

반복 경두개자기자극을 통한 신경망 조절

한림대학교 의과대학 재활의학교실

유 우 경

Modulating Neural Network through rTMS

Woo-Kyoung Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hallym University College of Medicine

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive method to produce potent changes in cortical excitability. Therefore, the application of rTMS was recently proposed to promote functional recovery in stroke patients, owing to the induced neuroplasticity. It is important to note that stimulating the brain at a specific site does not only affect the neuronal activity at that site, but the activity throughout the entire neural network. In this review, both local and distant effect of rTMS through related network will be discussed based on previous neuroimaging evidences showing network plasticity. We'd like to extend the discussion to stroke patients, which would be useful for application of rTMS in the clinical rehabilitation field. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2015; 8: 86-89)

Key Words: transcranial magnetic stimulation, network plasticity, neuromodulation, motor learning, functional neuroimaging

서 론

반복 경두개자기자극은 비침습적인 방법으로 뇌의 흥분도를 조절할 수 있어 최근 재활 영역을 포함하여 여러 영역에서 치료적 접근이 활발히 시도되고 있다.¹⁻³ 이러한 자극의 효과는 자극이 실제로 들어간 위치에서의 뇌의 반응을 측정함으로써 자극의 효과를 확인할 수 있는데 이러한 접근은 생리학적 측정이 직접적으로 가능한 운동영역을 중심으로 많이 이루어졌다.^{4,5} 이러한 자극을 준 영역의 변화를 측정함으로써 반복 경두개자기자극의 효과를 확인할 수 있지만 자극의 효과는 자극을 준 영역에 국한되지 않는 것으로 잘 알려져 있다. 이 종설에서는 반복 경두개자기자극의 자극을 준 영역 외의 연결된 신경망에서의 효과에 대해 소개하고 이러한 반복 경두개자기자극의 신경망 효과의 재활의학적 의미를 설명하고자 한다.

본 론

1) 반복 경두개자기자극에 의한 대뇌피질의 국소적 변화

지금까지 많은 연구들에서 반복 경두개자기자극을 일차운동영역에 주었을 때 피질척수로의 흥분도를 일정 시간 즉 수 분에서 한 시간 변화시킬 수 있음을 보고하고 있다.⁶⁻⁹ 운동영역에서 측정한 운동유발전위가 H 반사와 무관하게 1 Hz 자극을 준 후 30분 동안 감소하고,¹⁰ 고빈도 자극을 줄 경우 증가하는 것은 이러한 변화가 말초가 아닌 대뇌피질의 신경망의 변화 때문임을 보여준다.⁸ 또한 이러한 대뇌피질의 효과는 역치상 5 Hz 반복 경두개자기자극을 운동영역에 시행하면서 경추의 경막상 공간에서 자극을 측정하였을 때 하향 피질척수로의 활성이 운동유발전위의 크기가 커지는 것과 비례하고,¹¹ 역치하 자극의 경우 운동유발전위에는 큰 변화가 없고 대뇌피질의 short-intracortical inhibition (SICI)를 감소 시키는 것을 통해서도 확인할 수가 있다.¹²

뇌영상을 이용한 뇌자극의 국소적 효과에 대한 보고는 많이 이루어졌다. 1997년 Paus 등¹³이 10 Hz 뇌자극을 역치의 70%로 자극의 수를 달리하여(5, 10, 15, 30개) 자극을 주었을 때, 양전자방출단층촬영술(Positron emission tomography, PET)을 이용하여 측정한 대뇌피질의 당대사에

Correspondence to: Woo-Kyoung Yoo, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hallym University College of Medicine, 22, Gwanpyeong-ro 170 beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
Tel: 031-380-3860, Fax: 031-380-3864
E-mail: woody@hallym.ac.kr

