

경두개 자기자극을 이용한 알츠하이머병에서의 뇌 피질 흥분도의 측정

임준성 · 이정석* · 백남종[†] · 김상윤*

성애병원 신경과
서울대학교 의과대학 신경과학교실*
재활의학교실[†]

Assessment of Cerebral Cortex Excitability Using Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease

Jun-Seong Lim, M.D., Jung Seok Lee, M.D.*, Nam-Jong Paik, M.D.[†],
SangYun Kim, M.D.*

Department of Neurology, Sung-Ae Hospital, Seoul; Departments of Neurology* and Rehabilitation Medicine[†], Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Transcranial magnetic stimulation (TMS) was recently adopted as a technique to investigate subclinical disturbances in the motor cortex in patients with Alzheimer's disease (AD). The aim of this study is to explore the motor cortex excitability and the state of inhibitory and facilitatory neuronal circuits in AD. **Methods:** Resting motor threshold (RMT), short latency intracortical inhibition (SICI), short latency afferent inhibition (SAI), and intracortical facilitation (ICF) after paired pulse TMS were studied in AD patients and normal controls. **Results:** The mean RMT was significantly lower in AD patients than in controls. The amounts of SICI and SAI were significantly smaller in AD patients than in normal controls. In contrast, ICF was significantly increased in AD patients. **Conclusions:** By TMS procedures, we assessed the hyperexcitability of the motor cortex in AD. We found that inhibitory neuronal circuits were reduced and facilitatory neuronal circuits were increased in AD.

Key Words: Transcranial magnetic stimulation, Cerebral cortex excitability, Alzheimer's disease

Address for correspondence

SangYun Kim, M.D.
Clinical Neuroscience Center, Seoul National
University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong,
Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7462
Fax: +82-31-719-6815
E-mail: neuroksy@snu.ac.kr

서 론

알츠하이머병 환자의 진단에 있어 환자 및 보호자와의 문진과 진찰, 신경심리검사 및 뇌영상 소견 등이 활용되고 있지만 신경생리학적 검사 도구 이용에 대한 기준은 아직까지 확립되어 있지 못하다.

수 년 전만 해도 치매의 가장 흔한 원인 질환인 알츠하이머병은 치료가 불가능하였지만 최근 분자 생물학의 발전과 새로운 약제의 개발로 인해 알츠하이머병 환자들의 증상을 개선하고 병의 진행 속도를 늦출 수 있게 되었다. 이런 이유로 알츠하이머병의 조기 진단 및 다른 퇴행성 치매 질환의 감별에 대한 다각적 노력이 진행되고 있다. 이와 같은 상황에서 알츠하이머병의 진단과 치료는 물론 치료 약물에 대한 신경생리학적인 변화의 정확한 측정 등에 전기생리학적인 검사 도구들이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

최근 대뇌 피질의 흥분도를 측정할 수 있는 도구로서 경두개 자기자극(transcranial magnetic stimulation)이 사용되고 있으며 알츠하이머병에서의 뇌 피질 흥분도의 증가가 경두개 자기자극에 의해 측정된 연구들이 보고되었다[1-6].

경두개 자기자극이 알츠하이머병의 진단에 있어 독립적인 검사 도구로는 아직 미흡하지만 향후 초기 알츠하이머병 진단 및 약물의 치료 효과 판정에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

이에 저자들은 뇌 피질 흥분도를 경두개 자기자극으로 측정하는 방법을 확립하고, 알츠하이머병 환자군과 정상군에서의 뇌 피질 흥분도를 측정하였으며 경두개 자기자극의 보조변수(parameter)가 이들 군 사이에서 어떠한 차이를 보이는지 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

우선적으로 10명의 알츠하이머병 환자를 모집하였지만 환자군 중 3명은 경두개 자기자극 도중에 이완된 상태를 유지하지 못하고 불안감을 보이며 더 이상의 검사를 거부했고, 2명은 자극 부위 통증을 호소하며 안정된 상태를 유지하지 못하여 최종적으로 경두개 자기자극을 시행할 때 충분히 이완된 상태를 유지한 5명

의 알츠하이머병 환자와 4명의 대조군을 대상으로 연구하였다.

알츠하이머병 환자는 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorder Association (NINCDS ADRDA)의 진단기준에 의해 'probable'에 해당하는 군을 선정하였고 대조군은 신경학적인 질환이 없으면서 연령이 유사한 보호자들 중에서 선정하였다. 알츠하이머병 환자와 대조군의 평균 연령은 각각 75.4 ± 4.67 세, 73 ± 5.03 세였고, 모두 다른 내과적 질환의 병력은 없었다. 환자의 인지기능의 저하는 지난 3년 이내에 시작한 경우였고 Korean version of Mini-Mental State Examination (K-MMSE)의 평균 점수는 16.6 ± 2.07 점이었으며 이 중에서 3명은 Clinical Dementia Rating Scale (CDR) 1과 Global Deterioration Scale (GDS) 4에 속하였고 나머지 2명은 CDR 2, GDS 5에 해당하였다(Table 1).

