

# H-반사 촉진의 소실: 길랑-바레 증후군의 초기 이상과 중추신경 침범의 증거로서의 의미

서울대학교 의과대학 신경과학교실

성정준 · 이윤정 · 홍윤호 · 정영민 · 이광우

## Loss of Facilitation in H-reflex: Implication as an Initial Abnormality and an Evidence of Central Nervous Involvement in Guillain-Barré Syndrome

Jung-Joon Sung, M.D., Yoon-Jeong Lee, B.S., Yoon-Ho Hong, M.D.,  
Young-Min Chung, M.D., Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University

**Background :** Guillain-Barré syndrome (GBS) is a neurologically emergent condition, leading to respiratory insufficiency without an early and appropriate treatment. Thus, the treatment of GBS requires early diagnosis but it is difficult due to the low sensitivity of laboratory tools in the initial stage. Hoffman reflex (H-reflex) and its facilitation by Jendrassik maneuver (JM) are sensitive tools evaluating the central circuit of motor system on the spinal cord level. The aim of this study is to test whether the change of H-reflex and F-wave under the JM is able to detect the early stage of GBS and whether GBS involves the central nervous system (CNS).

**Material and Methods :** All 7 GBS patients who showed normal or nearly normal nerve conduction study were included. The facilitation of H-reflex and change of F-wave were calculated by measuring the percent difference of H-reflex or F-wave amplitude under JM compared to basal H-reflex or F-wave amplitude. The changes of F-wave and H-reflex in the GBS patients were compared with them of 8 healthy controls.

**Results :** The F-wave amplitudes of both healthy controls and GBS patients did not changed under the influence of JM (102.4±24.9 %, 108.7±29.0% respectively). However, the facilitation of H-wave by JM in the GBS patients was absent (98.8±5.8%), even though the H-reflex amplitude in the healthy controls increased under the influence of JM (124.8±12.1%).

**Conclusions :** The loss of H-reflex facilitation in GBS implies that this phenomenon might be the most early change detected in the electrophysiological study and support the early diagnosis, and that GBS might include lesion in the spinal motor CNS.

**Key Words :** Guillain-Barré syndrome, H-reflex, F-wave, Jendrassik maneuver, Miller-Fisher syndrome, Facilitation

### 서 론

길랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome, GBS)은 임상적으로 대칭적으로 진행되는 이완성 운동마비, 심부건반사 감소, 경도의 감각마비, 자율신경계 이상 등을 주증상으로 하며 발증 후 4주 이내에 이들 증상이 최고에 도달하는 임상적 소견을 특징으로 하는 일련의 증후집합이다.<sup>1,2</sup>

지금은 병리적으로 그리고 아마도 원인적으로도 다른 몇 가지 아형으로 나뉘는데 Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, acute motor axonal neuropathy, acute motor and sensory axonal neuropathy, Miller-Fisher syndrome(MFS)이 그것이다.<sup>3,4</sup> 이외 임상상과 검사소견을 바탕으로 bulbar variant of GBS, acute sensory neuritis, acute autonomic neuropathy 등이 서술되는데 이들의 질환으로서의 구별은 불명확하다.<sup>5</sup> 더욱 MFS이 중추신경계(CNS)의 침범이 있을 수 있다는 증거가 제시되고 있고 Bickerstaff's brainstem encephalitis(BBE)와 같은 CNS를 침범하는 질환과 같은 연장선상에서 병리기전이 논의 되는 점에서 GBS에서의 병변이 CNS를 포함하는지는 흥미의 대상이다.<sup>6,7</sup>

