

인지유발전위중의 뇌혈류변화 : 초음파뇌혈류검사

경북대학교 의과대학 신경과학교실

김 종 열

Changes of the Cerebral Blood Flow During Event Related Potential Test to Auditory Stimuli : A Transcranial Doppler Study

Jong-Yeol Kim, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University

- Abstract -

Background : The origin of P300 was still on debate but thought to be in the frontal, temporal or parietal lobe. As the transcranial doppler ultrasonography(TCD) gives us an opportunity to observe hemodynamic changes dynamically and the middle cerebral artery feeds these areas of the hemisphere, we observed the change of mean flow velocity of MCA during the event related potential test(ERP) to determine the role of these structures in P300 generation.

Methods : Twenty normal subjects(male: 13, age: 24-29 years) performed ERP. An auditory oddball paradigm was used to elicit the ERPs. TCD examination was performed with 2-MHz probe monitoring the left MCA(Transscan, EME). After signal identification and adjustments to maximize the Doppler signal strength, the probe was mechanically locked during the monitoring. The changes of blood flow velocity of the left middle cerebral artery(MCA) induced by cognitive demands were monitored. The measurement of the mean flow velocities(MFV) of MCA were made while the subjects were prior to, during, and after ERP. We recorded ten MFVs during ERP. Statistical analysis was performed using t-tests with SPSS-PC for windows release 6.0.

Results : All subjects showed a relative increase in MFV of MCA during the task. The mean rise was about 3.2 - 4.2% ($p < 0.05$). Although TCD does not measure absolute values of regional cerebral blood flow(rCBF) or absolute rCBF changes, changes of flow velocity can reflect relative rCBF changes.

Conclusions : The generation site of P300 still remains unclear but the neocortical, thalamic and limbic region and temporal-parietal cortex have been proposed. The MCA supplies these anatomical structures. The changes of flow velocity of MCA during the ERP test suggest that the some part of the brain fed by the MCA activate and cause the flow velocity to increase. Though the changes of MCA does not directly correlate with the activity of the temporal lobe or parietal lobes, we can deduce that some parts of brain fed by the MCA participate in the generation of P300.

Key Words : Event related potential, Cerebral blood flow, Transcranial doppler ultrasonography

교신저자 : 김 종 열

대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지

경북대학교 의과대학 신경과학교실

TEL) 053-420-5760, FAX) 053-422-4265, e-mail) joykim@kyungpook.ac.kr

* 본 논문은 1997년도 경북대학교병원 임상연구비로 이루어졌음.

서 론

인지요발전위로 알려진 P300은 치매 및 다른 인지장애질환의 진단에 객관적인 전기생리학적인 지표로 이용되고 있으나 현재까지도 그 기원에 대해서는 논란이 있다. 신피질¹, 시상², 변연계³ 또는 측두엽⁴이 발생(gereration)에 중요한 역할을 한다고 여러 연구자들에 의해서 제안되어왔다. 경두개도플러검사(Transcranial Doppler Ultrasonography, TCD)는 Aaslid⁵가 처음으로 뇌기저부 혈관의 혈류속도를 측정하였다. Aaslid⁶가 TCD를 이용하여 시각자극에 따른 후두부의 대사변화를 후뇌동맥의 혈류학적인 변화를 역동적으로 관찰한 이후에 TCD는 다양한 과제에 대한 뇌활동의 변화를 관찰하는 검사법^{7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}으로 이용되어져 왔다. 인지요발전위중 뇌혈류의 변화를 관찰한 것은 단일광자방출단층촬영(SPECT)상에서 우측후상측두엽과 하두정엽부위에 의미있는 혈류증가가 있었다는 보고¹⁷와 양전자방출단층촬영(PET)를 이용하여 전대상회피질, 양측연합정각피질, 전전두엽피질과 두정엽피질의 국소적인 증가가 있다는 보고¹⁸가 있다. 뇌경색환자에서 P300의 잠복기의 증가와 피질의 뇌혈류감소와 관련성이 있다고 하였다^{19,20,21}. TCD가 비록 직접적인 뇌대사의 활동도를 반영할 수는 없지만 국소적인 뇌대사가 증가하면 국소 뇌혈류가 증가하고 뇌혈류의 변화를 관찰함으로써 간접적으로 활동도를 알 수 있다고 알려져 있다²². 중뇌동맥이 신피질, 측두엽 및 두정엽부위를 공급하고 TCD가 역동적으로 뇌혈류의 변화를 관찰할 수 있는 장점이 있으므로 저자는 ERP검사중의 중뇌동맥 뇌혈류 변화를 측정하여 간접적으로 이들 해부학적인 구조물의 뇌 활동도를 관찰하여 P300의 발생에 대한 이들 구조물의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

