

말초신경-피질 연계자극을 이용한
운동학습 손간전달의
생리학적 증거 및 기전

연세대학교 대학원
의 학 과
신 체 원

말초신경-피질 연계자극을 이용한
운동학습 순간전달의
생리학적 증거 및 기전

지도교수 손 영 호

이 논문을 의학 박사 학위논문으로 제출함

2009년 6월

연세대학교 대학원

의 학 과

신 혜 원

신혜원의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 손 영 호 인

심사위원 김 덕 용 인

심사위원 김 윤 중 인

심사위원 이 원 택 인

심사위원 임 중 우 인

연세대학교 대학원

2009년 6월

감사의 글

실험의 구상부터 논문을 완성하기까지 끊임없는 지도와 격려로 이끌어주신 손영호 지도교수님께 깊은 감사를 드립니다. 또한, 바쁘신 가운데에도 논문의 심사를 맡아 세심한 조언을 해주신 임중우 교수님, 이원택 교수님, 김덕용 교수님께 감사드리며, 멀리에서도 기꺼이 오셔서 실험과 논문작성에 아낌없는 조언을 해주신 김윤중 교수님께 진심으로 감사 드립니다.

긴 실험과정에 성실히 참여해주신 피험자들에게 감사의 말을 전합니다.

아무리 지쳐도 다시 힘이 솟게 해주는 사랑하는 딸 서진과 곧 세상과 만나게 될 둘째 딸, 그리고 든든한 지원자인 남편에게 고마움을 전합니다. 또한, 항상 따뜻한 배려를 보내주시는 어머님께도 감사를 드립니다.

끝으로, 논문의 완성을 저보다 더 기다리셨고 누구보다도 가장 기뻐하실 아버지, 어머니께 이 논문을 바칩니다.

차 례

국문요약	1
I. 서론	4
1. 연구배경	4
가. 뇌피질의 가소성과 장기상승작용	4
나. 뇌자기자극(transcranial magnetic stimulation)	5
(1) 운동피질 흥분성의 측정	6
(2) 쌍자기자극(paired-pulse)방법	7
다. 뇌피질의 가소성과 말초신경-피질 연계 뇌자기자극	8
라. 운동학습 순간전달	9
마. 뇌피질의 가소성 및 운동학습 순간전달의 대칭성	9
2. 연구목적	10
가. 운동학습 순간전달의 신경생리학적인 증거	11
나. 운동학습 순간전달의 기전	11
다. 뇌피질 가소성 및 운동학습 순간전달의 대칭성	11
(1) 비우성반구에 대한 PAS의 효과	11
(2) PAS의 대칭성	12
II. 재료 및 방법	13
1. 실험대상 선정	13
2. 근전도	13
3. 뇌자기자극	13
가. 코일과 자기장 자극기	14
나. 자극조절 프로그램	14

다. 운동피질결정	14
라. 이완근육의 MEP역치(resting motor threshold, RMT)와 뇌자기자극강도, 말초신경자극강도의 결정	15
마. TMS로 측정하는 실험 변수	15
(1) MEP	15
(2) MEP 점증곡선(recruitment curve, RC)	15
(3) IHI	16
(4) SICI	16
(5) ICF	16
바. PAS	19
4. 실험세션	19
5. 통계방법	19
III. 결과	22
1. 우성반구 PAS에 대한 우성· 비우성반구 MEP의 변화	22
가. 실험대상자의 기본정보	22
나. 우성· 비우성반구에 대한 우성반구 PAS의 효과	24
2. 우성반구 PAS의 우성· 비우성반구 RC에 대한 효과	27
3. 우성반구 PAS에 대한 비우성반구 운동피질 흥분성의 변화	29
4. PAS효과의 대칭성	32
IV. 고찰	35
1. 우성반구 PAS의 양쪽반구에 대한 영향	35
2. 우성반구 PAS의 비우성반구에 대한 영향의 기전	37
3. 뇌피질가소성의 비대칭성	40

V. 결론	42
참고문헌.....	44
영문요약.....	52

그림 차례

그림 1. Paired-pulse TMS protocols for measuring IHI, SICI and ICF.....	18
그림 2. Experimental sessions.....	21
그림 3. Mean MEPs of APB muscles in both hands, before and after PAS on the dominant hemisphere.....	25
그림 4. RMTs of APB muscles in both hands, before and after PAS on the dominant hemisphere.....	26
그림 5. RCs of the APB muscles in both hands, before and after PAS on the dominant hemisphere.....	28
그림 6. Mean IHI from the dominant hemisphere to the non-dominant hemisphere, SICI and ICF of the non-dominant hemisphere, before and after PAS on the dominant hemisphere.....	30
그림 7. Scattergram, showing the relationship between post-PAS MEP changes and pre-PAS IHI in the left APB muscle.....	31
그림 8. Mean MEPs of the APB muscles in both hands, before and after PAS on the non-dominant hemisphere.....	33
그림 9. RCs of the APB muscles in both hands, before and after PAS on the non-dominant hemisphere.....	34

표 차 례

표. Characteristics of subjects·····	23
-------------------------------------	----

국문요약

말초신경-피질 연계자극을 이용한 운동학습 순간전달의 생리학적 증거 및 기전

운동학습은 일생을 통하여 지속적으로 일어나는 대표적인 뇌피질의 가소성을 보여주는 현상이다. 뇌피질의 가소성은 연접전 신경과 연접후 신경의 동시적 활성을 통한 신경연접의 강화라는 장기상승작용(long-term potentiation, LTP)기전에 의한 것으로 알려져 있다.

뇌자기자극(transcranial magnetic stimulation)은 깨어있는 사람에서 운동피질의 신경생리학적 특성을 측정할 수 있는 도구로서 말초신경-피질 연계자극(paired-associative stimulation, PAS)으로 유도되는 운동피질 흥분성의 변화는 장기상승작용양기전(LTP-like mechanism)에 의한 현상으로 추측하고 있어 운동학습과 관련된 운동피질의 가소성을 조사할 수 있는 연구방법이다.

한 손에서 운동학습을 할 때 이 효과가 학습을 수행하지 않은 반대편 손에도 영향을 미치게 되는데 이를 운동학습 순간전달(intermanual transfer of motor learning)이라고 한다. 이와 관련된 신경기질은 운동피질이며 뇌량이 운동학습의 순간전달에 관여한다고 추측하고 있으나 신경생리학적 증거와 기전은 정확하게 알려져 있지 않다. 또, 운동학습 순간전달이 우성반구와 비우성반구 사이에서 양쪽 방향으로 일어나는 현상인지 우성반구에서 비우성반구로만 일어나는 현상인지 아직 확실하지 않다.

운동학습 순간전달에 관한 신경생리학적인 증거와 대칭성, 그리고

그 기전을 증명하기 위하여 10명의 건강한 오른손잡이 지원자를 대상으로 하여 뇌자기자극 실험을 시행하였다. 이 연구는 첫째, 우성반구에 PAS를 시행하고 PAS전후의 우성반구, 비우성반구의 운동유발전위(motor evoked potential, MEP)의 변화와 자극강도를 증가시킴에 따른 MEP의 변화인 MEP 점증곡선(recruitment curve, RC)을 측정하여 운동학습 순간전달의 신경생리학적 증거를 조사하였다. 둘째, 운동학습 순간전달의 기전을 알아보기 위하여 PAS 전후 비우성반구의 짧은간격 피질내 억제(short-interval intracortical inhibition, SICI), 피질내 촉진(intracortical facilitation, ICF), 우성반구에서 비우성반구로의 반구간억제(interhemispheric inhibition, IHI)를 비교하였다. 마지막으로 운동학습 순간전달의 대칭성을 알아보기 위하여 PAS를 비우성반구에 시행하였을 때의 양측 반구의 MEP 변화를 측정하여 우성반구에서 시행하였을 때의 변화와 비교하였다.

우성반구에 PAS를 시행하였을 때에 우성반구 뿐만 아니라 비우성반구 에서도 MEP가 증가하였다. 자극강도가 증가함에 따른 RC는 우성반구에서는 기준 자극강도(stimulation intensity, SI) 0.5~1.0mV의 90-130%에서 유의한 증가를 보였고 비우성반구에서는 SI 0.5~1.0mV의 80-120%에서 유의한 증가를 나타냈다. 우성반구 PAS후의 비우성반구에서의 SICI와 ICF는 PAS전과 비교하였을 때에 차이가 없었으나, 우성반구에서 비우성반구로의 IHI는 유의하게 감소하였다. 또, 비우성반구에서의 MEP변화와 PAS전 IHI간에는 역상관관계를 보였다.

비우성반구에 PAS를 시행하였을 때에는 해당 운동피질에서의 MEP의 증가를 보이지 않았고, 우성반구의 MEP 역시 변화가 없었다.

이 실험의 결과를 통하여 우성반구 PAS에 의한 운동피질의 흥분성의 증가는 비우성반구 운동피질의 흥분성도 증가시킴을 알 수

있었고, 이는 운동학습 순간전달의 신경생리학적 현상을 반영한다고 판단된다. 운동학습 순간전달의 대칭성 여부는 비우성반구에 PAS를 시행하였을 때에 MEP증가가 관찰되지 않았으므로 이 실험을 통하여 결론을 낼 수는 없었다. 하지만, PAS의 영향이 우성반구에서만 나타난다는 사실은 운동피질의 가소성이 비대칭적임을 시사하는 결과이다. PAS후 IHI가 감소한 현상은 비우성반구에서의 MEP증가가 우성반구에서 비우성반구로 작용하는 IHI의 억제를 통하여 이루어 진다는 것을 반영하며, PAS전 IHI와 비우성반구 MEP변화의 역상관관계를 통하여 PAS에 의해 유도되는 뇌피질가소성의 크기가 기존에 존재하는 IHI정도, 즉 뇌량을 통한 운동피질간의 연결정도에 따라서 결정됨을 알 수 있었다.

