정할 때는 양쪽 abductor pollicis brevis에서 동시에 기록하였다. 반복적 경두개자기자극을 주기 전과 준 직후에 각각 12회씩 연속적으로 근육을 완전히 이완한 상태에서 오른쪽 motor hot spot을 단일 자극하여 기록하였으며, 각 자극은 서로 영향을 줄 수 있는 가능성을 줄이기 위해 최소한 5초 이상의 간격을 두었다.

반복적 경두개자기자극은 뇌의 시상면에서 45도 각도로 오른쪽 중심이랑에 수직으로 그은 선을 따라 motor hot spot의 3 cm 후방에서 시행하였다. 몸감각피질의 손 영역에 자극을 성공적으로 시행했던 기존의 연구들은 motor hot spot으로부터 1~4 cm 뒤에 코일을 위치시켰다고 되어 있으므로, 코일을 3 cm 후방에 위치시키면 가능한 한 운동피질에 영향을 주지 않으면서 최대한으로 감각피질에 억제자극을 줄 수 있을 것으로 판단하였다.^{7,9-12} 경두개자기자극의 강도는 전 단계에서 측정한 휴식기 운동역치의 110%로 하였으며, 1 Hz의 빈도로 900회의 자극을 15분간 주었다.

반복적 경두개자기자극을 주기 전과 후에 고유감각을 측정하기 위해 “matching paradigm”을 사용하였다.⁷ 피험자들은 눈을 감고, 검사자가 피험자의 오른쪽 엄지손가락을 잡고 움직이면 일정한 거리를 사이에 두고 같은 위치로 평행하게 왼쪽 엄지손가락을 움직이도록 했다. 측정 장치로는 일정한 간격으로 12개의 볼록한 부분이 평행하게 배열된 사각형 장난감 볼록을 피험자의 정중앙 시상면에서 대칭이 되도록 탁자에 고정하여 사용하였다. 반복적 경두개자기자극 전과 후에 각각 24회를 무작위로 측정하였으며, 고유감각의 오류 정도는 피험자의 왼쪽 엄지손가락이 짙은 위치와 실제 오른쪽 엄지손가락과 같은 평행한 위치 간의 거리를 구하여 모두 합한 값으로 하였고, 자극 전의 점수를 100%로 하여 그에 대한 자극 후 점수의 상대적 수치를 계산하였다. 반복적 경두개자기자극이 끝난 시점으로부터 자극 후 운동유발전위 측정 및 matching paradigm이 모두 끝나는 시점까지의 간격은 15분을 넘지 않도록 하였다.

결과 변수로 반복적 경두개자기자극 전과 후에 자극을 주는 피질과 같은 쪽인 오른쪽 abductor pollicis brevis에서 운동유발전위가 기록되는지 유무를 관찰하였고, 각 피험자에서 자극 전과 자극 후에 각각 12회씩 기록된 운동유발전위의 잠복기를 구하여 그 평균치를 비교하였다. 한편, 운동유발전위에 있어서 극점간 진폭은 각 피험자들 간의 편차가 너무 크므로, 기준에 알려진 분석 방법에 따라 극점간 진폭의 자연로그 값을 취하여 그 평균치를 비교하였다.¹³ 통계 분석은 SPSS 11.5의 반복측정 분산분석을 이용하였다.

결 과

각 피험자의 결과 자료를 Table 1에 요약하여 제시하였다. 반복적 경두개자기자극 이전에는 자극 피질과 같은 쪽, 즉 오른쪽 손에서 7명 모두 운동유발전위가 전혀 기록되지 않았으나, 반복적 경두개자기자극 이후에는 3명의 피험자에서 왼쪽 손과 동시에 오른쪽 손에서도 유발전위가 기록되었다. 오른손에서 기록된 전위는 왼손에서 기록

된 전위와 잠복기 및 지속 시간, 파형은 동일하였으나 그 진폭은 더 작았다(Fig. 1).