20명의 정상성인(남자:13명, 여자:7명, 연령:24~29세)에서 ERP검사를 시행하였다. 대상군은 뇌혈류에 영향을 주는 약물이나 질환이 없는 경우로 하였다. ERP검사는 Cadwell사의 Excel기기를 이용하여 피검자를 조용한 검사실내 안락의자에 편안한 자세로 앉도록 하고 검사 전에 피검자에게 표적자극(target stimuli)과 비표적자극(nontarget stimuli)을 들려주면서 검사방법을 충분히 설명한 후 ERP를 묘기 하였다. 피검자로 하여금 들려지는 표적자극의 총 회수를 암산하도록 하고, 매 검사가 끝날 때마다 회수를 이야기하도록 하였다. 피검자에게 가능하면 안구를 움직이지 않도록 주의를 시켰으며, 필요한 경우는 맞은 편 벽면의 일정한

곳에 시선을 두도록 하여 안구운동으로 인한 artifact가 적도록 하였다. 자극방법은 odd-ball paradigm을 이용하여 1000 Hz(비표적자극)와 2000 Hz(표적자극)의 tone pip(rise: 10 msec, plateau: 40 msec, fall: 10 msec)으로 자극하였다. 자극강도는 청력역치(sensation hearing level)보다 60 dB이 높도록 하였으며, 표적자극은 무작위로 발생시켜서 2개의 자극이 연속적으로 주어지지 않도록 하여 전체 자극의 20%가 되도록 하였고, 나머지 80%는 비표적자극으로 하였다. 자극율(stimulus rate)은 0.75/sec로 하였으며, 1회 검사 시에 총 자극수는 350회로 하여 표적자극이 75회가 되도록 하였다. 기록전극은 international 10-20 system에 따라 활동전극을 Fz, Cz, Pz에 부착하였고, 연결된 양쪽 컷볼에 기준전극(A1-2)을 두었으며 저항(impedance)은 5 Kohm 이하가 되도록 하였다. 기기장치는 sweep time을 800 msec, high filter는 100 Hz, low filter를 1 Hz 그리고 amplifier gain은 20 V로 조절하였다. P300은 표적자극에 대한 과 중에서 잠복기가 250~800 msec이면서 진폭이 가장 높은 양전위가 나타나는 것으로 확인하였다.

TCD 검사는 독일 EME사의 Transscan(EME사)을 사용하여 2-MHz probe로 좌측 중뇌동맥의 혈류변화를 모니터하였다. ERP검사 전에 피검자를 안락의자에 앉은 상태에서 협궁의 직상부 외이도 전방 1.5 cm 부위에 probe를 접촉시켜 insonation depth를 4.5~5.5 cm 사이에서 먼저 도플러신호를 포착하여 도플러신호가 가장 높은 부위에 insonation depth를 정한 뒤 head band를 이용하여 검사동안에 움직임이 없도록 고정시켰다. 좌측중뇌동맥의 혈류속도는 ERP검사 전, 검사 중 그리고 검사 후에 각각 따로 측정하였으며 검사 중에는 혈류속도를 10회 측정하였다. ERP검사중의 혈류속도는 검사 중에 측정한 첫 5회를 평균하고, 다음 5회를 평균하여 첫 회와 두 번째로 나누었다. 통계분석은 SPSS-PC for windows release 6.0을 이용하여 혈류속도의 변화가 ERP검사전, 검사 중 그리고 검사 후 간에 차이가 있는지를 paired t-tests로 검정하였다. 유의성 검증은 $p < 0.05$ 이하를 유의한 차이로 채택하였다.

결 과

ERP에서 모든 피검자에서 P300을 확인할 수 있었다. ERP중 뇌혈류속도의 검사결과치는 평균혈류속도가 검사전이 51.3 ± 6.3 cm/sec, 검사 중 첫 번째 54.3 ± 6.6 cm/sec 두 번째 55.4 ± 6.7 및 검사 후가 52.3 ± 6.4 cm/sec이었다(Table 1). 각 피검자에서 뇌혈류속도의 변화는 Fig. 1과 Table 2와 같다. 검사