핵심 되는 말: 뇌피질 가소성, 장기상승작용, 말초신경-피질 연계자극, 운동학습 순간전달, 반구간억제, 뇌량

말초신경-피질 연계 자극을 이용한 운동학습 순간전달의 생리학적 증거 및 기전

<지도교수 손영호>

연세대학교 대학원 의학과

신혜원

I. 서론

1. 연구 배경

가. 뇌피질의 가소성과 장기상승작용

인간의 뇌피질이 출생 이후 정상적인 발달의 과정으로 외부의 여러가지 자극과 학습에 의하여 성장하고 변화한다는 사실은 잘 알려져 있다.¹ 어린아이의 뇌뿐만 아니라 발달을 멈춘 성인의 뇌 역시 다양한 감각자극 및 학습과 같은 경험에 반응하여 기능적, 구조적으로 재구성되는 성질을 가지고 있고 외부로부터 초래되는 뇌손상에 대한 반응으로도 뇌피질은 변화할 수 있다.^{2,4} 신체의 다양한 경험에 반응하여 어떤 정보를 처리하는 기능을 바꾸고 뇌의 신경조직망이 변화하는 성질을 뇌피질의 가소성(plasticity)이라고 한다.⁵ 기존에 존재하는 신경조직망간 연결의 변화는 신경의 구심성 자극의 변화나 원심성 신경에 필요한 정보의 변화에 대하여 피질-피질간 또는

피질-피질하간 신경시냅스의 연결의 강화를 통하여 이루어진다. 이러한 신경 시냅스간의 상호작용을 통한 뇌의 가소성에 대한 개념은 Donald Hebb 가 최초로 주장하였다.⁶ 이 가설의 개념은 학습이란 연결전 신경(presynaptic neuron)과 연결후 신경(postsynaptic neuron)의 동시적인 활성화를 통하여 이루어지며 이를 통하여 신경연접이 강화된다는 것으로(장기상승작용), 이후 여러 실험을 통하여 증명되었다.^{7, 8} 장기상승작용(long-term potentiation, LTP)은 기억의 형성 및 저장과 관련된 기전일 뿐만 아니라⁸⁻¹⁰ 운동 학습의 생리학적 기전과도 연관이 된다고 알려져 있다.¹¹⁻¹⁴ 신경구심자극이 연결후 신경세포의 탈분극(depolarization)과 연계될 때 이루어지는 신경연접전·후의 동시자극이 LTP를 유도한다.¹⁵⁻¹⁷ 감각피질과 시상으로부터 구심성정보를 받는 운동피질은 연결 전후의 연계자극을 통해서 LTP가 유도되며 이는 운동기술의 습득과 저장과 관련된 신경생리학적 기전으로 알려져 있다.¹¹⁻¹⁴ 사람에서 일어나는 운동학습에 대한 뇌의 가소성도 동물실험에서와 같이 LTP와 관련된 기전에 의할 것이라고 추측을 하고 있으나 사람에서 LTP에 대한 연구는 제한적일 수 밖에 없다. 수술로 적출된 뇌의 조직을 이용하여 제한적으로 LTP를 조사한 바는 있으나¹⁸ 깨어 있는 사람에서의 실험은 동물실험과 동일한 방법으로는 불가능하다.

나. 뇌자기자극(transcranial magnetic stimulation)

깨어있는 사람에서 뇌피질을 자극하는 비침습적인 방법은 뇌전기자극(transcranial electrical stimulation, TES)이 시초이다.¹⁹ 이는 짧고 강한 강도의 전기자극을 두피의 운동피질에 해당하는 부위에 적용할 때 발생하는 피질척수경로의 흥분을 통하여 근육의 동시적인

전위-운동유발전위(motor evoked potential, MEP)를 관찰하는 방법이다. 그러나 뇌전기자극은 두피의 통증감각신경을 함께 자극하기 때문에 심한 통증을 유발하게 되어 그 활용도에 제한이 있었다. 이후 뇌자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)이 개발되었고 이는 통증이 거의 없기 때문에 뇌피질-특히 운동피질-신경망 조직의 흥분성 정도와 그 변화를 측정하는 데에 널리 사용되고 있다.²⁰ 뇌자기자극은 순간적으로 자기장을 발생시켜 자기장의 방향에 평행하게 전류를 발생시키는 방법으로 뇌피질을 국소적으로 흥분시킬 수 있다²¹. 운동피질을 자극하는 경우 이에 대한 반응으로 나타나는 해당 근육의 운동유발전위(motor evoked potential, MEP)를 통하여 운동피질의 흥분성(excitability)을 수치화할 수 있다.^{20, 22} 뇌자기자극은 운동피질에 대하여 평행으로 주행하는 피질내 섬유를 통하여 운동피질의 피라미드신경을 간접적으로 자극한다.²¹

(1) 운동피질 흥분성의 측정

(가) 운동역치(Motor threshold)

운동역치는 해당근육의 운동유발전위를 발생시킬 수 있는 최소 자극강도이다. 이완근육 운동역치(resting motor threshold, RMT)는 10번의 자극 중에서 5번 이상에서 50 μ V이상의 운동전위가 유발되는 자극 강도로 정의하며 최대 자극강도의 1% 간격으로 변화시키면서 측정한다. RMT는 자극지점의 중심에 있는 신경세포의 흥분성을 반영하는 지표로서 전압개폐 Na⁺ 통로(voltage-gated Na⁺ channel)관련 약물을 처치하였을 때에 그 값이 변하므로 세포막의 흥분성을 반영하는 지표로 알려져 있다.²³

(나) 운동유발전위 점증곡선(MEP recruitment curve, RC)

RC는 자극강도를 증가시킴에 따라서 나타나는 운동유발전위의 변화를 나타낸다. RC의 의미가 무엇인지는 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으나, 아마도 자극강도가 커질수록 자극부위의 중심에 있는 신경의 활성화에 주변신경의 활성화가 더해지는 현상을 반영한다고 생각하고 있다. 따라서 자극부위의 중심에 있거나 매우 흥분성이 높은 신경은 낮은 자극강도에서 활성화 되며 자극부위에서 멀리 있거나 흥분성이 높지 않은 신경은 높은 자극강도에서 활성화 될 것이다. RC의 변화는 높은 자극강도에서 뚜렷하게 나타나므로 RC는 흥분성이 낮거나 주변부에 위치한 신경의 흥분성을 대변한다고 할 수 있다.²⁴

(2) 쌍자기자극(paired-pulse)방법

쌍자기자극방법은 실험자극(test stimulus, TS)전 선행자극(conditioning stimulus, CS)을 주었을 때 운동유발전위가 변하는 정도를 실험자극만을 적용했을 때 발생하는 운동유발전위의 비로 나타내는 방법이다. TS나 CS의 강도, 그리고 TS와 CS사이의 시간간격에 따라서 MEP는 증가하기도 하고 감소하기도 한다.

(가) 짧은간격 피질내 억제(short interval intracortical inhibition, SICI)와 피질내 촉진(intracortical facilitation, ICF)

RMT이하의 자극강도로 운동피질을 자극하는 경우에 사이신경세포(interneuron)를 흥분시켜서 자극간 시간(interstimulus interval, ISI) 1-5ms 에서는 TS에 의한 MEP를 억제하고, ISI 8-20ms에서는 TS에 의한 MEP를 촉진시킨다.²⁵ 이를 각각 SICI, ICF라고 부른다. SICI와 ICF는 역치 이하(subthreshold)의 CS와 역치 이상(suprathreshold)의 TS를 사용하여 측정하며, 그 수치는 CS을

적용하지 않은 MEP를 CS을 적용한 후 발생한 MEP로 나눈 퍼센트 값으로 나타낸다. SICI는 GABA_A 작용제에 의해 증가하고,²⁶ ICF는 glutamate 길항제에 의해 억제되기 때문에²⁷ 각각 운동피질의 GABA_A 수용체관련 억제작용 그리고 glutamate 수용체관련 촉진작용의 기전을 반영하는 현상으로 추측하고 있다.

(나) 반구간 억제(interhemispheric inhibition, IHI)

뇌반구는 뇌량(corpus callosum)으로 연결되어 있고 운동피질 역시 뇌량으로 서로 연결이 되어 있다.^{28, 29} 양측 운동피질은 뇌량을 통하여 서로 흥분성을 증가시키기도 하고 억제시키기도 한다.^{30, 31} 쌍자기자극방법을 이용하여 반구간 억제(interhemispheric inhibition, IHI)를 측정할 수 있으며 이는 뇌량 기능의 정도를 반영한다.²⁹ 역시 이상의 CS을 반대편 운동피질에 주었을 때에 ISI 6-50ms사이에서 TS에 의한 MEP가 억제된다.³⁰ IHI수치는 CS을 적용하지 않은 MEP에 대한 CS을 적용할 때의 MEP의 비로 나타낸다.

다. 뇌피질 가소성과 말초신경-피질 연계자극

앞에서도 기술 하였듯이 깨어 있는 사람에서 뇌피질가소성에 관한 실험을 동물실험과 동일한 방법으로 수행하는 것은 불가능하다. 그러나 비침습적인 뇌자기자극을 이용하여 뇌피질의 가소성을 조사할 수 있다. 체감각신경 정보는 운동피질내의 피라미드신경으로 수렴한다.^{32, 33} 따라서 말초감각신경을 운동피질과 연계시켜서 반복적으로 자극한다면 LTP와 같은 기전으로 운동피질 흥분성의 변화가 나타날 수 있을 것이다.³⁴ 이러한 가정을 바탕으로 하여 말초신경 전기자극과 운동피질의 뇌자기자극을 연계하여 반복자극하는

방법을 말초신경-피질 연계자극(paired-associative stimulation, PAS)이라고 한다. MEP는 PAS에 의하여 의미있게 증가한다³⁵. PAS에 의하여 증가된 운동피질 흥분성은 오래 지속되고 가역적이며 구심성 자극에 대해 특이적으로 나타난다는 점에서 동물실험에서의 장기상승작용양기전(LTP-like mechanism)에 의한 뇌피질의 가소성을 반영한다고 할 수 있다. ^{34, 35} PAS는 동물실험의 LTP실험 모델과 유사한 방법으로 깨어있는 사람에서 뇌피질의 가소성을 조사할 수 있는 뇌자극자극방법으로 자리를 잡고 있다. 또, PAS에 의한 운동피질의 변화는 NMDA 길항제에 의하여 억제되고, 운동학습이 선행하는 경우에는 유도되지 않는다는 점에서 운동학습과 관련된 장기상승작용양기전을 실험하는 좋은 방법이 될 수 있다.^{34, 36, 37}

라. 운동학습 순간전달

한 손에서 특정 운동기술을 학습할 때에 학습을 수행하지 않은 반대편 손에서도 해당하는 운동기술에 대한 능력이 함께 향상되는데 이를 운동학습 순간전달(intermanual transfer of motor learning)이라고 한다.³⁸⁻⁴⁴ 이는 여러 인지행동실험을 통하여 증명이 된 바가 있다.³⁸⁻⁴⁴ 운동학습 순간전달에 관련되는 신경기질로 운동피질이 관여한다고 알려져 있으나^{41, 45} 신경생리학적인 증거는 아직 확실하지 않다. 또, 뇌량이 없는 환자에서 이 현상이 없다는 사실을 통하여 양쪽 운동피질을 연결하는 뇌량(corpus callosum)이 운동학습 순간전달의 기전과 관계가 있을 것이라고 추측을 하고 있으나^{46, 47} 이 역시 확실하지 않다.

마. 뇌피질의 가소성 및 운동학습 순간전달의 대칭성

PAS에 의한 뇌피질의 가소성을 실험한 대부분의 연구들은 우성반구를 자극하여 오른손에서 측정된 MEP의 증가를 관찰하였다. 우성반구와 비우성반구의 운동피질은 구조적, 기능적으로 차이가 있다고 알려져 있다.⁴⁸⁻⁵¹ 뇌내미세전기자극을 통한 원숭이의 운동피질 지도에서 손의 운동과 관련된 운동피질의 표현부위가 우성반구에서 더 넓고 공간적으로 복잡하게 구성되어 있었고, 뇌영상에서 관찰한 사람에서의 운동피질도 우성반구에서 구조적으로 복잡한 연결형태를 보여주었다.^{48, 50, 51} 따라서 운동학습에 의한 신경연접조직의 재배열등의 가소성 역시 양쪽에서 차이가 있다고 추측할 수 있다. 그러나 이에 대한 실험 결과는 서로 일치하지 않는 결과를 보여주고 있다.⁵²⁻⁵⁵

운동학습 순간전달에 대한 실험은 대부분 오른손에서 왼손으로 운동학습이 전달되는 현상을 관찰한 것으로, 이것이 왼손에서 오른손으로도 전달되는 현상인지에 대한 연구는 많지 않다.^{41, 43, 56} 운동학습 순간전달이 양쪽 방향으로 동일하게 일어남을 증명한 결과가 있는 반면,⁴¹ 오른손에서 왼손으로만 전달되는 현상임을 보여준 연구들도 있다.^{43, 56} 따라서 운동학습 순간전달이 뇌반구 사이에 양측으로 동일하게 일어나는 현상인지 주로 우성반구에서 비우성반구로 전달되는 현상인지는 확실하지 않다.