서 자극을 준 전두안구영역(frontal eye field)의 대사량이 자극을 준 수와 비례하게 증가하는 것을 보고하였다. Siebner 등¹⁴ 역시 PET을 이용하여 2 Hz의 반복 경두개자기자극을 역치의 140%로 일차운동영역에 주고 측정하였을 때 자극을 준 영역에서 대사량이 증가하는 것을 확인하였다. 기능적 자기공명영상을 이용한 반복 경두개자기자극의 효과는 자극을 주면서 뇌영상을 바로 측정하는 on-line 방법의 경우 두 방법 모두 자기장을 이용하기에 방법적인 한계가 있으나 자극을 주는 빈도의 조절과 자극이 들어갈 때 자극에 의한 잡음에 의한 영상을 제거하는 방법으로 연구가 진행되었다.¹⁵ 기능적 자기공명을 이용하여 자극을 일차운동영역에 역치의 110%와 90%로 주면서 on-line 방법으로 측정하였을 때 역치의 110%로 준 경우에는 자극을 준 일차운동영역의 활성화 변화가 관찰되었으나, 90%로 준 경우에는 자극을 준 영역의 의미 있는 활성화의 차이가 보이지 않았다.¹⁶ 뇌자극을 주고 난 후 뇌영상을 측정하는 off-line 방법의 경우에는 자극을 준 영역의 국소적 변화가 다양한 결과를 보였다.^{4,17}

반복 경두개자기자극의 국소적 효과는 운동유발전위를 이용한 신경생리학적 방법으로 직접 확인하는 방법에서도 대뇌피질의 활성화도의 변화를 확인할 수 있을 뿐만 아니라 뇌영상을 이용한 측정에서도 자극의 강도 및 프로토콜에 따라서 약간씩 차이가 있지만 그 효과를 확인할 수 있다.

2) 반복 경두개자기자극의 신경망을 통한 효과

반복 경두개자기자극을 주었을 때 자극이 들어간 위치에서 뿐만 아니라 자극이 들어간 영역과 연결된 일련의 신경망에서 활성의 변화를 보인다. 이는 뇌가 특별한 기능을 담당하는 영역들로 구분되어 있고, 이러한 영역끼리 서로 밀접하게 연결되어 있는 점을 감안하면 예견할 수 있는 효과라고 할 수 있다.

이러한 자극의 신경망 효과는 앞에서 언급한 Paus 등¹³의 연구에서 처음으로 보고되었다. 이 연구에서 자극을 준 전두안구영역과 더불어 동측의 후두엽이 자극의 수에 비례적으로 대사량이 증가하는 것을 확인하였다. 해부학적으로 전두안구영역과 내측 측두후두엽과는 밀접하게 연결되어 있으며, 시각 처리와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 이러한 신경망의 연결은 자극이 들어간 영역뿐만이 아니라 이와 해부학적으로 연결된 위치의 신경 역시 활성의 변화를 가져왔음을 보여준다. 이는 시각 관련 신경망뿐만이 아닌 운동신경망에서도 자극이 들어간 일차운동영역 외에 관련된 이차운동영역 즉 보조운동영역과 전운동영역과 반대편의 전운동영역의 대사량의 변화¹⁴ 피질하구조의 활성의 변화를 보고하였다.^{4,16} 기능적 자기공

명영상을 이용한 연구에서 신경망 효과는 자극의 강도가 역치보다 높은 경우와 낮은 경우 모두에서 활성화가 되어 국소적 반응이 역치하 반응에서는 없었던 것과 달리 신경망 효과는 모두 있는 것은 흥미로운 결과이다. 즉 자극이 들어간 영역보다 이와 관련된 신경망의 광범위한 활성을 초래할 수 있음을 보여주며, 신경망 효과가 기능적 변화를 가져올 수 있음을 보여주는 결과라고 할 수 있다. 이러한 효과는 반복 경두개자기자극의 임상적 적용을 보다 확대시킬 수 있다는 점에서 매우 중요하다. 만약 자극을 준 영역에 국한해서 자극의 효과가 있다면 비침습적 뇌자극의 경우에 그 효과는 자극이 가능한 대뇌피질에 국한될 것이므로 이보다 더 심부의 자극은 어려워 그 적용 범위가 매우 좁을 수 있다. 이렇게 자극 부위에서 멀리 떨어져 있는 심부의 변화를 유도하고자 하는 시도는 다양하게 시도되고 있는데, 소뇌의 벌레부분의 자극을 통해 시상하부의 자율신경계의 자극을 하고자 하는 시도¹⁹와 같은 실험들이 좋은 예가 될 수 있다.