GBS의 진단 기준은 1993년도에 확대된 이후 지금은

Address for correspondence

Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University

28 Yonkeun-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82-2-760-3215 Fax : +82-2-744-1785

E-mail : kwoo@plaza.snu.ac.kr

4, 4, 11, 4, 3, 4, 3  
 (botulism), (porphyria) - 14~39 ( 29 )  
 8 ( 5, 3 )  
 26~30( 29.1 )  
 가, NCS  
 가 (Nicolet Viking  
 3 GBS 가 IV). 31.0 , , sural nerve  
 H - reflex F - wave(  
 ) NCS  
 compound muscle action  
 potential(CMAP) H - reflex F - wave 가  
 1.5~3 8~10 가  
 CMAP JM  
 H - reflex JM  
 CMAP  
 H - reflex JM  
 JM H -  
 reflex JM 300 msec JM  
 10 H - reflex F - wave  
 H - wave JM  
 (synapse) la interneuron  
 (presynaptic)  
 10 GBS H - reflex JM  
 GBS  
 가 JM  
 가 GBS NCS 가  
 F - wave(Fig. 1,  
 upper panel) JM JM  
 (102.4 ± 24.9%). GBS  
 (Fig. 1, lower panel) JM JM  
 (108.7 ± 29.0%).  
 P=0.643, 2-tailed). H - wave  
 (Fig. 2, upper panel) JM H -  
 reflex JM  
 (124.8 ± 12.1%). GBS (Fig 2, lower  
 panel) (98.8 ± 5.8%). GBS  
 가 (Fig. 3B, P=0.001, 2-

Table 1. Clinical presentation and laboratory data in 7 patients with Guillain-Barre syndrome

No.	Age/ Sex	TT NC S	Subt ype	PS	Weakness		DTR		S D	AD	1st NCS	F/U NCS	CSF prt	Ab	Thx
					U/ E	L/E	U/E	L/E							
1	39/F	5	GBS	-	III/ IV	III/ IV	±	±	-	+	N	NH, NF	33	GM1	IVIg
2	32/M	4	GBS	UR GI	IV/ V	V/ IV	2+	2+	-	-	UN	N	7	UC	IVIg
3	29/F	7	MFS	UR	V	V	1+	±	S	-	N	NH	56	GQ1b	IVIg
4	29/F	7	GBS BV	UR	IV/ V	IV	2+/ 1+	2+/ 1+	-	-	N	N	6	UC	IVIg
5	24/M	4	MFS	UR GI	IV/ V	V/ IV	2+	1+/ ±	S	-	N	UC	26	GQ1b	IVIg
6	33/M	2	MFS	UR	V/ IV	V	±	±	S	-	N	NH	23	GQ1b, GM1	IVIg
7	14/M	6	MFS	UR	V	V	±	±	-	-	DH	N	22	GQ1b	IVIg

No, case number; Age (years); Sex: F, female; M, male; TTNCs, time to admission from disease onset (days); Subtype, subtypes of GBS: GBSBV, bulbar variant of GBS; PS, prodromal symptom: -, no prodromal symptom; UR, upper respiratory; GI, gastrointestinal; Weakness: U/E, upper extremity; L/E, lower extremity; III/IV, MRC (Medical Research Council) grade 3 in proximal/ MRC grade 4 in distal part of limb; DTR, deep tendon reflex: -, absence of DTR; 2+/1+, DTR 2+ in proximal/ DTR 1+ in distal limb; SD, sensory deficit: -, no sensory deficit; S, subjective symptom; 1st NCS, initial nerve conduction study: N, normal NCS; UN, ulnar neuropathy in NCS; DH, delayed H-reflex; F/U NCS, follow-up NCS: NH, no potential in H-reflex; NF, no potential in F-wave; UC, unchecked; CSF prt, cerebrospinal fluid protein (mg/dL); Ab, antibody; Thx, therapy: IVIg, intravenous immunoglobulin.

