

Clinical Application and Protocol on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Jung-Woo Jeong

Dept. of Occupational Therapy, Bobath Memorial Hospital, Seongnam 13552, Korea

Man-Seok Han

Dept. of Radiological Science, Kangwon National University, Samcheok 25949, Korea

Bo-Kyoung Song*

Dept. of Occupational Therapy, Kangwon National University, Samcheok 25949, Korea

(Received 9 February 2021, Received in final form 22 February 2021, Accepted 23 February 2021)

The purpose of this study was to find out how to apply repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for neurological condition in clinical practice. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can be largely applied in four rTMS protocol: low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), theta burst stimulation (TBS), and paired associative stimulation (PAS). Specifically, LF-rTMS and continuous TBS (cTBS) are methods of suppressing the excitability of the cerebral cortex, and HF-rTMS and intermittent TBS (iTBS) are used as methods of increasing the excitability of the cortex. PAS is being introduced as a method in which excitability can be suppressed or increased depending on the price between stimulation for afferent information and stimulation for TMS. In addition, rTMS can be used in combination with residual effects and other protocol depending on the differences in applied methods. Further research will have to be explained by including effects such as differences in the number and intensity of stimulation used in the rTMS clinical application. Through the four clinical applications of rTMS presented in this study, it is expected to be used as a basis for future TMS protocol.

Keywords : repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS protocol, high frequency rTMS, low frequency rTMS, theta burst stimulation, paired associative stimulation

반복 경두개 자기 자극의 프로토콜 및 임상 적용

정중우

보바스기념병원 작업치료실, 경기 성남시 분당구 대왕판교로 155-7, 13552

한만석

강원대학교 방사선학과, 강원 삼척시 도계읍 황조길 346, 25949

송보경*

강원대학교 작업치료학과, 강원 삼척시 도계읍 황조길 346, 25949

(2021년 2월 9일 받음, 2021년 2월 22일 최종수정본 받음, 2021년 2월 23일 게재확정)

본 연구는 임상에서 적용되는 반복 경두개 자기 자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)의 구체적인 적용법을 알아보려고 하였다. rTMS는 저빈도 rTMS(low frequency, LF-rTMS), 고빈도 rTMS(high frequency, HF-rTMS), 세타 버스트 자극(theta burst stimulation, TBS), 쌍연관 자극(paired associative stimulation, PAS)의 4가지 방법으로 적용하여 사용할 수 있다. LF-rTMS와 continuous TBS(cTBS)는 대뇌피질의 흥분성을 억제하고 HF-rTMS와 intermittent TBS(iTBS)는 대뇌피질의 흥분성을

증가시키는 방법으로 사용되며 PAS는 구심성 감각 정보에 대한 자극과 rTMS 사이 가격에 따라 흥분성을 억제하거나 증가하는 방법이다. 본 연구에서 제시된 4가지 rTMS 적용법을 이해하고 임상에서 활용 근거로 사용되기를 기대한다.

주제어 : 반복 경두개 자기 자극, 프로토콜, 저빈도 반복 경두개 자기 자극, 고빈도 반복 경두개 자기 자극, 세타 버스트 자극, 쌍연관 자극

I. 서론

반복 경두개 자기 자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)은 전자기 코일을 이용하여 국소적으로 자기장을 형성한 후 대뇌피질의 특정 영역을 자극하여 뇌 활성도를 흥분 또는 억제하는 치료법으로 대뇌의 심부 자극이나 전기 경련, 개두술과 같은 침습적 방법이 아닌 비침습적 방법으로 중추신경 조절이 가능한 안전한 치료법으로 소개되고 있다[1,2]. 일반적으로 rTMS는 전자기 코일을 머리 표면의 목표 영역에 위치한 후 대뇌피질에 자기장을 발생하여 신경 가소성 및 대뇌 재조직화를 통하여 인간의 환경적 또는 경험적인 변화에 도움을 줄 수 있다[3]. rTMS는 국소적인 신경세포 내 탈분극을 유발하는데 자극 크기 및 위치에 따라 대뇌피질을 활성화하거나 억제할 수 있다[4]. 선행 연구에서 rTMS를 2주, 10~15회를 시행하여 적용하여 우울증 향상을 보고하였는데 이를 통해 rTMS의 프로토콜과 적용 기간이 효과에 중요한 변수임을 확인할 수 있었다[5,6]. rTMS는 적용법에 따라 효과가 다양하지만, 구체적인 프로토콜의 개발이나 관련 연구가 부족하다고 판단된다. 이에 본

연구는 rTMS의 적용 원리 및 임상에서 적용되고 있는 프로토콜을 제시하고 이를 통해 rTMS 이해의 폭을 넓히고자 한다.

