

저주파 반복적 경두개자극술 후 신경활성도의 변화

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

김희진 이민아 조현지 박기덕 최경규 이향운

Changes in Neuronal Activity after Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Hee-Jin Kim, M.D., Mina Lee, B.S., Hyun Jee Cho, M.D., Kee-Duk Park, M.D., Ph.D.,
Kyoung-Gyu Choi, M.D., Ph.D., Hyang Woon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University and Ewha Medical Research Institute, Seoul, Korea

Backgrounds: A one Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the motor cortex is known to decrease motor cortical excitability locally, but the effects on distant areas or at different time points remain unclear. We investigated the spatiotemporal changes in cortical neuronal activity induced by local suprathreshold 1 Hz rTMS.

Methods: Fourteen healthy subjects underwent daily rTMS for 5 consecutive days (1 Hz, 110% of resting motor threshold, 1800 stimuli) over the right temporal cortex (T4 of 10-20 international EEG system). EEG signals were collected at 19 electrodes baseline, before and after each rTMS session, and 2 weeks after the last rTMS session. Band powers of 2-4, 4-8, 8-13, 13-20, 20-40 Hz were calculated. Cross correlation (CC), mutual information (MI), and correlation dimension (D2), the maximum Lyapunov exponent (Lmax) were tested to investigate changes of EEG dynamics of synchronization and complexity. Wilcoxon signed ranks test was used for statistical analysis.

Results: One Hz rTMS immediately caused a significant increase in alpha, gamma, theta band powers and the Lmax ($p < 0.0001$ to 0.041 , $p < 0.0001$ to 0.038 , respectively) in ipsilateral and contralateral hemispheres after daily rTMS. CC and MI decreased after daily rTMS sessions at the right frontocentrottemporal and left frontotemporal areas ($p < 0.001$ to 0.041).

Conclusions: These findings suggest that focal 1 Hz rTMS can induce a short-term increase in the neuronal complexity and de-synchronization of local neuronal networks at stimulated and distant cortical areas. These findings raise a possibility of therapeutic applications of low frequency rTMS in patients with an abnormally excitable brain cortex such as epilepsy or movement disorders.

J Korean Neurol Assoc 23(5):627-634, 2005

Key Words: Repetitive transcranial magnetic stimulation, Nonlinear EEG analysis, Neuronal complexity, De-synchronization, Neuronal network

Received May 7, 2005 Accepted May 19, 2005

* Hyang Woon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University

911-1 Mog-dong, Yangcheon-gu, Seoul, 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-2673 Fax: +82-2-2650-2652

E-mail: leeh@ewha.ac.kr

* This work was supported by the Korean Research Foundation Grant funded by the Korean Government (MOEHRD) (KRF-2005-003-E00156).

서 론

반복적 경두개자극술(repetitive transcranial magnetic stimulator; rTMS)은 자극 조건에 따라 대뇌피질에 억제 또는 강화 효과를 유발한다고 알려져 왔으나,¹ 그 기전은 아직 밝혀지지 않고 있다. 실험실 연구에서는 저주파 전기 자극이 신경의 시냅스 수준에서 장기간의 억제 효과를 나타내는 long-term depression (LTD) 현상이 알려져 있다.^{2,3} 사람에서는 저주파로

전운동 영역에 반복적인 자기자극을 주면 운동역치가 증가하고 단일 자극 후의 운동유발전위가 감소하며,⁴ 쌍자극 (paired-pulse) 후의 대뇌피질간의 촉진(facilitation)이 증가하고 피질잠복기가 감소하는 효과를 나타낸다.⁵ 또한, 정상인에서 1 Hz rTMS를 운동피질과 시각피질을 각각 자극하면 자극 부위의 대뇌피질흥분성이 낮아진다고 알려져 있다.^{6,7} 반면 고주파(5-20 Hz) 자극을 하면 자극 받은 부위의 운동역치가 감소하는 즉, 대뇌피질흥분도를 높이는 효과를 가져 오는 것으로 보고되었다.⁸ 그러나 국소적으로 반복적 자기자극을 할 때 자극한 부위 외에 다른 대뇌피질에서 광범위하게 발생하는 변화는 아직 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 국소적인 반복적 경두개자기자극 후 자극 부위뿐 아니라 동측, 반대측 대뇌피질에서의 대뇌피질흥분도 및 뇌파역학적 변화를 알아보고자 하였다.

한편, 뇌파 신호는 대뇌피질 신경세포의 역제성 접합후전위와 흥분성 접합후전위에 의한 전기적 신호로, 두피 뇌파검사는 피질 아래에 있는 신경세포의 접합후전위를 통합하여 이를 기록한 것으로 이러한 디지털 신호를 정량화하여 분석이 가능하게 되었는데, 선형 분석으로는 fast fourier transform (FFT)을 이용한 스펙트럼 분석이 대표적이다. 이 방법은 중추신경계 상태의 변화에 따라 한 주파수에서 다른 주파수로 변하는 절대값을 나타내는 것이다.⁹ 하지만 스펙트럼 값은 크기(power)와 주파수(frequency)만을 나타내므로 한계가 있다. 이러한 선형 분석의 한계를 극복하기 위하여 뇌파 신호를 비선형적인 역동적 복합계로 이루어졌다고 생각하고 카오스 이론을 바탕으로 한 비선형적 분석 방법이 도입되었다.¹⁰ 비선형적 뇌파 분석은 생체의 생리적인 상태, 즉 심박수, 신경의 활동, 신장 내 혈류, 동맥압, 뇌파와 호흡 신호 등에 적용할 수 있는데 신호의 특성에 따라 각각 다른 상태를 나타낸다. 이전 연구들에서 간질발작, 혼수, 치매 같은 병적 상태에서는 비선형분석인 상관차원과 리아프노프 지수 등을 통해 뇌파의 복잡성이 감소하며, 정상, 각성 상태에서는 복잡성이 증가한다는 것이 보고되어 왔다.^{11,12} 따라서, 선형 및 비선형 뇌파 분석을 복합적으로 하면 부분적으로 자극한 rTMS가 대뇌피질 신경망 전반에 미치는 시공간적인 변화를 분석할 수 있다.

