

파킨슨병에 대한 시상하핵 심부뇌자극술

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 신경외과학교실^a

류철형 장진우^a 이명식

Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease

Chul Hyoung Lyoo, M.D., Jin Woo Chang, M.D., Ph.D.^a, Myung Sik Lee, M.D., Ph.D.

Departments of Neurology, Neurosurgery^a, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The recent progress in the basic knowledge of basal ganglia pathways and advances in the techniques of the neuroimaging studies enabled subthalamic deep brain stimulation (STN DBS). In Korea, more than three hundreds and fifty patients with PD have been treated with STN DBS since the first trial at March 2000. STN DBS effectively improves all parkinsonian deficits occurring especially during levodopa 'off' period and decreases the daily 'off' time. The daily requirement of levodopa dosage can be reduced to about half of the preoperative one. The favorable responses to the STN DBS can be maintained even after five years. However, parkinsonian deficits during levodopa 'on' period can not be controlled as effectively as those during the levodopa 'off' period. The axial symptoms including gait disturbance and postural instability during the levodopa 'on' period cannot be improved or even are worsen by STN DBS. Patients aged over 70 frequently show less remarkable improvement of parkinsonian deficits than the younger ones. Therefore, selection of appropriate candidate for STN DBS is the most important factor deciding the outcome of the STN DBS.

J Korean Neurol Assoc 24(3):191-203, 2006

Key Words: Parkinson Disease, Deep brain stimulation, Subthalamic nucleus

서 론

20세기 초부터 파킨슨병 증상을 치료하기 위한 수술이 시행되었는데, 기저핵에 대한 수술은 치명적인 혼수 상태를 일으킬 수 있다는 우려 때문에 금기시 되었으며 운동과 직접적으로 관련된 부위를 제거하는 운동피질제거술(motor corticectomy), 척수신경로절단술(cordotomy) 등이 시행되었다. 1940년대에 이르러 창백시상로(pallidothalamic pathway)를 포함하는 기저핵 회로에 대한 수술로 파킨슨병의 증상을 개선시킬 수 있다는 사실이 알려졌으며,¹ 1950년대 이후 뇌정위수술법(stereotaxic brain surgery)이 발전되면서 파킨슨병 환자에게 기저핵 회로에 대한 수술이 시행되었다.^{2,3} 그러나 뇌에 병변을 만드는

치료법은 효과가 제한적일 뿐 아니라 심각한 후유증을 남길 수 있기 때문에 1960년대에 레보도파(levodopa)가 도입된 이후 수술적 치료법이 시행되는 경우는 급격히 감소하였다.⁴

1990년대에 도입된 심부뇌자극술(deep brain stimulation; 이하 DBS)은 제거술(ablative surgery)의 문제점인 연하곤란, 언어장애 등 영구 장애를 일으키지 않으며 수술 후에도 파킨슨병의 진행 정도에 따라 치료 강도를 조절할 수 있기 때문에 약물 투여만으로는 한계에 도달한 파킨슨병 환자의 치료에 널리 이용되고 있다. 국내에서는 2000년 3월 운동 동요(motor fluctuation)와 레보도파에 의해 유발된 이상운동증(levodopa induced dyskinesia; 이하 LID)을 보이던 56세 여자 환자에게 처음으로 양측 시상하핵 DBS(subthalamic nuclei deep brain stimulation; 이하 STN DBS)가 시행된 이래,⁵ 2004년 12월까지 전국 16곳의 의료기관에서 133명의 파킨슨병 환자를 대상으로 220개(STN 184개, 내측 담창구 31개, 시상 5개)의 박동기(implantable pulse generator; 이하 IPG)가 삽입되었다. 2005년 1월부터 파킨슨병에 대한 DBS 치료가 건강보험 급여

* Myung Sik Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Youngdong Severance Hospital
Yonsei University College of Medicine
146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3322 Fax: +82-2-3462-5904
E-mail: mslee@yumc.yonsei.ac.kr

대상에 포함되면서 2005년에 한 해 동안 19곳의 의료기관에서 220명의 파킨슨병 환자가 DBS 수술을 받았으며 앞으로도 많은 환자가 수술적 치료를 받게 될 것으로 예상된다.

파킨슨병의 병태생리

흑질-선조체 도파민 신경세포가 소실되면 직접경로(direct pathway)를 통해 내측창백핵(internal globus pallidus; 이하 GPi)으로 전달되는 억제성 연결의 활성이 감소하여 GPi의 활성이 올라간다. 또한 간접경로(indirect pathway)를 통해 외측창백핵(external globus pallidus; 이하 GPe)으로부터 STN으로 전달되는 억제성 연결의 활성이 감소함에 따라 STN의 활성이 증가하고 GPi의 활성이 증가함으로써 시상으로 전달되는 억제성 기저핵 출력이 증가되어 파킨슨 증상이 생기는 것으로 생각된다(Fig. 1).^{6,7}

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (이하 MPTP)로 파킨슨병을 유발시킨 원숭이 기저핵의 2-deoxy-glucose (이하 2-DG) 섭취율을 조사한 연구⁸에서 GPe의 2-DG 섭취율은 24-27% 증가하고, 시상의 배쪽바깥쪽핵(ventro-lateral nucleus)과 배쪽앞쪽핵(ventroanterior nucleus)의 2-DG 섭취율은 14-22% 증가하지만 STN의 2-DG 섭취율은 17-26% 감소했으며, GPi의 2-DG 섭취율은 변화가 없었다.

2-DG 섭취율은 주로 신경접합부의 활성(synaptic activity)을 나타내기 때문에, 이 조건들은, 선조체에서 GPe로 보내는 억제성 신호가 증가하고 GPe에서 STN으로 보내는 억제성 신호가 감소하며 STN의 활성도가 증가해 GPi가 활성화되고, GPi에서 시상으로 보내는 억제성 신호는 증가하는 것으로 해석될 수 있다. 결과적으로 시상에서 대뇌피질로 보내지는 흥분성 신호가 과도하게 억제되어 파킨슨 증상이 나타나는 것으로 해석된다.

MPTP로 파킨슨 증상이 생긴 원숭이에게 신경세포 자체의 활성을 나타내는 cytochrome oxidase I (COX-I) mRNA의 발현을 조사한 결과⁹ STN, GPi, 흑질 망상부(substantia nigra pars reticulata; 이하 SNr) 신경세포의 COX-I mRNA 발현이 증가했다. 레보도파를 투여하면 이들 신경세포의 활성도는 부분적으로 감소되었으며, 장기적으로 레보도파 치료를 받은 환자의 기저핵에서는 COX-I mRNA 발현이 정상인과 차이가 없어, 비정상적으로 증가된 기저핵 출력이 레보도파 치료에 의해서 감소되는 것이 파킨슨 증상의 호전과 관련이 있을 것으로 생각된다.⁹

미세전극(microelectrode)을 이용하여 정상 원숭이 STN 신경세포의 전기 활동을 측정하면 평균 19 Hz의 자발적 전기활동이 나타나지만, MPTP를 투여해서 파킨슨병을 유발시킨 원숭이는 평균 26 Hz로 나타나고 돌발파(bursting activity)를 보이는 신경세포도 증가한다.¹⁰ GPi의 전기활동 빈도는 증가된다는 보