II. rTMS 소개 및 원리

1. rTMS 소개

1831년 Faraday는 시간에 따라 변화하는 전류가 자기장을 생성하여 전기장을 유도하고 근처 전도 매체 내에서 2차 전류를 유도 할 수 있다고 하였고 Barker는 자기장 원리를 이용하여 환자에게 적용하는 경두개 자기 자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)의 기초이론을 확립하고, 자기장을 사용하여 인간의 뇌를 자극할 수 있는 최초의 자기 자극기를 제안하였다[7]. 1990년대 우울증 환자를 대상으로 TMS를 적용되기 시작하였고 이후 다양한 치료법과 다양한 형태의 장비가 개발되었고 2008년에는 미국 식품의약안전처(food and drug administration, FDA)에서 치료 장비로 승인되었다. 국내에서는 2013년부터 국내기업이 개발한 장비가 식약처의 승인을 받아 우울증 환자 치료에 적용되었다. 또한, 뇌졸중

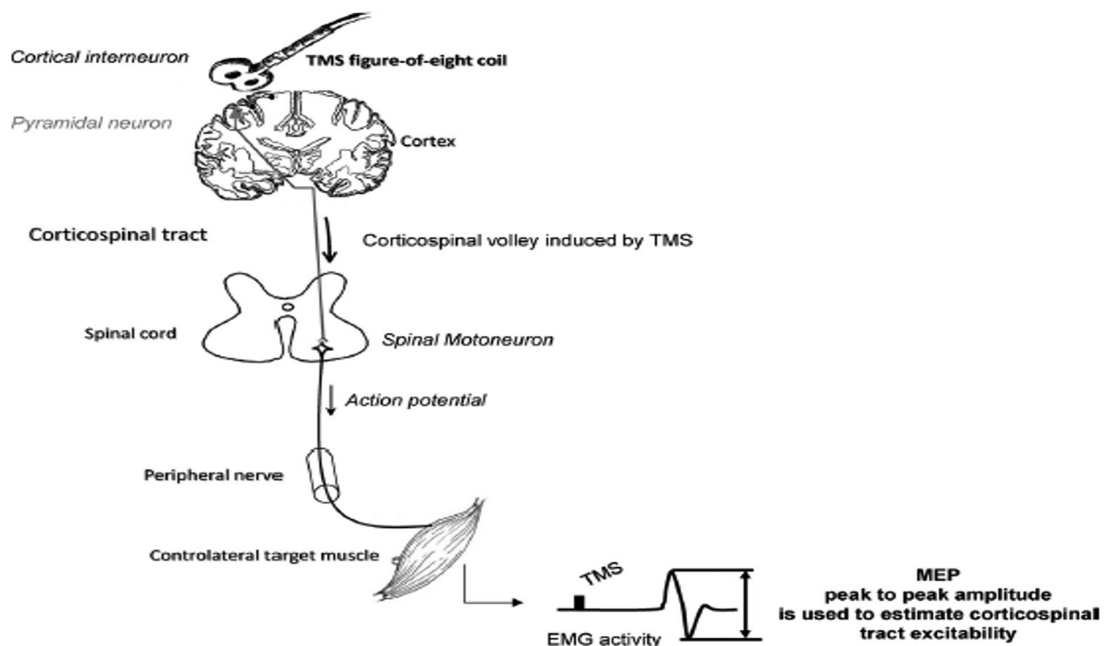


Fig. 1. Activation of the cerebral motor cortex through TMS activates the interneuron, activates the descending motor pathways such as corticospinal pathway and induces transynaptic activation. In addition, neuronal activity can be confirmed through motor evoked potential found in electromyography [10].

