

언어신경망 시간측정 경두개 자기자극법

¹한림대학교 의과대학 재활의학교실, ²한림대학교 분자의과학 협동과정안현정² · 유우경^{1,2}

Chronometry TMS in Language Network

Hyun Jung Ahn, M.S.² and Woo-Kyoung Yoo, M.D., Ph.D.^{1,2}¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation Hallym University College of Medicine, ²Hallym Institute for Interdisciplinary Program Molecular Medicine, Hallym University College of Medicine

The purpose of this review is to introduce a new mapping technique, the chronometry transcranial magnetic stimulation (TMS), which can be used to delineate detailed time information of specific functioning target network by transiently creating a 'virtual brain lesion', thus disrupting the function of a given cortical target at different time window. Unlike neuroimaging methods such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), chronometry TMS provided information about which language area contributes to performance of some specific task, and at what precise moment the contribution is critical. We shall highlight two aspect of chronometry TMS, that is used in language research either for understanding time course of language processing in normal subject or for measuring plastic reorganization of functioning network. (**Brain & NeuroRehabilitation 2015; 8: 34-38**)

Key Words: aphasia, functional neuroimaging, neuronal plasticity, time, transcranial magnetic stimulation

서 론

뇌는 구조적으로 특수한 기능들을 담당하는 영역들로 나누어져 있으며, 이러한 영역들은 신경망으로 연결되어 복잡한 기능을 한다. 언어기능도 각 특화된 언어중추 즉 브로카영역(Broca's area), 브로카 상동영역(Broca homologue area), 베르니케영역(Wernicke's area), 청각영역과 함께 음소의 처리에 관여하는 위측두이랑(superior temporal gyrus), 의미 해석과 관련이 있는 중간측두이랑(middle temporal gyrus), 단어 저장 및 언어적 기억과 관련된 측두엽 영역들을 포함하는 거의 모든 뇌영역이 관여하며, 이러한 영역들간에 기능적으로 복잡하게 연결되어 역할을 한다.¹⁻⁴ 넓은 뇌영역이 관여한다는 것은 이러한 언어중추의 손상이나 연결의 단절 시에 다양한 형태의 가소적 변화가 일어날 수 있음을 의미하며, 이러한 점은 병변의 위치에 따른 언어의 회복에 대한 예측을 어렵게 한다. 최근에는

뇌졸중 후 발생한 실어증 환자에서 비침습적 뇌자극술 즉 반복 경두개 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)이나 경두개 직류자극(transcranial direct current stimulation; tDCS)을 이용한 치료적 접근이 이루어지고 있어 이러한 언어신경망의 위치 정보가 더 중요해지고 있다.⁵⁻⁷

언어기능에서 또 다른 중요한 특성 중 하나는 언어기능이 여러 영역들의 순차적인 작용에 의해 일어난다는 점이고, 이러한 시간적 순서에 대한 정보는 그 신경망의 기능적 역할을 연구하는데 중요하다. 시간의 정보는 언어기능의 연구에 가장 많이 사용된 기능적 뇌자기공명영상(functional magnetic resonance imaging; fMRI)을 이용한 방법의 제한점으로 정확한 언어신경망의 위치 정보를 확인할 수는 있으나 각 위치들의 시간적 관계를 확인하기는 매우 어렵거나 불가능하다. 기능적 뇌자기공명영상의 위치 정보에 더해 시간분해능이 좋은 방법을 같이 사용함으로써 언어기능의 연구에서 보다 더 정확한 작용 기전을 알아낼 수 있는데, 이러한 상호보완적 작용을 할 수 있는 방법이 경두개 자기자극을 이용한 방법이다.

경두개 자기자극(transcranial magnetic stimulation; TMS)은 비침습적으로 뇌 피질의 특정 부분에 전기장을 유도하

Correspondence to: Woo-Kyoung Yoo, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hallym University College of Medicine, 896, Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: 031-380-3860, Fax: 031-380-3864
E-mail: woogy@hallym.ac.kr, mdwooky@gmail.com
This study was funded by the Government of Korea (NRF-2013R1A1A2012562), and Hallym University Research Fund.