2. 연구 목적

이 연구는 운동학습의 순간전달에 대한 생리학적 증거 및 그 기전을 규명하고자 PAS를 시행한 뇌피질과 PAS를 시행하지 않은 반대편 뇌피질의 흥분성의 변화를 측정하였다. 또, PAS에 의한 운동피질

가소성과 운동학습 순간전달의 대칭성을 알아보고자 우성반구와 비우성반구에 시행한 PAS에 대한 각 운동피질의 변화를 비교하였다.

가. 운동학습 순간전달의 신경생리학적 증거

위에서 기술한 바와 같이 PAS는 장기상승작용양기전을 통하여 운동피질 흥분성을 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 PAS는 운동학습효과를 반영하는 뇌자기자극의 한 방법이 될 수 있을 것이다. 이 실험에서는 한쪽 운동피질에 PAS를 시행한 후 반대편 운동피질의 MEP가 증가하는지를 관찰하고 PAS를 시행한 반구의 MEP의 변화와 비교하여 운동학습이 반대편 운동피질로 전달되는 신경생리학적 증거를 찾고자 하였다.

나. 운동학습 순간전달의 기전

운동피질의 변화와 기전을 알 수 있는 다양한 뇌자기자극 방법이 존재한다. 이 중 쌍자기자극방법으로 측정하는 SICI와 ICF가 대표적인 방법이다.^{25, 57, 58} 또한 뇌량의 기능을 반영하는 IHI를 통하여 양측 운동피질의 억제기능의 정도를 측정할 수 있다.^{30, 59} 이 실험에서는 운동학습 순간전달의 기전을 알아보기 위하여 비우성반구 운동피질의 SICI, ICF 그리고 우성반구에서 비우성반구로의 IHI를 PAS전후에 시행하여 PAS전의 값과 비교하였다.

다. 뇌피질 가소성 및 운동학습 순간전달의 대칭성

(1) 비우성반구에 대한 PAS의 효과

PAS에 의한 운동피질의 변화가 우성반구뿐만 아니라 비우성반구에서도 유발되는지는 아직 확실하지 않다. 따라서 비우성반구에 PAS를 시행하여 왼손에서의 MEP가 PAS전에 비하여 증가하는지를 알아보았다.

(2) PAS의 대칭성

운동학습 순간전달이 오른손에서 왼손으로만 전달되는 현상인지 양손 사이에서 동일하게 일어나는 현상인지는 아직 확실하지 않다. 이를 규명하기 위하여 (1)에서 기술한 실험으로 비우성반구의 PAS에 대한 운동피질 흥분성의 변화 여부를 확인한 후, 비우성반구에 대한 PAS의 효과가 반대쪽 운동피질 영향을 미치는지의 여부를 왼손의 MEP 변화 정도로 알아보았다.

II. 재료 및 방법

1. 실험대상 선정

열 명의 건강한 오른손잡이 성인이 실험에 참여하였다. 기본적인 신경학적 검사를 통하여 신경학적으로 이상이 없는지를 조사하였고 기존에 복용하고 있는 약물이 없다는 사실을 확인하였다. 한 실험에서 PAS에 의한 운동피질 흥분성 증가의 정도가 어릴 때부터 약기를 다룬 경우에 그렇지 않은 경우에 비하여 높게 측정되는 것을 보고하였으므로⁶⁰ 약기를 배운 적이 없는 성인을 선택하였다. 손잡이는 약식 Edinburgh 손잡이 설문지를 사용하여 조사하였다.⁶¹

2. 근전도

양쪽 짧은엄지벌림근(abductor pollicis brevis muscle, APB muscle)에 표면근전도(surface electromyography)를 위한 전극을 붙여서 근육의 활성정도를 측정하였다. Ag-AgCl 근전도전극을 사용하였고 활성전극을 APB근육의 복면에 붙이고 비활성전극을 엄지손가락의 중수지관절에 붙였다. 근육에서 측정되는 신호는 증폭기(P511 High Performance AC Preamplifier, Grass, West Warwick, RI, USA)를 통하여 확장되어 3-3000 Hz 사이로 여과하였다. 이렇게 여과된 신호는 5kHz주파수로 계수화 되어 오프라인 분석을 위해 컴퓨터에 저장하였다.

3. 뇌자기자극

가. 코일과 자기장 자극기

뇌자기자극을 위한 자기장 코일은 팔자모양의 70 mm 직경을 가진 두 개의 고리로 이루어져 있다. 이 팔자형태코일은 Magstim 200 자기자극장치(Magstim, Whitland, Dyfed, UK)와 연결되어 있어 자극기를 통하여 특정 강도로 자기장이 흐르면 뇌피질에 평행한 방향으로 전류가 형성이 되어 운동피질을 자극하게 된다.

나. 자극조절 프로그램

뇌자기자극의 횟수, 무작위 자극설정, 자극간 간격, 연계자극의 조절 등 뇌자기자극의 자동조절 및 자료의 저장을 위하여 LabView 프로그램(National Instrument, Austin, TX, USA)을 이용하였다.

다. 운동피질결정

운동피질을 찾기 위하여 팔자형태코일을 실험자의 머리 위에 편평하게 위치 시키고 반대쪽 손 APB근육의 표면 근전도 전극에서 측정되는 MEP의 크기가 가장 크게 측정되는 위치를 코일을 움직여가면서 찾았다. 코일의 이동방향은 먼저 앞뒤로 약 1cm 간격으로 이동하여 APB근육에서 MEP가 최대인 지점을 찾고 그 지점을 중심으로 하여 중심이랑방향에 평행한 방향(앞-뒤 방향의 45°방향)으로 코일을 이동하면서 MEP가 최대인 지점을 결정하였다. 이러한 방법으로 반대편 APB근육에 해당하는 운동피질을 결정하면 이 지점의 두피에 빨간색 유성펜으로 그 위치를 표시하여 실험 과정 동안의 코일 자극지점으로 삼았다. 우성반구와 비우성반구 각각의

APB근육에 해당하는 운동피질을 상기한 방법으로 결정하였다.

라. 이완근육의 MEP 역치(resting motor threshold, RMT)와 뇌자기자극강도, 말초신경자극강도의 결정

피험자 각 개인의 RMT는 10번의 자극 중 5번 이상에서 50 μ V 이상의 MEP가 유발되는 자극 강도로 정의하여 최대 자극강도의 1%간격으로 변화시키면서 역치를 결정하였다. 각 개인의 자기자극강도는 이완된 APB근육에서 0.5mV~1mV의 MEP를 유발시킬 수 있는 자극 강도로 정하였고(stimulation intensity, SI 0.5~1mV) 이는 10번의 자극 중 5번 이상에서 0.5mV~1mV의 MEP를 유발시킬 수 있는 역치로 정의하였다. 말초신경자극강도는 정중신경을 자극할 때 피험자가 감각을 느끼는 역치의 3배로 정하였다.

마. TMS 로 측정하는 실험 변수

(1) MEP

단자기자극방법(single-pulse TMS)으로 MEP를 측정하였다. 자극 강도는 앞서 측정한 SI 0.5~1mV를 이용하였고 자극 횟수는 12번으로 하였다. 자극과 자극 간격은 5초-7초 간격으로 무작위 설정하였다. 12회의 자극에서 얻어진 전위의 최소-최대 크기의 평균을 MEP로 정하였다. MEP는 양쪽 APB 근육에서 PAS의 전후에 각각 측정하였다.

(2) MEP 점증곡선 (recruitment curve, RC)

자극강도를 낮은 강도에서 높은 강도로 점점 증가시키면서 MEP를 측정하여 RC곡선을 그렸다. 자극강도를 SI 0.5~1mV의 80% 지점부터

시작하여 90, 100, 110, 120, 130%로 증가시키면서 자극강도당 10회의 뇌자기자극에 대하여 유발되는 MEP의 평균값을 연결하였다. RC 곡선은 양쪽 APB근육에서 PAS 전후에 각각 측정하였다.

(3) IHI

두 개 코일 쌍자기자극방법을 이용하여 IHI를 측정하였다. 우성반구에서 비우성반구로의 IHI를 PAS 전후에 각각 측정하였다. IHI는 우성반구를 해당 운동피질의 SI 0.5~1mV의 CS로 선행자극하고 10ms후에 비우성반구를 해당 운동피질의 SI 0.5~1mV로 자극하여 얻은 MEP을 CS를 적용하지 않은 비우성반구의 MEP로 나눈 퍼센트 값으로 정하였다(그림 1-A). 자극 횟수는 각각 12회로 하였다.

(4) SICI

한 개 코일 쌍자기자극방법을 이용하여 SICI를 측정하였다. SICI는 역치 이하의 CS을 적용하고 2.5 ms후에 역치 이상(suprathreshold)의 TS을 주었을 때 유발되는 MEP를 CS을 적용하지 않은 MEP로 나눈 퍼센트 값으로 정하였다. 역치 이하의 자극 강도는 앞서 측정한 RMT의 80% 강도를 사용하였고 TS은 SI 0.5~1mV를 사용하였다. 자극 횟수는 각각 12회로 하였다. SICI는 우성반구 PAS전후에 비우성반구에서 측정하였다(그림 1-B).

(5) ICF

한 개 코일 쌍자기자극방법을 이용하여 ICF를 측정하였다. ICF는 역치 이하의 CS을 적용하고 10 ms후에 역치 이상의 TS을 주었을 때 유발되는 MEP를 CS을 적용하지 않은 MEP로 나눈 퍼센트 값으로 정하였다. ICF의 선행자극과 실험자극 및 자극횟수는 SICI와 동일하게

설정하였다. ICF는 우성반구 PAS전후에 비우성반구에서
측정하였다(그림 1-C).