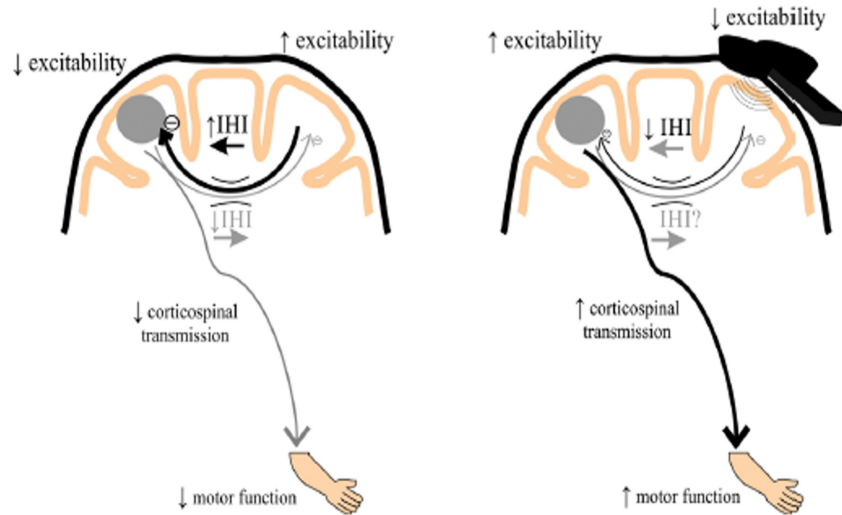


Fig. 2. (Color online) Interhemispheric inhibition (IHI) explains inhibition of both cerebral hemispheres through corpus callosum. Specifically, low-frequency rTMS stimulated in the normal cerebral hemisphere disinhibits IHI, which was inhibiting the injured cerebral hemisphere, and through this, the injured cerebral hemisphere increases excitability, thereby improving the motor function of the potentially damaged upper limb [16].

환자에게 적용된 고빈도(high frequency, HF) rTMS가 우울증과 운동기능에 향상에 긍정적임을 보고하였다[8].

2. rTMS 원리

rTMS의 도입 초기에는 주로 정신질환 영역을 대상으로 한 연구가 이루어졌으나 의료 및 과학 기술의 발전으로 최근에는 뇌졸중, 파킨슨병 등과 같은 중추신경 손상 환자에게 rTMS를 적용하여 신체, 언어 및 인지기능 등에 긍정적인 변화를 보고하였다[9]. 이러한 연구 결과에도 불구하고 이를 뒷받침하는 작용기전은 명확하지 않다. 현재 설명되는 기전은 자기장에 의해 대뇌 운동영역에 적용된 rTMS는 뇌 표면에 위치한 신경사이세포를 활성화시킨다는 것이다. rTMS를 통하여 상위 운동신경원 축삭에서 내림차순으로 활동전위를 생성하고 운동신경 연결 사이에서 활성화를 유도할 수 있다. rTMS에 의해 활성화된 운동신경원은 근육에 부착된 표면 전극을 사용하여 신경의 활성화를 확인할 수 있는데 구체적으로 근전도(electromyography, EMG)에서 유발하는 운동유발전위(motor evoked potential, MEP) 진폭 및 잠복기 값을 통하여 대뇌피질, 척수 및 하위 운동신경원의 변화를 확인할 수 있다[10](Fig. 1). 일반적으로 MEP 측정은 첫째손등사이근(first dorsal interosseous muscle, FDI)을 사용한다. 대뇌 운동영역의 자극 위치를 찾기 위하여 대상자의 두피에서 코일을 사용하여 위치를 변화해 가면서 대뇌피질에 자극을 주는데 이때 FDI에서 기록된 전위에서 가장 큰 MEP의 진폭값이 나타나는 지점을 대뇌 운동영역으로 판단한다. 기록된 값을 토대로 휴식기 운동 역치값은 총 10회 자극 중 최소 5회 이상, 50 μV 이상의 MEP 값이 기록되는 최소의 자극강도로