본 연구에서는 정상 성인들에게 부분적으로 반복적 경두개자기자극술을 한 후 자극 부위뿐 아니라 주변부나 신경망(neuronal network)을 통해 대뇌피질 전반에 미치는 공간적인 변화를 선형, 비선형 뇌파 분석을 통하여 연구하였다.

대상은 고혈압이나 당뇨, 두개 외상이나 두개 내의 염증성 질환 또는 간질 등의 과거력이 없는 건강한 정상 성인이었다. 총 14명이 연구에 참여하였고, 남자 7명과 여자 5명이었으며, 평균 나이는 24 ± 2.5 세였다. 실험을 시작하기 전 모든 지원자에게 경두개자기자극술에 대한 상세한 설명과 함께 문서화된 설명서와 동의서를 받았다. 자기자극 및 뇌파기록은 매일 일정한 시간에 하였고 검사 도중에는 알코올의 과도한 섭취나 수면 박탈 등이 없도록 하였다.

2. 실험 방법

1) 경두개자기자극술

경두개자기자극술에 사용된 기계는 Caldwell high speed magnetic stimulator (Caldwell, Kennewick, USA)로 근전도 기계(Toennies Neuroscreen, Hoechberg, Germany)에 연결하여 사용하였다. 자극체는 반경 5 cm, 8-자형으로 구성된 코일로 수냉각(water-cooling) 원리를 이용하여 반복적인 자극으로 과열되지 않도록 하였다. 반복적 경두개자기자극술은 월-금요일 5일 연속으로 하였고, 운동피질이 아닌 부위를 자극하여 운동피질 및 기타 다른 부위의 대뇌피질에 미치는 영향을 알아보기 위하여 자극 부위는 우측 관자엽으로 정하였다(10-20 국제뇌파체계상 T4 해당 부위). 자극 빈도 1 Hz, 자극 강도는 휴지기의 운동역치의 110% 역치상 자극(suprathreshold stimuli)으로 정하였고 하루 30분간 총 1800회 자극하였다.

2) 운동역치

운동역치(motor threshold; MT)란 단위 운동유발전위를 얻기 위해 필요한 최소한의 자극 강도를 말하고, 크게 휴지기와 수축기에서 정할 수 있는데,¹³ 본 연구에서는 휴지기의 운동역치(resting motor threshold; r-MT)를 측정하였다. 구체적으로, 좌측 first dorsal interosseus (FDI) 근육에서 완전히 힘을 뺀 상태로 우측 이마엽의 해당 운동 영역에 단일 자극의 TMS를 가하고 10회의 시도 중 5회 이상 50 V 이상 기록이 되는 최소 자극 강도로 정의하였다. 운동역치는 매일의 1 Hz rTMS 전후 및 마지막 rTMS 2주 후의 휴지기 운동역치를 측정하였고, 시간에 따른 1 Hz rTMS의 영향을 보기 위하여 단기간의 영향은 5일간의 1 Hz rTMS 전후 데이터의 평균을 비교하고, 장기간의 영향은 첫날 rTMS 전과 마지막 rTMS 2주 후의 데이터를 각각 비교 분석하였다.

3) 운동유발전위

운동유발전위의 값 분석은 휴지기 운동역치의 100%, 120%,

대상과 방법

1. 대상

140% 자극 강도에서 각각 총 10회의 운동유발전위 진폭을 구하여 평균을 내고 이 값을 다시 자신경(ulnar nerve)을 자극하여 얻은 FDI 근육의 운동활동전위의 크기로 나누어 시행간(inter-trial), 그리고 피검자 간의 다양성(inter-subject variability)을 최소화하고자 하였다. 운동유발전위값은 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) 피질잠복기

피질잠복기(cortical silent period; CSP)를 측정하기 위해 저자들은 먼저 휴지기 운동역치를 측정한 다음 좌측 FDI 근육 최대 근력의 20%로 근육을 수축시킨 채로 유지하면서 TMS 단일 자극을 준 후 피질잠복기를 측정하였고 자극 강도는 휴지기 운동역치의 140%로 하였다.¹⁴ 피험자는 근전도기계 화면에 나타난 운동유발전위의 진폭을 보고 최대 값의 20% 크기의 운동유발전위가 유지되도록 교육하고 계속 화면을 주시하면서 피드백 하였다. 피질잠복기가 자극의 세기나 매번 자극마다 또는 개인 간의 차이에 의하여 영향을 받을 수 있어 신뢰성을 높이기 위하여 피질잠복기/운동유발전위크기(CSP duration/MEP amplitude)의 비를 계산하는 피질잠복기 지수(CSP index)를 제시하였는데,¹⁴ 본 연구에서도 피질잠복기 지수를 구하여 비교하였다.