여 국소적 신경 자극을 특정 영역에 일정 강도 이상으로 주었을 때 일시적으로 그 기능을 감소시키거나 억제하는 가상 병변(virtual lesion)을 줄 수 있다.⁸ 즉 과제를 수행할 때 관련된 전체 신경망 중 경두개자기자극을 주어 수 msec의 짧은 시간 내에 작용하는 시점을 확인 하여 결과적으로 특정 영역에서 아주 짧은 순간의 기능을 감소 또는 억제함으로써 전체 신경망에서 그 영역이 어떤 작용에 관여하는지를 분해해 볼 수 있다.^{9,10} 이러한 목적으로 사용하는 경두개 자기자극을 시간측정 경두개 자기자극법(chronometric TMS)이라고 한다.

본 종설에서는 언어영역에서 시간측정 경두개 자기자극법을 이용한 연구들에 대한 고찰과 일부 언어영역 외 뇌손상 후 가소적 변화를 증명하기 위해 사용한 연구들을 통해 언어 연구에서 적용 방법을 제시하고자 한다.

본 론

1) 언어 영역에서의 시간측정 경두개 자기자극법 연구

언어영역에서의 시간측정 경두개 자기자극법을 사용한 연구는 비교적 최근에 보고된 두 개의 연구뿐이다.^{11,12} 두 연구는 모두 정상 성인을 대상으로 하였으며, 다른 언어과제 수행 시 각 각의 언어영역에 시간을 달리하여 경두개 자기자극을 주고 언어인 행동 반응 결과가 자극에 의해 반응이 방해받는지 여부를 통해 자극을 하는 신경망이 관여하는지를 확인하고 나아가 각 영역에서 기능하는 시간을 세분화하고자 하는 시도를 하였다. 두 연구에서 자극을 준 위치는 모두 언어를 산출하는데 관여하는 곳으로 알려진 영역이었으며, 언어 신경망의 구성을 시간에 따라 알아보기 위해 언어과제를 주고 과제 수행 시 자극이 들어간 시점들 간의 반응 속도를 비교하여 유의미하게 차이가 있는 지점과 자극을 제시한 영역간의 연관성을 확인하였다. 첫 번째 연구는 그림을 보고 단어를 산출하는 과정을 순차적으로 확인하기 위해 이름대기 수행 과제를 주고 좌측 베르니케, 브로카 그리고 중간측두이랑에 경두개 자기자극을 주었다.¹¹ 그림이 제시되고 난 뒤, 총 5가지의 시간 지점에서 경두개 자극이 들어가게 되는데, 1) 150-175-220 msec 2) 225-250-275 msec 3) 300-325-350 msec 4) 400-425-452 msec 5) 525-550-570 msec로 각 자극 시점마다 25 msec으로 3번의 자극(40 Hz)이 한꺼번에 들어가도록 설정하였다. 시점에 따라 반응 시간을 비교하기 위해 경두개 자극이 주어지지 않고 얻은 반응 시간을 기준으로 삼아 이와 비교하여 각 영역에 따라 제시된 5가지의 반응 시간이 어느 지점에서 느려졌는지를 확인 할 수 있게 하였다. 반응시간의 측정 방법은 과제 수행 시 피검자의 목소

리를 녹음 한 뒤 오디오 프로그램을 통해 음성 파형을 추출하여 발화가 시작된 시간에서 그림이 제시된 시간을 빼서 계산 하였다. 그 결과 시간을 달리하여 자극을 주었을 때 좌측 중간측두이랑은 225 msec, 브로카영역에서는 300 msec, 그리고 베르니케영역에서는 400 msec에서 반응 속도가 느려지는 것을 확인하였다. 연구자들은 3개의 자극을 40 Hz 간격으로 주어 가상 병변을 만든방법은 자극에 의한 가상 병변 효과를 높이기 위함임을 설명하였으나, 자극이 180 차례 주어지므로 이로 인한 조절 효과 가능성을 완전히 배제할 수 없는 문제가 있음을 명시하였다.