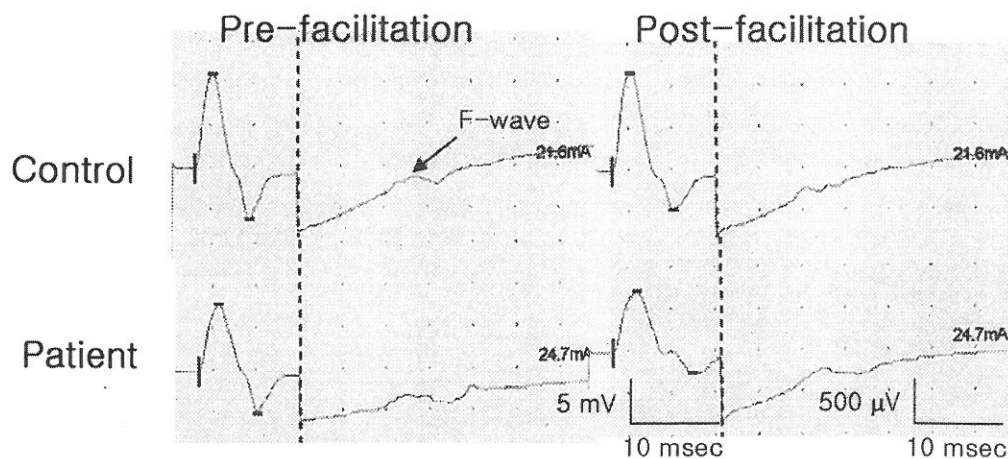
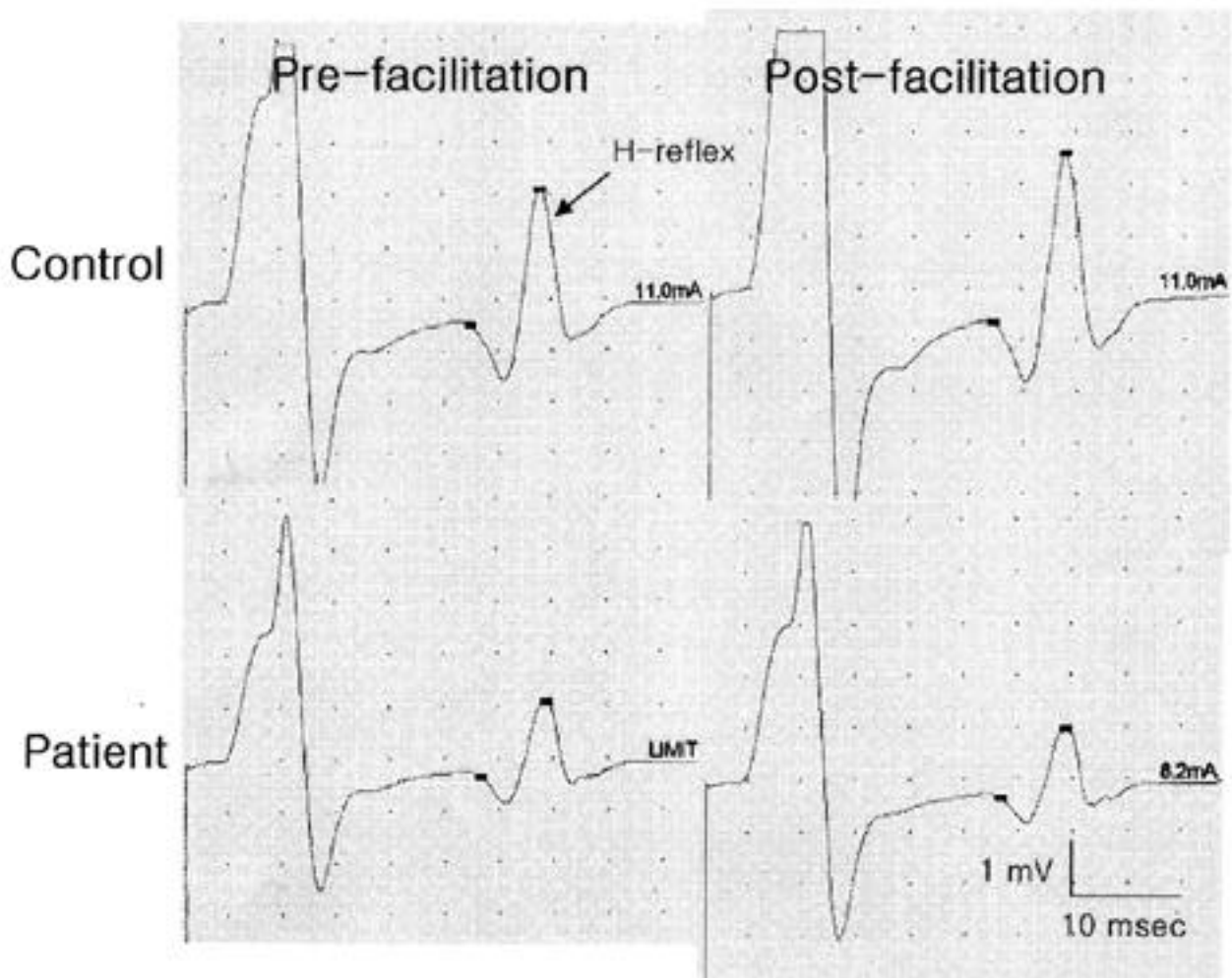