5) 뇌파 분석

뇌파는 Telefactor digital EEG (Grass-Telefactor, West Warwick, USA)를 이용하였고 뇌파 전극은 9 mm gold cup mid-hole을 사용하였다. 뇌파분석 시 montage는 average referential montage를 적용하였다. 뇌파 데이터는 표본추출 주파수는 256 Hz로 하였고, 저주파 여과는 1 Hz이고, 고주파 여과는 70 Hz로 설정하였다. 뇌파 신호는 19전극(Fp1, F3, C3, P3, O1, F7, T3, T5, Fp2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T6, Fz, Cz, Pz)에서 얻었다. 뇌파 신호를 얻는 시점은 매일 rTMS를 하기 전과 후, 그리고 마지막 시행 2주 후가 되는 시점이었고 표본은 지원자가 움직임이 없는 각성 상태에서 잠파가 없는 뇌파를 30초간 추출하였다. 뇌파는 크게 선형과 비선형으로 분석하였는데, 선형뇌파분석으로 상대적 밴드파워 스펙트럼(relative band power spectrum)과 동시화(synchronization)의 지표인 교차상관(cross correlation; CC) 및 비선형뇌파분석 중 상호정보(mutual information; MI)를 측정하였고, 그 외 비선형적 뇌파분석으로는 신경계의 복잡성(complexity)을 측정하는 상관차원(correlation dimension)과 최대 리아프노프 지수(maximal Lyapunov exponent)를 각각 정량적 뇌파 분석 소프

트웨어인 'Complexity' 프로그램(LAXTHA, Daejun, Korea)을 이용하여 분석하였다. 뇌파데이터는 일단 Aschii file로 전환하여 분석 전에 512 Hz 표본 추출 주파수로 변환하고, 20 Hz와 60 Hz에 각각 notch frequency filtering을 하였다.

(1) 상대적 밴드파워 스펙트럼

본 연구에서는 상대적 밴드파워스펙트럼을 분석하였는데 이는 밴드파워에서 전체 주파수 영역의 파워 값의 총합에 대한 설정한 주파수 대역의 파워 값의 비를 나타내는 것으로 파워 값은 0~1 사이의 값을 나타내게 된다. 밴드파워는 각각 델타(1-3 Hz), 세타(4-7 Hz), 알파(8-12 Hz), 베타(13-20 Hz), 감마(20-40 Hz)파로 나누어 계산하였다.

(2) 교차상관

교차상관은 서로 다른 부위에서 측정한 두 뇌파 데이터 사이의 특정 유사성을 정량화하는 변수인데, 크게 시간 도메인(time-domain)상의 상호 유사성을 정량화하는 방법과 빈도 도메인(frequency-domain)상의 상호 유사성을 정량화하는 방법이 있다. 두 채널 사이의 교차상관계수(cross-correlation coefficient)를 3차원적 그래프로 나타낼 수 있는데, x축과 y축이 각 채널 번호를 의미하고, z축은 교차상관계수(-1~+1 사이의 값)를 나타내게 된다. 본 연구에서는 빈도 도메인에서 알파 파 내에서의 상호 유사성을 정량화하여 비교하였다. 교차상관계수가 1에 가까울수록 두 쌍의 데이터는 강한 양의 상관성을 가지며 -1에 가까울수록 강한 음의 상관을 가지게 된다. 0에 가까우면 두 쌍의 데이터 사이엔 상관성이 없다는 것을 의미한다.¹⁵

(3) 상호정보 분석

상호정보는 두 변수 사이의 독립성을 의미하는데, 변수 X의 정보를 변수 Y 정보 값으로 나눈 것으로 만약 두 변수가 완전히 독립적이라면, 두 변수 사이에 공유하는 정보가 없으므로 두 변수 사이의 상호정보 값은 0이다. 그러나 X와 Y가 완전히 동일하다면 X에 의해 옮겨진 모든 정보는 Y에 의해 완전히 공유된다고 할 수 있고 이때 값이 1이 된다. 이러한 상호정보를 이용하면 뇌 부위 간의 또는 좌우 반구 간의 뇌파의 유효성을 구할 수 있다.¹⁵

(4) 상관차원

내재(embedding) 공간에 그려진 궤적이 프랙탈(fractal) 구조임을 가정하면 궤적은 내재 공간의 특정 부분만을 채우게 된다. 프랙탈 구조가 차지하는 공간의 차원은 정수 차원이 아니

로 프랙탈 차원(fractal dimension)이라고도 부른다. 프랙탈 차원의 종류에는 여러 가지가 있고, 비교적 꺾적의 세밀한 구조를 잘 반영하는 것이 상관차원(correlation dimension, D2)이다. 여기서 계산법은 Grassberger, Procaccia에 의해 제안된 방법을 사용하였다.⁸ 상관차원의 값을 구하기 위해서는 내재 공간의 꺾적을 구현해야 하고, 그 다음 꺾적을 구성하는 모든 점들 사이의 거리를 구하여 그 거리가 r보다 작은 쌍의 총 수를 대응시킨 상관 적분의 함수, 즉 C(r)를 구한다. C(r)의 개념은 결국 같은 공간에서 두 개의 arbitrary points에서 r보다 더 가까워지는 수이다. R 값을 적은 값부터 서서히 증가시키면서 각 r에서 C(r)를 구한다. 이 때 상호 차원 값은 다음의 식으로 표시된다.

$$D_2 = d \log(C) / d \log(r) \text{ in the limit } dr \rightarrow 0, r \rightarrow 0, \text{ and } N \rightarrow \text{infinite}$$