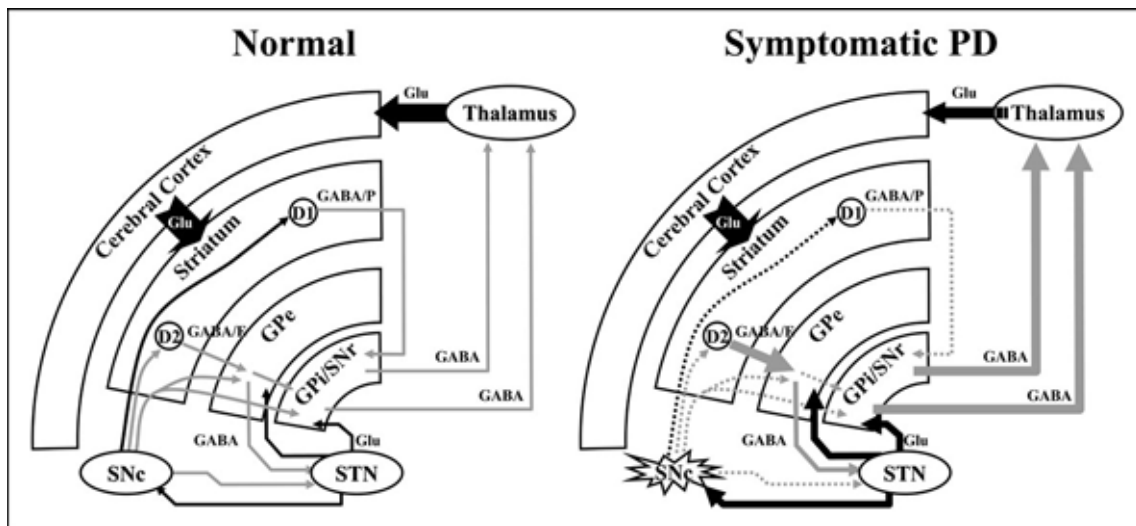


Figure 1. Basal ganglia pathways in normal and parkinsonian conditions. In Parkinson's disease, the inhibitory striato-GPe (external globus pallidus) pathway is enhanced and the activity of inhibitory signal from GPe to GPi (internal globus pallidus) is decreased. The subthalamic (STN) activity is increased with the progressive degeneration of nigral dopaminergic neurons. With the pathologically overactive STN and decreased inhibitory signal from GPe, the neurons in the GPi are over activated and consequently thalamic output to the cerebral cortex is inhibited. The activating and inhibitory pathways are represented by black and gray arrows, respectively. The activity of each pathway is expressed as the thickness of the arrow.

고도 있지만,¹¹ 일정하지 않다는 보고도 있다.¹⁰ 실제 파킨슨병 환자의 STN에서도 평균 37 Hz (25-75 percentile: 25-45 Hz)의 자발적 전기활동과 불규칙하게 돌발적으로 나타나는 전기활동 패턴(irregular bursting activity pattern)이 관찰되고, 사지의 수동적 움직임이나 진전과 연관된 돌발파가 나타난다.¹² MPTP로 파킨슨병을 유발시킨 영장류에게 apomorphine을 투여하면 돌발파를 보이는 GPi 신경세포가 줄어들면서 전기활동 빈도도 감소하는 것으로 보아 파킨슨 증상의 호전은 기저핵 출력 부위의 전기활동이 정상으로 돌아오는 것과 관련이 깊다는 것이 밝혀졌다.¹³

STN DBS의 작용 기전

파킨슨병 환자나 동물 모델에서 STN에 병변을 만들면 파킨슨 증상이 호전되는 것으로 보아 파킨슨 증상은 STN 활성화 증가와 관계가 있는 것으로 생각된다.¹⁴⁻¹⁷ STN DBS도 파킨슨 증상을 호전시키는 것으로 보아 STN DBS가 STN 신경세포의 활성을 억제한다는 가설이 제시되었다. 실제로 파킨슨병 환자에게 STN에 고주파 전기자극(high frequency stimulation; HFS)을 가하면 자극이 끝난 뒤 일정 기간 동안 STN 신경세포의 전기활동이 억제된다.¹⁸⁻²⁰ 또한 6-hydroxydopamine (6-OHDA)을 투여해서 만든 파킨슨병 모델 쥐에서 STN에 HFS를 가하면 STN 신경세포의 COX-I mRNA 발현이 10-35% 감소한다.^{21,22}

그러나 일반적으로 전기자극을 가하면 신경세포는 억제되기 보다는 흥분된다.²³ STN, GPi, 중간배쪽핵(ventral intermediate nucleus; 이하 Vim) DBS의 부작용으로 나타나는 증상들은 목표 주변을 지나는 구조물이 흥분될 때 나타나는 증상인 이상감각(paresthesia), 근긴장이상증, 이상시각(visual flashes)인 경우가 대부분이다.²⁴ STN DBS를 하면 GPi 세포외액의 cGMP 농도가 증가되는 것이 관찰되어 DBS는 STN의 활성을 증가시킨다는 보고가 있었다.²⁵

이런 상반된 결과들로 인해 DBS의 작용 기전에 대해서 아직 논란이 있다.^{19,24,26} 쥐의 뇌 절편을 이용한 실험에서 STN에 HFS를 가하면 돌발파를 이루는 극파(spike activity)가 유발되나 극파와 극파 사이에서는 자연적으로 발생하는 전기활동이 억제되는 것으로 보아, STN DBS는 신경세포를 흥분시키는 것과 억제하는 기전을 모두 갖고 있다는 가설이 제시되었다.²⁷ HFS는 STN 신경세포를 단순히 흥분 혹은 억제시키는 것이 아니라 새로운 규칙적인 외부 자극(HFS)에 따라 반응하도록 만들기 때문에^{10,12} 비정상적인 기저핵 활동대신에 강제된 규칙적인 전기활동이 시상하로 전달되게 한다는 가설이 제시되었다.^{26,27}

STN DBS 수술 기법

1. STN의 뇌정위 좌표

STN은 전교련-후교련 연결선(anterior commissure-posterior commissure line; 이하 AC-PC line)을 기준으로 아래로 0-6 mm 사이, 정중선에서 옆으로 10-13 mm 사이, AC-PC line의 중간 1/3 위치에서 아몬드 형태로 관찰된다. 적핵(red nucleus)의 1-2 mm 앞, SNr의 2-3 mm 위쪽 옆에 위치하며, 바깥쪽으로는 내포(internal capsule)에 의해, 뒤쪽으로는 유두체(mammillary body)에 의해 경계지워진다(Fig. 2).²⁸ 일반적으로

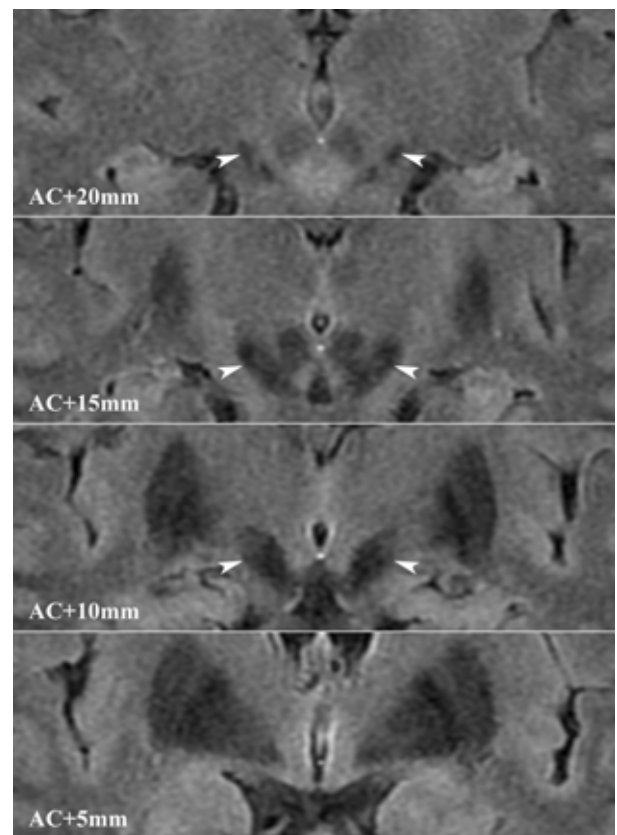


Figure 2. Serial section of coronal magnetic resonance imaging (MRI) with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence visualizing the subthalamic nucleus (STN). The STN can be visualized by T2-weighted and FLAIR MRI as the low signal intensity structure. The red nucleus is located posteromedial to the STN. The substantia nigra constitutes the inferior border of STN. The serial section of coronal MRI around the STN from the point 20mm (top) posterior to the anterior commissure (AC). The arrows indicate outer margin of STN.