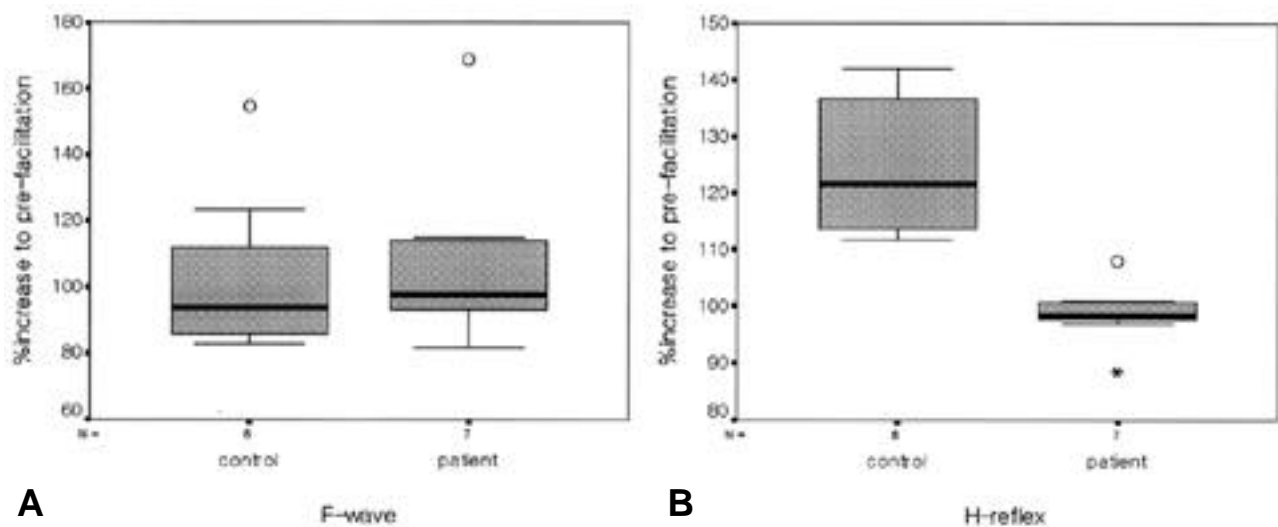


