

1Hz 반복적 경두개 자기자극술에 의한  
대뇌피질흥분도 지표의 변화 및  
검사기법의 표준화 연구

연세대학교 보건환경대학원  
의생명과학전공  
이 민 아

1Hz 반복적 경두개 자기자극술에  
의한 대뇌피질흥분도 지표의 변화 및  
검사기법의 표준화 연구

지도 김 태 우 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 7월 일

연세대학교 보건환경대학원  
의생명과학전공  
이 민 아

이민아 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 보건환경대학원

2007년 7월 일

## 감 사 의 글

새로운 시작에 대한 설레임과 두려움으로 고민했던 시간들이 엇그제 같은데 벌써 논문을 쓰게되고 졸업을하게 되니 세월이 빠르다는 생각이 듭니다. 논문을 쓰게되고 졸업을 하기까지의 정말 많은 분들의 도움이 없었더라면 이런 영광도 없었을 것입니다.

먼저 지도교수님이신 김태우 교수님께 깊은 감사의 마음을 전해드리고자 합니다. 바쁘신 와중에도 소중한 시간을 내어주시어 논문에 대한 충고를 아끼지 않으시고 세심한 배려에 감사드립니다. 또한 이해영 교수님께도 감사와 존경을 올립니다. 그밖에도 지난 석사과정 동안 많은 가르침을 주신 오옥두 교수님, 김종배 교수님, 박용석 교수님, 양용석 교수님께도 깊이 감사드립니다.

그리고 논문을 쓰기까지의 실험과 자료에 많은 도움을 주신 이대목동병원 이향운 교수님께도 깊이 감사드리며 이대목동병원 신경생리 검사실의 여러 선생님들에게도 감사드립니다. 학교갈 수 있게 시간을 배려 해 주셨고 학교 가는 발걸음을 옮길 때 마다 맘속으로 항상 고마움을 느끼며, 마음이 흐뭇하였습니다. 이런 모든 분들이 아니었으면 지금의 나는 없었을 거 같습니다.

그리고 늦은 밤까지 공부하며 서로 격려하고 힘이 되어준 여러 선생님들과도 이 영광을 나누고 싶고 항상 따뜻하게 대해주신 임병혁 선생님에게도 감사드립니다. 이번 논문을 쓰면서 참으로 외로운 길만이 아닌, 더불어 사는 세상임을 몸소 경험한 거 같습니다. 하나의 논문이 완성하기까지는 정말 많은 사람들의 도움이 필요하다는 걸 깨닫게 된거 같습니다. 지나온 길을 돌아보니 많은 분들의 도움에 감사함을 드립니다.

그리고 힘이들 때 많은 위로가 되었던 나의 가족들에게 고마움을 느끼며 마지막으로 하늘에 계신 엄마에게 이 논문을 바치고 싶습니다.

2007년 7월

이 민 아

## 목 차

그림차례 .....	ii
약 기호표 .....	iii
국문요약 .....	iv
제 1 장 서 론 .....	1
제 2 장 재료 및 방법 .....	5
1. 연구대상 .....	5
2. 실험방법 .....	5
1) 경두개 자기자극술의 검사 기법 .....	5
2) 운동역치(Motor threshold ) .....	6
3) 운동유발전위(Motor evoked potential) .....	7
4) 피질잠복기(Cortical silent period) .....	7
5) 쌍자극(Paired-pulse) · .....	10
6) 통계분석 .....	12
제 3 장 결 과 .....	13
1. 경두개 자기자극 지표분석 .....	13
1) 휴지기운동역치 .....	14
2) 운동유발전위 .....	16
3) 피질잠복기 .....	23
4) 쌍자극 .....	25
제 4 장 고 찰 .....	29
제 5 장 결 론 .....	32
참 고 문 헌 .....	35
Abstract .....	40

## 그림 차례

Figure 1. TMS peaks at normal cortical silent period .....	9
Figure 2. TMS peaks obtained by Paired-pulse stimulations .....	11
Figure 3. Mean values of resting motor threshold (RTM) treated with 1Hz rTMS .....	15
Figure 4. Mean values of motor evoked potential (MEP) amplitudes at 100% RMT treated with 1Hz rTMS .....	17
Figure 5. Mean values of motor evoked potential (MEP) amplitudes at 120% RMT treated with 1Hz rTMS .....	19
Figure 6. Mean values of motor evoked potential (MEP) amplitudes at 140% RMT treated with 1Hz rTMS .....	21
Figure 7. Amplitudes of motor evoked potentials (MEP) at different intensities .....	22
Figure 8. Mean values of cortical silent period (CSP) treated with 1Hz rTMS .....	24
Figure 9. Mean values of intracortical inhibition (ICI) treated with 1Hz rTMS .....	26
Figure 10. Mean values of intracortical facilitation (ICF) treated with 1Hz rTMS .....	28

## 약 기호표

TMS : transcranial magnetic stimulation

RTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation

RMT : resting motor threshold

MEP : motor evoked potential

CSP : cortical silent period

FDI : first dorsal interosseus

ICI : intracortical inhibition

ICF : intracortical facilitation

GABA : gamma amino butyric acid

NMDA : n-methyl-d-aspartate

## 국 문 요 약

# 1Hz 반복적 경두개 자기자극술에 의한 대뇌피질흥분도 지표의 변화 및 검사기법의 표준화 연구

뇌경두개 자기자극은 비침습적이고 안전하며 시행하기 용이하고 신경세포의 흥분성과 억제성을 모두 측정할 수 있다. 아직까지는 그 기전은 밝혀지지 않았지만 자극한 부위뿐만 아니라 어떠한 연결고리를 통하여 뇌경두개 자극이 자극하지 않은 대뇌피질 부위에도 영향을 미칠 것 이라는 것이 많은 연구에서 입증되고 있다. 본 연구에서는 정상 성인들에서 반복적 뇌경두개 자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)을 실제적으로 시행하여 뇌활동에 미치는 영향을 연구하고자 하였다. 국소적으로 1Hz rTMS를 우측 측두엽에 시행하였는데 주로 자극받은 부위에서의 변화와 또한 뇌 신경망을 통하여 전달되는 자극하지 않은 대뇌피질 부위에서의 변화도 아울러 고찰하였다. 대상은 10명의 건강한 정상 성인으로 고혈압이나 당뇨, 두개 외상이나 두개내의 염증성 질환 또는 간질 등의 과거력이 없는 사람을 대상으로 하였다. 남녀 성비는 4:6 이었고 평균연령은  $23 \pm 2.2$ 세였다. 실험방법은 1Hz 저주파 rTMS를 우측 측두엽 부위(10-20 국제뇌파 체계 T4에 해당, 손영역 운동피질 부위)에서 안정기 운동역치를 측정한다음 이 세기가 정해진 후에는 이 세기의 100%, 120%, 140%에서 MEP amplitude를 각각의 반복적 뇌경두개자극술 전, 후에 측정하였는데, 반복적 뇌경두개 자극술은 안정기 운동역치의 110%의 자극강도로 하루 30 분간 총 1,800 회의 자극을 5 일간 연속으로 시행하였다. 피질잠복기(cortical silent period)와 피질간 억제 및 촉진(intracortical inhibition and facilitation)을 각각 자극을 가한 동측과 반대측에서 반복적 뇌경두개 자극술의 전, 후에 측정하여 비교 분석하



였다. 마지막 자극이 끝난 후 2 주 후에 각각 한 번씩 더 측정하여서 rTMS가 뇌 신경망에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았다. 본 연구에서는 손 영역운동 피질 부위의 억제효과를 보여주는 피질잠복기의 수치는 시행전에 비해 시행후가 자극을 가한 대뇌피질에서 증가하여 통계적으로 유의하였고( $p < 0.001$ ) 자극을 가하지 않은 대뇌피질에서도 통계적으로 유의한 경향을 보였다( $p = 0.070$ ). 저주파 반복적 뇌경두개 자극술이 자극부위 외에서도 피질의 흥분도의 억제효과를 일으키는 것을 알 수 있었다. 또한 대뇌피질의 흥분도를 보는 운동 유발전위는 120%와 140%의 자극 부위에서 각각 유의하게 감소되어 피질 흥분도가 감소하는 경향을 보였으며 통계적으로도 유의하였다( $p = 0.003$ )( $p < 0.001$ ). 본 연구는 1Hz rTMS 후의 대뇌피질의 기능적 변화에 대한 연구 뿐 아니라 정상인에서 여러 TMS 지표를 측정하는 방법을 제시하였고 그 안전성을 입증하여 앞으로 TMS를 이용한 신경과 학과 임상신경학에서의 연구에 기초를 이룰 수 있을 것으로 기대된다.

---

핵심되는 말: 반복적 경두개 자기자극술, 운동유발전위, 대뇌피질흥분도, 뇌신경망

## 제 1장 서론

뇌경두개 자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)은 두부표면에서 유도시킨 국소 자기장 파동을 이용하여 두뇌피질을 자극할 수 있도록 하는 새로운 비침습적 시술 방법이다. 즉, 두부 가까이에 전도 전자기 코일을 놓고 전류파를 흘려서 생긴 자기장으로 두개골을 통과시켜 피질의 신경세포를 활성화 시키도록 하는 것이다(1). 초기의 TMS는 주로 신경내과 에서 중추 및 말초 신경계의 전도도를 검사하는 데에 많이 사용 되어 왔으나 점차 시각 정보 처리, 언어, 기억, 감정, 및 운동 등 다양한 두뇌 기능을 측정하는 데에 널리 사용되고 있다(2). 또한 TMS 개발 초기에는 TMS 자극에 의해 유도되는 운동유발전위를 근전도로 쉽게 기록할 수 있었기에 주로 운동 피질을 검사 하는데에 많이 사용되어 왔으며(3), 이에 따라 운동 영역의 기초 생리 조사 연구에서 중요한 역할을 해왔다(4).

예를 들어 TMS는 파킨슨씨병이나 다발성 경화증과 같은 신경과적 질환에서 중추 운동 전도 시간 측정, 특정 근육에 운동 유발 전위를 일으키는데 필요한 최소한의 자기장의 크기를 의미하는 운동 역치 측정 등의 다양한 목적으로 사용되어 왔다(5,6). 현재 방법론적인 개선과 더불어 운동 역치, 운동유발전위, 피질잠복기 등의 다양한 측정 방법을 이용하여 두뇌 피질의 억제성과 흥분성을 조사 하는데에 TMS가 광범위하게 사용되고 있다(7,8).

특히 두뇌 피질을 국소적으로 자극 할 수 있다는 특징으로 인해 이 방법이 여러 가지 신경정신과적 질환의 새로운 치료 방법으로도 이용될 수 있다는 가능성을 내포하고 있다. 이러한 이유는 일부 신경과적 질환에서 운동 피질의 흥분도가 변화되었다는 증거가 있으므로 이러한 방법이 진단적으로도 충분한 가치가 있을 수 있으며(9), 더욱이 TMS가 피질의 흥분성을 높이거나 낮출 수 있다는 것이 알려지면서 치료적으로도 응용할 수 있다는 가능성이 제시되었다(10). 또한, 반복적 경두개 자기자극술은(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)은 자극 조건에 따라 신경을 억제하거나 흥분시킬 수 있는데 이러한 효과가 자극이 끝

난 후에도 지속될 수 있으며, 특히 저주파 rTMS는 신경 억제를 유도하는 것으로 알려져 왔다. 이러한 특성을 이용하여 rTMS는 통증이나 우울증, 운동장애, 간질 등 신경과 및 신경정신과에서 여러 가지 질환의 치료에 응용되고 있다.