로 STN DBS의 최적의 표적은 AC-PC line 중앙에서 아래로 2-4 mm 사이, 정중선에서 옆으로 11-13 mm 사이, AC-PC line 중앙에서 후방으로 2-3 mm 사이로 알려져 있다.

2. STN DBS 수술 과정

STN DBS 수술은 신경계 영상 검사와 신경생리검사를 이용해 해부학적 및 생리학적 표적의 위치에 전극을 삽입한 뒤, 외부 전기자극기(test stimulator)를 이용하여 삽입된 전극이 그 위치에서 어떤 반응을 일으키는지 확인하는 과정으로 진행된다.

국소마취하에서 정위수술장치(stereotactic frame)를 환자의 두개골에 고정시킨 후 자기공명영상(magnetic resonance image; MRI)을 얻는다. T1-강조 영상과 T2-강조 영상을 이용해 STN의 뇌정위 좌표값을 얻는다. 양측 관상봉합선 앞쪽에 두 개골 천공(burr hole)을 만든 다음 신경생리검사를 시행한다. 미세전극기록(microelectrode recording; MER)은 AC-PC line을 지나는 여러 축을 따라 미세전극을 전진시키며 각 지점

의 신경세포의 자발 및 유발 전기활성도(spontaneous and evoked neuronal electrical activity)를 기록한다. 모든 지점에서 나타나는 전기활성도를, 목표점을 지나는 시상단면에 표시하여 STN의 경계를 확인한 뒤 전극을 삽입할 목표점을 설정하고, 최종적으로 외부 전기자극기를 이용하여 목표지점이 STN 위치와 일치하는지 확인한다. 정해진 목표지점에 네 개의 접촉면이 있는 전극(tetrapolar electrode)을 삽입하고 엑스선 조영술(fluoroscope)등으로 전극의 위치를 확인한 후 두개골에 고정한다. 전신마취를 한 후 IPG를 쇄골 아래 부분에 삽입하고, 전극선과 연장선을 피부 밑으로 통과시킨 다음 IPG와 연장선을 연결한다(Fig. 3).

3. 미세전극기록(microelectrode recording; MER)

전기생리학적 검사인 MER은 STN DBS 수술의 성적 향상과 합병증 예방에 도움이 된다. 두개골 천공 위치에서 STN까지 조금씩 전극을 전진 시키면서 MER을 시행하면, 각 부위마다 신경세포의 고유한 전기 활동이 나타난다. STN은 40-50 Hz, SNr

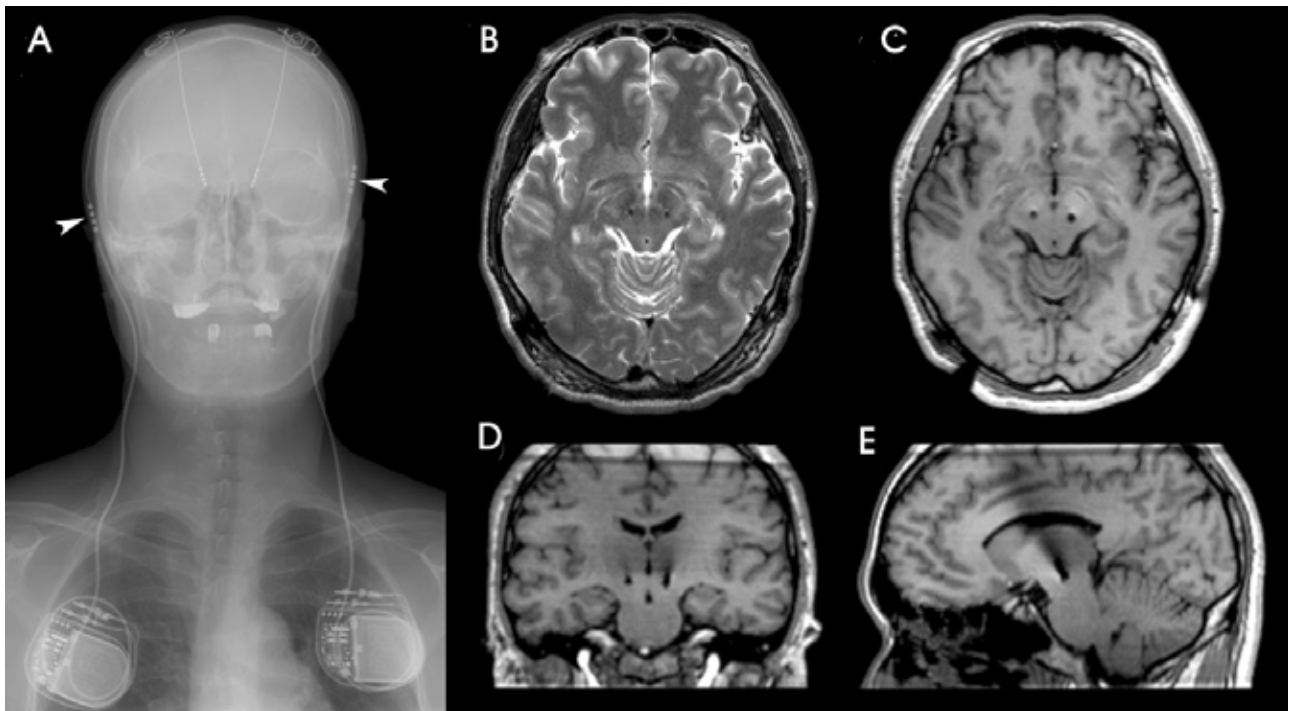


Figure 3. Postoperative radiological studies after a subthalamic deep brain stimulation (STN DBS). (A) A plain X-ray shows components of STN DBS. The arrow heads indicate the connector between the electrode lead and extension wire. (B and C) The axial T2 and T1-weighted MRI show the tips of the electrodes which are visualized as the signal void structures located at the midbrain. (D and E) The reconstructed coronal and sagittal T1-weighted MRI studies show electrode leads passing through the brain parenchyma.

은 80-120 Hz로 높은 주파수를 보이기 때문에 STN의 위치를 확인하기가 용이하다는 주장이 있으나,¹² STN 신경세포의 전기 주파수가 SNr보다 더 높다는 보고도 있다.²⁹ 이런 주파수에 관한 논란이 있지만 STN에서는(주로 등쪽바깥쪽 STN) 진전과 연관된 활동을 하는 신경세포, 수동 혹은 자발적 관절운동에 반응하는 신경세포가 다수 관찰되기 때문에 SNr이나 다른 기저핵 부위와 구분된다.