Figure 1. A representative waves of median nerve F-wave for one control and GBS subject, respectively. Upper panel represents a F-wave of basal level (pre-facilitation) and F-wave obtained during JM (post-facilitation) for a control subjects. Lower panel represents a F-wave of basal level (pre-facilitation) and F-wave obtained during JM (post-facilitation) for a GBS subjects. The initial negative potential of each wave is direct motor stimulation (M-wave). Time and amplitude calibrations of the M-wave and F-wave are given at the wave of the right lower corner.



**Figure 2.** A representative waves of posterior tibial nerve H-reflex for one control and GBS subject, respectively. Upper panel represents a H-reflex of basal level (pre-facilitation) and H-reflex obtained during JM (post-facilitation) for a control subjects. Lower panel represents a H-reflex of basal level (pre-facilitation) and H-reflex obtained during JM (post-facilitation) for a GBS subjects. The initial negative potential of each wave is M-wave. Time and amplitude calibrations of the H-reflex are given at the right bottom of the figure.



**Figure 3.** Pooled data for comparison of F-wave (A) and H-reflex (B) from 8 healthy subjects (control) and 7 GBS subjects (patient), showing the median ( $\pm$ STDV) normalized amplitude difference (%) between the pre- and post-facilitation.

tailed).

## 고 찰

위의 실험 결과, GBS의 초기 즉 NCS상 이상 소견이 관찰되지 않는 시점에서도 H-reflex의 JM에 의한 촉진이 관찰되지 않는 이상 소견을 발견할 수 있다는 것을 알 수 있다. GBS는 질병의 초기에 치료를 시작하지 않으면 운동 마비가 진행되어 호흡마비까지 올 수 있는 응급을 요하는 질환이다.<sup>5,12</sup> 하지만 임상증상이 경미한 초기에는 임상증상으로 진단이 어려운 경우가 많으며 보조적인 검사 또한 정상인 경우가 대부분이다. GBS 진단의 보조적 검사 도구 중 가장 중요한 NCS의 경우에도 민감도(sensitivity)는 보조없이 걸을 수 없는 환자를 대상으로 했을 때 입원 당시에는 85% 이고 임상증상이 가장 악화되었을 때 시행시 93%이다.<sup>4</sup> 그러므로 경도의 위약을 가진 초기 환자를 대상으로 했을 때는 NCS의 민감도는 더욱 낮을 것이다. 이런 점에서 우리가 관찰한 JM에 의한 H-reflex 촉진 현상의 소실은 GBS의 가장 초기 변화일 수 있다. 우리 환자의 경우도 정상 NCS 소견을 보인 세 환자에서 재원기간 동안 재검한 NCS상 F-wave와 H-reflex의 연장 또는 소실이 관찰되었다. 하지만 모든 환자들에서 GBS의 다른 전기생리학적 소견은 추적검사에서도 관찰되지 않았다. 이는 질병의 초기 단계에서부터 모든 환자에게 정맥내 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)을 사용하였기에 임상증상의 악화를 막았기 때문이라고 해석할 수 있다.

JM에 의한 H-reflex의 촉진기전은 이 촉진현상이 처음 알려졌을 때는 근방추(muscle spindle)와 감마 운동신경(motor nerve)에 의한 근방추에 대한 운동 신호 수준과 관련있다고 생각되었다. 하지만 근방추의 Ia 감각신경에서 직접 기록한 microneurographic recording에서 촉진현상이 일어나도 근방추의 전기적 활동이 변화없는 것 등의 증거로 감마 운동신경의 회로와의 관련성은 없는 것으로 받아들여 지고있다. 운동신경의 연결부(post-synaptic) 부위에 촉진 신호가 들어 올 수 있다는 가설은 수의적인 plantar flexion을 시켜도 즉 운동신경의 흥분성을 변화시켜도 JM에 의한 촉진 정도의 변화가 없는 것으로 배제되었다.<sup>10</sup> 운동신경의 흥분성을 측정할 수 있는 다른 수단의 하나인 F-wave는 운동신경 자체의 흥분성을 볼 수 있는데 그런 의미에서 우리 실험에서 F-wave가 JM에 의해 촉진되지 않음은 JM에 의한 촉진 현상이 운동신경에 대한 연결부 조절, 즉 직접 운동신경에 대한 조절이 아님을 알 수 있다(Fig. 3A). 지금까지의 연구결과로는 H-reflex의 조절은 운동신경으로 들어오는 억제성 Ia 감각신경의 말단의 연결점 억제로 작용하고 있다고 생각된다.<sup>10</sup> 이런 점에서 JM에 의한 H-reflex의 촉진 효과는 척수수준에서의 중추 운동신경 회로의 기능을 평가하는 지표로 많이 사용되어 왔고 실제로 task의 종류에 따라,<sup>13</sup> 감각신경의 자극에 의해,<sup>14</sup> 대뇌피질의 자극에 의해<sup>15</sup> H-reflex가 변할 수 있다고 한다. 또한 JM와 같은 다른 부위 근육(상완)의 자발적 수축