이번 저주파 반복적 뇌경두개 자극술은 일초에 한번 정도의 속도로 반복되는 경두개 자기자극이 앞으로 간질환자나 우울증 환자에게 적용하였을 때 그 안정성이나 뇌에 미치는 영향 등을 알아보고 치료에 도움이 되는지를 알아보고자 하였다. 또한 경두개 자기자극은 운동피질을 자극했을 때 운동신경계에 대해 흥분성과 억제성의 효과를 동시에 갖게 되는데 흥분성 효과는 피질 척수로 세포가 직접 자극되어 운동유발전위(motor evoked potential, MEP)로 나타나며, 억제성 효과는 긴장성 자발 근수축 동안 해당근육의 운동피질을 자극했을 때 운동유발전위 후 배경 근전도 활성기가 일시적으로 소실되는 정지기(silent period)의 형태로 나타난다.

이와같이 TMS는 현재까지 알려진 두뇌 자극 방법 중 가장 비침습적으로 국소 자극이 가능한 방법의 하나이므로 향후 다양한 두뇌 기능을 탐색하는데에 중요한 도구로 사용될 수 있을 것이 분명하다고 하겠다. 인간 대뇌피질을 본격적으로 자극하여 운동 신경계에 대한 검사를 시작한 것은 1980년에 Merton과 Morton의 전기를 이용한 대뇌피질 자극에 관한 연구부터라고 할 수 있다. 그러나 전기자극 시 수반되는 동통과 불쾌감으로 자극통증이 너무 심해서 보편적으로 사용할 수 없다는 단점이 있었다(11).

그 이후 1985년에 Barker등이 자기자극을 이용한 대뇌피질의 활성화에 성공한 이래 자기유발전위검사가 대뇌피질의 통증없이 자극할 수 있는 비침습적인 방법이라고 제시되면서 운동 신경계질환들에서 진단과 예후 판정에 이를 유용하게 이용하기 시작하였다(12). 그러나 MEP검사를 위한 경두개적 자기자극이 간질을 유발하거나 중추신경기능 장애를 초래할 것이라는 보고가 있어 임상검사에 제한이 되어왔다(13). MEP검사를 위한 3Hz 이하의 자기자극에서는 간질발작이 없고 25Hz이상의 빠른 빈도의 자기자극 때는 간질이 유발 될 수 있다고 알려져 왔다. 즉, 고주파의 자극은 운동피질의 흥분성을 증가시키고 간혹 간질 발작을 유발하기도 하는 반면 저주파의 자극은 대뇌피질의 흥분성을 낮춘다고 알려져 왔다. 반복

성 우울증 환자에서 1Hz rTMS를 우측 전전두부에 시도하여 좋은 결과를 얻을 수 있었다고 하였는데, (14) 저빈도 TMS가 고빈도 TMS에 비하여 경련과 같은 부작용 유발 가능성이 적다고하며 우울증 치료면에서도 효과적이라는 보고가 계속되고 있으므로 보다 적합한 TMS 변수를 설정하는 작업은 계속되어야 할 것으로 생각된다.

비록 현재까지의 안전 지침을 따라서 시행된 TMS 시술중에 경련 발생의 위험도는 극히 미미하지만 TMS와 관련된 가장 중대한 문제는 역시 경련의 유발에 대한 것이다(15). rTMS 시행시에는 경련의 고위험군을 시행대상에서 배제하고, 적절한 신경학적 및 실험실 검사를 시행하여 TMS 전에 운동 역치를 결정하고 경련의 경고 징후가 있는가를 면밀히 관찰하는 등의 표준화된 준칙을 따르는 것이 경련의 위험을 최소화시키는데 필수적일 것이다(15). 그러나 TMS는 인지 기능에 악영향을 주지는 않는 것으로 알려져 있다(16). 자기공명영상술과 같이 TMS는 강력한 자장을 이용하므로 자성이 있는 물체를 이동시킬 수 있기에 수술 등에 의해 자성 물질을 두부나 안구부에 삽입받는 사람에게는 특별한 주의가 필요하며, 금속성 삽입물을 가열시키거나 인공 심박기, 약물 주입용 펌프 및 보청기 등의 작동 이상을 야기할 수도 있다(15).

즉, 미국에서는 rTMS가 미국 식품 및 의약 안정청에서 안정성을 공인받은 방법으로 현재까지 축적된 많은 경험에 의하면 적어도 성인에게서 중증도 강도의 단기 TMS로는 장기간 지속되는 현저한 부작용은 없다고 할 수 있다(15). 반복적 뇌경두개자극술을 시행하면 일정시기 피질의 신경세포체에 억제 또는 강화의 효과를 나타낸다고 알려져 왔다.

또한 아직까지 그 기전은 밝혀지지 않았지만 자극한 대뇌피질부위 뿐만아니라 어떠한 연결고리를 통하여 자극하지 않은 대뇌피질 부위에도 영향을 미칠 것이라는 것은 많은 연구에도 입증되고 있다. 실제적으로 뇌 피질과 신경세포체 개개에 미치는 영향은 여전히 활발한 논란중이며 어떤 방식의 자극이 시행되었느냐에 따라서 결과는 다양하다. 예를 들어 저주파(1-2Hz)로 전운동영역에 반복자극을 주면 운동역치의 변화를 가져오는데, 단일자극을 주면 운동유발전위가 감소하고 쌍자극(paired-pulse)을 주면 뇌 피질간의 facillation이 증가하고 피질 잠복기가 감

소하는 효과를 나타냈다고 보고한 바 있고 고주파(5-20Hz) 자극을 시행하면 오히려 시행받은 부위에서 운동 역치가 감소하는 신경세포체의 흥분효과를 가져오는 것으로 보고하였다(17).

1Hz의 반복적 경두개 자기자극은 건강성인에게서 운동과 시각피질의 흥분성을 낮춘다고 보고한 바 있다(18,19). 실험실 연구에서는 저주파 자극의 전기 자극이 신경의 시냅스 수준에서 장기간의 억제효과를 나타낸다는 것은 입증되었다(20,21). 이에 본 연구에서는 건강 성인들에서 1Hz rTMS를 시행하여 자극을 가한 대뇌피질과 자극을 가하지 않은 대뇌피질에서의 뇌신경망에 미치는 영향을 평가하고자 하며 이를 위해서 뇌경두개 자극술 전, 후의 운동역치와 운동유발전위, 피질잠복기와 쌍자극을 측정하여 운동전위의 변화를 보고자한다. 주로 자극받은 대뇌피질 부위에서의 변화와 또한 뇌의 신경적 구성망을 통하여 전달되는 자극하지 않은 다른 대뇌피질 부위에서의 변화도 아울러 관찰 하고자 한다. 고주파로 자극할 경우 경련을 유발할 수 있다고 되어 있으나 이번 연구에서는 저주파만을 사용하였다.

본 연구에서는 우측 측두엽에 1Hz rTMS를 자극한 후 TMS 운동피질흥분도 지표를 분석하고, TMS 지표 측정방법 즉, 안정기 운동역치, 운동유발전위, 피질잠복기, 쌍자극을 표준화하고자 한다. 또한 TMS 지표를 측정하는 방법 및 rTMS 시행방법을 제시하여 임상적, 학문적으로 밑거름이 되고자 한다.

## 제 2 장 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

대상은 고혈압이나 당뇨, 두개외상이나 두개 내의 염증성질환 또는 간질 등의 과거력이 없는 건강한 정상 성인이었다. 총 10명이 연구에 참여하였고 남자 4명과 여자 6명이었으며 평균 나이는  $23 \pm 2.2$ 세였다. 실험을 시작하기 전 모든 지원자에게 경두개 자극술에 대한 상세한 설명과 함께 문서화된 설명서와 동의서를 받았다. 우측 측두엽에 월요일부터 금요일까지 5일 연속 1Hz rTMS를 시행하고 매일 자극 전후 및 마지막 rTMS 2주 후의 TMS 지표를 좌우측 운동피질에서 각각 측정하여 그 변화를 비교 분석하였다. 시간은 매일 오전 10시 30분에서 오후 1시까지 일정하게 유지 하였으며 검사 도중에는 알코올의 과도한 섭취나 수면박탈 등이 없도록 유도하였다.

### 2. 실험 방법

#### 1) 경두개 자기자극술의 검사기법

TMS의 원리는 전자기 코일에 전기의 흐름을 흘려서 자기장을 생성시키는 것이다. 이러한 자기장을 두개 밖의 적당한 위치에 두고 그 자기장의 파동과 변동 에너지를 두개를 통하여 두뇌로 전달하여 코일 아래의 신경세포의 탈분극을 유도하는 것이다. 이러한 파동을 반복하여 주기적으로 주는 것을 반복적 뇌경두개 자극술이라 하고 그 반복 주기를 높게 하여 1Hz 이하로 자극하는 것을 저주파 rTMS라고 한다. 검사방법은 시험자들이 팔걸이 의자에서 편안히 앉은 자세로, 자

극 부위는 우측 측두엽의 손 영역운동 피질 부위(10-20국제뇌파체계상 T4 에 해당)의 두피에 수직방향으로 자극하였다. 전위의 기록은 표면 전극을 이용하여 배-건 방법(tendon-belly)으로 좌측 첫째 골간근(frist dorsal interosseus, FDI)에서 기록하였다. 이때 자극하는 전자기 코일의 모양을 적정하게 고안하여 골간근이 가장 큰 반응을 보이는 즉, 최대의 진폭이 얻어지는 부위를 최적자극점으로 선택하게 하였다.

본 연구에서 경두개 자기자극술에 사용된 기계는 cadwell high speed magnetic stimulator(Caldwell, Kennewick, USA)로 근전도기계(Toennies Neuroscreen, Hoechberg, Germany)에 연결하여 사용하였다. 자극체는 반경 5 cm, 8-자형으로 구성된 코일로 수냉각(water-cooling)원리를 이용하여 반복적인 자극으로 과열하지 않도록 하였다. 1Hz rTMS는 안정기 운동역치(resting motor threshold, RMT)의 110% 자극강도로 하루 30분간 총 1,800회의 자극이 가해지도록 하였으며 자극시간은 매일 일정하게 유지하였다. 1Hz rTMS 전후의 대뇌피질 흥분도 지표는 안정기 운동역치와 서로 다른 자극강도 100%, 120%, 140% RMT에서의 운동유발전위(motor evoked potentials, MEP), 피질잠복기(cortical silent period, CSP), 피질간 억제 및 촉진(intracortical inhibition and facilitation, 각각 ICI 및 ICF)을 각각 자극을 가한 동측과 반대측에서 측정하여 비교 분석하였다.

## 2) 운동 역치(motor threshold)

운동역치란 단위 운동유발전위를 얻기 위해 필요한 최소한의 자극강도를 말하고, 크게 안정기와 수축기에서 정할 수 있는데, 본 연구에서는 안정기의 운동역치를 측정하였다. 구체적으로, 좌측 first dorsal interosseus (FDI) 근육에서 완전히 힘을 뺀 상태로 우측 이마엽의 해당 운동영역에 단일 자극의 TMS를 가하고 안정시 1 mV 운동역치는 10 회의 시도 중 5회 이상 50  $\mu$ V 이상 기록이 되는 최소 자극 강도로 정의하였다.