4. 거시전극을 이용한 전기자극술(electrical stimulation using macroelectrode)

수술 중에 외부로부터 삽입된 전극을 통해 전기자극기로 STN을 자극하면 사지의 무운동증(akinesia)이 크게 호전되는 것을 관찰할 수 있다. 특히 손목 강직이 줄어들면 그곳을 좋은 수술 목표로 판단한다.³⁰

STN DBS의 효과

1. STN DBS의 장기적인 효과

2년 이상 추적 관찰을 시행한 연구들에서 STN DBS는 레보도파에 반응하는 대부분의 파킨슨 증상을 크게 호전시키며, 장기간 레보도파 치료에 따른 합병증인 운동 동요를 감소시키고, 레보도파 투여량도 줄일 수 있게 해 준다는 사실이 확인되었다(Table 1).³¹⁻³⁹ 약물 효과가 소멸된(약효 소멸; drug off) 상태에서 측정된 UPDRS 운동 점수는 수술 전에 비해 28-65% 호전되고 하루 중 약효 소멸 상태가 차지하는 비율도 50%에서 5-17%로 줄어들었으며, 환자의 일상 생활 척도(activities of daily living score; 이하 ADL 점수)도 17-61% 호전되었다. 수술 전에 비해 레보도파 복용량은 30-67% 줄었는데도 불구하고 진전, 강직, 서동과 같은 파킨슨병의 주요 증상이 모두 호전되었으며, 특히 진전은 가장 큰 호전(60-87%)을 보였다. 뿐만 아니라 약물 효과가 지속되는(약효 작동; drug on) 상태에 나타나는 이상운동증(levodopa induced dyskinesia; 이하 LID)의 심한 정도도 29-79% 줄어들었다.

약효 작동 상태에서 STN DBS를 가하면 약효 소멸 상태에서 STN DBS를 가했을 때만큼 좋은 효과를 얻을 수는 없다. UPDRS 운동 점수가 36% 호전되었다는 연구가 있으나, 오히려 48% 나빠졌다는 보고도 있어 약효 작동 상태에서는 STN DBS 효과가 일정치 않은 것으로 생각된다. 진전은 약효 작동 상태에서 50-98% 호전되어 약효 소멸 상태와 유사한 효과를 얻을 수 있었고, 강직도 7-63% 호전되었다. 그러나 서동에 대한

DBS 효과는 일정치 않았는데 오히려 두 배로 나빠졌다는 보고도 있었다. 약효 작동 때의 ADL 점수는 호전되었다는 보고도 있으나, 나빠졌다는 보고가 더 많았으며 심지어 92% 악화되었다는 보고도 있다. 체간 증상(axial signs)을 평가하는 보행 점수는 약효 소멸 상태에서는 수술 전과 비교했을 때 약 28-52% 호전을 보였지만, 약효 작동 상태에서는 수술 전에 비해 변화가 없거나 오히려 두 배 이상 증가해서 환자의 ADL이 수술 전에 비해 나빠지는 큰 원인이 되었다.

STN DBS의 부작용

1. 수술과 연관된 부작용

81명의 파킨슨병 환자에게 160개의 전극을 삽입해 DBS를 시행한 결과가 발표되었는데, 한 명에게서 수술 중에 전극 삽입으로 인한 뇌출혈이 생겼지만 후유증 없이 회복되었고, 한 명은 수술 직후에 한 차례의 간질 발작을 일으켰다. 한 명에게는 수술 1개월 이내 전극선에 감염이 생겨서 이를 제거했고, 다른 한 명은 수술 9개월 뒤에 전극선 감염이 생겼다. IPG에 감염이 생긴 3명에게는 IPG와 전극을 모두 제거한 뒤 다시 삽입했다. 전극을 잘못 삽입하여 효과가 없었던 10명은 모두 재수술을 통해 좋은 효과를 보았다.⁴⁰ 197명에 대해 316개의 전극을 삽입한 연구에서는 수술 부작용이 조금 더 높게 보고되었는데, 12명(6.1%)이 뇌출혈이 생겼고, 7명(3.5%)이 감염이 생겼으며, 전극을 잘못 삽입해서 위치를 교정해야 했던 경우는 3명(1.7%)이었다. 수술 직후에 17명(8.6%)은 혼돈이 생겼으며 두 명(1%)은 폐색전증이 생겼다.⁴¹

2. 기계적인 문제로 인한 부작용

파킨슨병으로 인해 DBS를 받은 환자 중 20-25%에서 기계 및 전기 시스템 장애가 생길 수 있다.^{40,42,43} 전극선이나 연장선(extension wire)의 이동, 절단, 단락이 생길 수 있으며 IPG 자체에 이상이 생길 수도 있다.⁴² 전극선이나 연장선의 손상은 목에 이상운동이 심한 환자에게 잘 생긴다.⁴⁴ 연장선이 손상된 경우와는 달리 전극선이 손상되면 뇌정위수술을 다시 해야 하므로, 전극선이 손상되지 않도록 하는 것이 중요한데, 연결부를 유상돌기 위쪽에 두면 전극선이 목 움직임의 영향을 받지 않게 된다.⁴⁵ 수술 후 추적 관찰 중 갑자기 DBS 효과가 떨어지거나 예상하지 못했던 자극과 연관된 증상이 나타나는 경우에는 전극의 임피던스를 측정하고 X-선 촬영을 해서 전극선과 연장선이 파손되었는지 확인해야 한다.⁴⁶