두 번째 연구는 음운처리 과제 수행 시 시간에 따라 모서리위이랑(supramarginal gyrus)의 기능적 특성을 확인 하기 위해, 자극 시간 시점을 다르게 하여 경두개 자극을 주고 반응 속도를 측정 하였다.¹² 이 연구에서는 3개의 자극이 아닌 쌍자극을 40 msec 차이로 주는 형태로 40 msec에서 200 msec까지 1) 40/80 msec 2) 80/120 msec 3) 120/160 msec 4) 160/200 msec 5) 200/240 msec 총 5가지의 다른 시간 지점을 설정하였다. 그 결과 80/120 msec 시간에 자극이 주어졌을 때 반응 속도가 유의미하게 느려지는 것을 확인하였다. 이를 통해 단어를 인지하는 처리과정이 약 100 msec 근처에서 일어나고 그 뒤에 음운 처리를 하는 과정이 좌측 모서리위이랑에서 일어남을 보고하였다.

뇌파는 시간분해능이 매우 우수한 측정 방법이므로 과제를 주고 사건관련전위(event-related potential)를 측정하면 비슷한 결과를 얻을 수 있다.^{13,14} 즉 기능적 자기공명영상과 뇌파를 같이 시행하면 공간 및 시간분해능의 문제를 해결할 수 있어 언어기능에서 시간에 따른 순차적 작용을 알 수 있다. 뇌파를 이용한 여러 이전 연구들에서 이름대기 수행 시 그림이 주어지고 첫 150 msec에 후두엽의 활성이 되고 단어를 선택하는 처리과정은 약 150-270 msec에서 아래전두이랑 즉 브로카영역에서 일어나고, 음운 처리 과정은 270-400 msec 사이에 베르니케영역에서, 마지막 단계로 단어를 산출하는 과정은 400-600 msec 이후에 주로 운동피질 영역, 두정엽과 측두엽쪽에서 나타남을 보고한 것들을 종합할 때,^{15,16} 시간측정 경두개 자기자극법에서 얻은 결과와 유사함을 알 수 있다. 그러나 뇌파는 국소 지역 전위(local field potential)를 대뇌피질에서 합쳐서 얻는 신호로서 공간적 분해능의 문제로 인한 경두개 자기자극보다 정확한 위치에서의 기능을 얻기 어렵다.¹⁷ 반면에 경두개 자기자극의 경우는 우리가 어느 신경망을 자극하고 그 신경망이 어느 위치에서 작용할 것인지에 대한 지식을 필요로 하고 깊은 곳의 신경망은 직접 자극할 수 없다는 한계를 가진다.