시행한다[11]. rTMS의 빈도, 자극강도 및 코일방향에 따라 대뇌피질척수로 활성도를 증가하거나 감소시킬 수 있는데 HF rTMS는 5~20 Hz의 자극을 통해 대뇌피질의 활성도를 증가시키고 이는 MEP 역치값의 감소로 확인할 수 있다[12]. 저빈도(low frequency, LF) rTMS는 1 Hz 이하의 자극을 통해 대뇌피질의 활성도를 억제한다. 선행연구에서, 20 Hz rTMS는 전두엽, 띠이랑, 편도체, 섬엽, 기저핵, 갈고리이랑, 해마, 해마옆 영역, 시상 및 소뇌의 국소 혈류량을 증가시키고, 1 Hz rTMS는 전두엽, 안쪽 측두엽, 기저핵 및 편도체의 국소 혈류량을 감소시켰는데 이를 통해 HF rTMS와 LF rTMS의 rTMS의 반대효과를 확인할 수 있었다[13]. 또한 LF rTMS 효과는 경뇌돌보 억제(transcallosalinhibition, TCI) 이론을 근거로 설명한다(Fig. 2). TCI 이론은 대뇌반구 간 경쟁 모델로 설명되는데 정상인에서 양쪽 대뇌 반구는 서로 반대쪽 대뇌 반구를 조절하고 이러한 균형은 뇌돌보(corpus callosum)을 통한 대뇌반구 사이 억제(interhemispheric inhibition; IHI) 기전으로 조절이 가능하다[14]. 선행연구에서 뇌졸중 환자의 비 손상측 대뇌 운동영역(primary motor cortex, M1)에 rTMS를 시행한 결과 손상측 대뇌반구의 탈억제 기전에 의해 TCI가 감소하고 이로인해 손상측 M1의 활성도가 증가되는 연구 결과를 통하여 TCI 기전을 뒷받침하고 있다[15].

III. rTMS의 프로토콜과 임상 적용

1. 저빈도 반복 경두개 자기자극(low frequency rTMS; LF-rTMS)

일반적으로 LF-rTMS는 자극 주파수를 1 Hz 이하로 설정

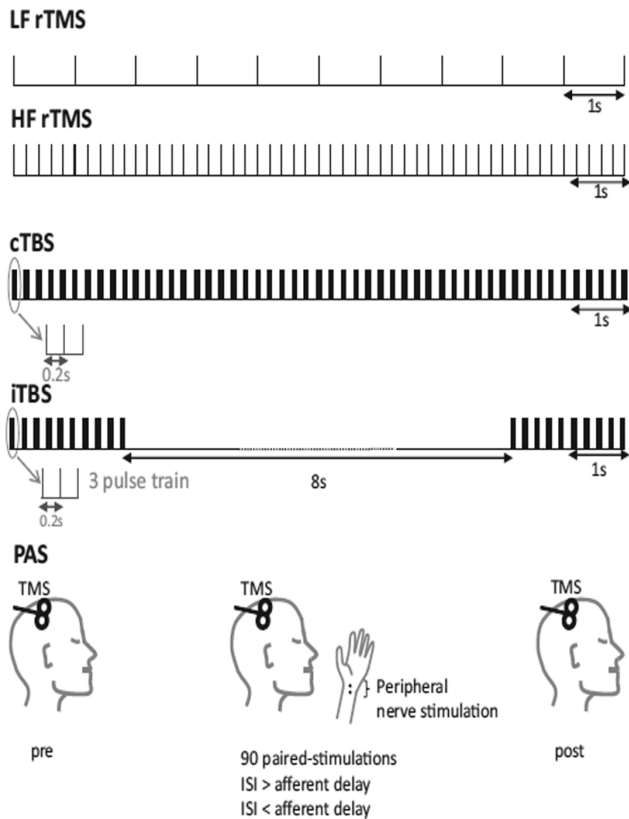


Fig. 3. Protocols of rTMS as follows LF rTMS suppresses excitability of the motor cortex, and HF rTMS increases cortical excitability. TBS refers to a high frequency stimulation repeated at intervals between stimulations of 200 ms. iTBS was delivered for 2 seconds and then repeated for 10 seconds, and in cTBS, stimulation was repeated for 40 seconds without interruption. PAS provides repetitive afferent sensory stimulation and simultaneously TMS stimulation in the cerebral motor area [31].

하고 자극강도와 빈도는 연구마다 다르게 설정된다. LF-rTMS는 반대측 대뇌피질의 자극을 통해 뇌 활성화를 억제하는데 효과가 있을 뿐 만 아니라 이를 통해 손 기능 및 운동학습에 회복에 도움을 줄 수 있다. 이는 TCI 이론에 기반하여 IHI를 증가시켜 손상 측 대뇌피질을 간접적으로 향상시킨다고 설명된다[16]. 다른 선행연구에서, 뇌졸중 환자를 대상으로 실시된 비손상측 대뇌반구의 LF-rTMS는 물리치료와 병행하지 않았음에도 상지 경직을 감소시켰고 이후 4주 동안 효과를 유지하였다고 보고하였다[17]. 또한 만성 뇌졸중 환자에게 비손상측 하지에 해당하는 M1에 LF-rTMS를 적용한 결과 손상측 하지의 비정상적인 근긴장도의 감소와 함께 운동기능의 회복에 도움을 주었다[18]. 이러한 연구결과를 통하여 LF-rTMS 적용 후 뇌졸중 환자의 기능회복과 더불어 잔존 효과를 통한 재활과정에 병행되는 중재를 통해 긍정적인 효과를 줄 수 있어 추후 LF-rTMS와 결합된 다양한 치료 설계가 가능하다고 판단된다(Fig. 3).