에 의해 하지의 magnetic evoked potential(MEP)가 촉진됨이 알려져 있다.<sup>16</sup> JM후 약 300 msec후에 측정된 MEP가 기저치의 170% 정도로 가장 촉진됨이 알려져 있으나<sup>16</sup> 본 실험에서는 피험자가 청각 자극에 의해 시작한 JM을 보고 곧 이어 측정된 결과로 정상 대조군에서 125% 정도로 밖에 촉진을 관찰할 수 없었다. 하지만 8~10회를 측정하는 동안 비교적 일정한 촉진을 관찰할 수 있었고 실험상에 특별한 장애 요인으로 작용되지는 않았다.

GBS환자에서 JM에 의한 H-reflex의 촉진현상이 소실됨은 GBS가 단순히 말초 신경만을 침범하는 질환이 아니고 적어도 척수 수준의 운동 회로를 침범하는 병변이 존재할 수 있음을 의미한다. GBS with ophthalmoplegia, MFS과 BBE는 공통적인 원인 항체로 anti-GQ1b 항체를 가지는 것으로 알려져 있어 서로 겹치는 양상의 임상 증상을 나타내는 경우들이 많고 이들 질환은 서로 연장선상에 있어 한 질환의 아형이라는 설명까지 설득력있게 받아들여 지고있는 상황이다.<sup>17,18</sup> 또한 GBS와 CNS의 탈수초성 병변이 같이 있는 여러 증례들의 보고가 있고 이의 병리기전으로는 중추신경과 말초신경에 같이 있는 myelin basic protein에 대한 반응으로 동반될 수 있을 것이라는 가설이 있다.<sup>19</sup> 저자의 실험결과 H-reflex의 촉진현상이 없어진 것은 한편으로는 경미한 신경근(root) 손상에 의해 H-reflex의 신호가 원할히 전달되지 않아 촉진현상이 없어진 것으로 해석할 수도 있겠지만 GBS환자의 H-reflex의 파형이 비교적 잘 유지되고(Fig. 2) 잠복기도 정상 범위이므로 H-reflex의 회로는 정상이라고 해석하는 것이 타당하다. 그러므로 촉진현상의 소실은 Ia 억제성 interneuron의 신경말단, 즉 운동신경의 연결점 부위에 연결되는 Ia 억제성 interneuron을 억제하는 신경연접에 문제가 생겼음을 시사하고 이는 GBS에서 척수 내 CNS에 병변이 있을 수 있음을 의미한다. 특히 MFS인 경우에는 아직도 주 병변이 중추신경인지 말초신경인지 여러 논의가 있는 상황에서<sup>6,7</sup> 이러한 결과는 MFS의 병변의 위치가 CNS가 될 수 있다는 한 증거이다.