일반적으로 상관차원 값은 시계열의 비선형 동역학적 특징 중 위상꺾적의 프랙탈 구조를 정량화하는 대표적인 변수이고, 기하학적 복잡성(spatial strangeness)의 척도이다. 그러나 상관차원 값이 낮다고 하여 이것만 가지고 계의 카오스 정도를 판단하기는 어렵다. 상관차원이 낮아진다는 의미는 신경세포의 괴사, 지엽적인 신경망 연결의 상실(loss of connectivity of local neural network), 자극에 대한 뇌의 역동적인 반응성의 감소를 의미한다.^{15,16}

5) 최대 리아프노프 지수

카오스시스템 또는 이상 끌개(strange attractor)의 중요한 특성 중의 하나는 초기 조건에 민감한 의존성으로, 이에 대한 시스템의 민감도는 근접한 꺾도들이 위상 공간에서 얼마나 빨리 이탈(diverge)되는지를 측정하는 리아프노프 지수(Lyapunov exponent)로 알아볼 수 있다. 즉, 리아프노프 지수는 동역학적 불안정성을 의미하는 것으로 두 가까운 꺾도 사이의 평균 발산율에 대한 측정이다. 위상 공간의 각 차원에는 한 개의 리아프노프 지수가 존재하고, 양의 리아프노프 지수는 위상공간의 펼침(stretching)을 측정하는데 이는 근접한 점들이 서로 얼마나 빨리 이탈 되는가를 의미하며, 음의 리아프노프 지수는 접힘(folding), 즉 시스템이 교란 후에 얼마나 빨리 회복되는가를 측정한다. 리아프노프 스펙트럼을 얻기 위해서는, 꺾도(trajjectory)의 초 시점에 존재하는 무한정 작은 지름 dr을 가진 원에서 꺾도의 흐름은 타원체의 구 안으로 변형되게 된다. 즉 한정된 시간 t 후, 원에서 시작했던 모든 꺾도는 타원이 되게 되는데, 리아프노프 지수는 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \left(\frac{dl_i(t)}{dr} \right)$$

dl_i(t)는 주축을 따르는 타원의 지름이다.

최대 리아프노프 지수(Lmax)는 뇌에서 발생하는 정보 처리의 유연성(flexibility)을 의미하고, 이 유연성이라는 것은 초기의 비슷한 상태에서 각자 다른 상태로 도달하는 중심 뇌신경세포(core neuron)의 능력을 의미한다.¹⁷

3. 통계 분석

통계 분석은 윈도우용 SPSS 11.0 버전 프로그램을 사용하였고, p값이 0.05 이하인 것을 통계적으로 유의하다고 보았다. 전체 19개의 채널에서 얻어진 모든 자료의 값은 크게 매일 1 Hz rTMS 시행 5일 동안 전후 값의 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.

결 과

1. 경두개자극 지표 분석(TMS index)

1) 휴지기 운동역치

휴지기 운동역치는 1 Hz rTMS 전에는 58±7.3%이고 후에는 59±8.0%로 유의한 변화는 관찰되지 않았다(p=0.346). 2주 후에도 58±5.1%로 rTMS 전 59±6.6%에 비해 차이는 없었다(p=0.574).

2) 운동유발전위

월-금요일까지 5일간 매일 1 Hz rTMS 전후의 운동유발전위 폭의 평균은 휴지기 운동역치 100%에서 0.691±0.700과 0.686±0.730, 120%에서 4.720±5.330과 3.980±5.900, 140%에서 15.940±8.880과 16.090±9.760으로 유의한 차이는 없었다(각각 p=0.610, p=0.350, p=0.930). 첫날 1 Hz rTMS 전과 마지막 rTMS 2주 후에는 휴지기 운동역치 100%에서 0.686±0.670, 120%에서 5.010±5.700, 140% r-MT에서 15.670±9.260으로 유의한 차이는 없었다(각각 p=0.870, p=0.970, p=0.937).

3) 피질잠복기

5일간 매일 1 Hz rTMS 전후 피질잠복기 지수의 평균값은 각각 0.154±0.035와 0.238±0.370으로 통계적으로 유의하게 연

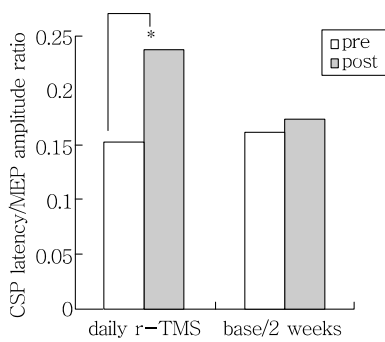


Figure 1. Mean values of cortical silent period/MEP amplitude ratio before (pre) and after (post) daily 1Hz rTMS for 5 consecutive days, at baseline (base) and 2 weeks after the last rTMS session (2 weeks). Symbol ‘*’ means a statistical significance ($p < 0.05$). There is a significant increase in cortical inhibition, but no significant changes in motor cortical excitability after 1 Hz rTMS.

장되었다($p < 0.0001$) (Fig. 1). 그러나 마지막 rTMS 2주 후에는 0.173 ± 0.025 으로 rTMS 전 0.162 ± 0.046 과 비교하여 유의한 차이는 보이지 않았다($p = 0.345$).