3) 운동 학습과 관련된 신경망의 반복 경두개자기자극의 효과

반복 경두개자기자극이 자극을 준 영역과 연관된 신경망의 조절이 가능할 수 있다는 점은 운동 학습과 동시에 시행할 경우 운동 영역의 자극이 운동 학습과 관련된 신경망의 강화로 나타날 수 있음을 시사한다고 할 수 있다. 실제 10 Hz 반복 경두개자기자극을 1,000번 주고 자극 전과 후에 운동 학습과 관련된 8자리 손가락의 순차적 운동 학습 패러다임을 이용해 기능적 자기공명영상을 얻었을 때 실제 자극에서 자극 후에 자극 전과 비교하여 내측 및 상전두이랑, 양측 기저핵, 내측측두엽 및 소뇌에서 활성의 유의미한 증가가 있었던 반면, 삼자극에서는 자극 후에 자극 전과 비해 활성이 증가가 없음을 확인할 수 있었다.⁴ 이 연구에서 활성의 증가가 나타난 영역들은 운동 학습과 관련이 있는 신경망으로 일차운동영역의 반복 경두개자기자극이 운동 학습과 관련된 신경망의 활성화에 영향을 주었음을 보여준다. 하지만 이 연구는 정상 성인에서 자극의 단기 효과만을 보여준 결과로 뇌졸중을 포함한 뇌병변 환자에서 반복 경두개자기자극의 신경망 효과는 더 복잡한 효과를 보일 수 있다.

뇌졸중 환자에서 반복 경두개자기자극의 가소적 효과를 확인하는 연구는 많이 이루어져 왔다.²⁰⁻²³ 이 중 실제 자극의 효과가 신경망에 작용하는 결과를 측정하기 위한 연구는 매우 제한적이다. 뇌졸중 환자에서 위에서 시행한 운동 학습 패러다임을 이용해 off-line방법으로 자극 전과 후에 기능적 자기공명영상을 이용한 운동 영역의 변화를

본 연구를 보면 실제 이러한 자극이 운동 기능의 회복에 긍정적 가소적 변화를 유도할 수 있음을 보여준다.⁵ 다만 이 연구에서는 치료적 효과를 기대하기 위해 자극을 1회 주는 대신 10일 동안 자극을 주었으며, 10 Hz 자극을 5초 주고 손가락의 순차적 운동 학습 패러다임을 50초간 시행하고 5초간 쉬는 블록을 10번 반복하여 장기적인 변화를 확인하였다는 점에서 차이가 있다. 이와 같이 자극의 효과를 자극을 주기 전의 기능적 자기공명과 비교하였을 때 삼자극의 경우에는 운동 학습 패러다임을 통한 활성이 주로 병변 반대측 즉 건측 대뇌반구에 있는 것을 볼 수 있으며, 실제 기능적 회복에서 차이를 보였다. 하지만 실제 자극에서는 양측 미상핵(caudate nucleus) 기저핵 및 병변측 시상의 활성화와 함께 병변측 전두엽과 두정엽의 활성이 관찰되었다. 특히 교차반응을 보았을 때 자극을 준 병변측 일차운동영역, 시상과 미상핵의 활성이 관찰되어 운동 학습 신경망의 재구성이 일어나고 이러한 변화가 긍정적 회복에 영향을 줄 수 있음을 확인할 수 있다.