그리고 Fig. 2에서 볼 수 있듯이, 적은 표본 수에도 불

구하고 왼쪽 손의 운동유발전위에서 평균 잠복기는 반복적 경두개자극 이후가 이전에 비해 통계적으로 유의하게 연장되었으며($P=0.030$), 극점간 진폭의 자연로그를

Table 1. The results of MEP and matching task performed before and after rTMS

		Mean contralateral latency (ms)		Mean contralateral amplitude (uV)		Ipsilateral MEP		Position-matching error (%)	
		Pre-rTMS	Post-rTMS	Pre-rTMS	Post-rTMS	Pre-rTMS	Post-rTMS	Pre-rTMS	Post-rTMS
1	M/35	24.4	25.2	1465.4	391.1	-	+	100	1400
2	M/27	20.9	22.1	949.9	814.9	-	-	100	433
3	M/32	22.4	22.4	541.9	510.4	-	-	100	133
4	M/32	22.2	22.5	731.4	550.6	-	+	100	115
5	M/27	23.2	23.3	1142.5	1003.6	-	-	100	140
6	F/28	20.8	21.2	534.4	371.4	-	+	100	60
7	M/28	22.4	22.7	605.8	352.4	-	-	100	267

MEP: motor evoked potential, rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation

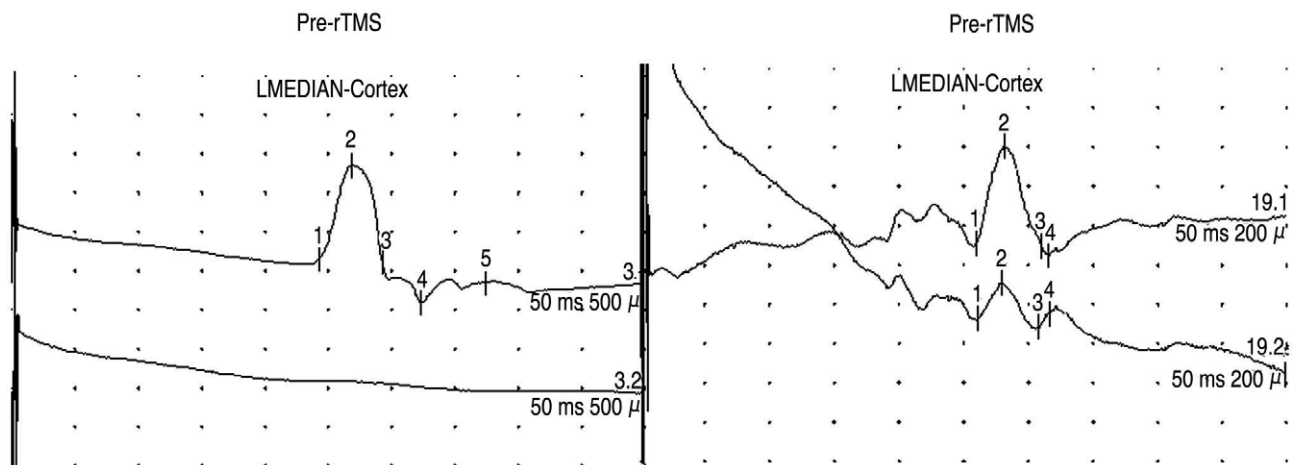


Figure 1. Contralateral MEP (upper) and ipsilateral MEP (lower) recorded with single-pulse TMS over right M1. While ipsilateral MEP was not recorded in the Pre-rTMS session, it was observed in the Post-rTMS session with almost similar latency, wave form, and duration to the contralateral one. Contralateral MEP amplitude was also reduced after rTMS.