환자와 대조군은 경두개 자기자극 30일 전부터 콜린에스테라제 억제제(cholinesterase inhibitor)를 포함한 뇌 피질 흥분도에 영향을 줄 수 있는 약물들을 복용하지 않았다.

2. 경두개 자기자극

운동 유발전위 검사를 시행하기 위한 검사기기는 Magstim model 200을 사용하였고 최대 자장의 강도는 2.0T이었으며 코일은 고리 2개가 합쳐진 8자 형태였다. 우측 운동 영역의 대뇌 피질을 자극하기 위해서, 뇌파기록 Cz 부위를 기준으로 하여 8자형 코일의 자극 위치를 조금씩 옮겨 가면서 좌측 수부의 제1배측골간근(first dorsal interosseous muscle)의 움직임을 유도하는 두피 위치를 찾아 그 부위를 표시하고, 이 부위를 고정적으로 자극하였다. 자극에 의해 유도된 전류의 방향은 후-전방향(posterior-anterior direction)이었다. 손가락 근육의 운동점에 활성전극(active electrode)을 위치시키고 검지손가락(index finger)의 중수수지관절(metacarpophalangeal joint)에 기준전극(reference electrode)을 부착하여 운동 유발전위를 측정하였다. 연속 자극 경두개 자기자극은 검사기기의 기계적 프로그램을 이용하여 시행하였다. 각 보조변수(parameter)의 측정법은 다음과 같다.

1) 안정기 운동피질 역치(Resting motor cortex threshold)

이완된 환자 상태에서 두피 자극 횟수의 50%, 즉 10회 자극 시 약 5회 정도에서 약 50 μ V 정도의 운동 유발전위가 유발되도

Table 1. Details of patients with Alzheimer's disease and normal controls

	Patients	Control
Age (yr)	75.4 ± 4.67	73 ± 5.03
Sex (male/female)	(2/3)	(2/2)
K-MMSE	16.6 ± 2.07	25.5 ± 1.29

Data are mean \pm SD.

K-MMSE; Korean version of Mini-Mental State Examination.

록 하는 최소한의 자극 강도로 정의하였다.

2) 단잠복기 피질내 억제능(Short latency intracortical inhibition)

이는 연속 자극(paired pulse) 경두개 자기자극을 이용하여 측정하였다.

즉 이미 측정된 resting motor cortex threshold (RMT)를 기준으로 해서 그보다 5% 정도 작은 강도로 앞서 표시한 두피 부위를 우선 자극하고(conditioning stimulus), 이어서 2 ms, 3 ms, 4 ms의 간격을 두고 제1배측골간근 운동 유발전위가 1 mV 정도 나올 수 있는 강도로 같은 두피 부위에 다시 자극하도록 하였다(test stimulus).

연속 자극에 의해서 발생한 운동 유발전위의 저하(inhibition)는 첫번 자극에 의한 운동 유발전위에 대한 두번째 자극에 의한 운동 유발전위의 비율로 측정하였고, 각 자극 간격(2 ms, 3 ms, 4 ms) 당 5회씩 시행하여 그 비율의 평균치를 구하고 다시 그 평균치들의 평균치를 구하여 short latency intracortical inhibition (SICI)를 도출하였다.

3) 피질내 흥분능(Intracortical facilitation)

이는 연속 자극(paired pulse) 경두개 자기자극을 이용하여 측정하였다.

이미 측정된 RMT를 기준으로 해서 그보다 5% 정도 작은 강도로 두피 부위를 우선 자극하고(conditioning stimulus), 이어서 18 ms, 19 ms, 20 ms의 간격을 두고 제1배측골간근 운동 유발전위가 1 mV 정도 나올 수 있는 강도로 두피부위를 다시 자극하였다(test stimulus).

연속 자극에 의해 발생한 운동 유발전위의 항진(facilitation)은 첫번 자극에 의한 운동 유발전위에 대한 두번째 자극에 의한 운동 유발전위의 비율로 측정하였고, 각 자극 간격(18 ms, 19 ms, 20 ms) 당 5회씩 시행하여 그 비율의 평균치를 구하고 다시 그 평균치들의 평균치를 구하여 intracortical facilitation (ICF)를 도출하였다.