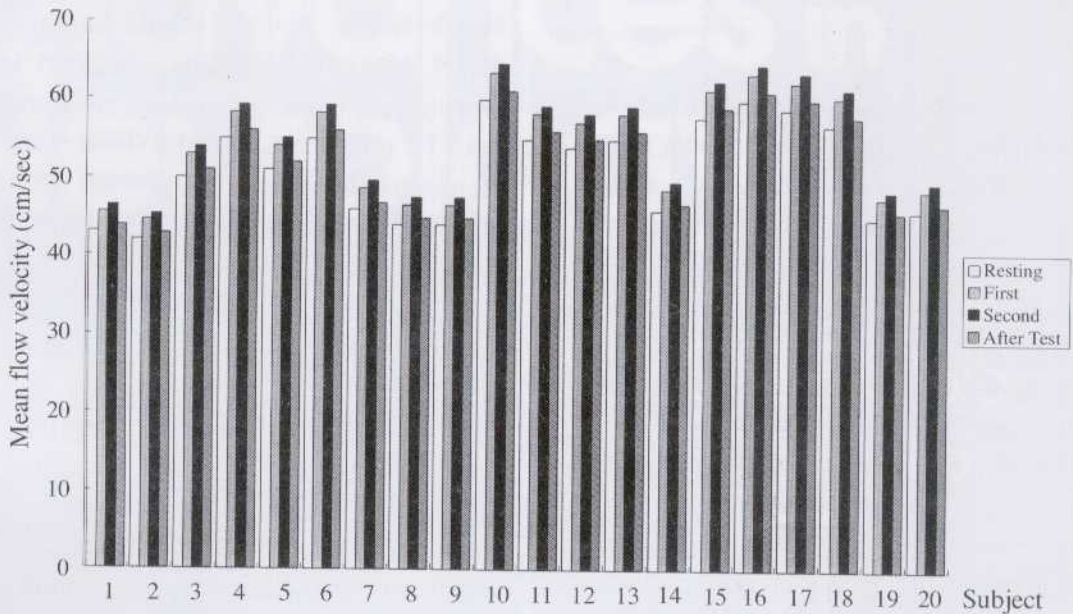


Figure 1. The changes of mean flow velocities of middle cerebral arteries of 20 subjects before, during, and after event-related potential test. Resting means the velocities taken before the test; first and second, during the test; after, after the test.

Table 1. The flow velocities of middle cerebral artery of all subjects

	Mean flow velocity(cm/sec)	SD
Before the test	51.3	6.3
1st during the ERP	54.3	6.6
2nd during the ERP	55.4	6.7
After the test	52.3	6.4

ERP: event related potential

Table 2. The mean flow velocities of middle cerebral artery of 20 subjects

Subject	Depth(mm)	cm/sec			
		Resting	T1	T2	After
1	60	43	46	46	44
2	59	42	45	45	43
3	60	50	53	54	51
4	59	55	58	59	56
5	60	51	54	55	52
6	60	55	58	59	56
7	60	46	49	50	47
8	60	44	47	48	45
9	60	44	47	48	45
10	60	60	64	65	61
11	60	55	58	59	56
12	60	54	57	58	55
13	60	55	58	59	56
14	60	46	49	50	47
15	60	58	61	63	59
16	60	60	64	65	61
17	60	59	63	64	60
18	60	57	60	62	58
19	60	45	48	49	46
20	61	46	49	50	47

T1 : the first part of the event related potential,
 T2 : the second part of the event related potential,
 After : after the event related potential

Table 3. The change of mean flow velocities of middle cerebral artery

	percentage of change		p-value
	mean	SD	
R-T1	3.2	0.4	< 0.05
R-T2	4.2	0.6	< 0.05
T1-A	2.2	0.4	< 0.05
T2-A	3.2	0.6	< 0.05

R: resting state, T1: the first part of the event related potential,
 T2: the second part of the event related potential,
 A: after the event related potential

전과 검사 중 첫 번째와의 평균증가율은 $3.2 \pm 0.4\%$, 검사전과 검사 중 두 번째 $4.2 \pm 0.6\%$ 이었으며 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 검사 중 첫 번째와 검사후의 평균감소율은 $2.2 \pm 0.4\%$, 검사 중 두 번째와 검사후의 감소율은 $3.2 \pm 0.6\%$ 이었으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2)($p < 0.05$). 이상과 같이 ERP검사 시에 좌측중뇌동맥에서 유의하게 혈류속도의 증가되었다.