Table 1. Long term efficacy of bilateral subthalamic deep brain stimulation

author (year)	study design	number of patients	duration of follow-up	daily LED off time (%)	UPDRS II						UPDRS III						UPDRS IV		
					ADL		total		tremor		rigidity		bradykinesia		gait		dyskinesia	ON	
					OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON			
Rodriguez-Oroz (2005)	open label multicenter	49/68	mean 3.8y	preOP / postOP / change (%) /	1,309 / 859 / -34.4	29.7 / 16.9 / +17.0	10.6 / 12.4 / -43.1	56.7 / 28.6 / -49.6	22.8 / 20.3 / -11.0	13.1 / 1.7 / -87.0	2.5 / 0.5 / -80.0	10.8 / 4.4 / -59.3	4.5 / 2.9 / -35.6	19.9 / 11.3 / -43.2	8.9 / 8.1 / -9.0	2.9 / 1.7 / -41.4	0.9 / 1.2 / +33.3	2.0 / 0.8 / -59.0	
Capecchi (2005)	open label	13/23	2y	preOP / postOP / change (%) /	988 / 561 / -88.7	16.6 / 10.6 / -43.2	38.3 / 18.0 / -53.0	10.2 / 13.5 / +32.4	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	
Visser-Vandewalle (2005)	open label	20/20	mean 53.6m	preOP / postOP / change (%) /	1,133 / 598 / -47.2	23.9 / 9.7 / -59.4	9.1 / 3.9 / -57.1	42.3 / 24.2 / -42.8	18.6 / 14.4 / -22.6	4.2 / 1.7 / -59.5	1.3 / 0.2 / -84.6	9.1 / 2.5 / -72.5	3.0 / 1.1 / -63.3	15.0 / 11.2 / -25.3	6.5 / 6.9 / +6.2	2.8 / 1.8 / -35.7	0.6 / 1.3 / +116.7	1.9 / 0.4 / -78.9	
Rodriguez-Oroz (2004)	double blind open label	10/10	4y	preOP / postOP / change (%) /	1,288 / 641 / -50.2	/ / /	48.0 / 17.0 / -64.6	12.6 / 10.0 / -16.7	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	-53.0
Krause (2004)	open label	24/27	mean 29.8 m	preOP / postOP / change (%) /	/ / /	22.4 / 18.6 / -30.0	/ / /	59.8 / 36.0 / -39.8	21.0 / 25.0 / +19.0	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	+70.8
Krack (2003)	open label	42/49	5y	preOP / postOP / change (%) /	1409 / 518 / -63.2	30.4 / 15.6 / -48.7	7.3 / 14.0 / +91.8	55.7 / 25.8 / -53.7	14.3 / 21.1 / +47.6	5.2 / 1.3 / -75.0	0.4 / 0.2 / -50.0	13.4 / 3.9 / -70.9	3.6 / 2.8 / -22.2	18.5 / 9.5 / -48.6	4.4 / 8.4 / +90.9	3.1 / 1.5 / -51.6	0.5 / 1.0 / +100.0	1.9 / 0.8 / -57.9	
Herzog (2003)	open label	20/48	24 m	preOP / postOP / change (%) /	/ / /	23.4 / 13.2 / -67.0	/ / /	44.9 / 19.2 / -57.2	19.3 / 12.4 / -35.8	6.3 / 1.0 / -84.1	1.3 / 0.0 / -97.7	8.0 / 1.8 / -77.5	2.4 / 0.98 / -62.5	18.3 / 7.6 / -58.5	6.8 / 4.8 / -29.4	/ / /	/ / /	1.3 / 0.1 / -92.3	
Pahwa (2003)	open label	19/35	mean 27.8 m	preOP / postOP / change (%) /	44 / 17 / -61.4	1,240 / 530 / -57.3	21.1 / 15.3 / -27.5	11.6 / 12.8 / +10.3	41.3 / 29.8 / -27.8	26.2 / 22.8 / -13.0	5.8 / 1.2 / -79.3	2.7 / 0.3 / -88.9	9.5 / 7.2 / -24.2	6.3 / 5.6 / -11.1	12.6 / 10.6 / -15.9	8.4 / 8.1 / -3.6	1.8 / 1.3 / -27.8	0.9 / 0.9 / 0.0	/ / /
Kleiner-Fisman (2003)	open label	25/53	median 24 m	preOP / postOP / change (%) /	/ / /	1,255 / 731 / -41.8	25.8 / 19.1 / -26.0	12.1 / 12.2 / +0.8	50.1 / 30.6 / -38.9	22.8 / 22.1 / -3.1	9.85 / 2.7 / -72.4	2.0 / 0.7 / -65.0	9.2 / 6.3 / -31.5	5.4 / 5.0 / -7.4	16.4 / 10.8 / -34.1	8.2 / 8.4 / +2.4	/ / /	1.9 / 1.4 / -28.9	

LED, levodopa equivalent dose, y, years, m, months

3. DBS 자극 또는 자극 목표 부위와 연관되어 생기는 부작용

STN은 연결되는 신경 회로에 따라서 등쪽바깥쪽(dorsolateral)의 감각-운동영역(sensory-motor part), 가운데의 연합영역(associative part), 배쪽안쪽(ventromedial)의 변연영역(limbic part)으로 나뉘어진다.⁴⁷ STN DBS는 등쪽바깥쪽 STN을 자극해서 파킨슨 운동 증상에 대한 개선을 목표로 하지만, 전기자극이 STN의 연합영역이나 변연영역으로도 퍼지기 때문에 인지 기능과 행동에 변화가 생길 수 있다.⁴⁸ 또한 전기 자극이 STN 주변으로 퍼져서 근육수축, 구음장애, 이상감각, 현훈, 안구편위(ocular deviation), 안검연축(blepharospasm), 무운동증 약화 등이 생길 수 있다.³⁰

STN DBS 후 장기간 추적 관찰한 결과 약 25%의 환자가 인지 기능 저하가 나타났고, 행동 및 기분장애(behavioral or mood disorders)가 생겼다.³¹ 언어유창성(verbal fluency)과 언어기억력(verbal memory)의 장애가 생기며, 그 외에도 수행능력(executive function), 집중력(attention), 작업기억력(working memory)에 영향을 준다.⁴⁸ STN DBS를 받은 환자들 중 17-76%에서 항우울 효과(antidepressant effect)가 나타났지만, 2-33%에서는 우울증이 유발되고, 4-8%에서는 조증이 유발(mania inducing effect)된다.⁴⁹ 일부에서는 운동 증상이 개선됨에도 불구하고 자살을 시도한 보고도 있다.⁵⁰⁻⁵³ 특히 수술 전에 우울증이 있었던 환자는 수술 후 세심한 관찰이 필요하다.^{49,52,53}

4. 주변 환경에 의해 발생하는 부작용

일상 생활에 자성을 띤 물체(예: 대형 스피커)의 영향으로 갑자기 IPG가 꺼지거나 켜질 수 있어 Access Review[□]를 사용하여 환자 스스로 IPG를 켜고 끄는 것을 익혀야 한다. 일상 생활에 사용되는 전자제품들은 IPG에 간섭을 일으키지 않지만, 비교적 큰 전자기장을 보내는 공항 검색대 같은 경우는 DBS 자극 강도가 변할 수도 있기 때문에 노출되지 않도록 주의한다.

STN DBS 후 증상이 호전되었으나 치과에서 양쪽 얼굴에 고주파 투열치료(high frequency diathermy)를 받은 뒤 DBS 전극 주변에 치명적인 뇌 손상이 생긴 경우가 있어,⁵⁴ DBS 수술을 받은 환자에게 모든 종류의 투열치료(단파, 초단파, 초음파)는 금기 사항이다. STN DBS 수술을 받은 환자에게 MRI 촬영을 해도 IPG의 기계적 오작동, 전극선 위치 변동 등은 생기지 않아 DBS 수술 후 MRI 촬영은 안전한 것으로 여겨졌다.⁵⁵ 그러나 1.5T MRI로 요추를 촬영한 파킨슨병 환자에게 DBS 전극선 끝 주변으로 뇌출혈이 생긴 예가 보고되었다.⁵⁶ DBS 수술을 받은

환자에서는 1.5T 이상의 MRI를 사용하지 말도록 권고되며 코일(coil)의 선택에서도 receive 전용 head coil, 전신에 전달되는 transmit coil, 가슴까지 전달되는 head transmit coil은 금기이다. 그 외에 MRI 촬영 조건에 따라서 신체로 전달되는 에너지가 변할 수 있기 때문에 사용할 SAR(specific absorption rate)이 0.1 W/kg 이하일 때 촬영한다. 그 밖에 시상에 DBS를 받은 환자가 심율동전환(cardioversion) 후 시상에 병변이 생기고 이로 인해 DBS가 더 이상 작동하지 않게 된 경우도 보고되었다.⁵⁷