2) 환자군을 대상으로 시간측정 경두개자극법 적용: 회복 가소성 측정

정상 성인과 다르게 환자군에서는 손상된 뇌의 인근의 영역이나 기능적으로 관련이 있는 영역들이 그 역할을 대신하여 재조직화하는 과정을 통해 회복에 기여함을 보고한 연구들이 많이 이루어졌다.^{18,19} Johansen-Berg 등²⁰은 11명의 좌측 운동영역에 병변이 있는 뇌졸중 환자와 16명의 정상 대조군을 비교하여 운동영역의 기능적 가소성을 기능적 뇌자기공명영상과 시간측정 경두개 자기자극에 따른 반응시간을 통해 확인하였다. 기능적 뇌자기공명영상을 통해 본 결과, 뇌졸중 환자군에서 간단한 손가락 움직임을 하는 동안 동측(정상측 운동피질) 운동영역의 활성화가 나타남을 보고하였으며, 이와 같은 동측 운동영역의 활성화가 실제 환자의 손가락 운동에 관여하는지를 확인하기 위해 동측의 운동 피질영역에 경두개 자기자극을 운동 시작 후 50, 100 그리고 150 msec에 주고 이에 따른 반응시간을 측정한 결과 100 msec에 자극이 주어졌을 때 환자군이 정상대조군에 비해 반응시간이 유의미하게 느려짐을 확인하였다. 이는 동측의 운동 피질영역의 활성화가 기능적으로 100 msec 부근에서 환자군에서만 손가락 운동을 하는데 관여함을 증명한 결과로, 가소적 변화를 간접적으로 증명한 연구로 시간측정 경두개 자기자극을 이용해 가소적 변화를 확인할 수 있음을 잘 보여준 연구이다. 이미 언급한 바와 같이 언어영역은 매우 광범위한 뇌영역이 관여하고 따라서 매우 다양한 형태의 가소적 변화가 일어날 수 있다. 뇌졸중이나 뇌손상 후 언어의 회복 기전에 대한 연구는 언어치료 효과나 예후를 검증하는데 매우 중요하여 기존의 뇌영상들 즉 구조적, 기능적 뇌자기공명영상, 확산텐서영상(diffusion tensor imaging), 뇌파 및 양전자방출단층촬영(positron emission tomography)을 이용하여 확인하려는 연구를 많이 진행하고 있다.²¹⁻²³ 하지만 아직도 이러한 영상만으로 뇌영상에서 보이는 가소적 변화가 실제 기능과 연관이 있는지는 증명하기 매우 어렵거나 불가능하다. 이러한 경우에 경두개 자기자극이나 시간측정 경두개 자기자극을 이용하여 특정 기능을 수행시키면서 그 기능이 얼마나 지연되는지를 확인함으로써 실제 뇌영상에서 보여지는 신경망이 기능을 확인할 수 있을 것이다.

3) 실어증 환자를 대상으로 시간측정 경두개 자극법의 임상적 적용

실어증 환자에서 언어 회복을 촉진하기 위한 브로카 상동영역(특히 Brodmann 영역 45)의 억제성 뇌자극에 대

한 연구는 많이 이루어졌다.²⁴⁻²⁷ 억제성 자극은 양측 대뇌 반구간 상호작용으로 병변측 브로카 영역의 활성이 증가하고 실제 언어평가를 통한 행동학적 평가가 자극 후 호전됨을 보고하였다. 아울러 뇌혈류를 측정하였을 때 자극 전과 비교하여 자극 후에 손상된 병변측 우성 반구 브로카영역의 혈류량이 증가됨을 보고하였다.²⁸ 하지만 이러한 병변측 우성 반구의 혈류량 증가가 실제 환자가 시행한 과제에 이용되었는지 또 이용되었다면 그림 이름대기 과제를 주었을 때 그림을 보여준 후 어느 시점에서 이용되었는지 확인한 연구는 없었다. 우성 반구의 브로카영역의 병변에 의한 실어증 환자에서 억제성 자극을 브로카 상동영역(Brodmann 영역 45)에 주고 자극을 주기 전후에 시행한 기능적 자기공명영상의 차이를 확인하였을 때 이전의 결과와 비슷하게 우측 활성화 증가가 감소하고 병변측 브로카 주변영역의 활성이 증가됨을 볼 수 있었으며, 이 병변측 브로카 주변영역 활성화 부위에 시간측정 경두개 자기자극을 그림이 보여지고 200, 300, 그리고 400 msec 주었을 때 200 msec에서만 통계적으로 유의미한 그림 이름대기 수행 시간이 느려지는 결과를 보여진 점은 이러한 방법이 이를 간접적으로 증명할 수 있을 가능성을 제시한다고 할 수 있다. 앞으로 더 많은 연구가 필요하겠지만, 기능적 뇌영상 방법과 함께 시행하는 시간측정 경두개 자기자극의 활용은 특히 뇌가소적 변화를 증명하는데 매우 중요한 방법으로 사용될 수 있을 것이다.