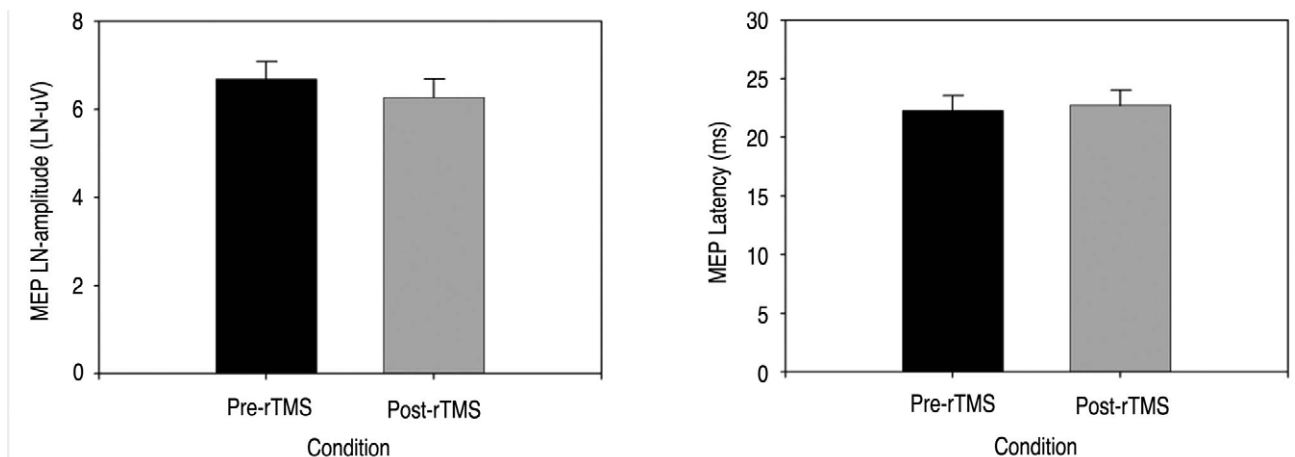


Figure 2. Contralateral MEP log-amplitude and the latency before and after rTMS. Contralateral MEP log-amplitude was decreased and the latency was prolonged after rTMS ($P=0.048$ and 0.030 , respectively).

평균한 값은 자극 이전에 비해 유의하게 감소되었다 (P=0.048).

Matching paradigm을 이용한 고유감각 측정 결과, 반복적 경두개자극으로 왼쪽 손의 고유감각이 7명 중 6명에서 모두 자극 이전보다 효과적으로 감소되었음을 알 수 있었다. Matching paradigm 점수가 반복자극 이전보다 오히려 좋았던 한 명의 피험자는 실험이 끝난 후에 추가적으로 수행을 시켜 보았을 때 직전보다 더욱 월등한 성적을 보였다.

고 찰

이 실험을 통해서 반복적 경두개자극을 이용하여 한쪽 중추성 고유감각 구심로를 차단시켰을 때, 반대쪽 손의 운동유발전위는 감소되고 같은 쪽 손의 운동유발전위는 증가된다는 것을 알 수 있었다. 즉, 일차운동피질의 흥분성은 반대쪽 몸감각피질에 의해 억제되고 같은 쪽 몸감각피질에 의해 항진된다는 결론을 얻을 수 있다. 이것은 기존에 Swayne 등이 관찰한, 한쪽 손에 진동 자극을 이용하여 고유감각 구심로를 활성화시켰을 때 대응되는 반대쪽 팔을 지배하는 피질척수로의 흥분성이 감소되고 피질내 억제(intracortical inhibition) 및 대뇌반구 간 억제(interhemispheric inhibition)가 모두 증가되었던 결과와 일치한다. 결국 양쪽 대뇌반구의 감각 및 운동 피질이 뇌량을 통해 밀접하게 상호 작용하며, 여기에 A 및 B type의 억제성 GABA interneuron이 관여하는 것으로 생각된다.²

임상적으로는 이상긴장증의 기전 중 하나로 생각되고 있는 감각-운동 통합 기능 저하가 이번 결과와 맥락을 같이 할 것으로 예상된다. 반대쪽 감각피질로부터 뇌량을 통해 전달되는 억제성 경로는 이상긴장증에서 흔히 관찰되는 mirror movement와도 관련이 있을 것이다. Giovannelli 등은 등쪽 전운동피질(dorsal premotor cortex)이 정상인에서 관찰되는 생리적 mirror movement를 억제한다는 것을 관찰하였으며, 결국 파킨슨병 등에서 관찰되는 병적인 mirror movement도 기저핵에서 이와 관련된 피질 구조로의 연결망 손상으로 생기는 것으로 해석하였다.¹⁴ 따라서 앞으로 등쪽 전운동피질과 몸감각피질 및 양쪽 일차운동피질 간의 상호관계에 대한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것이다.