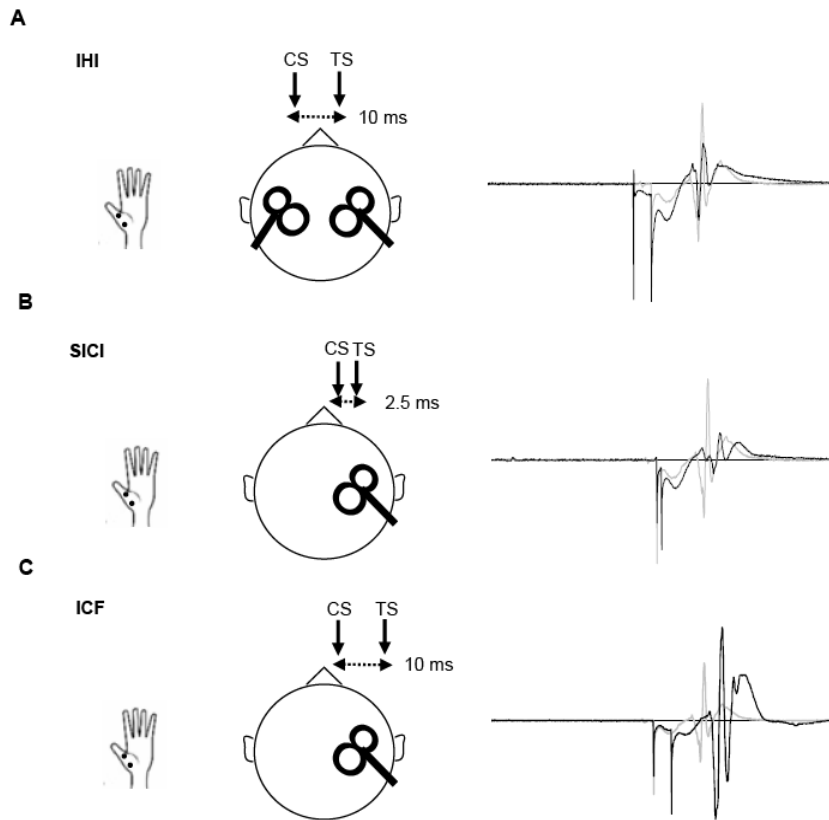


Figure 1. Paired-pulse TMS protocols for measuring IHI, SICI and ICF. MEP on the left APB muscle is inhibited by CS on the dominant hemisphere at ISI of 10 ms (A). MEP on the left APM muscle is inhibited by CS at ISI 2.5ms (B), while facilitated by CS at ISI 10ms (C). TMS: transcranial magnetic stimulation, IHI: interhemispheric inhibition, SICI: short-interval intracortical inhibition, ICF: intracortical facilitation, MEP: motor evoked potential, APB: abductor pollicis brevis

바. PAS

PAS는 정중신경을 손목에서 전기자극하고 25ms 후에 반대편 운동피질을 자기자극하는 방법으로 연계자극간 시간을 4초 간격으로 설정하여 총 225회 반복 시행하였다. 정중신경은 양극형전극으로 음극전극이 팔의 근위부를 향하게 하여 구형과자극으로 2ms 동안 지각자극 역치의 3배 강도로 자극하였고 운동피질은 해당 운동피질의 SI 0.5~1mV 강도로 자극하였다.⁶⁰

4. 실험 세션

실험대상자는 적어도 1주의 간격을 두고 두 번 방문하여 실험을 시행하였다. 한번은 우성반구에 PAS를 시행한 후 양쪽 운동피질의 RMT, MEP, RC의 변화와 반대편 운동피질의 SICI와 ICF 그리고 우성반구에서 비우성반구로의 IHI 변화를 측정하였고, 다른 한번은 비우성반구에 PAS를 시행한 후 양쪽 운동피질의 RMT, MEP 및 RC의 변화를 측정하였다. 실험 순서는 무작위로 결정하였다(그림 2).

5. 통계방법

우성반구 및 비우성반구에서의 PAS 후 양쪽 MEP, RMT의 변화와 우성반구 PAS 후 비우성반구에서의 SICI, ICF와 우성반구에서 비우성반구로의 IHI의 변화는 대응표본 t 검정(paired- t test)을 사용하여 비교하였다. 양쪽 운동피질의 RC는 반복분산분석(repeated measures ANOVA)을 이용하여 PAS의 MEP에 대한 영향을 알아보았다. 각각의 자극강도에서 PAS에 대한 MEP의 변화는 대응표본 t 검정을 사용하여

비교 분석하였다.

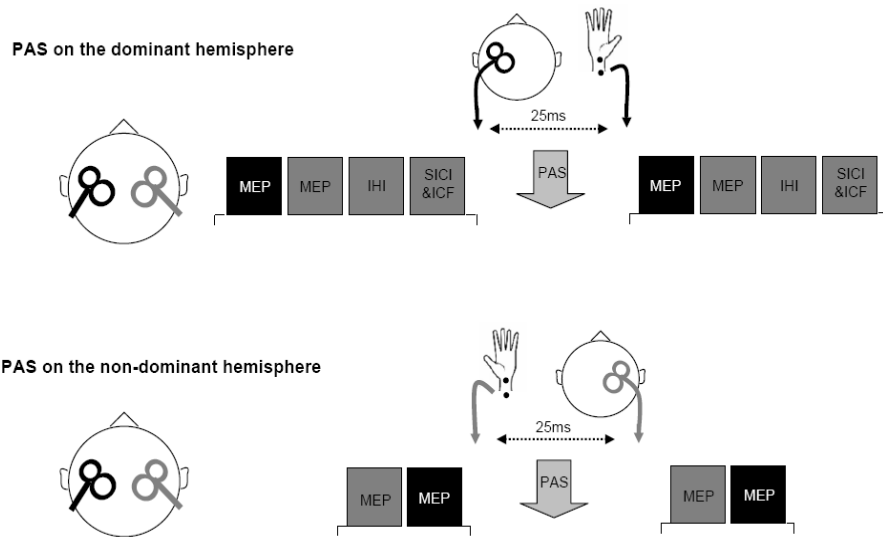


Figure 2. Experimental sessions. MEPs of the both motor cortices, IHI from the dominant to the non-dominant hemisphere, SICI and ICF of the non-dominant hemisphere were measured in session of PAS on the dominant hemisphere. MEPs of the both motor cortices were measured in session of PAS on the non-dominant hemisphere. MEP: motor evoked potential, IHI: interhemispheric inhibition, SICI: short-interval intracortical inhibition, ICF: intracortical facilitation, PAS: paired-associative stimulation

III. 결과

1. 우성반구 PAS에 대한 우성·비우성반구 MEP의 변화

가. 실험대상자의 기본정보

실험대상자는 남자 9명, 여자 1명으로 나이는 평균 25세(범위, 23-28세)였다. 이들은 모두 기관이 인정하는 형식의 실험참여 동의서에 서명하였다. 대상자의 평균 RMT는 우성반구와 비우성반구에서 각각 $48.3 \pm 2.1\%$, $50.8 \pm 2.5\%$ 로 수치의 차이는 없었다 ($p=0.4$). 모두 오른손잡이였고 Edinburgh 손잡이 검사상 손잡이 지수는 평균 90(범위 67-100)이었다(표). 10명의 피험자가 모두 우성반구 PAS가 운동피질에 작용하는 효과에 대한 실험에 참여하였다. 이중 9명의 피험자가 비우성반구 PAS의 효과에 대한 실험을 수행하였고 8명이 우성반구 PAS후 비우성반구에 대한 ICI, ICF 및 우성반구에서 비우성반구로의 IHI변화에 대한 실험에 참여하였다. PAS전의 RMT(우성반구; $48.3 \pm 2.1\%$, 비우성반구; $50.8 \pm 5.5\%$)와 SI 0.5~1.0mV에서의 MEP(우성반구; $0.92 \pm 0.11\text{mV}$, 비우성반구; $0.92 \pm 0.98\text{mV}$)는 우성반구와 비우성반구간에 차이가 없었다.

Table. Characteristics of subjects

Subject	Age	Sex	Handedness	Laterality Quatient
1	24	M	Right	100
2	23	M	Right	66.7
3	24	M	Right	100
4	23	M	Right	77.8
5	24	M	Right	100
6	27	F	Right	100
7	24	M	Right	100
8	24	M	Right	76.5
9	28	M	Right	100
10	25	M	Right	78.9

나. 우성· 비우성반구에 대한 우성반구 PAS의 효과

우성반구에 PAS를 시행하였을 때 우성반구에서 측정한 MEP는 PAS전후에 각각 $0.91 \pm 0.10 \text{mV}$ 에서 $1.95 \pm 0.20 \text{mV}$ 로 PAS후 의미있게 증가하였고, 비우성반구에서 측정한 MEP역시 PAS전후에 각각 $0.92 \pm 0.11 \text{mV}$ 에서 $1.72 \pm 0.19 \text{mV}$ 로 증가하였다(그림 3). 우성반구 PAS전후의 RMT는 우성반구에서는 각각 $48.3 \pm 2.1\%$ 에서 $46.1 \pm 2.4\%$, 비우성반구에서는 각각 $50.8 \pm 5.5\%$ 에서 $46.4 \pm 2.5\%$ 로 우성반구의 RMT는 변화가 없었으나 비우성반구의 RMT는 의미있게 감소하였다(그림 4).

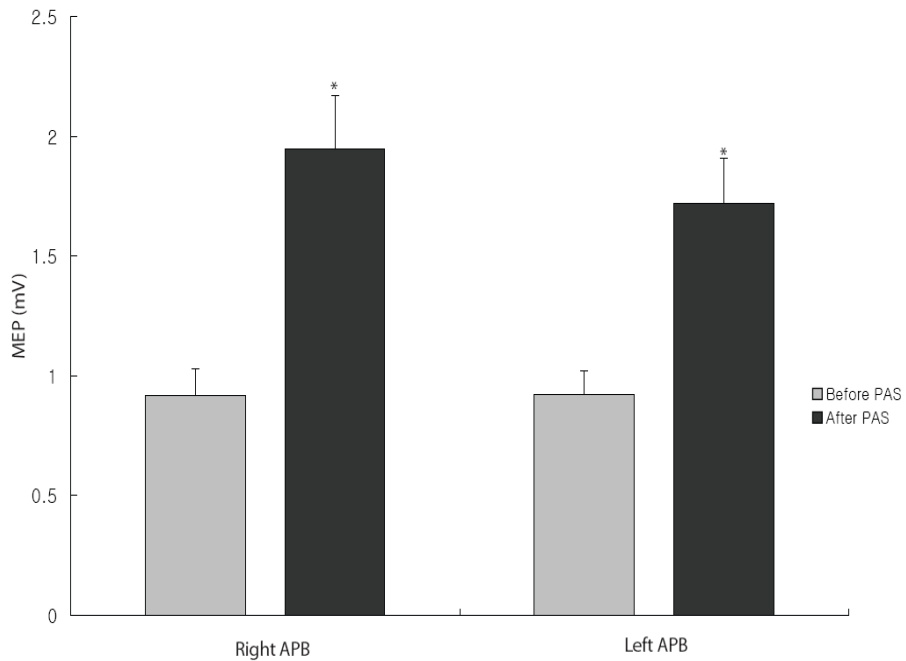


Figure 3. Mean MEPs of APB muscles in both hands, before PAS (gray bar) and after PAS (black bar) on the dominant hemisphere. Mean MEPs were significantly enhanced after PAS in both hands. * indicates statistical significance ($p < 0.05$). MEP: motor evoked potential, APB: abductor pollicis brevis, PAS: paired associative stimulation