고 찰

경두개도플러검사는 1982년 Aaslid⁵ 등이 뇌저동맥의 혈류속도를 처음으로 측정 한 이후에 지주막하출혈 시에 혈관연축의 진단, 뇌혈류 역학(cerebral hemodynamics)의 검사, 뇌졸중의 진단 등²²에 이용되어져 오고 있다. 경두개도플러검사는 실시간으로 혈류의 변화를 관찰할 수 있는 장점이 있었기 때문에 Aaslid는 시각자극 시에 후뇌동맥에서의 혈류변화를 관찰하여서 기능적으로 유발된 혈류의 변화에 대한 연구를 보고하였다⁶. 이후에 시각자극⁷⁻¹¹, 청각자극^{12,13}, 복잡한 그림⁷, 읽기¹⁴, 복잡한 임무^{15,16}를 주었을 때 혈류의 변화에 대한 보고가 있다. Harges 등⁹은 24명의 오른손잡이 피검자를 대상으로 좌측 또는 우측 그리고 양측시야에 시각자극을 주고 양측 후뇌동맥의 평균혈류속도를 측정하여 자극 시에 좌우 후뇌동맥에서 혈류속도가 증가하였고 특히 우측후뇌동맥에서 증가율이 좌측에 비해서 높은 결과를 보인 것은 오른손잡이에서 우측시야가 우성(dominant)인 것을 시사해준다고 하였다. Droste 등¹⁴은 70명의 피검자에게 시각, 운동 및 인지기능의 이용을 모두 요구하는 임무인 4음절 명사를 읽게 하고 좌우 중뇌동맥의 혈류변화를 측정하였다. 좌측중뇌동맥의 혈류속도는 평균 3.8%, 우측 1.8%로 양측 모두에서 유의하게 증가하였다고 보고하였다. 이들은 이런 혈류속도의 증가가 중뇌동맥에서 혈류를 공급받는 대뇌일정부위의 피질의 대사가 증가한 것에 기인한다고 하였다.

P300의 발생에 대해서는 Halgren 등³은 두피 및 해마와 편도체에 전극을 두고, P300을 묘기한 결과 P300이 변연계에서 약간 떨어진 부위에서는 극성이 변하는 것을 관찰하여 P300이 변연계에서 국소적으로 발생한다고 하였으며, 다른 저자들^{23,24}에 의하여 증명되었다. Knight 등²⁵은 P300이 국소적으로 내측 측두엽과 하부두정소엽(inferior parietal lobule)에서, Halgren 등³은 전두엽이 국소적인 발생기가 될 수 있다고 하였다. 이에 반하여, Vaughan과 Ritter²⁶은 두피의 여러 부위에서 P300을 기록한 결과, 두정엽 중간부위에서 P300의 진폭이 가장 크며, 극성이 변하지 않는 것을 관찰하고 P300이 양측 두정엽 연합구역에서 발생한다고 하였다. Yamaguchi와 Knight⁴는 측두-두정엽피질이 P300의 발생에 중요한 역할을 한다고 하였다.

Higashima 등¹⁷은 oddball discrimination중에서 SPECT로 우측후상측두엽과 하두정엽부위에 의미있는 혈류증가가 있었다고 하였고, Kutawa 등²¹은 우측전두엽 또는 시상의 국소뇌혈류의 감소가 P300의 잠복기의 증가와 관련이 있다는 관찰과 함께 우측대뇌반구가 인지기능에 관련되어있다고 하였다. Ohyama 등¹⁵은 전대상회피질, 양측연합청각피질, 전전두엽피질과 두정엽

피질의 국소적인 증가가 PET검사에서 보였다고 하였다. 뇌경색환자에서 P300의 잠복기와 뇌혈류간에 의미 있는 상관관계가 있다는 보고들^{19,20,21}이 있다. 이상에서와 같이 다양한 뇌부위가 ERP의 발생에 관여하는 것을 알 수 있다.

뇌혈류속도가 대뇌부위의 대사가 항진될 때 증가하는 것으로 보아서 ERP검사 중에 좌측중뇌동맥의 혈류속도가 증가한 것은 전두엽, 측두엽 및 두정엽부위의 뇌대사가 증가한 결과로 생각된다. 전두엽, 측두엽 및 두정엽이 ERP검사 중에 활성화되는 것으로 생각됨으로 이 부위에서 P300이 발생한다는 Vaughan과 Ritter²⁶, Knight 등²⁵ 및 Yamaguchi와 Knight⁴의 주장과 일치하는 것으로 생각이 된다. 단순청각자극을 주었을 때에도 중뇌동맥의 혈류속도가 증가하기 때문에^{13,14} 단순한 청각자극에 의한 뇌혈류의 변화를 배제할 수는 없지만 이런 점은 향후 인지장애가 있고 특히 전두엽, 측두엽 및 두정엽 각각에 병변이 있는 환자에서 ERP검사, 단순청각자극검사와 TCD를 동시에 시행하여 병변측과 건측 그리고 정상군과 비교하여 좀더 분석할 필요가 있을 것으로 사료된다.