결론

시간측정 경두개 자극법은 언어과제 수행 시 관심 있는 영역에 일시적인 가상병변을 만들고 자극 시간에 따라 수행반응 시간을 비교함으로써 각 영역의 신경활동을 시간대 별로 세분화 하여 볼 수 있는 방법이다. 이러한 방법을 이용하면 정상 언어기능의 작용에 대한 시간에 따른 작용을 확인할 수 있을 뿐 만 아니라 실어증 환자에서 뇌 손상 후 언어영역의 가소적 변화를 기능적 뇌영상과 함께 측정이 가능할 수 있다. 이러한 언어가소성에 대한 체계적인 연구는 실어증 환자의 회복에서 각 영역들의 상관성을 밝히는데 매우 중요한 역할을 할 수 있으며, 나아가 실어증 환자에서 새로운 형태의 자극 패러다임을 통한 새로운 치료적 접근을 가능하게 할 수 있는 중요한 방법이 될 수 있다.

References

- 1) Amunts K, Schleicher A, Burgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles

- K. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol*. 1999;412:319-341
- 2) Bookheimer S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:151-188
- 3) Hagoort P. On Broca, brain, and binding: a new framework. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:416-423
- 4) Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*. 1999;10:15-35
- 5) Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J, Fregni F, Seekins H, Doron K, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang*. 2004;25:181-191
- 6) Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan J, Coulthard A, Wong A, Aitken P, Hall G. The effects of low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: Short term outcomes. *NeuroRehabilitation*. 2011;28:113-128
- 7) Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, Pascual-Leone A. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:451-458
- 8) Schneider BM. Focus and selectivity in transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*. 2013;6:460-461
- 9) Silvanto J, Pascual-Leone A. Why the assessment of causality in brain-behavior relations requires brain stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2012;24:775-777
- 10) Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1191:62-88
- 11) Schuhmann T, Schiller NO, Goebel R, Sack AT. Speaking of which: dissecting the neurocognitive network of language production in picture naming. *Cereb Cortex*. 2012;22:701-709
- 12) Sliwinska MW, Khadilkar M, Campbell-Ratcliffe J, Quevenco F, Devlin JT. Early and sustained supramarginal gyrus contributions to phonological processing. *Front Psychol*. 2012;3:161
- 13) Friederici AD. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev*. 2011;91:1357-1392
- 14) Neville H, Nicol JL, Barss A, Forster KI, Garrett MF. Syntactically based sentence processing classes: evidence from event-related brain potentials. *J Cogn Neurosci*. 1991;3:151-165
- 15) Levelt WJM, Schriefel H, Vorberg D, Meyer A. S., Pechmann, T., & Havinga, J. The Time Course of Lexical Access in Speech Production: A Study of Picture Naming. *Psychological Review*. 1991;98:122-142
- 16) Levelt WJ, Praamstra P, Meyer AS, Helenius P, Salmelin R. An MEG study of picture naming. *J Cogn Neurosci*. 1998;10:553-567
- 17) Azevedo PS, Romão M, Rebelo E. Advantages, Limitations and Solutions in the Use of ERP Systems (Enterprise Resource Planning) – A Case Study in the Hospitality Industry. *Procedia Technology*. 2012;5:264-272
- 18) Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke*. 2003;34:1553-1566
- 19) Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*. 1997;28:2518-2527
- 20) Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:14518-14523
- 21) Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*. 2003;126:2476-2496
- 22) Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke*. 1999;30:749-754
- 23) Cramer SC, Bastings EP. Mapping clinically relevant plasticity after stroke. *Neuropharmacology*. 2000;39:842-851
- 24) Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, JD OS, Coulthard A, Wong A. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *Eur J Neurol*. 2011;18:935-943
- 25) Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Maria-Tormos J, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang*. 2005;93:95-105
- 26) Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, Cayer-Meade C, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Tormos JM, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia

- patient--case report. *Neurocase*. 2005;11:182-193
- 27) Vuksanovic J, Jelic MB, Milanovic SD, Kacar K, Konstantinovic L, Filipovic SR. Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation. *Neurocase*. 2015;21:244-250
- 28) Martin PI, Naeser MA, Ho M, Doron KW, Kurland J, Kaplan J, Wang Y, Nicholas M, Baker EH, Alonso M, Fregni F, Pascual-Leone A. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang*. 2009;111:20-35