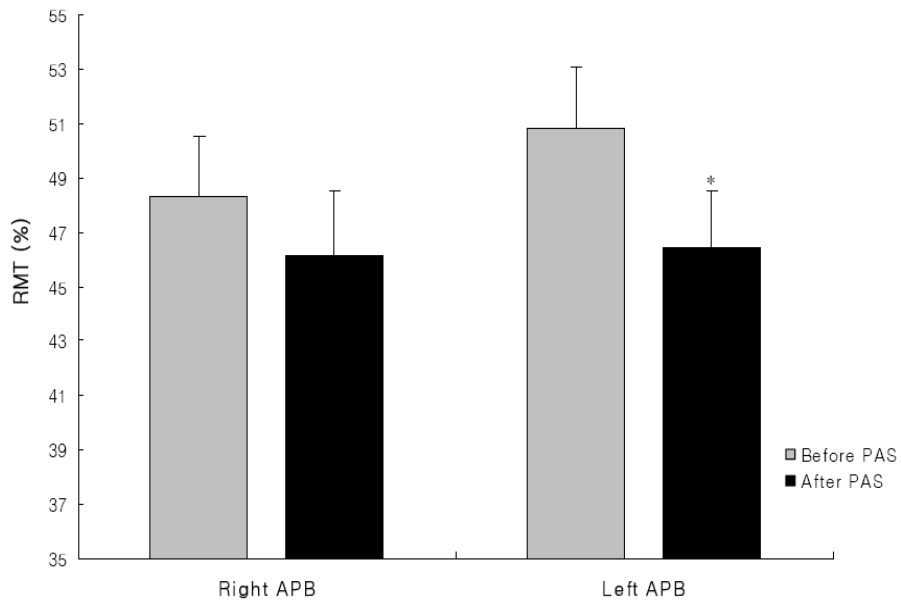


Figure 4. RMTs of APB muscles in both hands, before PAS (gray bar) and after PAS (black bar) on the dominant hemisphere. RMT was significantly decreased after PAS in the left hand, whereas it was not changed in the right hand. * indicates statistical significance ($p < 0.05$). RMT: resting motor threshold, APB: abductor pollicis brevis, PAS: paired associative stimulation

2. 우성반구 PAS의 우성·비우성반구 RC에 대한 효과

우성반구 PAS는 우성반구 MEP증가뿐만 아니라($F=8.6$, $p<0.05$), 비우성반구 MEP의 증가에도 유의한 영향을 나타냈다($F=7.6$, $p<0.05$). 각각의 자극강도에서 PAS전후의 MEP를 비교하였을 때에 우성반구에서는 SI 0.5~1mV의 90, 100, 110, 120, 130%의 자극강도에서 PAS후에 MEP가 증가하였고(그림 5-A), 비우성반구에서는 SI 0.5~1mV의 80, 90, 100, 110, 120%의 자극강도에서 PAS후에 MEP가 증가하였다(그림 5-B).

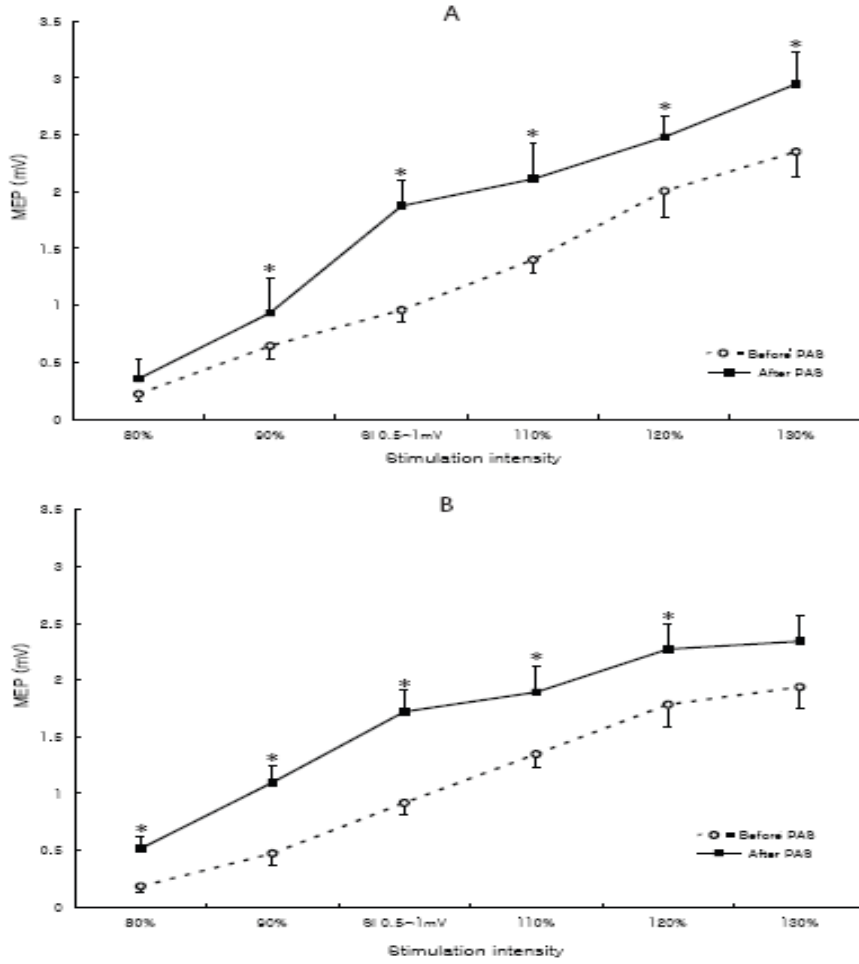


Figure 5. RCs of the APB muscles in both hands, before PAS (dot line) and after PAS (solid line) on the dominant hemisphere. Mean MEPs were significantly enhanced after PAS at 90%~130% SI 0.5~1mV in the right hand (A) and at 80%~120% SI 0.5~1mV in the left hand (B). * indicates statistical significance ($p < 0.05$). RC: recruitment curve, APB: abductor pollicis brevis, MEP motor evoked potential, PAS: paired associative stimulation, SI: stimulation intensity

3. 우성반구 PAS에 대한 비우성반구 운동피질 흥분성의 변화

우성반구에서 비우성반구로 작용하는 IHI는 우성반구 PAS전후에 각각 $63.9 \pm 15.8\%$ 에서 $82.2 \pm 16.3\%$ 로 의미있게 감소하였다(그림 6-A). 우성반구 PAS전후에 비우성반구에서 측정된 SICI는 각각 $43.4 \pm 22.4\%$ 에서 $49.9 \pm 16.3\%$ 로 변화가 없었고 ICF 역시 각각 $145.7 \pm 37.0\%$ 에서 $133.3 \pm 54.2\%$ 로 변화가 없었다(그림 6-B). 우성반구 PAS후 비우성반구 MEP의 변화는 PAS전 우성반구에서 비우성반구로의 IHI 정도와 역비례하였다($r=0.67$, $F=12.27$, $p<0.05$, 그림 7).

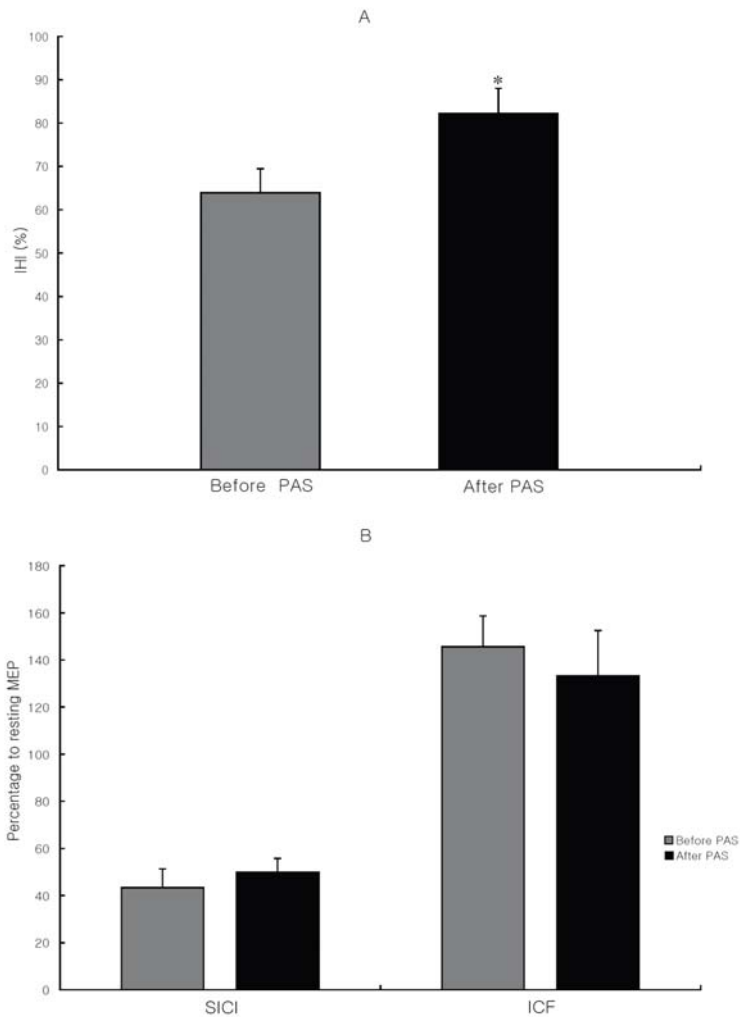


Figure 6. Mean IHI from the dominant hemisphere to the non-dominant hemisphere, SICI and ICF of the non-dominant hemisphere, before and after PAS on the dominant hemisphere. Mean IHI was significantly decreased (A, $p < 0.05$), while mean SICI and ICF were not changed after PAS (B, $p > 0.05$). IHI: interhemispheric inhibition, SICI: short-interval intracortical inhibition, ICF: intracortical facilitation, APB: abductor pollicis brevis, PAS: paired associative stimulation

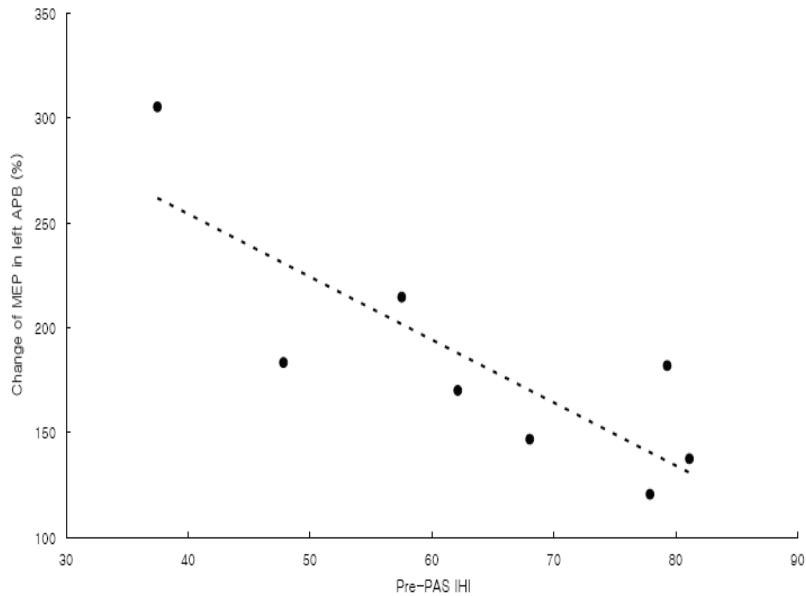


Figure 7. Scattergram showing the relationship between post-PAS MEP changes and pre-PAS IHI in the left APB muscle. MEP changes in the left APB significantly and inversely correlated to the degree of pre-PAS IHI ($r^2=0.67$, $F=12.27$, $p<0.05$). MEP: motor evoked potential, PAS: paired associative stimulation, IHI: interhemispheric inhibition, APB: abductor pollicis brevis

4. PAS효과의 대칭성

비우성반구에 PAS를 시행하였을 때 비우성반구에서 측정한 MEP는 PAS 전후에 각각 $0.94 \pm 0.11 \text{mV}$ 에서 $1.15 \pm 0.12 \text{mV}$ 로 의미있는 차이가 없었고, 우성반구에서 측정한 MEP역시 PAS 전후에 각각 $0.93 \pm 0.11 \text{mV}$ 에서 $1.04 \pm 0.16 \text{mV}$ 로 변화가 없었다(그림 8).