한편, 피험자 중에서 6번의 경우에는 반복적 경두개자극 이후에 자극 피질과 같은 쪽 손에서도 운동유발전위가 관찰되었으나, matching task에서는 오히려 수행이 호전된 결과를 보였다. 그러나 반복해서 task를 시켰을 때 수행이 더욱 월등하게 좋아지는 현상을 보여, 학습 효과에 의한 결과일 가능성이 높아 보인다. Matching paradigm을 이용한 다른 연구에서도 일부 개체에서 비

슷한 현상이 관찰된 바 있으나, 그룹 간 비교를 했을 때에는 통계적으로 의미가 없었다.⁷ 이번 연구는 표본 수가 작아서 그룹 간 비교가 불가능했는데, 이런 점을 고려할 때 앞으로 좀더 큰 표본 수를 확보하여 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

그럼에도 불구하고 이번 결과는 감각피질과 운동피질 간의 상호관계를 반복적 경두개자극을 이용하여 직접적으로 규명한 최초의 연구라는 데 의의가 있다. 앞으로도 그 신경생리학적 기전을 밝히려는 노력이 계속되어야 할 것이며, 이런 연구들은 결국 writer's cramp나 국소적 이상긴장증 등의 원인기전 규명 및 치료 개발에도 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. 1st ed. London: Arnold, 2002;101-103.
2. Swayne O, Rothwell J, Rosenkranz K. Transcallosal sensorimotor integration: Effect of sensory input on cortical projections to the contralateral hand. *Clin Neurophysiol* 2006;117:855-863.
3. Werhahn KJ, Mortensen J, Kaelin-Lang A, Boroojerdi B, Cohen LG. Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 2002;125:1402-1413.
4. Werhahn KJ, Mortensen J, Van Boven RW, Zeuner KE, Cohen LG. Enhanced tactile spatial acuity and cortical processing during acute hand deafferentation. *Nat Neurosci* 2002;5:936-938.
5. Kossev A, Siggelkow S, Kapels H, Dengler R, Rollnik JD. Crossed effects of muscle vibration on motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112(3):453-456.
6. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003;148:1-16.
7. Baslev D, Christensen LO, Lee JH, Law I, Paulson OB, Miall RC. Enhanced accuracy in novel mirror drawing after repetitive transcranial magnetic stimulation-induced proprioceptive deafferentation. *J Neurosci* 2004;24(43):9698-9702.
8. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;91:79-92.
9. Sugishita M, Takayama Y. Paresthesia elicited by repetitive magnetic stimulation of the postcentral gyrus. *Neuroreport* 1993;4:569-570.
10. Harris JA, Miniussi C, Harris IM, Diamond ME.

- Transcranial storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex. *J Neurosci* 2002;22:8720-8725.
11. McKay DR, Ridding MC, Miles TS. Magnetic stimulation of motor and somatosensory cortices suppresses perception of ulnar nerve stimuli. *Int J Psychophysiol* 2003; 48:25-33.
 12. Ragert P, Becker M, Tegenthoff M, Pleger B, Dinse HR. Sustained increase of somatosensory cortex excitability by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. *Neurosci Lett* 2004;356:91-94.
 13. Nielsen JF. Logarithmic distribution of amplitude of compound muscle action potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:423-434.
 14. Giovannelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, et al. Role of the right dorsal premotor cortex in "physiological" mirror EMG activity. *Exp Brain Res* 2006;175(4):633-40.