수술 목표물의 선택: STN 혹은 GPi

창백핵제거술(pallidotomy)을 통해 파킨슨 증상에 대한 효과가 알려져 있던 GPi를 목표물로 DBS가 시작되었다.⁵⁸ 파킨슨병 동물 모델에서 STN을 수술적으로 제거하거나^{14,15} 전기자극을 가하면⁵⁹ 파킨슨 증상이 크게 호전된다는 것이 밝혀지고 신경계 영상기술의 발달과 MER에 힘입어 STN의 경계를 정확히 확인하는 것이 가능해지면서 STN을 목표로 DBS가 시도되었다.^{60,61} STN은 GPi에 비해 부피가 작기 때문에(STN=약 158 mm³, GPi=약 478 mm³) GPi DBS에 비해 낮은 강도의 자극을 가해도 원하는 효과를 얻을 수 있다.⁶² GPi DBS는 수술 후 레보도파 복용량을 줄일 수 없거나 오히려 늘려야 하지만⁶³⁻⁶⁵ STN DBS는 레보도파 복용량을 줄여도 증상을 개선시킬 수 있으며 LID도 GPi DBS 수준으로 감소시킨다는 연구도 있어^{63,66,67} STN을 목표로 한 DBS가 널리 시행되고 있다.⁶⁸

그러나 STN과 GPi DBS 결과를 직접 비교하여 어떤 목표물이 더 좋은 효과를 보이는지 연구된 경우는 많지 않다(Table 2).^{31,63,65-67,69,70} 이 연구들 중에서 STN과 GPi 중에서 어느 곳을 수술할지 무작위로 선정한 두 연구를^{67,70} 제외하고 나머지 연구들은 환자의 상태에 따라 의사가 임의로 DBS 목표를 정했기 때문에 선택편견(selection bias)이 개입되었다. 즉, LID가 심한 환자에 대해서는 GPi를 목표로 선택했을 가능성이 높다. 이 경우 GPi DBS는 LID에 대한 억제 효과가 크기 때문에 GPi DBS 후에 LID에 대한 걱정 없이 레보도파를 증량 투여했을 가능성이 있다.⁷¹

최근에 STN과 GPi DBS의 장기적인 효과에 대한 비교 연구³¹와 단기 효과에 대한 이중맹검 연구⁷⁰에서 GPi DBS도 STN DBS에 버금갈 정도로 파킨슨 증상에 효과가 있었다. 소수의 연구⁶³를 제외한 대부분의 연구에서 STN DBS는 수술 전 약효 소멸 상태의 UPDRS 운동 점수를 39-54%, GPi DBS는 33-39% 호전시켜 둘 사이에는 약 4-11% 차이가 있다(Table 2). 그러나 STN DBS의 부작용으로 인지기능과 언어능력 저하가 생길 수

Table 2. Summary of the results of direct comparison between the efficacy of STN and GPi DBS

author (year)	study design	selection of target	duration of follow-up	target	number of patients	UPDRS III (motor)		UPDRS IV (dyskinesia) ON	LED
						OFF	ON		
Rodriguez-Oroz (2005)	Open label multicenter	Clinician	Mean 3.8y	STN	49	-50	-11	-59	-34
				GPi	20	-39	-5	-72	+32
Minguez-Castellanos (2005)	Open label retrospective	Clinician	1y	STN	10	-39	+14	-42	-24
				GPi	10	-35	+11	-56	+9
Anderson (2005)	Double blind	Random	1y	STN	10	-48	0	-62	-38
				GPi	10	-39	-6	-89	-3
DBS for PD study group (2001)	Open label	Clinician	6 m	STN	96	-54	-25	-50	-37
				GPi	38	-33	-32	-67	+4
Krause (2001)	Open label	Clinician	1y	STN	6	-48	-20	-58	-19
				GPi	12	-14	-5	-58	+103
Burchiel (1999)	Open label	Random	1y	STN	6	-44	-15	-67	-51
				GPi	4	-39	-40	-47	+6
Krack (1998)	Open label	Clinician	6 m	STN	8	-71	-19	-83	-56
				GPi	5	-39	+14	-87	+28

STN; subthalamic nucleus, GPi; globus pallidus pars interna, LED; levodopa equivalent dose, y; years, m; months

있다는 것과 LID에 대한 효과가 불확실하다는 것을 고려하면 GPi도 DBS의 목표로 다시 고려할 필요가 있다.⁶⁸

STN DBS 대상 환자

1. 수술 시기: 나이와 파킨슨병 이환 기간

수술 받을 때의 나이와 STN DBS의 효과 사이에는 상관이 없다는 일부 연구가 있지만,⁷² 대부분의 다른 연구에서는 나이가 많을수록 STN DBS 효과가 떨어지는 것으로 나타났다.⁷³⁻⁷⁸ 70세 이상 13명이 포함된 52명의 50대 이상 파킨슨병 환자를 대상으로 STN DBS의 효과를 조사한 연구에서 70세 이상인 환자들도 50-60대 환자들처럼 약효 소멸 상태의 운동 능력이 개선되며 레보도파 투여 용량, LID는 감소하는 것으로 나타났다.⁷⁹ 그러나 70세 이상인 환자에게서 운동 능력 개선 효과와 레보도파 감량은 50-60대 환자에 비해서 적었고, 수술 후 약효 작동 상태의 UPDRS 운동 점수는 26%, ADL 점수는 42% 나빠졌다. 특히 50-60대 환자에서 약효 작동 상태 때 나타나는 체간 증상은 수술 후 변화가 없었지만, 70세 이상 환자는 악화되기 때문에 70세 이상의 고령 환자이면서 상당한 체간 증상을 보이면 수술

대상에서 제외시키는 것이 바람직하다.

파킨슨병 환자의 적절한 수술 시점을 결정하는 것은 매우 중요하다. 질병 이환 기간이 짧을수록 수술 효과가 좋으며, 질병이 진행함에 따라 비도파민성 신경계의 손상이 동반되어 DBS 효과가 떨어지기 때문에 가급적 젊은 나이에 일찍 수술을 하는 것이 좋다.^{75,80} 그러나 질병의 초기에는 다계통위축증(multiple system atrophy; MSA) 환자가 파킨슨병으로 오진될 가능성이 25%에 달하는 것으로 알려져 있다.⁸¹ 또한 증상이 경미한 경우에 DBS를 시행하면 증상 개선은 미미하고 수술에 따른 부작용이 더 클 수도 있다. 그러므로 발병하고 나서 진단에 확신이 설정되는 시간이 지난 뒤 약물치료만으로는 일정 수준 이상의 독립적인 생활을 영위할 수 없다고 판단될 때 수술을 고려한다. CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease)도 발병 후 5년 이상 경과된 환자를 수술 대상으로 할 것을 권고하고 있다.⁷⁷

2. 레보도파에 대한 반응성

수술 전 레보도파에 반응하는 정도는 파킨슨병 진단에 중요할 뿐만 아니라 수술 후 어느 정도 증상이 개선될지 예측하는

기준이 된다.^{72,73,75,76,82} 레보도파에 대한 반응 정도를 측정하는 방법은 다양하다. 고용량의 레보도파를 투여한 다음 반응 정도를 보기도 하지만, 환자가 일상적으로 복용하는 용량을 투여했을 때 호전되는 UPDRS 운동 점수가 수술 후 호전되는 정도와 상관관계가 있기 때문에 일상 용량을 투여한 다음 반응 정도를 보기도 한다.⁷² CAPSIT-PD는 밤 동안 12시간 정도 약물을 중단한 뒤 아침에 레보도파를 투여해 UPDRS 운동 점수가 33% 이상 호전될 때 레보도파에 반응하는 것으로 정했다.⁷⁷ 수술 전 apomorphine에 대한 반응이 클수록 DBS에 대한 반응도 크기 때문에 apomorphine test도 수술 대상 환자 선정에 이용된다.⁸³ LID의 심한 정도는 수술 효과를 예측하는데 도움이 되지 않는 것으로 알려져 있다.⁷⁵ 약효 작동 기간 동안에도 호전되지 않는 보행동결이나 자세불안정 같은 체간 증상이 있으면 STN DBS에 의해서도 호전되지 않을 가능성이 크다는 사실을 수술 전에 환자와 가족들에게 알려 주는 것이 중요하다.^{75,82,84}

3. 인지기능 장애

경도일지라도 인지기능 장애가 있는 환자는 수술 후에 전반적인 운동능력은 호전되지만 보행장애와 자세불안이 더 심해지는 경우가 흔하고 인지기능도 급격히 나빠질 수 있기 때문에 가법더라도 치매가 있으면 수술 대상에서 제외하는 것을 고려해야 한다.^{75,85} CAPSIT-PD는 MDRS(Mattis Dementia Rating Scale) 130 혹은 120 이상을 수술 대상 선정의 기준으로 제시했다.⁷⁷ Benabid 등⁷⁶은 MMSE (Mini Mental State Examination score) 24점 미만, MDRS 130점 미만의 인지장애가 있는 환자들은 수술 대상에서 제외했다.