2. 선형, 비선형 뇌파 분석

1) 상대적 밴드파워 스펙트럼

뇌파는 19개 모든 채널에서 각각 분석하였는데 매일 1 Hz rTMS 전후에는 알파, 감마, 세타 밴드 및 총 밴드파워의 평균 값이 증가되었고, 특히 알파와 총 밴드파워는 모든 채널에서 유

의하게 증가되었다($p < 0.0001$) (Fig. 2-A). 감마 밴드는 양측 이마엽, 관자엽과의 경계부와 좌측 관자엽(Fp1, F3, F7, T3, Fp2, F4, F8, Fz, Cz)에서 비교적 대칭적으로 증가되는 양상을 보였으나($p < 0.0001-0.049$), 양 뒤통수엽 부위에서는(O1, O2) 다른 부위에 비해 오히려 감소하는 경향을 나타내었다(Fig. 2-B). 마지막 rTMS 2주 후의 변화는 유의하지 않았다($p = 0.690-0.910$). 또한 델타 밴드파워는 알파, 감마 밴드파워가 증가된 데 반하여 유의하게 감소되었는데, 이러한 변화는 양측 마루엽과 관자엽, 뒤통수엽 부위(P3, O1, T5, P4, O2, Pz)에서 관찰되었다($p = 0.013-0.037$) (Fig. 2-C). 1 Hz rTMS 전과 마지막 rTMS 2주 후의 변화는 유의하지 않았다($p = 0.110-0.470$).

2) 교차상관

교차상관값은 매일 1 Hz rTMS 전후에 주로 우측 이마중심관자엽 및 좌측 이마관자엽 부위에서 감소되었고($p < 0.0001-0.047$) (Fig. 3-A), 이러한 변화는 마지막 rTMS 2주 후에는 관찰되지 않았다($p = 0.100-0.480$).

3) 상호정보

상호정보는 뇌의 전반에 걸쳐 상호정보가 감소되는 경향을 보였으며 이러한 변화는 자극을 한 우측 이마관자엽 부위에서는 통계적으로 유의하였다($p < 0.0001-0.049$) (Fig. 3-B). 이러한 변화는 마지막 1 Hz rTMS 2주 후에는 관찰되지 않았다($p = 0.109-0.375$).

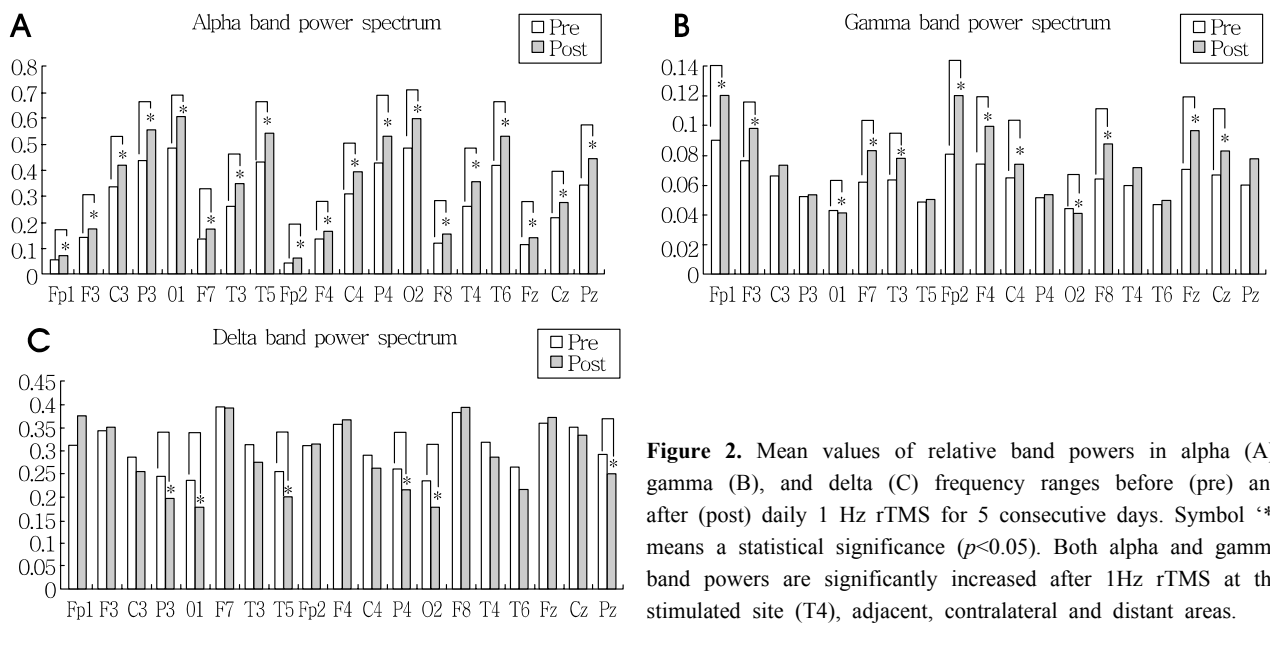


Figure 2. Mean values of relative band powers in alpha (A), gamma (B), and delta (C) frequency ranges before (pre) and after (post) daily 1 Hz rTMS for 5 consecutive days. Symbol ‘*’ means a statistical significance ($p < 0.05$). Both alpha and gamma band powers are significantly increased after 1Hz rTMS at the stimulated site (T4), adjacent, contralateral and distant areas.