2. 고빈도 반복 경두개 자기자극(high frequency rTMS, HF-rTMS)

일반적으로 HF-rTMS는 5 Hz 이상의 자극을 통하여 대뇌 흥분성을 유발하는 자극법이다. 이는 손상측 대뇌피질에 흥분성을 증가시켜 신경지배율을 증가시킨다. 그로 인해 손상된 신경기능을 빠르게 회복시키고, 신경가소성을 유발시킨다[19]. 선행연구에서 휴식기 운동 역치값을 90% 강도, 5 Hz로 900 회 이상의 자극을 주었을 때 대뇌피질 척수로가 흥분성을 보였다고 보고하였다[20]. 하지만 뇌졸중 환자에게 적용된 HF-rTMS는 손 기능 회복에 도움을 주었지만, HF 자극일수록 발작과 같은 부작용이 발생한다. 이러한 부작용을 최소화 하기 위하여 대상자의 특성에 맞는 빈도와 강도를 확인해야 한다. 하지만 LF rTMS와 마찬가지로 잔존효과 내의 치료 중재가 중요하게 작용할 수 있다.

3. 세타 버스트 자극(Theta burst stimulation, TBS)

TBS는 동일형태의 자극을 반복하는 것이 아니라 3회 50 Hz의 HF 자극을 200 ms 동안 시행하는 돌발과 자극에 구간(inter-burst interval)을 두어 적용하는 rTMS 방법 중 하나이다. TBS는 지속적 세타 버스트 자극(continuous TBS; cTBS)과 간헐적 세타 버스트 자극(intermittent TBS; iTBS)으로 구분 할 수 있다. cTBS는 LF-rTMS와 동일하게 대뇌피질의 흥분성을 감소시키는 반면 iTBS는 HF-rTMS와 동일하게 대뇌피질의 흥분성을 증가시킨다고 보고하였다[21]. cTBS는 20초, 또는 40초의 TBS를 대뇌피질에 연속적으로 적용하고 그로 인해 흥분성을 감소시키는 효과를 낼 수 있다. iTBS는 총 190초 동안 자극이 구성되는데 1회기는 2초 동안 30 번의 자극을 주고 자극 사이의 간격은 10초로 설정된다. 총 600회의 자극을 주어 대뇌피질의 흥분성을 증가시킬 수 있다[22]. 선행연구에서 자폐아동과 정상인을 대상으로 TBS를 적용한 결과 정상군에서 25~30분 간의 잔존효과를 보였고 자폐아동군에서는 이보다 긴 80~90분 간의 잔존효과를 보였다. 이러한 HF 자극과 잔존효과를 통하여 TBS의 효과를 입증하였다[23]. 뇌졸중 후 좌측 편마비에서 나타나는 편측무시에 대한 cTBS 효과성을 알아보기 위하여 실시한 선행연구에서 TBS는 비손상측의 왼쪽뒤쪽이마엽에 2주간 10회기를 적용한 결과 표준화된 편측무시검사(standardized behavioral inattention test, BIT)에서 편측무시가 향상되었다[24]. 하지만 다른 선행연구에서는 기존 rTMS 프로토콜에 비해 HF, 돌발과로 인한 부작용 발생이 우려되어 환자의 TBS 적용시 적절한 안정성 지침이 필요하다고 권고하기도 하였다[25].