운동역치가 나타나는 것은 피질 척수로의 막과 연결된 신경 세포간의 흥분성을 의미하는데 이때 경련성 질환에서는 보통 운동 역치가 정상군에 비해 감소하는 것으로 알려져 있다. 또한 단일 자극을 시각 전조 증상이 있건 없건 간에 편두

통을 가진 환자들의 후두엽에 단일 자극(single-pulse)을 주었을때 운동역치가 정상군보다 유의할 정도로 낮아져서 이는 편두통 환자에서 피질의 흥분성이 정상보다 더 큰 것을 반영한다는 연구결과도 있어 이 실험에서는 뇌경두개자극술 전, 후에 걸쳐서 운동역치를 측정하므로써 저주파의 뇌경두개 자극술이 정상군에서 피질의 흥분성에 어떠한 영향을 주는지를 알아보려고 하였다. 운동역치는 매일의 1 Hz rTMS 전후 및 마지막 rTMS 2주 후의 휴지기 운동역치를 측정하였고, 시간에 따른 1 Hz rTMS의 영향을 보기 위하여 단기간의 영향은 5일 간의 1 Hz rTMS 전후 데이터 평균을 비교하고, 장기간의 영향은 첫날 rTMS 전과 마지막 rTMS 2주 후의 데이터를 각각 비교 분석하였다.

### **3) 운동 유발 전위(motor evoked potential)**

운동 유발전위의 크기는 피질 척수로의 보전과 운동피질 및 신경총, 그리고 말초신경을 따라 생기는 흥분성을 의미한다. 운동 유발 전위의 크기로 판단할 수 있는 것은 중심전도 장애(central conduction defect)의 여부이다. 운동유발전위의 값 분석은 정상인에게서도 개인마다 다양하여 실제적으로 양적인 측정이 어려우나, 이 연구에서는 안정기 운동역치의 100%, 120%, 140% 자극강도에서 각각 총 10회의 운동유발전위 진폭을 구하여 평균을 내고 이 값을 다시 자신경(ulnar nerve)을 자극하여 얻은 FDI 근육의 운동활동전위의 크기로 나누어 시행간(interval), 그리고 피검자 간의 다양성(inter-subject variability)을 최소화 하고자 하였다.

운동유발전위 값은 매일 1 Hz rTMS 전후 및 마지막 자극이 끝나고 2주 후에 한번 더 측정하였고, 5일간의 rTMS 전후 데이터의 평균과 첫날 rTMS 전 및 마지막 rTMS 2주 후의 데이터를 각각 비교 분석하였다.

### **4) 피질 잠복기(cortical silent period)**

피질잠복기라는 것은 특정근육을 일정한 힘으로 수축한 상태로 반대편 그 영역의 운동피질을 자극하면 일정기간 나타나지 않는 근육의 휴지기를 의미한다. 이



것은 운동피질의 억제성 또는 척수의 억제성(Renshaw 억제)에 의해 발생되고 GABA<sub>B</sub> receptor에 의해 매개되는 것으로 알려져 있다. 또한, 피질잠복기는 성별, 근력, 신장별 및 좌우간의 차이가 없어 편측 중추 신경계의 병변이 있는 경우 유용한 검사 지표가 될 수 있으나 일정한 근수축 정도를 유지하고 일정한 자극강도로 시행하여야 한다는 점을 고려하여야 한다.

피질잠복기를 측정하기 위해 본 연구에서는 먼저 휴지기 운동 역치를 측정한다음 좌측 FDI 근육 최대 근력의 20%로 근육을 수축시킨 채로 유지하면서 TMS 단일자극을 준 후 피질잠복기를 측정하였고 자극 강도는 휴지기 운동역치의 140%로 정하였다. 피험자는 근전도기계 화면에 나타난 운동유발전위의 진폭을 보고 최대 값의 20% 크기의 운동유발전위가 유지되도록 교육하고 계속 화면을 주시하면서 피드백 하였다. 간질환자에게서는 피질잠복기의 잠시가 자극의 강도가 강해져도 짧아지는 반면 정상인에서의 피질잠복기는 일반적으로 자기자극이 강해져도 길어진다고 알려져 왔다(Fig. 1). 피질잠복기가 자극의 세기나 매번 자극마다 또는 개인간의 차이에 의하여 영향을 받을 수 있어 신뢰성을 높이기 위하여 피질잠복기/운동유발전위크기(CSP duration/MEP amplitude)의 비를 계산하는 피질잠복기 지수(CSP index)를 제시하였는데, 본 연구에서도 피질잠복기 지수를 구하여 비교하였다.

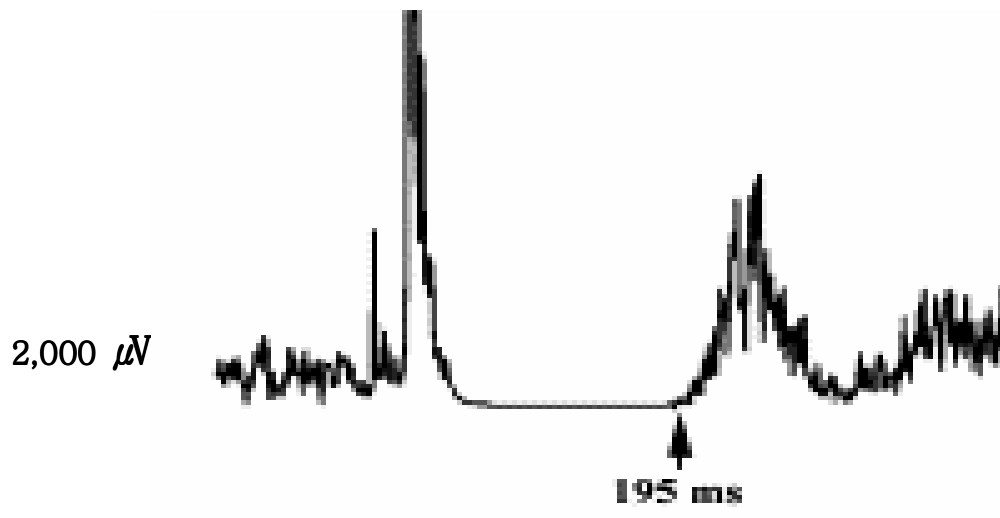
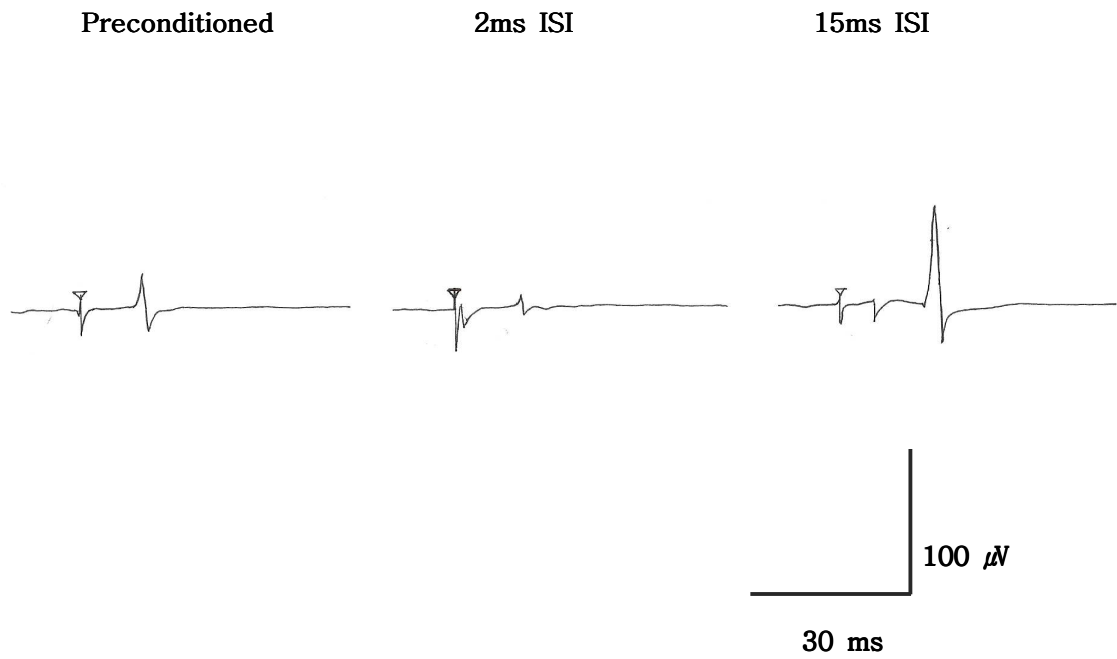


Figure 1. rTMS peaks at normal cortical silent period

## 5) 쌍자극(paired-pulse)

쌍자극은 TMS 방법중의 하나로 대뇌피질의 흥분성과 억제성을 평가하는 방법중의 하나이다. 피질간 억제와 피질간 흥분성은 쌍자극을 주어서 구하였다. 짧은 간격의 자극과 긴 간격의 자극을 주는 방법이 있다. 본 연구에서는 자극 사이의 시간을 피질간 억제의 간격은 2 ms 주었고 피질간 촉진의 간격은 15 ms의 방법으로 주었다(Fig. 2). 쌍자극 중 선행하는 조건자극의 강도는 역치 이하로 안정기운동역치의 70%의 세기로 하였는데 강도는 안정기운동역치에 대해 1 mV의 peak-peak의 운동유발전위를 발생시키는 크기의 자극으로 정하였다. 평균시행 간격은 5초로 하였다.

본 연구에서는 30번의 자극을 무작위로 자극간격을 주어서 자극하였다. 피질간 억제의 평균값은 자극간격(interstimulus interval, ISI) 2 msec를 기준 MEP로 나누었고 피질간 촉진의 평균값은 자극간격(interstimulus interval, ISI) 15 msec에서의 MEP를 기준 MEP로 나누었다.



**Figure 2. rTMS obtained by Paired-pulse stimulation.**  
**Intracortical inhibition at 2 msec interstimulus interval (ISI) and**  
**Intracortical facilitation at 15 msec ISI.**

## 6) 통계 분석

1 Hz rTMS 시행 5일 동안 매일 자극 전후 지표 평균 및 rTMS 시행 전과 2주 후를 짝을 지어 비교하는 대응표본 T검정 중 비모수적 방법인 Wilcoxin signed ranks test를 적용하여 분석하였다. 모든 데이터는 평균과 표준편차로 표시하였다. 본 실험의 통계처리를 위해서 데이터 윈도우용 SPSS (version) 12 를 이용하였고, P-값이 0.05 이하인 것을 통계적으로 유의하다고 보았다.