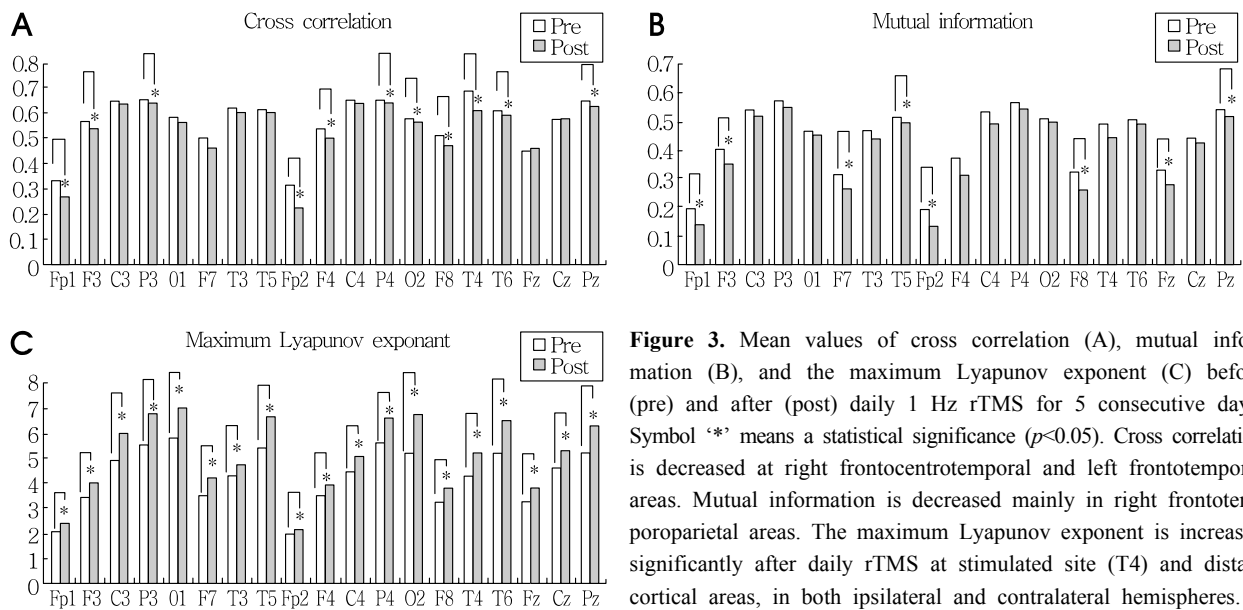


Figure 3. Mean values of cross correlation (A), mutual information (B), and the maximum Lyapunov exponent (C) before (pre) and after (post) daily 1 Hz rTMS for 5 consecutive days. Symbol ‘*’ means a statistical significance ($p < 0.05$). Cross correlation is decreased at right frontocentrotemporal and left frontotemporal areas. Mutual information is decreased mainly in right frontotemporo-parietal areas. The maximum Lyapunov exponent is increased significantly after daily rTMS at stimulated site (T4) and distant cortical areas, in both ipsilateral and contralateral hemispheres.

4) 상관차원

상호차원값은 매일 1 Hz rTMS 전후로 증가되는 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다($p=0.121-0.976$). 이러한 경향은 마지막 rTMS 2주 후에는 관찰되지 않았다($p=0.690-0.950$).

5) 최대 리아프노프 지수

최대 리아프노프 지수는 전반적으로 증가되는 경향을 보였는데 이러한 변화는 자극을 준 우측 관자엽뿐 아니라 동측 이마마루뒤통수엽과 반대측 전반구에 걸쳐 유의하게 증가되었다 ($p < 0.0001-0.022$) (Fig. 3-C). 그러나 마지막 rTMS 2주 후의 변화는 유의하지 않았다($p=0.140-0.970$).

고 찰

본 연구 결과 1 Hz의 저주파 반복적 경두개자극을 우측 관자엽에 5일간 반복적으로 시행하면 매일 rTMS 후 자극 부위와 동측의 운동피질에서 피질잠복기가 연장되고, 알파, 감마 밴드파워 및 최대 리아프노프 지수가 증가되며, 교차상관지수가 감소되었다. 이러한 변화는 1 Hz rTMS가 대뇌피질간 억제작용을 증가시키고, 자극 부위뿐 아니라 인접 부위와 동측 및 반대측에서 뇌활성도의 동시화를 감소시키고 복잡성을 증가시킨다는 것을 의미한다.

반복적 전기 혹은 자기자극은 자극 빈도와 자극 세기에 따라 대뇌피질과 신경세포에 다양한 영향을 미치는 것으로 보고되어 왔다.¹ 이전의 임상 연구에서 1 Hz나 0.9 Hz의 자기자극을 반복

적으로 한 후 운동유발전위의 진폭이 지속적으로 감소되어,^{6,18} 저주파 rTMS가 대뇌피질흥분도를 감소시킨다고 하였다. 또한 1 Hz TMS를 쌍극자로 운동피질에 가하면 운동유발전위 recruitment는 감소하고 휴지기 운동역치값과 피질잠복기는 증가하는 결과를 나타내어 이런 저주파 rTMS가 피질흥분도를 감소시키고 뇌신경세포의 억제성을 증가시키는 효과를 나타낸다고 보고하였다.^{19,20} 이러한 연구에서는 1 Hz rTMS를 한 부위의 변화를 알아보기 위해 대부분 이마엽의 운동영역이나 전운동영역을 자극하고 운동영역의 대뇌피질흥분도를 반영하는 TMS 지표를 측정하였으나, 본 연구에서는 자극 부위가 아닌 대뇌 부위에 미치는 영향을 연구하기 위해 우측 관자엽을 자극한 후 운동피질의 TMS 지표를 측정하였는데 1 Hz rTMS 후 휴지기 운동역치가 증가되었던 이전 연구 결과들과는 달리 본 연구에서는 자극 후 휴지기 운동역치나 운동유발전위진폭의 유의한 변화는 없었고, 피질잠복기가 연장되어 자기자극을 한 부위에서의 피질흥분도 변화보다는 피질상호간 억제성이 증가되는 것을 알 수 있었다. 이러한 변화는 매일 1 Hz rTMS 직후에는 관찰되었으나 2주 후에는 유의한 변화를 보이지 않아 그 효과가 오래 지속되지는 않는 것을 알 수 있었다. 그러나 rTMS 후 2주까지 반복해서 TMS 지표를 분석하지는 않았기 때문에 언제 그 효과가 사라지는지를 정확히 알 수는 없었다.