결론

반복 경두개자극은 자극을 준 국소적 영역의 변화뿐만 아니라 자극이 들어간 위치와 떨어져 있는 영역의 활성화도 해부학적으로 연결된 신경망을 통해 일어남을 알 수 있다. 이러한 일련의 신경망의 변화는 정상 성인의 운동 학습에도 영향을 줄 뿐만 아니라 뇌졸중 환자에서는 뇌가소성 기전을 촉진하는 역할을 할 수 있음을 알 수 있다. 따라서 반복 경두개자극을 이용하여 뇌의 일부 영역이 손상된 경우에 손상되지 않은 신경망을 이용해 뇌의 기능적 회복을 이룰 수 있는 가능성이 있음을 알 수 있고 이러한 뇌의 회복을 계획하고 적용하는 것을 이용해 임상에서 기능적 회복을 유도할 수 있는 중요한 치료적 접근법이 될 수 있다.

References

- Müri RM, Cazzoli D, Nef T, Mosimann UP, Hopfner S, Nyffeler T. Non-invasive brain stimulation in neglect rehabilitation: an update. *Front Hum Neurosci*. 2013;248(7):1-10.
- Higgins J, Koski L, Xie H. Combining rTMS and Task-Oriented Training in the Rehabilitation of the Arm after Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Stroke Res Treat*. 2013;2013 539146:1-8.
- Bashir S. Novel Approaches of Non-Invasive Stimulation Techniques to Motor Rehabilitation Following Stroke: A Review. *Brain & Neurorehabilitation*. 2014;7:71-75.
- Yoo WK, You SH, Ko MH, Kim ST, Park CH, Park JW, et al. High frequency rTMS modulation of the sensorimotor networks: behavioral changes and fMRI correlates. *NeuroImage*. 2008;39:1886-95.
- Chang WH, Kim YH, Yoo WK, Goo KH, Park CH, Kim ST, et al. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30:179-89.
- Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15:333-43.
- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res*. 1998;122:79-84.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133:425-30.
- Huang Y, Edwards M, Rounis E, Bhatia K, Rothwell J. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45:201-6.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398-403.
- Lazzaro V, Oliviero A, Berardelli A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, et al. Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the excitability of the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2002;144:549-53.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al. Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2002;147:108-13.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 1997;17:3178-84.
- Siebner H, Peller M, Bartenstein P, Willech F, Rossmeier C, Schwaiger M, et al. Activation of frontal premotor areas during supra-threshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study. *Hum Brain Mapp*. 2001;12:157-67.
- Bestmann S, Feredoes E. Combined neurostimulation and neuroimaging in cognitive neuroscience: past, present, and future. *Ann N*

- Y Acad Sci.* 2013;1296:11-30.
- 16) Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci.* 2004;19:1950-62.
 - 17) Cárdenas-Morales L, Grön G, Kammer T. Exploring the after-effects of theta burst magnetic stimulation on the human motor cortex: a functional imaging study. *Hum Brain Mapp.* 2011;32:1948-60.
 - 18) Schall JD, Morel A, King DJ, Bullier J. Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. *J Neurosci.* 1995;15(6):4464-87.
 - 19) Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Pascual-Leone A, Schmähmann JD. Modulatory effects of theta burst stimulation on cerebellar non-somatic functions. *Cerebellum.* 2011;10:495-503.
 - 20) Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafolakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *NeuroImage.* 2010;50:233-42.
 - 21) Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke.* 2006;37:1471-6.
 - 22) Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin.* 2006;36(3):105-15.
 - 23) Kim YH, Min SJ, Ko MH, Park JW, Jang SH, Lee PK. Facilitating visuospatial attention for the contralateral hemifield by repetitive TMS on the posterior parietal cortex. *Neurosci Lett.* 2005;382:280-5.