## 제 3 장 결 과

### 1. 경두개 자기자극의 지표 분석 (TMS index)

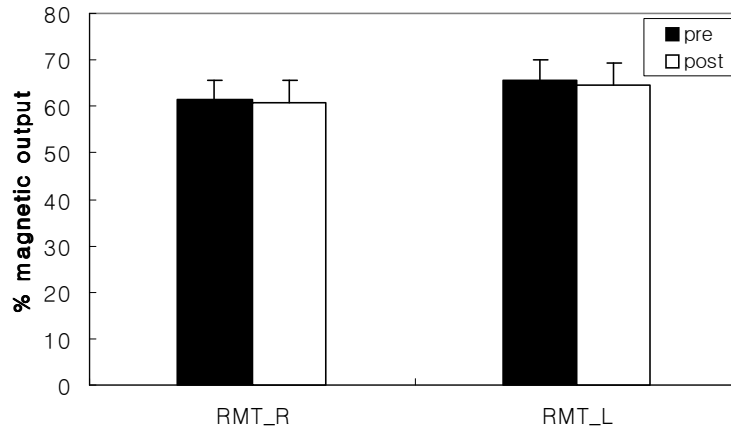
뇌경두개 자기자극의 지표 분석을 위해서 총 10명의 건강한 성인을 대상으로 실시하였다. 실험방법은 1Hz 저주파 rTMS를 우측 측두엽의 손 영역운동 피질 부위 (10-20 국제뇌파 체계 T4에 해당)에 좌측 첫째 골간근 (first dorsal interosseus, FDI) 근육에서 배-건(tendon-belly method)의 방법으로 전위를 기록하였다. 안정기 운동역치는 단위 운동유발전위를 얻기 위해 필요한 최소한의 자극강도를 말하는데 10회 자극하여 50  $\mu$ V 이상의 운동유발전위가 5회 이상 발생하는 자극의 크기로 정의하였는데 안정기 운동역치 110% 자극 강도로 하루 30분간 총 1,800회의 자극을 5일간 연속으로 시행하였다. 안정기 운동역치가 정해진 후에는 이 세기의 100%, 120%, 140%에서 MEP amplitude를 각각의 반복적 뇌경두개 자극술 전, 후에 측정하였고 피질잠복기는 안정기 운동역치의 140%로 정하였으며 피질간 억제 및 촉진은 쌍자극 중 선행하는 조건자극의 강도는 역치 이하로 안정기운동역치의 70%의 세기로 하였는데 강도는 안정기운동역치에 대해 1 mV의 peak-peak의 운동유발전위를 발생시키는 크기의 자극으로 정하였다. 평균시행 간격은 5초로 하였고 각각 자극을 가한 동측과 반대쪽에서 측정하여 비교 분석하였다. 마지막 자극이 끝난 후 2주 후에 각각 한 번 더 측정하여서 rTMS가 자극을 가한 대뇌피질과 자극을 가하지 않은 대뇌피질에서의 뇌신경망에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았다. 지표 분석의 결과는 다음과 같다.

## 1) 휴지기 운동역치 분석

운동역치는 단위 운동유발전위를 얻기위해 필요한 최소한의 자극강도를 말하는데 10회의 시도 중 5회 이상의 50  $\mu V$  이상 기록되는 자극을 더하여 10으로 나누어 평균을 낸 결과는 다음과 같다.

휴지기 운동역치는 우측 대뇌피질을 월요일부터 금요일까지 5일간 매일 자극 시 1 Hz rTMS 자극 전의 5일간의 평균은  $61 \pm 8.1\%$ 였으며 자극 후는  $60 \pm 8.0\%$ 로 유의한 변화는 없었다( $p=0.378$ ). 좌측 대뇌피질의 경우 자극 전의 평균은  $65 \pm 9.5\%$ 에서 자극 후는  $64 \pm 9.7\%$ 로 차이는 보이지 않았다( $p=0.080$ )(Fig. 3)(A). 마지막 5일의 평균과 2주 후에 각각 한 번 더 측정한 평균은 각각 우측이  $66 \pm 9.8\%$ 와  $64 \pm 7.8\%$  으로 좌측이  $62 \pm 8.1\%$ 와  $64 \pm 8.1\%$  으로 차이는 없었다( $p=0.208$  와  $p=0.623$ )(Fig 3)(B).

(A)



(B)

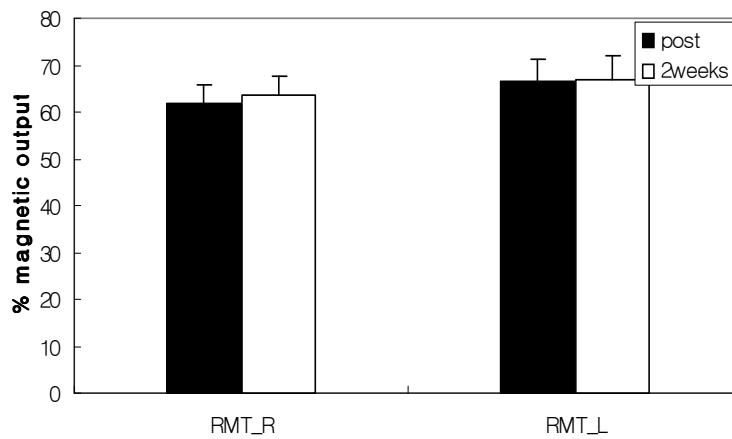


Figure 3. Mean values of RMT treated with 1Hz rTMS.

(A) Mean values of MT before (pre) and after (post) daily for 5 consecutive days. The 'R' and 'L' mean 'Right motor cortex and 'Left motor cortex respectively. RMT means resting motor threshold. There is no significant changes in both hemispheres. (B) RMT means values of MT before (pre) and two weeks after the final rTMS.

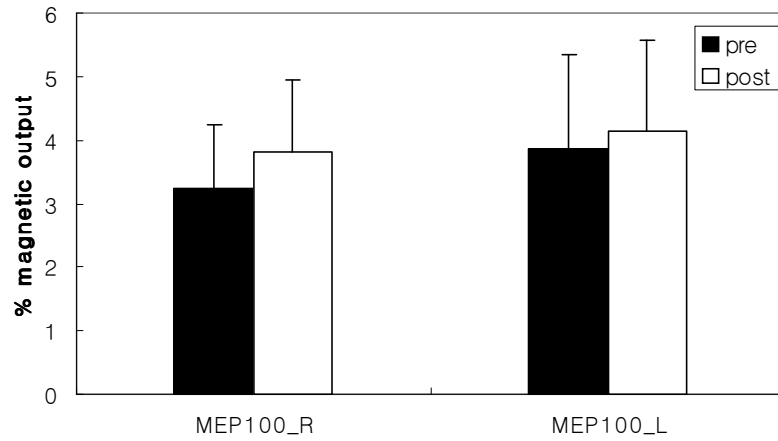


## 2) 운동유발전위값 분석

운동유발전위 값 분석은 정상 성인에게서도 개인마다 다양하여 실제적으로 양적인 측정이 어려우나, 이 연구에서는 안정기 운동역치의 100%, 120%, 140% 자극강도에서 각각 총 10회의 운동유발전위의 진폭을 구하여 평균을 내고 이 값을 다시 자신크 (ulnar nerve)을 자극하여 얻은 FDI 근육의 운동활동전위의 크기로 나누었다.

월-금요일까지 5일간 매일 1 Hz rTMS 전후의 운동유발전위폭의 평균은 휴지기 운동역치 100%에서 우측 대뇌피질의 경우 자극전의 평균은  $3.2 \pm 2.0\%$ 이고 자극후는  $3.8 \pm 2.2\%$ 로 유의한 변화는 없었다( $p=0.146$ ). 좌측 대뇌피질의 경우는 자극전이  $3.9 \pm 3.0\%$ 이고 자극후는  $4.1 \pm 2.9\%$ 로 큰 변화는 없었다( $p=0.558$ )(Fig 4)(A). 마지막 5일의 평균과 2주 후에 각각 한 번 더 측정한 평균은 각각 우측 뇌가 이  $3.7 \pm 1.3\%$  과  $3.3 \pm 1.6\%$ 이였으며 좌측 뇌가 각각  $3.9 \pm 2.0\%$ 과  $4.3 \pm 2.7\%$ 으로 차이는 없었다( $p=0.401$  및  $p=0.779$ )(Fig 4)(B).

(A)



(B)

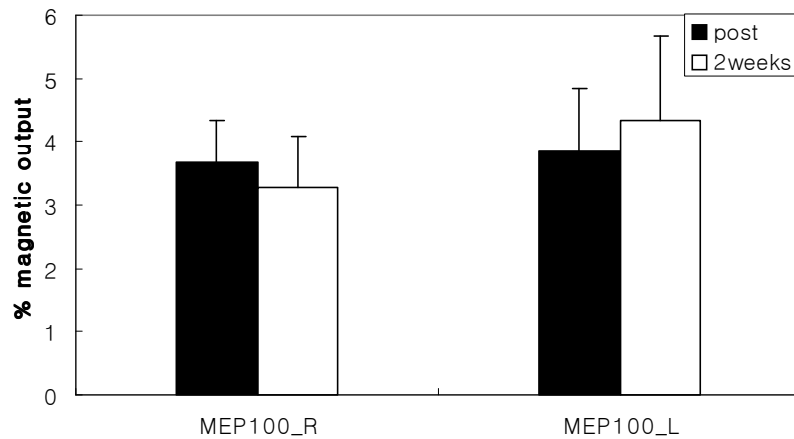
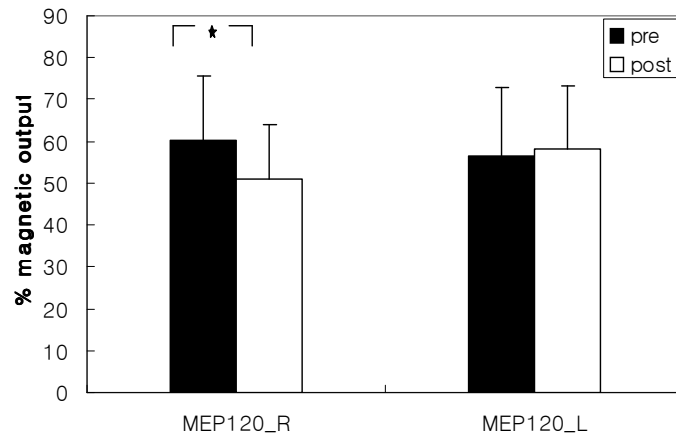


Figure 4. Mean values of MEP amplitudes at 100% RMT treated with 1Hz rTMS.

(A) Mean values of MEP amplitudes at 100% resting motor threshold before (pre) and after (post) daily for 5 consecutive days. The 'L' and 'R' mean 'Left motor cortex and 'Right motor cortex respectively. MEP means motor evoked potential. There is no significant changes in both hemispheres. (B) Mean values of MEP amplitudes at 100% resting motor threshold before (pre) and two weeks later. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex and 'Right motor cortex respectively. MEP means motor evoked potential. There is no significant changes in both hemispheres.

월요일 부터 금요일까지의 매일 5일간의 1Hz rTMS 전후의 운동유발전위 폭의 평균은 안정기 운동역치의 120% RMT 자극 강도에서의 MEP는 우측 대뇌피질의 경우 자극전의 평균은  $60\pm 31\%$  였으며 자극 후는  $51\pm 27\%$ 로 유의하게 감소 되었다( $p < 0.05$ ). 좌측 대뇌피질의 경우 자극 전은  $57\pm 32\%$ 에서 자극 후는  $58\pm 30\%$ 로 차이는 없었다( $p = 0.633$ )(Fig.5)(A). 마지막 5일의 평균과 2주후에 각각 한 번 더 측정한 평균의 우측 대뇌피질의 경우 각각 평균은  $49\pm 20\%$ 과  $50\pm 32\%$ 로 증가 하였고 좌측 대뇌피질은 각각  $50\pm 24\%$ 과  $42\pm 30\%$ 으로 감소 하였으나 통계학적으로는 유의하지는 않았다( $p = 0.327$  및  $p = 0.779$ )(Fig 5)(B).