비우성반구 PAS는 비우성반구와 우성반구 MEP에 영향을 나타내지 않았고, 모든 자극강도에서 PAS 전후에 비우성반구와 우성반구 MEP의 차이가 없었다(그림 9).

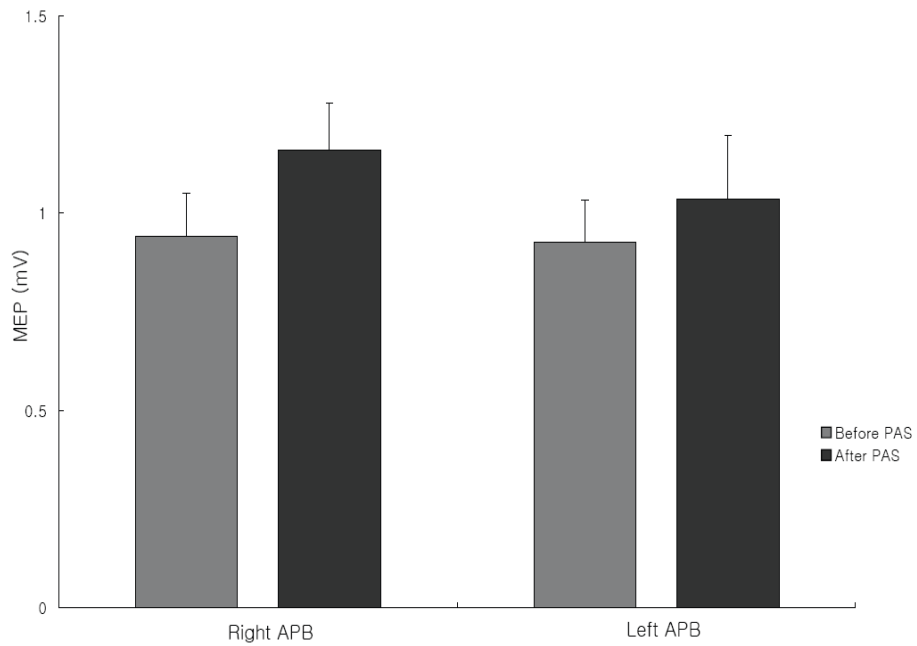


Figure 8. Mean MEPs of the APB muscles in both hands, before PAS (gray bar) and after PAS (black bar) on the non-dominant hemisphere. Mean MEPs were not changed after PAS in both hands ($p>0.05$). MEP: motor evoked potential, PAS: paired associative stimulation

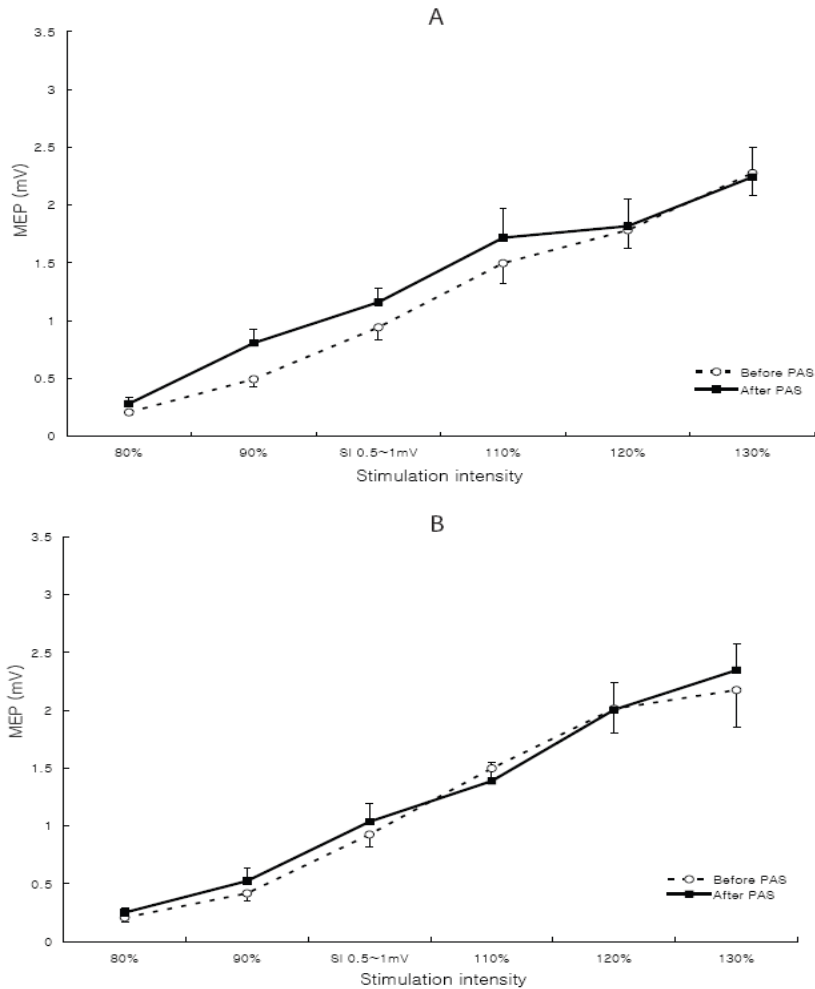


Figure 9. RCs of the APB muscles in both hands, before PAS (dot line) and after PAS (solid line) on the non-dominant hemisphere. Mean MEPs were not changed after PAS at any SI tested in the left hand (A) and the right hand (B) ($p>0.05$). RC: recruitment curve, APB: abductor pollicis brevis, PAS: paired associative stimulation, MEP: motor evoked potential, SI: stimulation intensity

IV. 고찰

1. 우성반구 PAS의 양쪽반구에 대한 영향

이 연구에서는 우성반구에 PAS를 시행한 후 MEP가 증가하는 것을 관찰하여 PAS가 운동피질의 흥분성을 항진시킴을 확인 하였다. 이는 이전의 PAS실험과 일치하는 결과이다. 이 실험에서 사용한 PAS 프로토콜은 0.5~1mV 사이의 MEP를 발생할 수 있는 뇌자기자극강도와 정중신경 지각역치의 3배 강도의 말초신경 자극을 25ms의 간격으로 연계자극한 것으로서 다른 실험과 같은 프로토콜을 사용하였다. 그러나 연계자극간의 빈도와 전체자극시간은 실험마다 조금씩 차이가 있다. 이 실험에서는 ‘long’-PAS 프로토콜을 사용하였는데 이는 0.05-0.1Hz로 23-30분 동안 자극하는 방법으로,⁶²⁻⁶⁵ 이전에 사용하였던 ‘short’-PAS 프로토콜^{35, 37} 에 비하여 MEP 강화의 정도가 더 큰 것으로 알려져 있다.⁶⁴

우성반구 PAS후 MEP의 증가는 PAS를 시행한 우성반구 뿐만 아니라 PAS를 시행하지 않았던 비우성반구에서도 관찰 할 수 있었다. 자극 강도를 증가시키면서 MEP의 변화를 관찰한 RC에서도 PAS는 우성반구 및 비우성반구 모두에서 각각의 MEP에 영향을 주었다. 이렇게 PAS후 우성반구 뿐만 아니라 반대쪽 운동피질에서도 MEP가 증가한 사실은 PAS로 유발된 운동피질의 가소성이 반대쪽 운동피질로 전달된다는 가설을 뒷받침 하는 결과이다.

각각의 SI 대한 PAS전후의 MEP를 비교하였을 때에 130%의 SI에서는 MEP가 우성반구에서만 증가하였고 비우성반구에서의 변화는 통계적으로 의미가 없었다. RC는 자극강도를 증가시킴에 따라 MEP가 증

가하는 양상을 보여주는 것으로 낮은 자극강도에서는 자극 지점의 중심에 있거나 흥분성이 높은 신경이 활성화되는 반면에 높은 자극강도에서는 자극 지점에서 멀리 있거나 흥분성이 낮은 신경이 활성화 되는 현상을 반영한다. 우성반구에 비하여 비우성반구의 운동피질 신경연접이 덜 발달해 있으므로^{48, 49} 자극강도가 증가함에 따른 피질척수 신경의 최대 활성화가 비우성반구에서 먼저 이루어질 것이다. 따라서 SI 0.5~1mV 130%강도의 자극에 대하여 우성반구에서는 유의한 MEP의 증가를 지속적으로 나타냈으나 비우성반구에서는 천장효과(ceiling effect)에 의하여 더 이상의 MEP 증가를 보이지 않았을 것이라고 추측할 수 있다. 또, 80%의 자극강도에서 비우성반구에서는 PAS전후에 MEP가 통계적으로 의미 있게 증가하였으나 우성반구에서는 변화가 없었다. 80% SI 0.5~1mV의 자극 강도는 PAS전에는 양쪽 운동피질에서 모두 RMT보다 비슷하거나 낮은 값을 보였는데 이는 충분히 MEP가 유발될 수 있는 자극강도가 아님을 의미한다. PAS후에 우성반구에서는 RMT의 변화가 없었기 때문에 여전히 그 강도에서는 MEP가 충분히 유발될 수 없었던 반면에 비우성반구에서는 RMT가 낮아졌기 때문에 PAS전 80% SI 0.5~1.0mV에 해당하는 자극강도에서 MEP가 유발될 수 있었을 것으로 추측할 수 있고 이러한 이유로 80% SI 0.5~1.0mV의 자극강도에서 비우성반구에서만 MEP가 증가했던 것으로 추측할 수 있다.

PAS로 유발된 운동피질 흥분성의 변화가 곧 운동학습과 관련된 변화를 의미하는 것은 아니다.⁶⁶ 그러나 PAS전에 운동학습을 하는 경우에 PAS에 의한 운동피질의 흥분성의 증가가 일시적으로 일어나지 않고,^{36, 66} PAS가 동물 실험의 장기상승작용양기전을 반영한다는 사실을^{34, 37} 고려하였을 때에, 이 실험에서 관찰한 PAS에 의해 유도된 반대편 운동피질의 변화는 운동학습의 순간전달과 관련된 신경생리학적 증거

를 나타낸다고 할 수 있다. 한쪽 운동피질의 변화가 반대편에 영향을 미치는 현상을 관찰한 반복뇌자기자극 실험에서 저주파 반복자기자극 (low-frequency repetitive TMS)으로 운동피질의 흥분성을 억제시켰을 때에 반대편 운동피질의 MEP가 증가하는 현상을 관찰하였는데 이는 우리 실험과는 다른 결과이다.⁶⁷⁻⁷⁰ 그러나 한쪽 운동피질의 억제가 반대쪽 운동피질의 흥분성을 증가시킨다는 것이 그 반대 현상(한쪽 운동피질 흥분성의 증가가 반대쪽 운동피질을 억제시킨다)을 의미하는 것은 아니므로 이 실험결과와 상반되는 현상이라고는 할 수 없을 것이다. Heide등이 제시한 바대로 반복뇌자기자극으로 인한 운동피질흥분성의 변화와 PAS에 의한 변화의 기전은 같지 않을 것이다.⁶⁷ 반복뇌자기자극에 의한 운동피질의 변화도 LTP와 관련된 기전에 의할 것이라고 추정하고 있으나 시냅스 전-후의 동시활성화라는 LTP의 모델을 고려할 때에는 PAS 프로토콜이 그것과 더 유사하다. 따라서 이 실험에서 증명한 PAS에 의한 반대쪽 운동피질 흥분성의 증가는 운동학습 순간전달을 반영하는 결과라고 할 수 있을 것이다.