요약하면 NCS상 이상소견이 나타나기 전의 초기 GBS 환자에서 JM에 의해 H-reflex의 촉진되는 현상이 정상인에 비해 소실되는 결과를 얻었는데 이는 H-reflex의 촉진현상의 소실이 다른 어떤 전기생리학적 변화보다 선행하는 것일 가능성이 있다는 것이다. H-reflex는 비교적 통증이 적고 빠르고 쉽게 측정할 수 있고, 쉽게 정량화할 수 있는 장점이 있다.<sup>20</sup> 이런 점에서 임상적으로 GBS의 의심되나 전기생리학적으로 뚜렷한 증거가 없는 환자에게 쉽게 적용할 수 있는 검사 방법의 하나로 발전시킬 수 있는 가능성이 있다 하겠다. 또한 H-reflex 자체 파형과 잠복기는 정상인 반면 H-reflex의 촉진 현상만 소실된다는 것은 척수내의 운동신경의 흥분성을 조절하는 상위 신경에 문제가 있음을 시사한다는 점에서 GBS의 병변이 CNS를 포함할 수 있다는 것을 시사한다.

## REFERENCES

1. Kim JD, Kim MK, Ahn JY, Kim JY, Kim BJ, Kim JY. Clinical characteristics of the subtypes of Guillain-Barré Syndrome according to the electrodiagnostic criteria. *J Kor Neurol Ass* 2001;19:503-508.
2. Lee GH, Lee SH, Lee SB, Lee KW. Pathogenetic correlations of anti-ganglioside antibody in Guillain-Barré Syndrome. *J Kor Neurol Ass* 1994;12:474-483.
3. Winer JB. Guillain-Barré syndrome. *Mol Pathol* 2001;54:381-5.
4. Van der Meche FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001;45:133-9.
5. Victor M, Ropper AH. *Diseases of the peripheral nerves. In: Wonsieqicz MJ, Medina MP, Navorozov M, eds. Principles of Neurology.* 7 ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1370-1445.
6. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1987;37:1493-8.
7. Sauron B, Bouche P, Cathala HP, Chain F, Castaigne P. Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic evidence of peripheral origin in 10 cases. *Neurology* 1984;34:953-6.
8. Soliven B, Maselli RA. Single motor unit H-reflex in motor neuron disorders. *Muscle Nerve* 1992;15:656-60.
9. Goulart F, Valls-Sole J, Alvarez R. Posture-related changes of soleus H-reflex excitability. *Muscle Nerve* 2000;23:925-32.
10. Zehr EP, Stein RB. Interaction of the Jendrassik maneuver with segmental presynaptic inhibition. *Exp Brain Res* 1999; 124:474-80.
11. WHO-AIREN AHC. Acute onset flaccid paralysis. *World Health Organization.* Geneva, 1993.
12. Im JH, Lee HB, Park SH, et al. Effects of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Guillain-Barré syndrome. *J Kor Neurol Asso* 1994;12:289-297.
13. Grillon C, Zarifian E. Hoffmann reflex variations produced by task demand characteristics. *Physiol Behav* 1985;34: 213-6.
14. Honore J, Demaire C, Coquery JM. Effects of spatially oriented attention on the facilitation of the H reflex by a cutaneous stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:156-61.
15. Cowan JM, Day BL, Marsden C, Rothwell JC. The effect of percutaneous motor cortex stimulation on H reflexes in muscles of the arm and leg in intact man. *J Physiol* 1986; 377:333-47.
16. Pereon Y, Genet R, Guiheneuc P. Facilitation of motor evoked potentials: timing of Jendrassik maneuver effects. *Muscle Nerve* 1995;18:1427-32.
17. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-5.
18. Susuki K, Yuki N, Hirata K. Fine specificity of anti-GQ1b IgG and clinical features. *J Neurol Sci* 2001;185:5-9.
19. Choi YB, Han SR, Yang DW, Rha JH, Kim BS. A Case of Devic's Neuromyelitis Optica Combined with Guillain-Barré Syndrome -Coexistence of Central and Peripheral Demyelination-. *J Kor Neurol Ass* 1994;12:786-788.
20. Mazzini L, Balzarini C, Gareri F, Brigatti M. H-reflex changes in the course of amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104:411-7.