4) 단잠복기 구심성 억제능(Short latency afferent inhibition)

무지구근(thenar muscle)의 연축(twitch)이 보이는 역치보다 약간 더 강한 강도로 정중 신경을 음극(cathode)을 근위로 위치시켜 양극성 전극(bipolar electrode)으로 200 μ S 동안 전기적 자극을 한 후(conditioning stimulus), 20 ms의 간격을 두고 제1배측골간근 운동 유발전위가 1 mV 정도 나올 수 있는 강도로 두피부위에 다시 자극하였다(test stimulus). 연속 자극에 의해서 발생한 운동 유발전위의 저하(inhibition)는 정중신경의 첫째 자극에 의한 운동 유발전위에 대한 두번째 자극에 의한 운동 유발전위의 비율로 측정하였고, 5회 시행하여 그 비율의 평균치를 구하여 short latency afferent inhibition (SAI)를 도출하였다.

Table 2. The results of transcranial magnetic stimulation in patients with Alzheimer's disease and normal controls

RMT		SICI		ICF		SAI	
Patients (N=5)	Control (N=4)	Patients (N=5)	Control (N=4)	Patients (N=5)	Control (N=4)	Patients (N=5)	Control (N=4)
38.2±6.18*	68.75±13.60	59.56±5.95*	31.53±10.01	294.84±72.77*	120.28±18.48	76.52±8.45*	41.9±11.13

Values are mean ±SD, * $p<0.05$ using Mann-Whitney test.

RMT, resting motor threshold; SICI, short latency intracortical inhibition; ICF, intracortical facilitation; SAI, short latency afferent inhibition.

3. 통계적 분석

알츠하이머병 환자의 결과를 대조군의 결과와 비교하기 위해 Mann-Whitney test를 이용하였다. 모든 기술 통계량은 평균과 표준편차로 나타내었고, 유의 수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 안정기 운동피질 역치

뇌 피질 자극 시의 안정기 운동피질 역치는 알츠하이머병 환자군 5명 모두에서 각 대조군에 비해 낮아져 있었고, 평균 안정기 운동피질 역치는 환자군에서 38.2 ± 6.18 , 대조군에서 68.75 ± 13.60 로 측정되어 환자군에서 대조군의 약 55% 정도로 감소되어 있었으며 통계적 유의성을 보여 환자군의 뇌 피질 흥분도가 증가되어 있는 것으로 나타났다(Table 2).

2. 단잠복기 피질내 억제능

평균 단잠복기 피질내 억제능은 조건자극(conditioning stimulus)에 의한 운동 유발전위에 대한 실험자극(test stimulus)에 의한 운동 유발전위의 비율(%)로 보았을 때, 환자군에서 59.56 ± 5.95 , 대조군에서 31.53 ± 10.01 로 측정되어 운동 유발전위의 저하(inhibition) 정도가 환자군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소되어 있는 것으로 나타났다(Table 2).

3. 피질내 흥분능

평균 피질내 흥분능은 조건자극에 의한 운동 유발전위에 대한 실험자극에 의한 운동 유발전위의 비율(%)로 보았을 때, 환자군에서 294.84 ± 72.77 , 대조군에서 120.28 ± 18.48 로 측정되어 운동 유발전위의 항진(facilitation) 정도가 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있는 것으로 나타났다(Table 2).

4. 단잠복기 구심성 억제능

평균 단잠복기 구심성 억제능은 조건자극에 의한 운동 유발전위에 대한 실험자극에 의한 운동 유발전위의 비율(%)로 보았을

때, 환자군에서 76.52 ± 8.45 , 대조군에서 41.9 ± 11.13 로 측정되어 운동 유발전위의 저하(inhibition) 정도가 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 감소되어 있는 것으로 나타났다(Table 2).

고 찰

경두개 자기자극은 최근 신경과 질환에 있어서 그 임상적 이용이 점차 증가되고 있는 신경생리학적 검사도구(neurophysiologic test tool)로서 단자극(single pulse) 자극술은 운동 회로의 연구를 위해 쓰였고, 연속 자극(paired pulse) 자극술은 뇌 피질 흥분도를 측정하는 연구에 사용되고 있다[7-10].

알츠하이머병 환자를 대상으로 한 경두개 자기자극 연구들에서 운동 유발전위 발생의 역치가 정상군에 비해 낮아져 있었는데 본 연구에서도 동일한 양상을 보여 알츠하이머병에서의 뇌 피질 흥분도가 증가되어 있는 것을 확인할 수 있었다[2-6].

뇌 피질 흥분도를 결정하는 것을 뇌의 억제 회로와 흥분 회로 두 가지 경로로 크게 나누어 볼 수 있는데, 억제 회로를 반영하는 보조변수로서 SICI와 SAI이 있고 흥분 회로를 반영하는 보조변수로서 ICF이 있다. SICI는 GABA 회로와 연관되어 있고 SAI는 콜린성 신경 회로의 기능을 반영하며 ICF는 NMDA 회로와 관계가 있는 것으로 알려져 있다[11, 12].