(A)



(B)

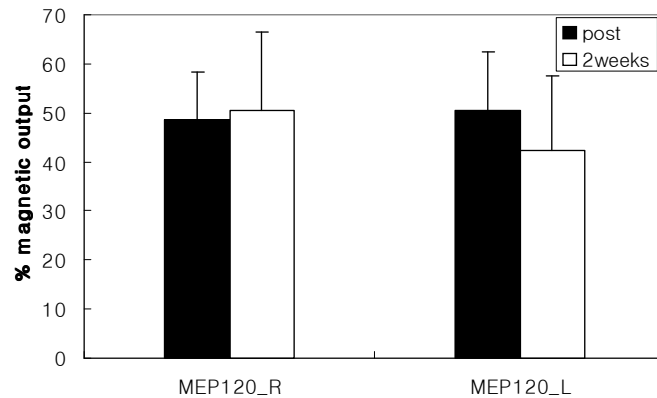


Figure 5. Mean values of MEP amplitudes at 120% RMT treated with 1Hz rTMS.

(A) Mean values of MEP amplitudes at 120% resting motor threshold before (pre) and after (post) daily for 5 consecutive days. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex and 'Right motor cortex respectively. Symbol '\*' means a statistical significance ( $P < 0.05$ ). There is significant decrease in MEP amplitudes in the stimulated (right) hemispheres, but no changes were noted in the left hemisphere. (B) Mean values of MEP amplitudes at 120% resting motor threshold before (pre) and two weeks after the final rTMS. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex and 'Right motor cortex respectively. MEP means evoked potential. There are no significant changes in hemispheres.

월요일부터 금요일까지의 매일 5일간의 1Hz rTMS의 전후의 운동유발전위 폭의 평균은 안정기 운동역치의 140% RMT 에서의 MEP amplitudes는 우측 대뇌 피질의 경우 자극전의 평균은  $117\pm 32\%$ 이였으며 자극 후는  $95\pm 34\%$ 로 유의하게 감소되었다( $p < 0.05$ ). 좌측 대뇌피질의 경우 자극전에는  $115\pm 62\%$ 에서 자극 후에는  $123\pm 66\%$ 으로 약간의 증가를 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $p = 0.317$ )(Fig 6)(A).

마지막 5일의 평균과 2주 후에 한 번 더 측정한 평균의 변화는 우측의 경우 자극 전의 평균은  $95\pm 32\%$  이였으며 2주 후는  $90\pm 42\%$ 로 다소 감소하였고 좌측은 자극전이  $111\pm 52\%$ 에서 2주 후에는  $122\pm 117\%$ 로 다소 증가하였으며 통계적 유의성은 없었다(각각  $p = 0.674$ ,  $p = 1.000$ )(Fig 6)(B).

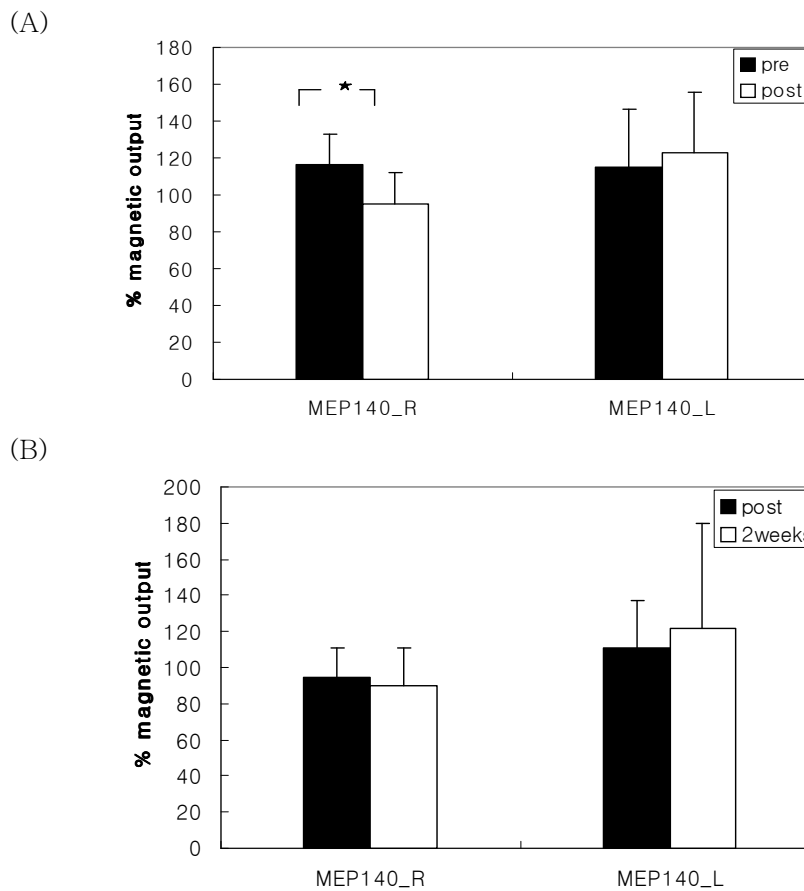
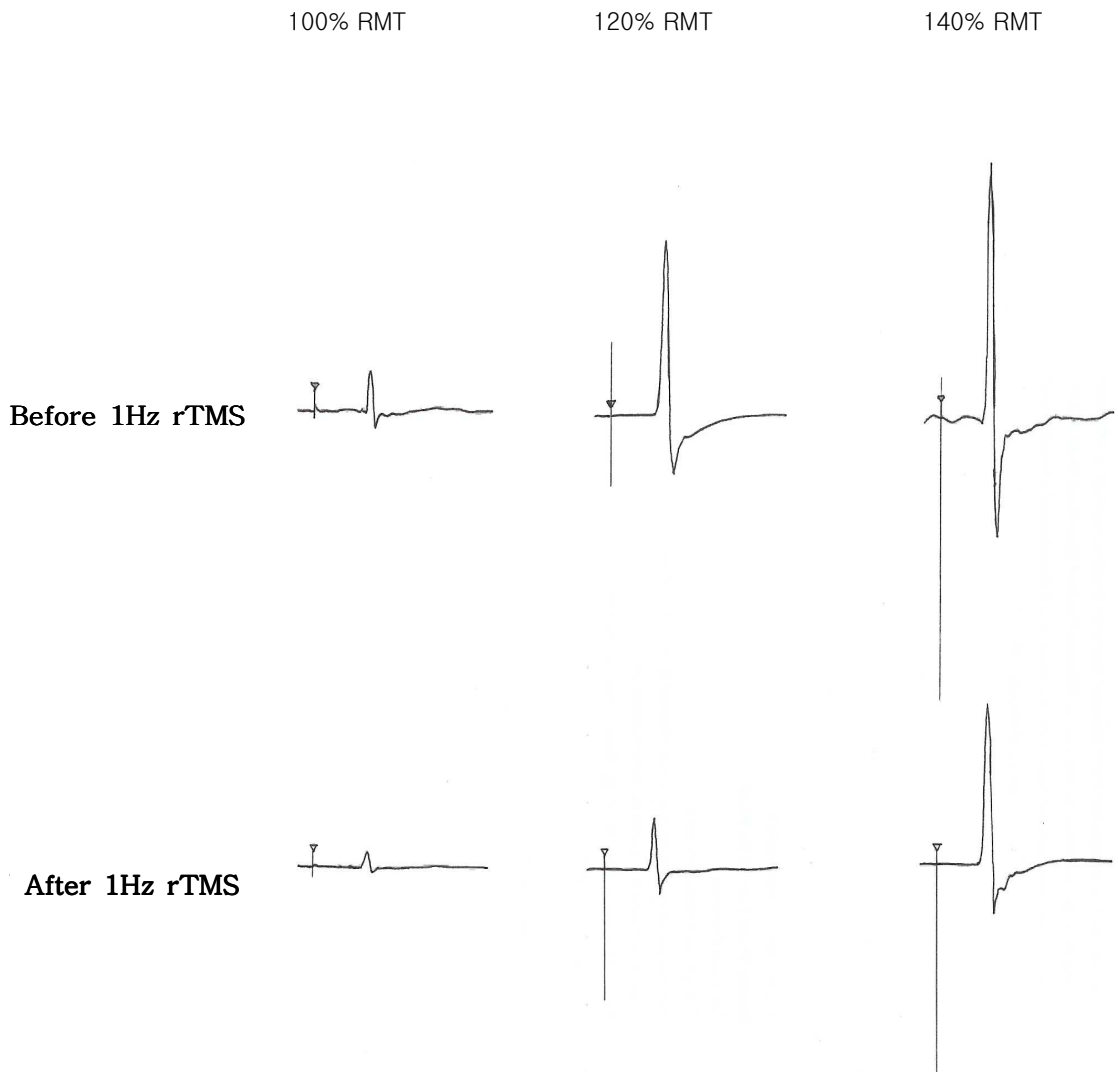


Figure 6. Mean values of MEP amplitudes at 140% RMT treated with 1Hz rTMS.

(A) Mean values of MEP amplitudes at 140% resting motor threshold before (pre) and after (post) daily rTMS for 5 consecutive days. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex and 'Right motor cortex respectively. Symbol. '\*' means a statistical significance ( $P < 0.05$ ). There is a significant decrease of MEP amplitudes in the right hemispheres, but no significant difference in the left hemispheres. (B) Mean values of MEP amplitudes at 140% resting motor threshold before (pre) and two weeks after the final rTMS. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex and Right motor cortex respectively. MEP means motor evoked potential. There is no significance changes in both hemispheres.



**Figure 7. These 1Hz rTMS findings are amplitudes of motor evoked potentials (MEP) at different intensities. MEP amplitudes after daily 1Hz rTMS were decreased at 120% and 140% resting motor thresholds (RMT) in the stimulated hemisphere measured at the right motor cortex.**

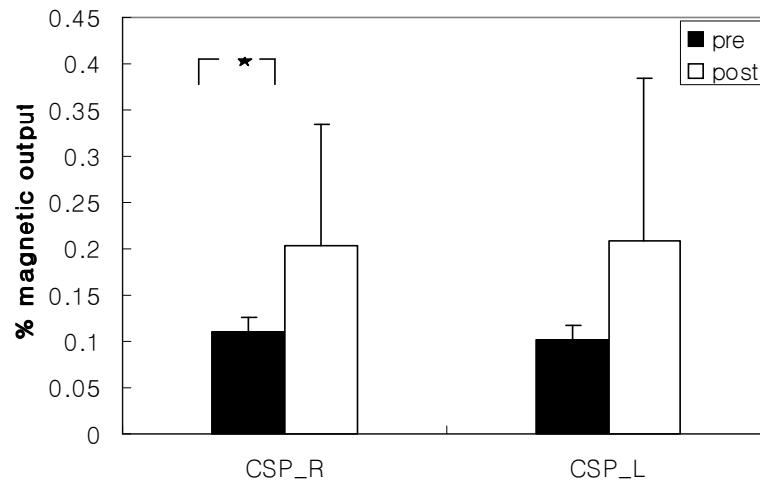
### 3) 피질잠복기값 분석

피질 잠복기는 전극의 세기, 전류 방향과 자극 코일의 모양에 따라 매우 다양한데, 피질 잠복기를 경두개 자극술 간의 차이와 개인간의 다양성을 최소화하는 신뢰성 있는 지수로 피질 잠복기/운동 유발전위크기(CSP duration/MEP amplitude) 의 비를 제시하여서 이에 기초하여 값을 계산하였다(22). 결과로는 피질 잠복기는 1 Hz의 반복적 뇌경두개자극술 시행 전후의 latency를 보았을 때, 우측 대뇌피질의 경우 자극전의 평균은  $0.1 \pm 0.03\%$ 였으며 자극 후는  $0.2 \pm 0.26\%$ 로 CSP값이 증가하였고 이러한 변화는 통계적으로 유의하였다( $p < 0.05$ ). 좌측 대뇌피질의 경우는 자극전이  $0.1 \pm 0.03\%$ 였고 자극 후는  $0.2 \pm 0.35\%$ 로 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로는 유의한 경향을 보였다( $p = 0.070$ )(Fig 8)(A).