이렇게 자극 부위 이외의 대뇌피질에 피질억제성을 증가시키는 기전에 대해서는 아직 완전히 이해되지 않고 있으나 대뇌피질을 서로 연결하는 신경경로나 신경망에 의하거나 혹은 신경전달물질의 변화를 유발하여 간접적으로 변화를 유발할 가능

성을 유추해 볼 수 있다. 실제로, TMS가 두개와 두피를 지나 뇌 신경세포에 작용하는 기전을 보면 코일을 통해 흐르는 전류는 자극 부위 뇌에 부분적인 전기장이 형성되고 전기자기장 유도의 원리에 따라 직각 방향으로 자기장이 유발되며, 이러한 전기자기장에 의해 뇌 안에서 이온의 흐름이 발생하여 결국 뇌 안의 신경세포의 막전위가 탈분극되는데,^{9,21} 결과적으로 신경 엑손을 직접 자극하거나 피라미드세포를 간접적으로 자극하도록 작용하게 된다.¹⁰ 따라서, TMS는 피질내 흥분성뿐 아니라, 연결된 신경 경로를 따라 피질과 피질하 구조 및 척수로에 광범위한 영향을 미칠 수 있다. 본 연구에서 휴지기 운동역치나 운동유발전 위폭의 변화 없이 피질잠복기만 연장된 것은 rTMS 자극 부위가 아닌 대뇌피질에는 대뇌피질흥분도에 직접적인 영향 없이 억제성 뉴우런을 통해 피질상호간 억제성을 증가시킴으로써 간접적으로 작용함을 시사한다고 할 수 있으며, GABA의 활성화와 관계되는 것으로 알려져 있다.²² 그밖에 저주파 rTMS에 의한 long-term depression (LTD) 현상 및 그 작용 기전에 대한 연구가 일부 발표되었는데,² LTD 효과는 NMDA 수용체의 활성화와 함께 시냅스 후 칼슘 이온의 중등도의 상승에 의한 것으로 알려졌다.²³ 또한 단기간의 rTMS를 하였을 때 설치류에서 모노아민의 양이 증가하고 이마엽 피질에서는 도파민의 양이 감소하고 선조체에서는 도파민 양이 증가하였으며,²⁴ 장기간의 rTMS 후에는 수용체 자체의 영향을 주어 특히 이마엽에서 5-HT₂ 수용체가 감소하고,²⁵ 시상하부 배내측, 아미그달라의 외측기저부위, 그리고 마루엽에서 NMDA 수용체가 증가한다고 하였다.²⁶

한편, 뇌파 분석을 통하여 신경계 복잡성과 뇌파의 동시화에 미치는 영향을 연구한 결과 선형적 뇌파분석에서 상대적 밴드 파워를 구하였을 때 알파, 감마 밴드파워가 자극한 우측 관자엽 외에도 반대편의 피질 부위 그리고 이마엽이나 뒤통수엽 등에서 유의하게 증가하였고, 반면 델타 밴드파워는 감소를 보였는데, 대개 알파파가 각성 상태에서 증가되고 감마파의 증가는 인지기능 수행과 관련된다는 것을 고려할 때,²⁷ 1 Hz rTMS 직후 뇌활성도가 증가됨을 반영하는 소견이라고 볼 수 있다. 또한 교차상관지수가 감소되어 뇌파의 동시화가 감소되는 성향을 보였고 최대 리아프노프 지수는 1 Hz rTMS 직후에 유의하게 증가되어 뇌신경계 복잡성이 증가됨을 시사하였다. 이러한 뇌파지수의 변화가 관찰된 부위는 지표마다 약간의 차이는 있었으나, 흥미롭게도 이마엽과 관자엽에서는 거의 모든 지표의 변화가 관찰되어 이 부위의 대뇌피질간 신경경로의 연결 때문일 것으로 추정된다. 이렇게 매일 rTMS 직후에 관찰된 뇌파지수의 변화 또한 2주 후까지 지속되지는 않았다. 이제까지 rTMS 전후에 선형, 비선형 뇌파분석을 한 연구는 그다지 많지 않았으나, 한 연구에서 좌측 이마엽에 5 Hz의 고주파 rTMS를 한 후 뇌파 신호를

밴드파워별로 상관차원을 구했을 때 신경망의 차원이 증가한다고 보고한 바 있다.²⁸ 그러나, 여전히 고주파와 저주파 rTMS가 뇌신경망에 어떠한 영향을 미치며 차이가 어떠한지에 대해서는 알려져 있지 않아 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

비선형적 뇌파분석은 간질과 같은 신경 질환에서 경련 전후의 대뇌의 역동적 변화를 분석하는 데 이용되어 왔는데 이전의 연구에서 관자엽 간질 환자의 간질초점(epileptogenic focus)에서 발작기와 발작간기, 발작전의 상관차원을 분석하여, 발작간기(interictal)에 정상군에 비해 낮은 상관차원 값을 보였다고 하였고, 발작간기보다 발작전(preictal) 또는 발작기(ictal)에 신경계 복잡성이 더욱 감소된다고 보고하였다.²⁹ 또 다른 연구에서는 발작간기에서 발작기로 이행 시 고상관차원에서 저상관차원으로서의 빠른 이행을 보인다고 하였고, 이것은 즉 신경망의 동시성의 비정상적인 증가를 의미한다고 하였다.³⁰ 본 연구 결과 1 Hz rTMS 직후 최대 리아프노프 지수는 뇌의 전영역에 걸쳐 유의하게 증가하였고 상관차원 값도 다소 증가하는 경향을 보여서 저주파 rTMS가 간질 환자에서 보이는 발작전과 발작기에 보이는 뇌파 역학의 변화와는 반대의 효과를 유발함을 즉, 뇌신경계의 복잡성을 증가시켜 경련 발생을 효과적으로 억제 혹은 예방할 수 있는 가능성을 시사한다고 하겠다. 이전의 연구에 따르면 발작기에 발생하는 신경망의 복잡성의 감소는 억제성 신경전달물질인 GABA_A 수용체의 봉쇄에 의해 발생하거나,³¹ glutamate transporter의 발현이 감소하여서 나타난다고 하여,³² 본 연구에서 피질잠복기가 연장된 소견과 일맥 상통한다고 하겠다.