최근 경두개 자기자극을 이용한 연구에서 알츠하이머병 환자의 뇌 피질 흥분도가 증가되어 있고, 이는 SICI나 SAI, 즉 뇌의 억제 회로가 저하되어 있기 때문이라고 주장된 바 있다[13]. 하지만 최근 억제 회로의 저하가 비교적 병이 진행된 중기 이상의 알츠하이머병 환자의 뇌 피질 흥분도와 직접적인 상관 관계가 없다는 연구 결과가 발표되었고, 이러한 결과를 바탕으로 뇌의 흥분 회로의 항진이 결정적으로 뇌 피질 흥분도의 증가를 유발할 것이라는 가설이 제안되기도 했다[14]. 본 연구에서 알츠하이머병 환자군에서 뇌 피질의 억제 회로(SICI, SAI)의 저하와 함께 뇌 피질의 흥분 회로(ICF)의 항진이 동시에 나타난 것은, 이들이 알츠하이머병의 초기에서 중기로 이행하는 시기나 중기 정도의 상태에 있었기 때문인 것으로 생각된다.

알츠하이머병 환자에서 ICF의 증가는 흥분성 glutamate 회로의 이상에 기인한다고 생각되는데 그 근거로는 NMDA 수용체를 차단하고 non-NMDA 수용체 매개 전달을 항진시키는 ketamine을 정상인에게 주입했을 때 내인성 glutamate의 분비가 증가되고 경두개 자기자극 시 ICF가 증가된 점을 들 수 있다[15,

16]. 이 흥분 회로는 NMDA 수용체와 glutamate라는 신경전달물질이 관여하는 회로이고 알츠하이머병에서의 'excitotoxicity'에 주된 역할을 하며 이 흥분 회로를 나타내는 것이 ICF로서 알츠하이머병 환자에서 이것을 직접 측정하여 뇌 피질 흥분도와 연관이 있다는 것을 증명한 연구는 아직까지 없었고, 본 연구에서 이를 측정한 데 의의가 있다고 생각된다.

Pierantozzi 등의 연구에서 초기 전두측두엽치매(frontotemporal dementia)와 알츠하이머병 환자를 대상으로 경두개 자기자극을 시행하여 SICI가 대조군에 비해 알츠하이머병에서는 감소하고 전두측두엽치매에서는 대조군과 유의한 차이가 없는 결과를 보였다[17]. 이는 초기에 전두측두엽치매와 알츠하이머병을 감별하는데 있어서 경두개 자기자극을 이용한 뇌 피질 흥분도 및 보조변수의 측정이 도움을 줄 수 있는 가능성을 보여 주었다는데 의의가 있다고 생각된다.

본 연구의 제한점으로 환자의 수가 적고 다양한 병기에서의 결과를 얻지 못한 점이 있는데 당초 연구 시행 초기에 모집한 환자의 상당수가 경두개 자기자극 검사 중 불안과 두통 등을 보여 정확한 검사가 이루어지지 않거나 중단된 사례가 빈번하였기 때문으로 향후 연구에서는 이러한 점에 대한 개선책이 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 저자들은 알츠하이머병 환자에서 뇌 피질 흥분도가 증가되어 있는 것을 확인할 수 있었고 보조변수의 직접적인 측정을 통해 GABA나 acetylcholine과 관계되는 뇌의 억제 회로의 저하 뿐 아니라 glutamate와 관계되는 뇌의 흥분 회로의 향진을 확인할 수 있었다.

참고문헌

- de Carvalho M, de Mendonca A, Mirando PC, Garcia C, de Lourdes M. Magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol* 1997; 244: 304-7.
- Liepert J, Bar KJ, Meske U, Weiller C. Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1436-41.
- Alagona G, Bella R, Ferri R, Carnemolla A, Pappalardo A, Costanzo E, et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: motor cortex excitability and cognitive severity. *Neurosci Lett* 2001; 314: 57-60.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonalì PA, Marra C, Daniele A, Profice P, et al. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002; 59: 392-7.
- Pennisi G, Alagona G, Ferri R, Gierco S, Santonocito D, Pappalardo A, et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: one year follow-up study. *Neurosci Lett* 2002; 329: 293-6.
- Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, Fini R, Dal Forno G, Rossignol PM. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 2003; 53: 102-8.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots - basic principles and procedures for routine clinical application. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92.
- Chen R, Tam A, Buettelisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human cortex. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2870-81.
- Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1999; 51 (Suppl): 127-36.
- Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 671-6.
- Alkondon M, Albuquerque EX. The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral cortex. *Prog Brain Res* 2004; 145: 109-20.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 1993; 471: 501-19.
- Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Roge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 2002; 545: 153-67.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marro C, et al. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 555-9.
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998; 51: 1320-4.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, et al. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracranial circuits in human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000; 135: 455-61.
- Pierantozzi M, Panella M, Palmieri MG, Koch G, Giordano A, Marciani MG, et al. Different TMS patterns of intracortical inhibition in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2410-8.