마지막 5일의 평균과 2주 후에 한번 더 측정한 평균은 우측의 경우 자극전 평균은  $0.2 \pm 0.2\%$ 였고 2주후는  $0.3 \pm 0.3\%$ 로 차이는 없었다. 좌측의 경우는 자극전은  $0.2 \pm 0.1\%$ 이었고 2주 후는  $0.2 \pm 0.5\%$ 로 다소 증가하였으며 통계적으로 유의한 수준은 아니었다( $p = 0.484$  과  $p = 0.263$ )(Fig 8)(B).



(A)



(B)

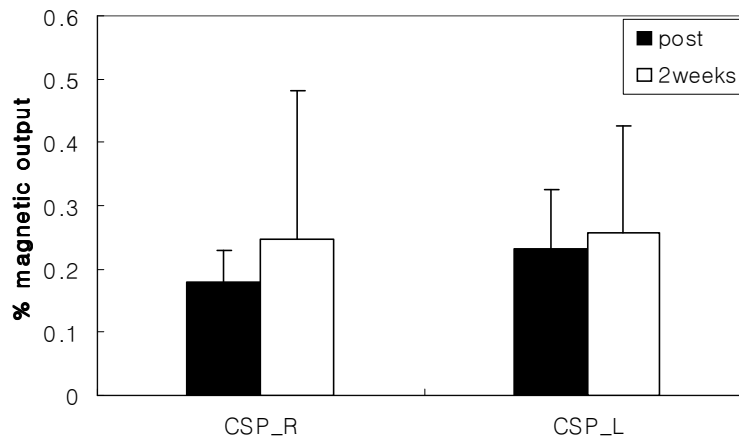


Figure 8. Mean values of CSP treated with 1Hz rTMS.

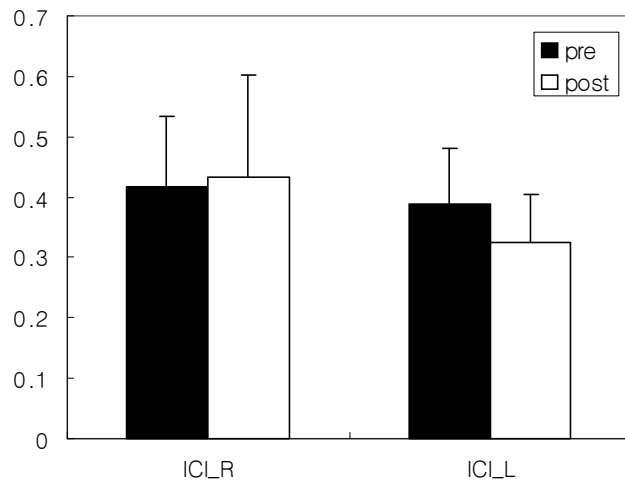
(A) Mean values of cortical silent period before (pre) and after (post) daily rTMS for 5 consecutive days. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex' and 'Right motor cortex' respectively. Symbol '\*' means a statistical significance ( $P < 0.05$ ). There is a significant prolongation of CSP in the right motor cortex, and showed the same tendency in the left motor cortex. (B) Mean values of cortical silent period before (pre) and two weeks after the final rTMS. The 'L' and 'R' mean 'Left motor cortex' and 'Right motor cortex' respectively. CSP means cortical silent period. There is no significant changes in hemispheres.

#### 4) 쌍자극값(paired-pulse)분석

쌍자극은 TMS 방법중의 하나로 대뇌피질의 흥분성과 억제성을 평가하는 방법중의 하나이다. 피질간 억제와 피질간 흥분성은 쌍자극을 주어서 구하였다. 본 연구에서는 자극사이의 피질간 억제의 간격은 2 ms 로 주었고 피질간의 축진의 간격은 15 ms 방법으로 주었다.

월요일부터 금요일까지 매일 5일간의 1Hz rTMS의 전후에 30번의 자극을 무작위로 자극하였으며 평균값은 자극간격(interstimulus interval, ISI) 2 msec를 기준 MEP로 나누었으며 안정기운동역치의 70%의 세기로 하였는데 강도는 안정기운동역치에 대해 1 mV의 peak-peak의 운동유발전위를 발생시키는 크기의 자극으로 정하였다. 평균시행 간격은 5초로 하였다. 통계적으로는 유의하지 않았지만 cortical inhibition이 자극을 주지 않는 왼쪽 뇌에서는 자극 전에 비해서 후가 더 감소하는 경향을 보였다. 피질간 억제는 rTMS를 자극 한 우측 대뇌피질의 경우 자극전의 평균은  $0.4 \pm 0.23\%$ 였으며 자극 후는  $0.4 \pm 0.34\%$ 로 차이는 없었고 통계적으로 유의한 수준은 아니었다( $p=0.401$ ). 좌측 대뇌피질의 경우 자극전의 평균은  $0.34 \pm 0.19\%$ 였으며 자극 후는  $0.3 \pm 0.16\%$ 로 차이는 없었다( $p=0.889$ )(Fig. 9)(A). 마지막 5일의 평균과 2주후에 각각 한 번 더 측정한 평균은 우측 뇌가 자극 전의 평균은  $0.4 \pm 0.34\%$ 였으며 자극 후는  $0.5 \pm 0.39\%$ 였으며 좌측 뇌는 자극 전의 평균은  $0.3 \pm 0.17\%$ 였으며 자극 후는  $0.4 \pm 0.07\%$ 였으며 각각 통계적 유의성은 없었다( $p=0.131$  및  $p=0.298$ )(Fig 9)(B).

(A)



(B)

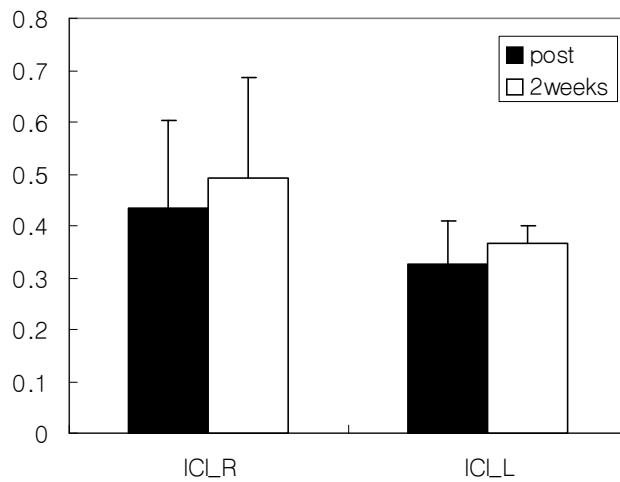


Figure 9. Mean values of ICI treated with 1Hz rTMS.

(A) Mean values of intracortical inhibition before (pre) and after (post) daily for 5 consecutive days. The 'L' and 'R' mean 'Left motor cortex and 'Right motor cortex respectively. ICI means intracortical inhibition. There is no significant changes in both hemispheres. (B) Mean values of intracortical inhibition before (pre) and 2 weeks later. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex respectively. ICI means intracortical inhibition. There is no significant changes in both hemispheres.

월요일부터 금요일까지 매일 5일간의 1Hz rTMS 전후에 30번의 자극을 무작위로 자극하였으며 평균값은 자극간격(interstimulus interval, ISI) 15 msec 에서의 기준 MEP로 나누었으며 안정기운동역치의 70%의 세기로 하였는데 강도는 안정기운동역치에 대해 1 mV의 peak-peak의 운동유발전위를 발생시키는 크기의 자극으로 정하였다. 평균시행 간격은 5초로 하였다.

피질간 축진의 평균은 rTMS를 자극 한 우측 대뇌피질의 경우 자극전의 평균은  $1.2 \pm 0.44\%$ 였으며 자극 후의 평균은  $1.3 \pm 1.33\%$ 로 차이는 없었고 통계적으로 유의한 수준은 아니었다( $p=0.289$ ). 좌측 대뇌 피질의 경우 자극전의 평균은  $1.7 \pm 0.49\%$ 였으며 자극 후는  $1.5 \pm 0.54\%$ 로 차이는 없었고 통계적으로는 유의한 수준은 아니었다( $p=0.180$ )(Fig 10)(A). 마지막 5일의 평균과 2주 후에 한번 더 측정된 평균의 우측 대뇌 피질의 경우 자극전의 평균은  $1.3 \pm 1.33\%$ 였고 자극 후는  $0.9 \pm 0.44\%$ 로 차이가 없었다. 좌측의 경우는 자극전은  $1.5 \pm 0.54\%$ 이었고 자극 후는  $1.3 \pm 0.61\%$ 였으며 각각의 통계적 유의성은 없었다( $p=0.173$  및  $p=0.890$ )(Fig 10)(B).

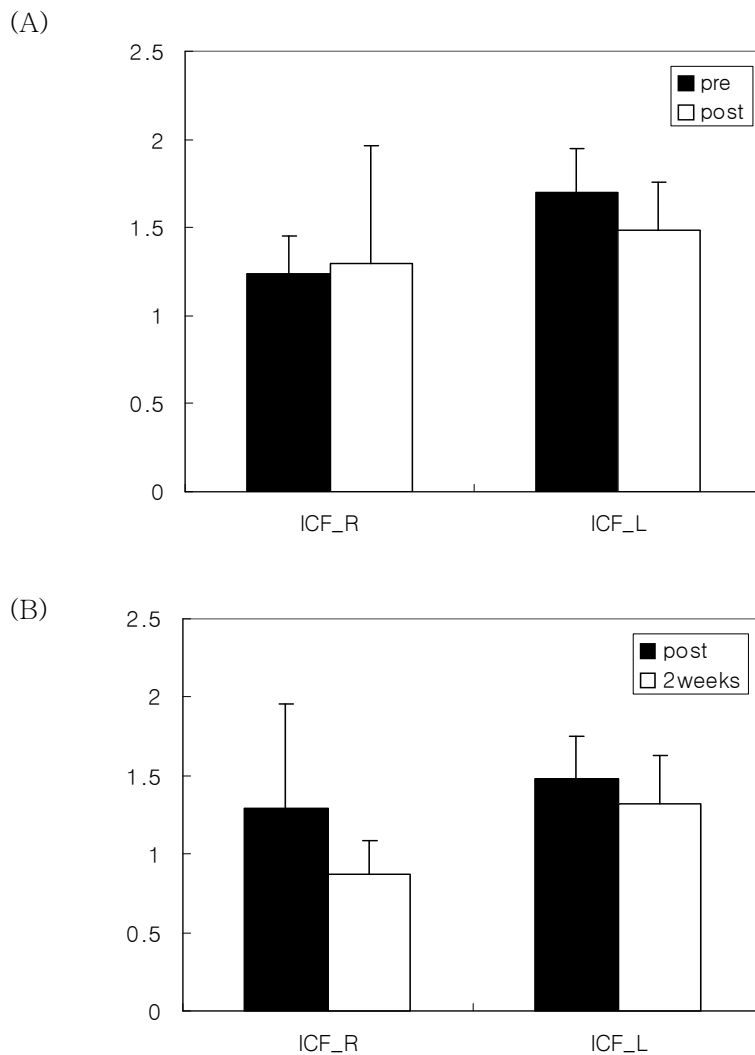


Figure 10. Mean values of ICF treated with 1Hz rTMS.