4. 쌍 연관 자극(Paired associative stimulation, PAS)

PAS은 구심성 체감각 반복자극과 rTMS을 병행하여 운동

Table I. rTMS can be largely applied in four protocol for clinical application: LF-rTMS, HF-rTMS, TBS, and PAS.

rTMS protocol		Stimulation	Brain activity
LF-rTMS		< 1 Hz	inhibition
HF-rTMS		> 5 Hz	activation
TBS	iTBS	Intermittent, 3 pulse, 50 Hz, 200 ms	activation
	cTBS	Continuous, 3 pulse, 50 Hz, 200 ms	inhibition
PAS	ISI < 20ms	When afferent sensory information is shorter than the time to reach the cerebral cortex	inhibition
	ISI > 20ms	When afferent sensory information is longer than the time to reach the cerebral cortex	activation

Repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS, low frequency rTMS; LF-rTMS, high frequency rTMS; HF-rTMS, theta burst stimulation; TBS, paired associative stimulation; PAS, intermittent TBS; iTBS, continuous TBS; cTBS, interstimuli interval; ISI

피질을 활성화하거나 억제하는 접근법이다[26]. PAS의 효과는 전기자극을 통한 말초신경자극과 rTMS를 통한 대뇌피질 자극 사이에 발생하는 자극사이간격(interstimuli interval, ISI)의 차이에 따라 발생한다. 예로 정중신경은 20 ms의 체감각 유발전위의 감각피질 속도를 갖는데 이러한 전달속도를 기반으로 TMS 단일자극과 말초에서의 자극 사이 간격에서 흥분성과 억제성을 조절하게 된다[27]. 20 ms를 기준으로 ISI가 감각신경을 통한 구심성 감각정보가 대뇌피질에 도달하는 시간보다 짧으면 PAS는 대뇌피질의 흥분성을 저하시키지만 반대로 ISI가 말초신경을 통한 구심성 감각정보가 대뇌피질까지 도달하는 시간보다 길면 PAS는 대뇌피질 흥분성을 증가시킨다[28]. 선행연구에서 대뇌피질의 M1에 rTMS를 적용하기 25 ms 전에 말초신경을 통해 구심성 감각자극을 주면 이러한 자극이 상향감각신경로를 통해 rTMS보다 감각운동피질에 우선하여 도달하도록 자극하였는데 이러한 자극과정을 통해 MEP 진폭을 증가시켜 iTBS보다 큰 효과를 줄수 있다고 보고하였다[29]. 또한 PAS는 소뇌 손상으로 발생하는 운동조절 및 운동학습의 회복을 위한 중재법으로 연구가 진행되고 있다[31](Table I).

IV. 결 론

1985년부터 지속적인 연구가 진행되어 온 TMS는 30년이 지난 지금까지 활발히 연구가 진행 중이다. 선행연구를 통해 우울증과 더불어, 치매, 파킨슨 및 뇌졸중 등의 퇴행성 중추신경질환의 뇌신경재활, 인지재활 등 다양한 영역에서 rTMS 중재가 시행되고 있다. 이러한 변화는 신경학적 안정성이 확보된 환자에게 비침습적 접근 뿐만 아니라 쉽게 적용이 가능하기 때문이다.

하지만 rTMS의 발전과 함께 rTMS 프로토콜이 다양해지고 자기장 코일 형태에 따른 자극의 변화를 사용하여 rTMS를 자기경련치료(magnetic seizure therapy)에도 적용하고 있지만 그에 따른 근거와 안정성 지침이 부족한 실정이다. 따라서 향

후 rTMS의 적용이 보편화되고, 임상 적용이 확대되더라도 이에 대한 근거와 환자의 부작용을 최소화하는 안정성 지침이 더욱 명확해야 할 것이다. 본 연구에서는 임상에서 적용된 rTMS 프로토콜을 확인하고 LF-rTMS, HF-rTMS, TBS, PAS와 같은 4가지 프로토콜을 정리하였다. 향후 연구에서는 적용되는 rTMS 프로토콜과 함께 자극 횟수, 강도에 대한 효과과 근거를 구체적으로 제시하고 나아가 질환 및 환자 개인의 특성에 따른 프로토콜이 명확하게 제시될 수 있기를 기대한다.