2. 우성반구 PAS의 비우성반구에 대한 영향의 기전

우성반구 PAS후 비우성반구의 MEP가 증가한다는 사실을 통하여 운동학습 순간전달의 신경생리학적 증거를 찾을 수 있었다. 이 실험에서는 이러한 운동학습 순간전달의 기전을 알아보기 위하여 PAS전후에 비우성반구에서 SICI와 ICF, 그리고 우성반구에서 비우성반구로의 IHI를 비교분석 하였다. PAS후에는 MEP가 증가하고 운동피질의 흥분성에 변화가 있으므로 SI 0.5~1mV에 해당하는 SI가 달라진다. 쌍자기자극방법으로 측정하는 여러 변수들은 CS이나 TS에 따라서 그 수치에 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 따라서 PAS후 뇌피질의 흥분성

에 변화가 있는 경우에는 SI 0.5~1mV에 해당하는 SI를 다시 설정하여 변수들을 측정하여야 운동피질 흥분성의 변화로 인한 영향을 배제할 수 있다. 따라서 이 실험에서는 SICI, ICF, IHI를 측정 하기 위한 CS와 TS을 PAS전후에 각각 따로 측정하였다. PAS전후에 SICI와 ICF는 변하지 않았으나 우성반구에서 비우성반구로의 IHI는 PAS후에 의미 있게 감소하였다. IHI는 양쪽운동피질을 연결하는 뇌량의 기능을 반영하는 뇌자기자극 방법으로^{30, 71} 한쪽 운동피질이 흥분될 때 반대쪽 운동피질을 억제하는 운동피질간 억제 현상을 수치화한 방법이다. 이는 한쪽 운동피질의 변화가 반대쪽 피질에 어떤 영향을 주는지를 알아보는 실험에서 주로 사용되는데, 반복뇌자기자극 실험에서 저주파 반복자극으로 한쪽 운동피질을 억제시켰을 때에 IHI가 감소함으로써 반대편 운동피질의 흥분성을 증가시킨다는 결과가 대표적이다.^{68, 69} 이 실험에서는 PAS후에 IHI가 감소하였는데 이를 통하여 앞서 기술한 반대쪽 운동피질 MEP 증가의 기전이 IHI의 감소에 의한 것임을 추측할 수 있다. Perez등은 뇌자기자극을 이용한 여러 변수를 측정하여 손가락 연속동작운동학습이 반대쪽 운동피질에 어떠한 영향을 주는지 관찰하였다.⁴⁵ 여기에서는 IHI와 함께 SICI가 감소하였는데, 저자들은 운동학습이 IHI의 감소를 통하여 반대쪽 운동피질의 SICI에 영향을 줌으로써 운동피질의 흥분성을 증가시킨다고 하였다. 이 결과는 반대쪽 운동피질 흥분성이 증가했다는 면에서는 우리 실험과 비슷한 결과이나, 우리 실험에서는 PAS가 SICI에는 영향을 주지 않았다는 점이 다르다. 그러나, 통계적으로 유의하지는 않으나 SICI의 평균치가 PAS후에 감소하는 추세를 보였다. 아마도 PAS의 영향이 실제 운동학습과 동일한 정도의 영향을 반영하지는 못하기 때문에 PAS와 운동학습에 의한 SICI변화 정도에 차이가 있었을 것이라고 추측할 수 있다.

PAS 전후에 측정한 양쪽 손의 RMT는 오른손에서는 변화가 없었으

나 왼손에서는 의미있게 낮아졌다. RMT는 신경막 전위를 변화시키는 약물에 의하여 영향을 받기 때문에 신경막의 흥분성을 반영한다고 알려져 있다.²³ PAS에 의하여 유도되는 운동피질 흥분성의 증가는 시냅스의 강화에 의한 현상이므로 PAS를 시행한 우성반구에서 RMT에 변화가 없었던 이유를 설명할 수 있다. 그러나 이와는 달리 비우성반구의 RMT가 감소한 기전은 정확하지 않다. 한 연구에서 non-NMDA glutamate수용체 길항제인 ketamine에 의하여 RMT가 변화함을 증명해 바가 있다.⁷² 따라서 비우성반구 RMT의 감소는 우성반구 운동피질의 변화가 비우성반구의 non-NMDA glutamate전달의 조절을 통하여 비우성반구의 흥분성을 증가시켰기 때문일 가능성이 있다.

PAS 효과가 반대쪽 운동피질에 전달되는 기전에 대한 또 다른 흥미로운 결과는 PAS후 비우성반구 MEP증가의 정도가 우성반구 MEP증가 정도와는 연관성이 없었으나 PAS전 우성반구에서 비우성반구로의 IHI와는 역비례한다는 사실이다. 이 결과는 PAS의 반대쪽 운동피질에 대한 영향은 기존에 가지고 있는 우성반구에서 비우성반구로의 IHI의 정도와 관계가 있어 IHI가 강할수록 반대쪽으로 미치는 영향이 크다는 것을 의미한다. 일반적으로 양쪽 피질사이의 억제기전이 강할수록 반대편으로의 영향이 줄어들 것이라고 예상할 수 있으나, IHI의 정도는 운동피질간 뇌량의 밀도와 관계가 있고²⁹ 이는 두 운동피질사이의 기능이 밀접하게 연계되어 있다는 것을 의미하므로 IHI가 클수록 한쪽 운동피질이 반대쪽으로 더 큰 영향을 주게 될 것이다.

결론적으로 우성반구 PAS에 의한 효과가 비우성반구에 전달되는 것은 PAS에 의하여 IHI가 감소됨으로써 일어나며, 그 증가는 기존에 가지고 있는 IHI의 정도 즉 뇌량을 통한 두 운동피질간의 연결정도에 따라서 결정된다고 할 수 있다.

3. 뇌피질가소성의 비대칭성

운동피질 가소성의 양쪽 반구간 대칭성과 운동학습 순간전달의 대칭 여부를 알아보기 위하여 우성반구와 비우성반구에 PAS를 시행하였을 때에 자극한 운동피질 흥분성의 변화를 비교하였고 PAS에 대한 효과가 반대편 운동피질에 미치는 영향을 비교하였다. 앞서 살펴본 결과대로 우성반구에 PAS를 시행하였을 때에는 우성 반구 MEP가 두 배 이상 증가하였다. 그러나 비우성반구에 PAS를 시행하였을 때에는 비우성반구 MEP 크기는 증가하지 않았고 반대편 운동피질의 MEP 역시 변화가 없었다. 이는 운동피질의 가소성이 우성반구에서 두드러지는 현상임을 의미하는 결과이다. 비록 통계적으로는 의미가 없었으나 비우성반구의 PAS후 운동유발전위가 오히려 줄어들었던 두 명의 피험자를 제외하면 모두 증가하는 경향을 보였는데, 이 결과는 운동피질의 가소성이 비우성반구에서는 존재하지 않는 것이 아니라 우성반구에서만 크지 않고 모든 사람에게서 관찰되는 현상이 아니라는 것으로 해석해야 할 것이다. 운동학습과 관련된 뇌피질의 변화는 우성반구에서만 일어나거나,⁵² 양쪽 모두 변화가 있으나 우성반구에서 더 현저한 향진을 보이는 비대칭성을 나타낸다.⁵³ 운동학습 대신 우리 실험과 같은 운동피질의 가소성을 유발시키는 뇌자기자극 프로토콜을 적용하였을 때에도 운동피질의 변화는 우성반구에서 더 크게 나타났다.⁵⁵ 그러나 우리실험과 같은 방법으로 PAS의 효과를 양쪽에서 비교한 한 실험에서는 PAS로 유발되는 운동피질의 흥분성의 변화가 우성반구와 비우성반구간에 차이가 없었고 운동학습 후의 운동피질의 변화 정도에도 차이가 없었다.⁵⁴ 이렇게 같은 실험의 결과들이 일치하지 않는 이유는 정확하지 않지만 운동학습의 방법으로 사용되는 행동실험의 방법이 서로 다르고 각 실험마다 뇌피질가소성을 유도하는 방법

이 다르기 때문일 가능성이 있다.

이 실험에서는 PAS의 효과가 비우성반구에서 유도되지 않았기 때문에 관찰하고자 했던 운동학습 순간전달의 비대칭성 여부는 알 수 없었다. 그러나 PAS의 우성·비우성반구에 대한 영향이 현저하게 비대칭적이라는 결과를 통하여 운동피질의 가소성이 우성반구에서 더 우세함을 알 수 있었다.

V. 결론

운동학습 순간전달은 한쪽 손으로 운동학습을 시행하였을 때에 운동학습을 하지 않은 반대쪽 손에서도 운동학습효과가 나타나는 현상으로 이와 관련된 주요한 신경기질은 일차운동피질으로 알려져 있다. 실제 여러 행동신경학적 실험에서 운동학습효과가 반대쪽 손에서도 나타난다는 현상을 증명하였는데, 이는 뇌피질 가소성이 반대쪽 뇌피질로 전달되는 현상으로 운동학습 순간전달의 신경생리학적인 증거와 기전을 아는 것은 뇌손상으로 인하여 한쪽 손의 운동기능이 떨어진 경우 손상이 없는 반대쪽 뇌의 가소성을 통하여 기능회복에 도움이 될 가능성을 제시한다는 점에서 매우 중요하다고 할 수 있다. 이 연구에서는 운동학습과 관련된 기전인 장기상승작용양기전을 반영하는 PAS를 이용하여 우성반구 PAS의 효과가 해당 반구의 운동피질뿐만 아니라 반대쪽 반구의 운동피질의 흥분성을 증가시킴을 보여줌으로써 운동학습 순간전달의 신경생리학적인 증거를 제시하였다. 또, 우성반구 PAS후 우성반구에서 비우성반구로 향하는 IHI가 감소한다는 결과로 운동학습 순간전달의 기전이 IHI의 감소를 통하여 이루어진다는 것을 증명하였다. PAS가 반대쪽 운동피질에 미치는 영향은 기존의 우성반구에서 비우성반구로 향하는 IHI의 정도와 역상관 관계를 보였다. 이 결과는 뇌량의 기능을 반영하는 IHI의 크기와 운동학습 순간전달의 정도가 관련됨을 보여준 것으로 뇌량의 양쪽반구 연결정도가 클수록 한쪽 손의 운동학습의 효과가 반대쪽으로 용이하게 전달이 된다는 것을 의미한다고 할 수 있다. 우성반구에서 비우성반구로의 운동학습 순간전달의 증거 및 기전과 더불어 이 연구에서 조사하고자 하였던 운동학습 순간전달의 대칭성은 비우성반구의 PAS가 해당운동피질의 흥분성을 증가시키지 않았기 때문에 알 수가 없었다. 그러나, PAS에

의하여 유도되는 운동피질의 가소성이 우성반구에서 두드러지게 나타남을 관찰할 수 있었고, 이를 통하여 운동피질의 가소성이 비대칭적임을 알 수 있었다.