(A) Mean values of intracortical facilitation before (pre) and after (post) daily for 5 consecutive days. The 'L' and 'R' mean 'Left motor cortex and 'Right motor cortex respectively. ICF means intracortical facilitation. There is no significant changes in both hemispheres. (B) Mean values of intracortical facilitation before (pre) and 2 weeks later. The 'L' and 'R' means 'Left motor cortex respectively. ICF means intracortical facilitation. There is no significant changes in both hemispheres.

## 제 4 장 고 찰

뇌경두개 자극술의 기본 이론은 1831년 Faraday 에 의해 처음으로 발견된 전자기장 유도(electromagnetic induction)의 원리에 기초한다(23). 경두개 자기 자극술은 방전되지 않도록 처리된 코일을 두피에 대고 코일을 통해 매우 짧은 전류가 흐르게 되는데, 이러한 자극이 두피와 두개골을 지나 뇌의 피질부위, 즉 뇌 표면부에 부분적으로 전류의 흐름을 형성하여 자기장을 유발한다. 드물게 정상인에서 경련을 일으킨 보고가 있었던 고주파 자기자극술과는 달리, 저주파 rTMS는 최근 FDA에서 사람에서의 안전성을 입증한 바 있다. 이번 연구 도중 2명 정도가 일시적인 두통을 호소 하였으나 별다른 조치없이 금방 회복되었다. 시험도중 두통이 지속되지 않아서 일시적이고 경미한 부작용이었던 것으로 보인다. 전류의 기원이 어디냐에 따라 달라지겠지만, 뇌경두개 자극술은 주로 피라미드세포를 직접적으로 자극하여, 간접과를 일으키거나 아니면 직접과를 일으키게 신경엑손에 작용하는 경향이 있다. 또한 뇌경두개 자극술은 피질내 흥분성 뿐만 아니라 어떠한 경로를 따라 피질과 피질하 구조와 척수로에 영향을 미친다.

저주파 반복적 뇌경두개 자극술은 신경의 억제성을 일으키고 또한 이러한 효과는 오래 지속되는 것으로 알려졌다(24). 저주파 반복적 뇌경두개 자극술의 억제성 변화(long-term depression)에 대한 연구는 이미 보고된 사실이다(21). 동물 연구에서는 반복적 뇌경두개 자극술이 미치는 생체의 생리학적 변화에 대해 long term depression 효과는 NMDA 수용체의 활성화와 함께, 시냅스 후 칼슘이온의 중증도의 상승에 의한 것으로 알려졌다. 1Hz 뇌경두개 자극술을 시행하였을 때 운동피질에 강력한 영향을 미친다고 하였다(25,26). 또한 단기간의 반복적 뇌경두개 자극술을 시행하였을 때 설치류에서 모노아민의 양이 증가하고 전두엽 피질에서는 도파민의 양이 감소한다고 보고 하였다(27). 장기간의 반복적 뇌경두개 자극술에 대해서도 보고된 바 있는데 수용체 자체의 영향을 준다고 하였고 특히 전두엽에서 5-HT<sub>2</sub> 수용체의 감소가 발생한다고 하였다(28).

또한 자극술이 다른부위에 미치는 영향을 보기 위해서 반복적 자극의 위치는 지금까지의 주요 반복 부위였던 주요운동영역이나 전운동영역이 아닌 우측 측

두엽으로 정하였다. 측두엽을 자극점으로 선택한 이유는 첫째, 많은 연구들이 전두엽이나 전전두엽 자극을 이용하였지만 측두엽 자극을 이용한 연구들이 많이 수행되지 않았기 때문이며 둘째, 인간에서 이부분의 기능적 그리고 해부학적 정의가 잘 되어 있고, 그리고 이러한 연구들의 임상적인 의의가 측두엽간질을 앓고 있는 환자들에게서는 매우 중요하기 때문이다.

이번 연구의 주요 결론은 매일 rTMS를 한 후에 자극을 가한 반구의 120%, 140%에서 운동유발전위의 진폭이 작아졌으며,(Fig. 7) 피질잠복기는 자극된 부위와 자극되지 않은 부위가 모두 증가되었다.(Fig. 8). 이것은 자극된 부위와 인접 부위에서 피질흥분성이 감소하고 억제성이 증가된다는 것을 반영한다.

이번 연구에서 매일 rTMS를 실시한 후 피질잠복기는 자극을 가한 쪽에서 증가되었는데 이러한 경향은 자극되지 않은 피질간 억제에서도 차이가 없을것으로 여겨진다. 피질간억제는 GABA<sub>B</sub> 활성화와 관련된 자극간 간격을 5 ms에서 200 ms으로 하였고, (29) 자극간 간격이 5 ms보다 짧은 피질간 축진은 GABA<sub>A</sub>와 관련되어 있다고 하였다(30). 짧은 피질간 자극간격과 피질잠복기는 명확하게 피질억제의 다른 양상을 보이며, 1Hz rTMS를 우측 측두엽에 자극하였을 경우, 특히 GABA<sub>B</sub>의 물질이 억제를 증가시키는 것으로 여겨진다. 그러나, 이번 연구에서는 1Hz rTMS를 우측 측두엽에 자극하였는데 안정기운동역치와 피질간억제, 피질간 축진의 변화는 보이지 않았다. 이것은 1Hz TMS가 피라미드 신경들의 피질 흥분성이나 신경간의 흥분성의 활성을 변화시키지 못하기 때문이다.

건강한 자원자들의 운동피질에 대해 1Hz rTMS의 자극을 주었던 이전의 연구들은 자극된 운동 피질에서 피질흥분성을 감소 시켰다고한다 (RMT는 증가시키고 MEP진폭은 감소). 막전위가 Na<sup>+</sup>와 Ca<sup>2+</sup> 채널들의 변화와 관련되어 RMT에 현저한 영향을 주는 반면에 GABA성 기능들은 피질간 억제와 피질잠복기에 중요한 영향을 끼친다고 알려져 있다(31).

그래서 1Hz rTMS가 자극된 피질신경들의 막전위를 변화 시킬 수는 있지만, (20) 이에 인접하거나 떨어진 피질부위의 신경들에는 영향을 주지는 않을 것으로 추정된다. 그대신, 억제된 신경간의 세포들이 다른 피질부위들의 신경활성들에 영향을 줄것으로 추측한다. 뇌신경의 억제성 정도를 보기 위해서는 피질잠복기를 각 피험자에게 측정하였다. 결론적으로 손 영역운동 피질 내의 억제효과를 보여주는

피질잠복기의 수치는 1Hz rTMS를 매일 5일간 시행하였는데 시행전에 비해 후가 자극을 가한 쪽과 자극을 가하지 않은 쪽에서 모두 유의하게 증가함으로써 저주파 반복적 뇌경두개 자기자극술이 자극 부위 외에서도 피질간 억제 효과를 유발하는 것을 알 수 있었다.

또한 피질의 흥분성 정도를 보는 다른 지표로 매일 1Hz rTMS를 자극을 가한 반구에서의 운동 유발전위의 진폭을 측정하였는데 통계학적으로는 유의하였고 모두 증가하는 즉 피질의 억제성이 증가하는 경향을 보였다. 그러나 개인마다 운동 유발전위의 다양성으로 인해 좀 더 강한 자극이 주어지게 되는 피험자와 다른 영향을 줄 수 있어 약한 자극이 주어진 피험자의 결과 분석에 있어 다양한 보정이 필요할 것으로 생각된다.

저주파 반복적 뇌경두개 자극술은 우울증, 편집증 장애, Obsessive-Compulsive disorder, 정신분열증 Schizophrenia 등의 정신과적 질환과 파킨스씨병, task-related dystonia, 틱 질환 등의 운동성 질환, 뇌경색 등의 혈관성 질환, 다발성 경화증, 척수 위축증 등의 퇴행성질환 그리고 경련성 질환 등에서 응용되고 있다. 반복적 뇌경두개 자극술은 그 자극 강도와 자극의 빈도에 따라 질환에 적용하는데 차이가 있는데 주로 고주파 자극술은 뇌활성도를 증가시켜 파킨스씨 병이나 우울증환자에게 사용하고 또 저주파 경우는 뇌활성도를 억제하여 task-specific dystonia나 간질 환자등의 경련성 질환에서의 반복적 경두개 자극술에 대한 연구로 주로 이용되고 있다.

동물과 사람 실험에서 경련의 역치를 높이고 경련의 빈도를 낮춘다는 보고가 있었다(32). 연구 결과를 종합해보면 정상군에서 여러 TMS 지표들이 저주파 뇌경두개 자극술이 대뇌피질 흥분도를 감소시키고 피질간 억제성을 강화시키는 효과가 있어 이를 이용하면 실제적으로 경련성 질환에서의 치료적 적용을 할 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 본 연구에서 제시된 TMS 지표의 측정 및 지표 분석 시 개인차를 보정하기 위한 다양한 방법들을 TMS 연구 표준화의 기초 자료로 제시하고, 앞으로 국내 TMS를 이용한 체계적인 연구를 진행시킬 수 있도록 하는데 지침이 될 수 있을 것이다.



## 제 5 장 결 론

총 10명의 정상 성인을 대상으로 경두개 자기자극술을 우측 측두엽에 손영역을 담당하는 운동 피질 부위에 안정기 운동역치의 110% 자극강도로 월요일부터 금요일까지 매일 5일간 하루 30분간 총 1,800회의 자극을 하였고 1Hz rTMS 전후의 대뇌피질흥분도 지표는 안정기 운동역치의 서로 다른 자극강도 100%, 120%, 140% RMT에서의 운동유발전위, 피질잠복기, 피질간 억제 및 촉진을 각각 자극을 가한 동측과 반대측에서 측정하여 비교 분석하였고 2주후에 각각 한번 더 측정하여서 얻은 결과는 다음과 같다.