요 약

본 연구에서는 ERP검사 중에는 중뇌동맥의 MFV가 검사전후와 비교하여 유의하게 증가된 소견을 보였다. 비록 중뇌동맥의 혈류속도의 변화가 뇌활동정도를 직접 반영할 수는 없다고 생각이 되지만 이 연구의 결과로 P300의 생성에 중뇌동맥에 의해서 영양받는 전두엽, 측두엽 및 두정엽이나 다른 대뇌부위가 관여할 것으로 사료된다. 경두개도플러검사는 다른 뇌기능활동을 반영할 수 있는 양전자방출단층촬영이나 단일광자방출단층촬영과 같이 혈류역학을 볼 수 있는 검사와 병행하여 연구하면 P300의 발생부위를 규명하는데 도움을 줄 것으로 사료되며 뇌활동을 역동적으로 평가하는데 도움을 줄 것으로 생각된다.

참고문헌

1. McCarthy G, Wood CC. Intracranial recordings and endogenous ERPs in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987;39:331-337.
2. Yingling CD, Hosobuchi YA. Subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;59:72-76.
3. Halgren E, Squires NK, Wilson C, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980;210:803-805.
4. Yamaguchi S, Knight RT. Effects of temporal-parietal lesions

- on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;84:139-148.
5. Aaslid R, Newell TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler Ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
 6. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 1987;18:771-775.
 7. Conrad B, Klingelherfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res* 1989;77:437-441.
 8. Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke* 1990;21:1746-1748.
 9. Hardes AG, Laborde G, Droste W, Rastogi E. Brain activity and blood flow velocity changes: a transcranial Doppler study. *Int J Neurosci* 1989;47:91-102.
 10. Njemanze PC, Gomez CR, Horenstein S. Cerebral lateralization and color perception: a transcranial Doppler study. *Cortex* 1992;28:69-75.
 11. Sitzer M, Diehl RR, Hennerici M. Visually evoked cerebral blood flow responses: normal and pathological conditions. *J Neuroimaging* 1992;2:65-70.
 12. Bruneau N, Dourneau M, Garreau B, Pourcelot L, Lelord G. Blood flow response to auditory stimulations in normal, mentally retarded, and autistic children: a preliminary transcranial Doppler ultrasonographic study of the middle cerebral arteries. *Biol Psychiatry* 1992;32:691-699.
 13. Klingelherfer J, Matzander G, Sander D, Conrad B. Bilateral changes of middle cerebral artery blood flow velocities in various hemisphere-specific brain activities. *J Neurol* 1994;241:264-265.
 14. Droste DW, Hardes AG, Rastogi E. A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke* 1989;20:1005-1011.
 15. Kelly RE, Chang JY, Scheinman NJ, Levin BE, Duncan RC, Lee SC. Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks. *Stroke* 1992;23:9-14.
 16. Kim MH, Lee SB, Roh JK. Effect of calculation task on the regional cerebral blood flow velocity: a transcranial doppler study. *J Kor Neurol Ass* 1988;16:271-274.
 17. Higashima M, Kawasaki Y, Urata Y, et al. Simultaneous observation of regional cerebral blood flow and event-related potential during performance of an auditory task. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996;4:289-296.
 18. Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Terashi A. Changes in regional cerebral blood flow during auditory cognitive tasks-a PET activation study with odd-ball paradigm. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33:134-140.
 19. Tachibana H, Toda K, Takeda M, et al. Cerebral blood flow and event-related potential in patients with cerebral infarction. *Rinsho Byori* 1990;38:947-951.
 20. Tachibana H, Toda K, Yokota N, Sugita M, Konishi K. Cerebral blood flow and event-related potential in patients with multiple cerebral infarcts. *Int J Neurosci* 1991;60:113-118.
 21. Kuwata T, Funahashi K, Maeshima S, et al. Influence of regional cerebral blood flow on event-related potential (P300). *Neurol Med Chir* 1993;33:146-151.
 22. Klingelherfer J, Sander D. Transcranial doppler ultrasonography monitoring during cognitive testing. In: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR, eds. *Neurosonology*. St. Louis: U.S.A, 1996;200-213.
 23. Squires NK, Halgren E, Wilson C, Crandall P. Human endogenous limbic potentials: cross-modality and depth/surface comparisons in epileptic subjects. In: Gaillard AWK, Ritter W. eds. *Tutorials in event related potential research: endogenous components*. Amsterdam: North-Holland, 1983;217-232.
 24. Stapleton JM, Halgren E, Moreno KA. Endogenous potentials after anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1987;25:549-557.
 25. Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth CC. Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Res* 1989;502:109-116.
 26. Vaughan HG, Ritter W. The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;28:360-367.