References

- [1] M. S. George, S. H. Lisanby, and H. A. Sackeim, Archives of General Psychiatry **56**, 4 (1999).
- [2] M. S. George, J. J. Taylor, and E. B. Short, Current Opinion in Psychiatry **26**, 1 (2013).
- [3] A. Pascual-Leone, The Cognitive Neurosciences **1**, 1 (2009).
- [4] Y. G. Song and C. Lee, Korean J. Sports Sci. **25**, 4 (2016).
- [5] M. Gross, L. Nakamura, A. Pascual-Leone, and F. Fregni, Acta Psychiatrica Scandinavica **116**, 3 (2007).
- [6] J. M. Kim, M.S. Thesis, Yonsei University, Korea (2013).
- [7] A. T. Barker, Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. **51**, 3 (1999).
- [8] T. W. Kang and T. Y. Kim, Kor. J. Neuromuscul Rehabil. **8**, 1 (2018).
- [9] Y. H. Kim, S. H. You, and M. H. Ko, Stroke. **37**, 6 (2006).
- [10] B. Boroojerdi, F. Battaglia, W. Muellbacher, and L. G. Cohen, Clin Neurophysiol. **112**, 931 (2001).
- [11] P. M. Rossini, A. T. Barker, A. Berardelli, M. D. Caramia, G. Caruso, R. Q. Cracco, and C. Tomberg, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology **91**, 2 (1994).
- [12] A. Berardelli, M. Inghilleri, J. C. Rothwell, S. Romeo, A. Curra, F. Gilio, and M. Manfredi, Experimental Brain Research **122**, 1 (1998).
- [13] A. M. Speer, T. A. Kimbrell, E. M. Wassermann, J. D. Repella, M. W. Willis, P. Herscovitch, and R. M. Post, Biological Psychiatry **48**, 12 (2000).

- [14] V. Di Lazzaro, A. Oliviero, P. Profice, A. Insola, P. Mazzone, P. Tonali, and J. C. Rothwell, *Experimental Brain Research* **124**, 4 (1999).
- [15] N. Murase, J. Duque, R. Mazzocchio, and L. G. Cohen, *Annals of Neurology* **55**, 3 (2004).
- [16] A. M. Auriat, J. L. Neva, S. Peters, J. K. Ferris, and L. A. Boyd, *Frontiers in Neurology* **6**, 226 (2015).
- [17] J. W. Park, Y. H. Kim, and J. M. Kim, *Korean Research Society of Physical Therapy* **10**, 3 (2003).
- [18] S. C. B. Galvão, R. B. C. Dos Santos, P. B. Dos Santos, M. E. Cabral, and K. Monte-Silva, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* **95**, 2 (2014).
- [19] S. Naghdi, N. N. Ansari, M. Rastgoo, B. Forogh, S. Jalaie, and G. Olyaei, *Bodywork and Movement Therapies* **19**, 4 (2015).
- [20] M. Dafotakis, C. Grefkes, S. B. Eickhoff, H. Karbe, G. R. Fink, and D. A. Nowak, *Experimental Neurology* **211**, 2 (2008).
- [21] A. Quartarone, S. Bagnato, V. Rizzo, F. Morgante, A. Sant'Angelo, F. Battaglia, and P. Girlanda, *Experimental Brain Research* **161**, 1 (2005).
- [22] S. W. Chung, K. E. Hoy, and P. B. Fitzgerald, *Depression and Anxiety* **32**, 3 (2015).
- [23] L. M. Oberman, F. Ifert-Miller, U. Najib, S. Bashir, I. Woollacott, J. Gonzalez-Heydrich, and A. Pascual-Leone, *Frontiers in Synaptic Neuroscience* **2**, 26 (2010).
- [24] G. Koch, S. Bonni, V. Giacobbe, G. Bucchini, B. Basile, F. Lupo, and C. Caltagirone, *Neurology* **78**, 1 (2012).
- [25] L. Oberman, D. Edwards, M. Eldaief, and A. Pascual-Leone, *J. Clinical Neurophysiol.* **28**, 1 (2011).
- [26] M. Simonetta-Moreau, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* **57**, 8 (2014).
- [27] T. Allison, G. McCarthy, C. C. Wood, and S. J. Jones, *Brain*. **114**, 1 (1991).
- [28] A. Wolters, F. Sandbrink, A. Schlottmann, E. Kunesch, K. Stefan, L. G. Cohen, and J. Classen, *J. Neurophysiol.* **89**, 5 (2003).
- [29] M. J. Player, J. L. Taylor, A. Alonzo, and C. K. Loo, *Clinical Neurophysiol.* **123**, 11 (2012).
- [30] M. Hamada, J. M. Galea, V. Di Lazzaro, P. Mazzone, U. Ziemann, and J. C. Rothwell, *J. Neurosci.* **34**, 1 (2014).
- [31] W. Klomjai, R. Katz, and A. Lackmy-Vallée, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* **58**, 4 (2015).