1. 안정기운동역치(resting motor threshold, RMT)에서 우측뇌의 경우 자극전과 자극후 각각  $61\pm 8.1\%$ 와  $61\pm 8.0\%$ 로 다소 감소 하였으며 통계적으로 유의하지는 않았다. 좌측뇌의 경우는 자극전과 후는 각각  $65\pm 9.5\%$ 와  $64\pm 9.7\%$ 로 감소 하였으며 통계적으로 유의하지는 않았다. 2주 후의 값은 뇌경두개자극술 시작 전에 비해 차이가 없었다.

2. 운동유발전위(motor evoked potential, MEP)는 100% RMT 자극강도에서는 오른쪽 뇌자극시 자극 전은 평균  $3.2\pm 2.0\%$ 이었고 자극 후는  $3.8\pm 2.2\%$ 로 다소 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 자극 반대측에서는 자극 전이  $3.9\pm 3.0\%$ 이고 자극 후가  $4.1\pm 2.9\%$ 로 큰 차이는 없었다. 2주 후에도 차이가 없었다. 자극강도 120% RMT에서는 오른쪽 뇌를 자극시에는 자극 전의 평균은  $60\pm 31\%$ 이며 자극후에는  $51\pm 27\%$ 로 다소 감소하였고 통계적으로 유의하였다( $p<0.05$ ). 따라서 치료자극을 시행한 우측뇌에서 120% RMT에서 MEP는 자극 전-후에 의미가 있게 감소되었다. 좌측뇌 자극후 반대측에서는  $57\pm 32\%$ 에서 자극후에는  $58\pm 30\%$ 로 큰 차이는 없었다. 2주 후에는 통계학적으로 차이는 없었다. 자극강도 140% RMT에서 MEP는 오른쪽 뇌를 자극시 자극전에는 평균이  $117\pm 32\%$ 이었으며 자극후에는  $95\pm 34\%$ 로 현저히 감소하였으며 통계적으로 유의하였다( $p<0.05$ ). 반대

측에서는 자극전에 115±62%에서 자극후에는 123±66% 으로 평균값이 다소 증가하였다. 통계적 유의성은 없었다. 2주 후에는 통계적 유의성은 없었다.

3. 피질잠복기(cortical silent period, CSP) 오른쪽뇌 자극시 자극전 평균 0.1±0.03%였으며 자극후에는 0.2±0.26%로 증가하였고, 통계적으로 유의하였다( $p<0.05$ ). 왼쪽뇌 자극시에는 자극전은 0.1±0.03%에서 자극후에는 0.2±0.35%로 증가하였으며 통계적으로 유의한 경향을 보였다( $p=0.070$ ). 그러나 2주 후의 장기간의 효과는 없는 것으로 나타났다.

4. 쌍자극(Paired-pulse, PP): 피질간 억제와 대뇌반구는 매일 rTMS를 자극을 가한 쪽과 가하지 않는 쪽의 평균값은 각각 0.4±0.23% 과 0.4±0.34% ( $p=0.401$  및  $p=0.889$ )였다. 2주후는 각각 0.4±0.34% 과 0.5±0.39% 였으며 통계적 유의성은 없었다. 피질간 촉진의 대뇌반구는 매일 rTMS 자극을 가한 쪽과 자극을 가하지 않은 쪽은 각각 1.2±0.44% 와 1.3±1.33% 였으며 통계적 유의성은 없었다. 2주 후에는 각각 1.3±1.33% 와 0.9±0.44% 였으며 통계적 유의성은 없었다.

이번 연구 결과 1Hz 저주파 반복적 경두개 자기자극술을 우측 측두엽에 5일간 매일 반복적으로 시행하였는데 시행 후 자극 부위와 자극하지 않은 운동피질에서 피질잠복기가 모두 연장되었고 통계적으로 유의하였다( $p<0.05$ )( $p=0.070$ )(Fig. 8). 운동유발전위의 120% ( $p<0.05$ )(Fig. 7)와 140% ( $p<0.05$ )(Fig. 7)에서의 진폭의 크기가 자극을 주기전에 비해 자극을 준 후가 감소하였다(Fig. 7). 그러나 자극을 가한 쪽과 가하지 않은 쪽에서의 안정기 운동역치와 피질간 억제와 피질간 촉진과 운동유발전위의 100%에서는 변화가 없었다. 그리고 각각의 2주후의 변화도 없었다. 이러한 변화는 1Hz rTMS가 대뇌피질간 억제작용을 증가시키고, 자극부위 뿐 아니라 인접 부위와 동측 및 반대측에서도 뇌활성도의 동시화를 감소시키고 복잡성을 증가시킨다는 것을 의미한다. 즉, 자극을 준 그 부위보다 대뇌연결을 통한 간접적 억제 영향이 더 큰 것으로 보인다. 본 연구에서는 자극 후 휴지기 운동역치의 유의한 변화는 없었고 피질잠복기가 연장되어 자기자극을 한 부위에

서의 피질흥분도 변화보다는 피질상호간 억제성이 증가되는 것을 알 수 있었다.

국내에서는 TMS가 아직 대학병원급에 국한하여 보급되어 있으나, 앞으로 임상적, 학문적으로 널리 보급될 전망이므로 TMS 검사기법을 표준화하고 교육 및 전수할 수 있도록 하는 기반 구축이 필요하다. 본 연구결과는 TMS 지표 측정과 rTMS 시행 기법을 표준화하기 위한 기반을 제공 할 수 있을 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Bohning DE " Introduction and overview of TMS physics. InL Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry, Ed by George MS and Belmaker RH, American Psychiatric Press. *Washington, DC*, 2000;pp13-44.
2. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA: Transcranial Magnetic Stimulation: application in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 1999;56:300-311.
3. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M : Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 1994; 117:847-858.
4. Wassermann EM, Mushane LM, Hallett M, Cohen LG : Noninvasive mapping of muscle representation in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ,1992;85:1-8.
5. Homberg V, Stephan KM, Netz J : Transcranial magnetic of motor cortex in upper motor neuron syndrome: its relation to motor deficit. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*, 1991;81:377-388.
6. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M : Akinesia in parkinson's disease I: shortening of simple reaction times with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation, *Neurology*, 1994;44:884-891.

7. Hallet M : Transcranial magnetic stimulation-negative effects. In: Motor Phenomena. Ed by Fahn et al. Advance in Neurology, Vol. 67, Philadelphia, *Lippincott-Raven Publishers*. 1995;pp107-113.
8. Reutens DC Puce A, Berkovic SF : Cortical hyperexcitability in progressive myoclonus epilepsy: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1993; 43:186-192.
9. Ziemann U, Rothwell JC, Riding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol (Lond)*, 1996c;496:873-881.
10. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, Weiss SRB : Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT*, 1999;15:39-59.
11. Merton PA, Marton HB, Simulation of cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 1980;285:227.
12. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985;I:1106-07.
13. Homberg V, Stephan KM, Netz J : Transcranial magnetic of motor cortex in upper motor neuron syndrome: its relation to motor deficit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991;81:377-388.
14. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmor S, Ben-Schachar D, Feinsod M : Therapeutic efficacy of right prefrontal slow

repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression:  
a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 1999;56:315-320.

15. Lorberbaum JP, Wassermann EM : Safety concerns of TMS. In :  
Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry, Ed by George MS  
and Belmaker RH, American Psychiatry Press, *Washington, DC*.  
2000;pp141-161.

16. Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, figurras S, Dunn  
RT, Danielson A, Repella J, Huggins T, George MS, Post RM : Cognitive  
effectsof 1-and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in  
depression : preminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav  
Neurol*, 2000;13:119-124.

17. Muchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional  
connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive  
transcranial magnetic stimulation. *J Neuroci*, 2002;22:554-61.

18. Boroojerdi B, Battaglia F, Mullbacher W, Cohen LG. Mechanism  
influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system.  
*Clin Neurophysiol* ,2000;112:931-937.

19. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex  
excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*,  
1997;48:1398-403.

20. Christie BR, Kerr DS, Abraham WC. Flip side of synaptic plasticity  
:long-term depression mechanism in the hippocampus. *Hippocampus*,

1994;4:127-35.

21. Malenka RC, Nicoll RA. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanism. *Trends Neurosci*, 1993;16:521-7.

22. Orth M, Rothwell JC. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol*, 2004;115:1076-82.

23. Faraday M :Effects on the production of electricity from magnetism. cited from in Faraday M. Ed by Wiliams LP. *New York*, 1965;Basic Books.

24. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996;101:412-417.

25. Tou T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol*, 2001;112:2138-45.

26. Khedr EM, Gilio F, Rothwell J. Effects of low frequency and low intensity repetitive paired pulse stimulation of the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1259-1263.

27. Ben-Schachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Trasm*, 1997;104: 191-197.

28. Ben-Schachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E, Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain. *Brain Res*, 1999;16:816:78-83.
29. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol*, 2001;530:307-317.
30. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 2000; 111:794-799.
31. Ziemann U, Rothwell JC, Riding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol (Lond)*, 1996c;496:873-881.
32. Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizure: a controlled study. *Neurology*, 2002;59(4):560-2.



## Abstract

### **Changes in cortical excitability after 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation and standardized method for measuring TMS indice**

Lee, Min Ah  
Dept. of Biomedical Life Science  
The Graduate School of Health and Environment  
Yonsei University

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a powerful, non-invasive tool for studying the human brain. TMS is commonly used in clinical neurology and neuroscience fields to study cortical physiology. Low frequency, 1Hz repetitive transcranial stimulation on motor cortex is known to decrease motor cortical excitability that suggesting a possibility to use this method for epilepsy treatment. But the treatment mechanism or the effects at distant cortical area remain unclear. This study was performed to gain insight into the mechanisms underlying reduced cortical excitability after the administration of 1Hz repetitive transcranial stimulation and to establish a standard method for measuring various TMS indices. TMS indices were evaluated for motor cortical excitability in 10 right-handed

healthy volunteers before and after repetitive magnetic stimulation. One-Hz rTMS at 110% of resting motor threshold (RTM) was applied to the right temporal cortex (T4 of 10-20 international EEG system) for 30 minutes (total 1800 stimuli) daily over 5 consecutive days. RMT, motor evoked potential (MEP) amplitudes, cortical silent periods (CSP), intracortical inhibition (ICI), and intracortical facilitation (ICF) were measured before and after daily rTMS, and 2 weeks after final TMS sessions. Wilcoxin signed ranks test was used for statistical analysis. After daily 1Hz rTMS, MEP amplitudes were decreased in the stimulated hemispheres at intensities of 120% ( $p<0.05$ ) and 140% RMT ( $p<0.05$ ), but not in the unstimulated hemispheres. CSP was prolonged in the stimulated hemisphere ( $p<0.05$ ), and showed a similar trend in the unstimulated hemisphere ( $p=0.070$ ) after daily 1Hz rTMS. So, the main findings of this study were smaller MEP amplitudes at 120% and 140% RMT only in stimulated hemispheres. No differences were found in bilateral RMT, ICI, ICF or contralateral MEP amplitudes post-daily, or 2 weeks post-stimulation. In conclusion, These findings suggest that 1Hz rTMS reduces cortical activity at stimulated neurons and in adjacent cortical areas by modulating the neuronal network. Modulation of neuronal activity by 1Hz rTMS decreases regional cortical activity and modulates neuronal activity on cortical network mediated by corticocortical interaction.

---

**Key Words:** Transcranial magnetic stimulation, Low frequency, Cortical excitability, Motor evoked potentials, Neuronal network