이상의 결과로 운동학습과 관련된 뇌피질 가소성은 우성반구에서 두드러지게 나타나는 현상으로 우성반구 운동피질의 가소성, 즉 운동학습의 효과는 반대쪽 운동피질에도 전달이 되며 이는 뇌량을 통해서 일어나는 현상임을 알 수 있었다. 이는 한쪽 운동피질의 손상으로 인한 기능장애가 있을 경우 반대쪽 운동피질의 가소성을 항진시키거나 기능장애가 있는 반대쪽 손의 운동학습을 통하여 기능이 저하된 손의 운동학습능력을 향상시킬 수 있는 가능성을 제시하는 결과이다.

참고문헌

1. Elbert T, Rockstroh B. Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist* 2004;10(2):129-41.
2. Donoghue JP. Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5(6):749-54.
3. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:393-415.
4. Moucha R, Kilgard MP. Cortical plasticity and rehabilitation. *Prog Brain Res* 2006;157:111-22.
5. Ljubisavljevic M. Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2006;173(2):215-22.
6. Hebb DO. *The Organization of Behavior*. New York: Willey, 1949.
7. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232(2):357-74.
8. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232(2):331-56.
9. Kelso SR, Ganong AH, Brown TH. Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(14):5326-30.
10. Goosens KA, Maren S. Long-term potentiation as a substrate for

memory: evidence from studies of amygdaloid plasticity and Pavlovian fear conditioning. *Hippocampus* 2002;12(5):592-9.

11. Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H. Long-term potentiation in the motor cortex. *Science* 1989;245(4924):1385-7.

12. Asanuma H, Keller A. Neuronal mechanisms of motor learning in mammals. *Neuroreport* 1991;2(5):217-24.

13. Pavlides C, Miyashita E, Asanuma H. Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *J Neurophysiol* 1993;70(2):733-41.

14. Asanuma H, Pavlides C. Neurobiological basis of motor learning in mammals. *Neuroreport* 1997;8(4):i-vi.

15. Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 1998;18(24):10464-72.

16. Gustafsson B, Wigstrom H, Abraham WC, Huang YY. Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. *J Neurosci* 1987;7(3):774-80.

17. Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997;275(5297):213-5.

18. Chen WR, Lee S, Kato K, Spencer DD, Shepherd GM, Williamson A. Long-term modifications of synaptic efficacy in the human inferior and middle temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(15):8011-5.

19. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285(5762):227.

20. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406(6792):147-50.
21. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 2002;19(4):322-43.
22. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997;74(2):113-22.
23. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004;115(8):1717-29.
24. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55(2):187-99.
25. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.
26. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996;109(1):127-35.
27. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998;51(5):1320-4.
28. Rouiller EM, Babalian A, Kazennikov O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res* 1994;102(2):227-43.
29. Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, et al. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci* 2007;27(45):12132-8.
30. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG,

Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525-46.

31. Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001;531(Pt 3):849-59.

32. Porter LL. Somatosensory input onto pyramidal tract neurons in rodent motor cortex. *Neuroreport* 1996;7(14):2309-15.

33. Porter LL, Sakamoto T, Asanuma H. Morphological and physiological identification of neurons in the cat motor cortex which receive direct input from the somatic sensory cortex. *Exp Brain Res* 1990;80(1):209-12.

34. Classen J, Wolters A, Stefan K, et al. Paired associative stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:563-9.

35. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123 Pt 3:572-84.

36. Stefan K, Wycislo M, Gentner R, et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex* 2006;16(3):376-85.

37. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543(Pt 2):699-708.

38. Gordon AM, Forssberg H, Iwasaki N. Formation and lateralization of internal representations underlying motor commands during precision grip. *Neuropsychologia* 1994;32(5):555-68.

39. Rand MK, Hikosaka O, Miyachi S, Lu X, Miyashita K.

Characteristics of a long-term procedural skill in the monkey. *Exp Brain Res* 1998;118(3):293-7.

40. Tinazzi M, Zanette G. Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neurosci Lett* 1998;244(3):121-4.

41. Grafton ST, Hazeltine E, Ivry RB. Motor sequence learning with the nondominant left hand. A PET functional imaging study. *Exp Brain Res* 2002;146(3):369-78.

42. Sainburg RL, Wang J. Interlimb transfer of visuomotor rotations: independence of direction and final position information. *Exp Brain Res* 2002;145(4):437-47.

43. Schulze K, Luders E, Jancke L. Intermanual transfer in a simple motor task. *Cortex* 2002;38(5):805-15.

44. Japikse KC, Negash S, Howard JH, Jr., Howard DV. Intermanual transfer of procedural learning after extended practice of probabilistic sequences. *Exp Brain Res* 2003;148(1):38-49.

45. Perez MA, Wise SP, Willingham DT, Cohen LG. Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci* 2007;27(5):1045-53.

46. Thut G, Halsband U, Regard M, Mayer E, Leenders KL, Landis T. What is the role of the corpus callosum in intermanual transfer of motor skills? A study of three cases with callosal pathology. *Exp Brain Res* 1997;113(2):365-70.

47. de Guise E, del Pesce M, Foschi N, Quattrini A, Papo I, Lassonde M. Callosal and cortical contribution to procedural learning. *Brain* 1999;122 (Pt 6):1049-62.

48. Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, et al. Asymmetry in the

- human motor cortex and handedness. *Neuroimage* 1996;4(3 Pt 1):216-22.
49. Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(3):285-92.
50. Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM, Prejean T, Grenda R. Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1992;12(8):2918-47.
51. Volkman J, Schnitzler A, Witte OW, Freund H. Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *J Neurophysiol* 1998;79(4):2149-54.
52. Garry MI, Kamen G, Nordstrom MA. Hemispheric differences in the relationship between corticomotor excitability changes following a fine-motor task and motor learning. *J Neurophysiol* 2004;91(4):1570-8.
53. Hammond GR, Vallence AM. Asymmetrical facilitation of motor-evoked potentials following motor practice. *Neuroreport* 2006;17(8):805-7.
54. Ridding MC, Flavel SC. Induction of plasticity in the dominant and non-dominant motor cortices of humans. *Exp Brain Res* 2006;171(4):551-7.
55. Hammond GR, Gillyooly NJ. Asymmetric facilitation from repeated paired magnetic stimulation of human motor cortex. *Neuroreport* 2008;19(4):479-82.
56. Thut G, Cook ND, Regard M, Leenders KL, Halsband U, Landis T. Intermanual transfer of proximal and distal motor engrams in humans. *Exp Brain Res* 1996;108(2):321-7.
57. Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*

1995;118 (Pt 6):1437-46.

58. Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JC, Bostock H. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 2002;143(2):240-8.

59. Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003;89(3):1256-64.

60. Rosenkranz K, Williamson A, Rothwell JC. Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians. *J Neurosci* 2007;27(19):5200-6.

61. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9(1):97-113.

62. Muller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2008;187(3):467-75.

63. Muller JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci* 2007;25(11):3461-8.

64. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2007;181(4):615-26.

65. Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, et al. Age dependence of primary motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):675-82.

66. Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004;24(7):1666-72.
67. Heide G, Witte OW, Ziemann U. Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2006;171(1):26-34.
68. Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol* 2003;551(Pt 2):563-73.
69. Kobayashi M, Hutchinson S, Theoret H, Schlaug G, Pascual-Leone A. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology* 2004;62(1):91-8.
70. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48(5):1398-403.
71. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999;124(4):520-4.
72. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003;547(Pt 2):485-96.

Abstract

**Neurophysiological evidence and mechanism of
intermanual transfer using paired associative stimulation**

Hae-Won Shin

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Young H. Sohn)

Motor learning is one of the most obvious examples of brain plasticity that persists throughout the human lifespan. Brain plasticity including motor learning is known to be associated with strengthening of synapses in response to repetitive coincident activity in both the presynaptic and postsynaptic neurons; this process is termed long-term potentiation (LTP).

Transcranial magnetic stimulation (TMS) provides a non-invasive, painless and safe means to explore and alter the activity of human cortical networks in awake, behaving human subjects. Paired associative stimulation (PAS), which consists of repetitive paired afferent median nerve stimulation with magnetic stimulation over the motor cortex, induces long-lasting excitability changes. Such PAS-induced changes are considered to be associated with an LTP-like mechanism. Therefore, a PAS protocol is a method for evaluating brain plasticity mechanisms

related to motor learning.

Motor learning by one hand modulates the performance of corresponding tasks with the other hand, a phenomenon known as intermanual transfer. The neural substrates underlying intermanual transfer may involve the primary motor cortex and the transfer may occur *via* the corpus callosum, which is a structure connecting the bilateral hemispheres. Although motor learning and intermanual transfer have been demonstrated using various types of motor tasks, neurophysiological evidence for the mechanism underlying the transformation of a learned motor skill from one hand to the other is lacking. In addition, it is also unknown whether intermanual transfer occurs between both dominant and non-dominant hands or only from the dominant to the non-dominant hand.

In the present study, we sought to obtain the neurophysiologic evidence, symmetry and mechanism of intermanual transfer. Ten right-handed healthy volunteers participated in the work. We compared motor-evoked potentials (MEPs) and recruitment curves (RCs) in both abductor pollicis brevis (APB) muscles before and after PAS in the dominant motor cortex to investigate the neurophysiological evidence of intermanual transfer. To evaluate the mechanism of intermanual transfer, we measured short interval intracortical inhibition (SICI) and intracortical facilitation (ICF) in the non-dominant hand, and interhemispheric inhibition (IHI) from the dominant to the non-dominant hemisphere, both before and after PAS. We also compared the MEPs and RCs in both hemispheres before and after PAS was applied to the non-dominant hemisphere, to assess the symmetry of intermanual transfer.

Mean MEPs were significantly enhanced after PAS on the dominant

motor cortex at 90-130% of the stimulation intensity (SI) of 0.5~1 mV in the dominant APB muscle and at 80-120% of the SI 0.5~1 mV in the non-dominant APB muscle. The mean IHI from the dominant to the non-dominant motor cortex was significantly decreased after PAS on the dominant hemisphere, whereas neither the SICI nor the ICF of the non-dominant hand was changed. In addition, post-PAS MEP changes in the left APB muscle were significantly and inversely correlated with the degree of pre-PAS IHI from the dominant to the non-dominant hemisphere. MEPs were not changed in either APB muscle after PAS was performed on the non-dominant motor cortex, at any SI value tested.

These results showed that PAS-induced plasticity in the dominant motor cortex affected the contralateral cortex. This constitutes neurophysiological evidence of intermanual transfer. Symmetry of intermanual transfer was not demonstrated because PAS on the non-dominant hemisphere did not induce excitability changes in the corresponding motor cortex. Asymmetric PAS-induced excitability changes suggest that the plasticity of the motor cortices is asymmetric between hemispheres. Decreased IHI from the dominant to the non-dominant motor cortex after PAS indicates that the corpus callosum may mediate the transfer of PAS-induced excitability changes to the contralateral motor cortex. Furthermore, IHI toward the contralateral motor cortex seems to determine the feasibility of transfer of PAS-induced plasticity.

Key Words: Brain plasticity, Long-term potentiation, Paired associative stimulation, Intermanual transfer of motor learning, Interhemispheric inhibition, Corpus callosum