최근, 경련성 질환의 치료에 rTMS를 이용한 임상 연구가 일부 보고되었는데, 부분 혹은 전신간질 환자 58명에서 rTMS 후 뇌파나 임상적으로 발작이 없어 간질 환자에서도 안전하게 할 수 있다고 하였고,^{33,34} 마루점(vertex)에 5일 연속으로 0.33 Hz rTMS를 자극하였을 때 4주까지 간질발작이 없었다고 하였으며,³⁵ 1 Hz rTMS가 난치성 부분간질 환자에서 8주 후까지 경련의 빈도를 낮추는 경향이 있음을 보고하였다.³⁶ 이들 연구에서 저주파 rTMS가 간질 환자에서 시냅스 형성성(synaptic plasticity)의 변화를 통해 LTD 효과를 유발할 것이라고 제시하여 경련 조절을 위한 새로운 치료법으로의 개발 가능성을 보여주었다.

본 연구의 결과는 국소적인 1 Hz rTMS가 정상인의 뇌에서 어떠한 효과를 유발하는지를 보여준 것으로 그 결과 자극 부위 및 신경경로가 연결된 다른 대뇌피질에서 피질억제성을 증가시키고, 신경세포군의 동시화를 감소시키며 신경계의 복잡성을 증가시키는 효과가 있다는 것을 알 수 있었다. 이러한 연구 결과는 저주파 rTMS의 경련성 질환 등 몇몇 신경계 질환에서의 치료적인 적용을 위한 여러 임상연구를 함에 있어 그 이전에 대

해 이해하는 데 도움을 줄 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Merton PA, Morton HB. Stimulation of cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227.
- Christie BR, Kerr DS, Abraham WC. Flip side of synaptic plasticity: long-term depression mechanisms in the hippocampus. *Hippocampus* 1994;4:127-135.
- Malenka RC. Synaptic plasticity. Mucking up movements. *Nature* 1994;372:218-219.
- Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57:449-455.
- Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2002;22:554-561.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik D, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.
- Borojerdi B, Hungs M, Mull M, Topper R, Noth J. Inter-hemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:230-237.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Response to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-858.
- Sigl JC, Charmon NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10:329-404.
- Micheloyannis S, Flitzanus N, Papinikolaou E, Bourkas M, Terzakis D, Arvanitis S, et al. Usefulness of non-linear EEG analysis. *Acta Neurol Scan* 1998;97:13-19.
- Rapp PE, Bashore TR, Martinerie JM, Albano AM, Zimmerman ID, Mees AI. Dynamics of brain electrical activity. *Brain Topogr* 1989;2:99-118.
- Elger CE, Widman G, Andrzejak R, Arnhold J, David P, Lehnertz K. Nonlinear EEG analysis and its potential role in epileptology. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 3:S34-S38.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2:145-156.
- Orth M, Rothwell JC. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1076-1082.
- Thakor NV, Tong S. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng* 2004;6: 453-495.
- Jung KY, Kim JM, Kim DW. Nonlinear dynamic characteristics of electroencephalography in a high-dose pilocarpine-induced status epilepticus model. *Epilepsy Res* 2003;54:179-188.
- Chae SH, Oh JY, Joo EY, Park EM, Choi KG, Kim ES. Nonlinear analysis of EEG in various mental states of normal person. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:581-588.
- 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.
- Touge T, Gerschlagler 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;112:2138-2145.
- 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.
- Abdeen MA, Stuchly MA. Modeling of magnetic field stimulation of bent neurons. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994;41:1092-1095.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a revolution in clinical neurophysiology. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:253-254.
- Malenka RC, Nicoll RA. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci* 1993; 16:521-527.
- Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997;104:191-197.
- Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 1999; 16:816:78-83.
- Kole MH, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, Ebert U. Changes in 5-HT_{1A} and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 1999;826:309-312.
- Wright JJ. Simulation of EEG: dynamic changes in synaptic efficacy, cerebral rhythms, and dissipative and generative activity in cortex. *Bio Cybern* 1999;81:131-147.
- Jing H, Takigawa M. Nonlinear analysis of EEG after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:16-23.
- Lehnertz K, Elger CE. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:108-117.
- Jing H, Takigawa M. Comparison of human ictal, interictal and normal non-linear component analyses. *Clin Neurophysiol* 2000;111: 1282-1292.
- Sherwin AL. Neuroactive amino acids in focally epileptic human brain: a review. *Neurochem Res* 1999;24:1387-1395.
- Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;36:189-204.
- Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, Plasmati R, Troni W, Salvi F, et al. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990;40:1132-1133.
- Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res* 1998;30:11-30.
- Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999;353:2209.
- Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Borojerdi B, Reeves-Tyer P, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002;59:560-562.