4. 그 밖에 특별한 경우

MSA 환자의 30% 정도는 초기에 레보도파 치료에 반응하고,⁸⁶ 이들 중 80%는 2년 후에 LID가 생기기 때문에 파킨슨병으로 오진되기 쉽다.⁸⁷ 파킨슨병으로 진단되어 STN DBS를 받은 환자들 중 사망 후 부검을 통해 MSA로 확진되었거나,^{88,89} MRI에 전형적인 MSA 소견을 보였던 환자들이 보고되었다.⁹⁰ 이들은 장기간 레보도파 치료에 좋은 반응을 보였고, 전형적인 LID와 motor fluctuation이 있었으나 STN DBS에는 반응하지 않았다. 부검으로 확진된 MSA 환자에게 양측 GPi DBS를 시행한 경우가 있었는데 UPDRS 운동 점수가 25% 정도 호전되었고 LID가 거의 사라져서 STN DBS와는 차이가 있었다.⁹¹ PSP 환자는 STN DBS에 전혀 반응하지 않는다.⁹² Parkin 유전자의 돌연변이에 의한 파킨슨 증후군 환자는 STN DBS에 매우 좋은 반응

을 보였다.^{93,94}

수술 전에 편측 창백핵제거술,^{95,96} 편측 Vim 시상제거술, 편측 혹은 양측 Vim DBS,⁹⁷ 양측 GPi DBS98 등 STN 이외의 다른 부위에 이미 뇌정위수술을 받았더라도 STN DBS의 효과에는 영향이 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 양측 창백핵제거술을 받았던 환자에게 STN DBS를 했더니 효과가 없었다는 보고가 있다.⁹⁹

일반적으로 심장박동기를 장착한 환자에게도 DBS 수술은 가능하다.^{100,101} 다만 수술 전 뇌정위 좌표를 정하기 위한 MRI 촬영이 심장박동기에 영향을 미칠 염려가 있기 때문에 CT를 이용해서 좌표를 정하고 MER로 STN의 위치를 확인하는 것이 좋다.¹⁰¹ IPG와 심장박동기 사이에 심각한 간섭은 없는 것으로 알려져 있지만 6인치 이상 거리를 두는 것이 좋다.¹⁰¹ 보통 한쪽 쇄골 아래쪽에 심장박동기를 삽입하기 때문에 Kinetra처럼 양측 STN을 한 개의 IPG로 자극할 수 있는 시스템을, 심박동기가 설치된 반대쪽 가슴에 삽입하는 것이 이상적이며 Soletra처럼 두 개의 IPG가 필요한 경우에는 심박동기 설치 반대 쪽은 흉벽에, 심박동기가 설치된 쪽은 좀더 긴 연장선을 이용해서 복벽에 IPG를 삽입한다.

결론

파킨슨병 환자에게서 STN DBS로 좋은 효과를 얻기 위해서는 지난 10여 년 동안 축적된 결과 분석을 통해 STN DBS 대상 환자를 선정하는 정확한 기준이 마련되어야 한다. STN DBS는 약효 소멸 기간 동안의 운동 능력 및 이상운동증 개선에는 확실한 효과가 있으나, 약효 작동 기간 동안의 운동 능력 개선에는 일정한 효과를 나타내기 어렵다는 사실이 알려졌다. 따라서 STN DBS 대상 환자를 선정하기 위해서는 장기간 경과 관찰을 통해 파킨슨병으로 확인된 환자들이 약효 작동 및 약효 소멸 기간 동안 어떤 운동 장애를 보이는지 세밀히 관찰해야 한다. 약효 소멸 기간 동안에 STN DBS에 잘 반응하는 운동 증상이 주 증상인 환자를 선정하고, 환자와 가족들에게 수술 후 기대되는 효과를 정확히 알려 준 다음에 수술을 시행하는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain 'extrapyramidal' diseases: a current evaluation. *Acta Neurol Scand Suppl* 1951;67:1-42.
2. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. *Psychiatr Q* 1953;27:317-319.
3. Hassler R, Riechert T. Indications and localization of stereotactic

- brain operations. *Nervenarzt* 1954;25:441-447.
4. Speelman JD, Bosch DA. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. *Mov Disord* 1998;13:582-588.
 5. Kim WC, Oh SH, Kim HS, Lyoo CH, Lee JG, Chang JW, et al. The Effect of Subthalamic Nucleus Stimulation in Patients with Advanced Idiopathic Parkinson's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:234-242.
 6. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-375.
 7. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
 8. Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, Robertson RG, Peggs D, Sambrook MA, et al. Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 1989;32:213-226.
 9. Vila M, Levy R, Herrero MT, Ruberg M, Faucheux B, Obeso JA, et al. Consequences of nigrostriatal denervation on the functioning of the basal ganglia in human and nonhuman primates: an in situ hybridization study of cytochrome oxidase subunit I mRNA. *J Neurosci* 1997;17:765-773.
 10. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-520.
 11. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142-151.
 12. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, et al. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:622-628.
 13. Filion M, Tremblay L, Bedard PJ. Effects of dopamine agonists on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:152-161.
 14. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991;6:288-292.
 15. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-1438.
 16. Levy R, Lang AE, Dostrovsky JO, Pahapill P, Romas J, Saint-Cyr J, et al. Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse Parkinsonian symptoms. *Brain* 2001;124:2105-2118.
 17. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:1136-1145.
 18. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2004;156:274-281.
 19. Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. *Lancet Neurol* 2002;1:225-231.
 20. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 2004;61:89-96.
 21. Salin P, Manrique C, Forni C, Kerkerian-Le Goff L. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus selectively reverses dopamine denervation-induced cellular defects in the output structures of the basal ganglia in the rat. *J Neurosci* 2002;22:5137-5148.
 22. Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *Faseb J* 2003;17:1820-1830.
 23. Ranck JB Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975;98:417-440.
 24. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:63-68.
 25. Stefani A, Fedele E, Galati S, Pepicelli O, Frasca S, Pierantozzi M, et al. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann Neurol* 2005;57:448-452.
 26. Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci* 2005;28:209-216.
 27. Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J Neurosci* 2003;23:8743-8751.
 28. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Le Bas JF, Pollak P. Imaging of subthalamic nucleus and ventralis intermedius of the thalamus. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:123-129.
 29. Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000;92:615-625.
 30. Pollak P, Krack P, Fraix V, Mendes A, Moro E, Chabardes S, et al. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:155-161.
 31. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240-2249.
 32. Capecchi M, Ricciuti RA, Burini D, Bombace VG, Provinciali L, Iacoangeli M, et al. Functional improvement after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a non-equivalent controlled study with 12-24 month follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:769-774.
 33. Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Celik H, Ackermans L, Spincemaille G, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:157-165.
 34. Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1382-1385.
 35. Krause M, Fogel W, Mayer P, Kloss M, Tronnier V. Chronic

- inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;219:119-124.
36. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
 37. Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Potter M, Lorenz D, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1332-1337.
 38. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. *J Neurosurg* 2003;99:71-77.
 39. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003;99:489-495.
 40. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 2004;63:612-616.
 41. Benabid AL, Le Bas JF, Grand S, Krack P, Chabardes S, Fraix V, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. In: Schapira AHV, Olanow CW, editors. *Principles of treatment in Parkinson's disease*. 1st ed. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann/Elsevier. 2005;169-191.
 42. Joint C, Nandi D, Parkin S, Gregory R, Aziz T. Hardware-related problems of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:175-180.
 43. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002;50:1268-1274.
 44. Yianni J, Nandi D, Shad A, Bain P, Gregory R, Aziz T. Increased risk of lead fracture and migration in dystonia compared with other movement disorders following deep brain stimulation. *J Clin Neurosci* 2004;11:243-245.
 45. Alex Mohit A, Samii A, Slimp JC, Grady MS, Goodkin R. Mechanical failure of the electrode wire in deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:153-156.
 46. Lyoo CH, Chang JW, Lee MS. Inadequate Efficacy of Deep Brain Stimulation in a Patient with Parkinson's disease due to Partial Breakage of Electrode Lead. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:820-822.
 47. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004;127:4-20.
 48. Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 2005;76:393-413.
 49. Takeshita S, Kurisu K, Trop L, Arita K, Akimitsu T, Verhoeff NP. Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev* 2005;28:179-186.
 50. Thobois S, Mertens P, Guenot M, Hermier M, Mollion H, Bouvard M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002;249:529-534.
 51. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Guex P, Villemure JG, Burkhard PR, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002;59:1427-1429.
 52. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:701-707.
 53. Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1084-1085.
 54. Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP, Burchiel KJ. DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage. *Neurology* 2001;56:1384-1386.
 55. Uitti RJ, Tsuboi Y, Pooley RA, Putzke JD, Turk MF, Wszolek ZK, et al. Magnetic resonance imaging and deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002;51:1423-1428.
 56. Henderson JM, Tkach J, Phillips M, Baker K, Shellock FG, Rezaei AR. Permanent neurological deficit related to magnetic resonance imaging in a patient with implanted deep brain stimulation electrodes for Parkinson's disease: case report. *Neurosurgery* 2005;57:E1063.
 57. Yamamoto T, Katayama Y, Fukaya C, Kurihara J, Oshima H, Kasai M. Thalamotomy caused by cardioversion in a patient treated with deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;74:73-82.
 58. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998;89:713-718.
 59. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5:382-389.
 60. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:76-84.
 61. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-95.
 62. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:15-21.
 63. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121:451-457.
 64. Krack P, Poepping M, Weinert D, Schrader B, Deuschl G. Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? *J Neurol* 2000;247 Suppl 2:122-134.
 65. DBS_Study_Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-963.
 66. Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, Bonsanto M, Trenkwalder C, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:464-470.
 67. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for

- advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999;45:1375-1382.
68. Okun MS, Foote KD. Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch: will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? *Arch Neurol* 2005;62:533-536.
 69. Minguiez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F. Pallidal vs subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease: winner and loser or a sharing of honors? *Arch Neurol* 2005;62:1642-1643; author reply 1643.
 70. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:554-560.
 71. Minguiez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Karati MJ, Martin-Linares JM, Meersmans M, Ortega-Moreno A, et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:34-39.
 72. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:80-83.
 73. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:94-101.
 74. Broggi G, Franzini A, Marras C, Romito L, Albanese A. Surgery of Parkinson's disease: inclusion criteria and follow-up. *Neurol Sci* 2003;24 Suppl 1:38-40.
 75. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:575-583.
 76. Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology* 2000;55:S40-44.
 77. Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-584.
 78. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:850-855.
 79. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004;63:1952-1954.
 80. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
 81. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK, Jellinger K, Verny M, et al. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998;55:969-978.
 82. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932-934.
 83. Pinter MM, Alesch F, Murg M, Helscher RJ, Binder H. Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 1999;246:907-913.
 84. Stolze H, Klebe S, Poepping M, Lorenz D, Herzog J, Hamel W, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001;57:144-146.
 85. Jarraya B, Bonnet AM, Duyckaerts C, Houeto JL, Cornu P, Hauw JJ, et al. Parkinson's disease, subthalamic stimulation, and selection of candidates: a pathological study. *Mov Disord* 2003;18:1517-1520.
 86. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-147.
 87. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:300-303.
 88. Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. Case report. *J Neurosurg* 2004;100:553-556.
 89. Lezcano E, Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Alcaraz R, Atares B, Bilbao G, et al. Parkinson's disease-like presentation of multiple system atrophy with poor response to STN stimulation: a clinicopathological case report. *Mov Disord* 2004;19:973-977.
 90. Tarsy D, Apetauerova D, Ryan P, Norregaard T. Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy. *Neurology* 2003;61:247-249.
 91. Huang Y, Garrick R, Cook R, O'Sullivan D, Morris J, Halliday GM. Pallidal stimulation reduces treatment-induced dyskinesias in "minimal-change" multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005;20:1042-1047.
 92. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005;62:1250-1255.
 93. Capecchi M, Passamonti L, Annesi F, Annesi G, Bellesi M, Candiano IC, et al. Chronic bilateral subthalamic deep brain stimulation in a patient with homozygous deletion in the parkin gene. *Mov Disord* 2004;19:1450-1452.
 94. Romito LM, Contarino MF, Ghezzi D, Franzini A, Garavaglia B, Albanese A. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus is efficacious in Parkin disease. *J Neurol* 2005;252:208-211.
 95. Mogilner AY, Sterio D, Rezaei AR, Zonenshayn M, Kelly PJ, Beric A. Subthalamic nucleus stimulation in patients with a prior pallidotomy. *J Neurosurg* 2002;96:660-665.
 96. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Zamir O, Dostrovsky JO, Sime E, Saint-Cyr JA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinson's disease after successful pallidotomy: clinical and electrophysiological observations. *Mov Disord* 2004;19:1209-1214.
 97. Fraix V, Pollak P, Moro E, Chabardes S, Xie J, Ardouin C, et al. Subthalamic nucleus stimulation in tremor dominant parkinsonian patients with previous thalamic surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:246-248.
 98. Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, Staedler C, Bonnet AM, Pidoux B, et al. Failure of long-term pallidal stimulation corrected by

- subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 2000;55:728-730.
99. Samii A, Giroux ML, Slimp JC, Goodkin R. Bilateral subthalamic nucleus stimulation after bilateral pallidotomies in a patient with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:159-162.
100. Capelle HH, Simpson RK Jr., Kronenbuerger M, Michaelsen J, Tronnier V, Krauss JK. Long-term deep brain stimulation in elderly patients with cardiac pacemakers. *J Neurosurg* 2005;102:53-59.
101. Senatus PB, McClelland S 3rd, Ferris AD, Ford B, Winfield LM, Pullman SL, et al. Implantation of bilateral deep brain stimulators in patients with Parkinson disease and preexisting cardiac pacemakers. Report of two cases. *J Neurosurg* 2004;101:1073-1077.