진행된 특발성 파킨슨병 환자에서 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여가 운동개시시간과 운동수행시간에 미치는 영향

연세대학교 대학원
의 학 과
오 승 헌

진행된 특발성 파킨슨병 환자에서 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여가 운동개시시간과 운동수행시간에 미치는 영향

지도교수 이 명 식

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 11월 25 일

연세대학교 대학원
의 학 과
오 승 헌

오승헌의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 11월 25일

감사의 글

이 논문을 완성함에 있어서 많은 조언과 지도를 해 주신 이명식 교수님께 감사와 존경을 드립니다. 아울러 손영호 교수님, 김덕원 교수님께도 진심으로 감사를 드립니다. 그리고 연구가 진행되는 전 과정에 여러 면으로 도움을 준 신경과 의국원들, 특히 이진구 선생님과 의용공학과 김수찬 선생님께 고마움을 전합니다. 끝으로 언제나 곁에서 큰 힘이 되어준 사랑하는 부모님께 감사 드립니다.

저자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

진행된 특발성 파킨슨병 환자에서 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여가 운동개시시간과 운동수행시간에 미치는 영향

파킨슨병은 흑색 치밀부의 신경멜라닌 세포의 소실로 인해 진전, 운동완서증, 강직, 체위성 반사의 소실을 특징으로 하는 퇴행성 질환이다. 파킨슨병에서 운동완서증이 일어나는 원인은 현재까지 확실한 기전이 알려져 있지 않지만, 반응시간검사를 이용한 이전의 연구들에서 파킨슨병 환자들은 운동을 수행하는 능력이 저하되어 있는 것이 밝혀져 있다. 그러나 파킨슨병 환자들에서 적절한 운동을 수행하기 위해 운동을 개시하거나 계획하는 능력에 장애가 있는지의 여부는 현재까지 확실하지 않다. 또한 파킨슨병의 임상양상을 호전시키는 레보도파가 반응시간검사에서 측정한 운동 측정치들에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구에서도 확실한 결론이 없다. 양측성 시상하핵 심부뇌자극술은 파킨슨병의 운동 기능 이상을 유발하는데 주요 병태생리적 요인으로 알려진 시상하핵의 과활성화를 억제하여 임상적으로 운동완서증을 포함한 파킨슨병의 임상 증상들을 효과적으로 호전시키는 것으로 알려졌다. 그러나 시상하핵 심부뇌자극술이 어떠한 작용으로 운동완서증을 호전시키는지에 대한 정량적인 연구는 현재 많지 않다.

본 연구는 시상하핵 심부뇌자극술을 시행한 파킨슨병 환자들을 대상으로 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여 유무에 따라 운동개시시간과 운동수행시간을 측정하여 운동완서증의 호전에 미치는 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파의 작용 기전을 규명하고자 하였다.

시상하핵 심부뇌자극술을 시행한 6명의 파킨슨병 환자와 6명의 정상 대조군을 대상으로 하였다. 시상하핵 심부뇌자극술을 시행한 환자들은 3-6개월동안 심부뇌자극과 레보도파 용량을 고정시킨 후 반응시간검사를 시행하였다. 환자군은 drug-off/DBS-off, drug-off/DBS-on, drug-on/DBS-off, drug-on/DBS-on 상태로 나누어 단순형 반응시간검사와 선택형 반응시간검사, 시각 경고 자극을 준 단순형 반응시간검사를 시행하였다. 정상 대조군도 가상적으로 설정한 처치 상황에 맞춰 반응시간검사를 시행하였다. 운동 측정치로는 운동개시시간과 운동수행시간의 중위값을 분석하여 측정하였고 운동계획시간은 선택형 반응시간검사와 단순형 반응시간검사의 운동개시시간 차이로 정하였다.

환자군에서 시상하핵 심부뇌자극을 가하거나 레보도파를 투여하면 파킨슨병의 임상 양상과 함께 시각 경고 자극을 주지않은 단순형 반응시간검사, 단서를 제공하지 않은 선택형 반응시간검사, 시각 경고 자극을 준 단순형 반응시간검사 모두에서 운동개시시간과 운동수행시간이 단축되었다. 환자군에서 레보도파와 심부뇌자극을 동시에 처치했을 때 운동개시시간은 가장 많이 단축되었으나 정상 대조군에서 측정한 운동개시시간보다 유의하게 연장되었다. 운동계획시간은 시상하핵 심부뇌자극을 가하거나 레보도파를 처치하여도 유의한 호전을 보이지 않았고 시각 경고 자극을 이용하여 단축된 운동개시시간은 심부뇌자극이나 레보도파를 처치하여도 더 단축되지 않았다. 레보도파를 처치하지 않았을 때 시상하핵 심부뇌자극은 임상 양상이나 운동개시시간, 운동수행시간의 뚜렷한 효과를 볼 수 있었으나 레보도파를 투여한 후 시상하핵 심부뇌자극을 가하면 임상 양상 과 운동수행시간의 미미한 효과

만 관찰되었고 운동개시시간은 호전되지 않았다.

이상의 효과를 종합할 때 파킨슨병 환자에서 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파는 운동을 개시하거나 수행할 때 작용하는 효현근의 활성도를 호전시켜 운동 개시 능력과 수행 능력을 향상시킨 것으로 생각되며 계획 능력을 조절하는 역할은 없는 것으로 생각된다. 또한 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파는 뇌기저핵의 공통된 신경로를 통하여 효현근의 활성도를 증가시키는 역할을 한다고 생각된다.

핵심되는 말: 파킨슨병, 반응시간, 시상하핵, 심부뇌자극

진행된 특발성 파킨슨병 환자에서 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여가 운동개시시간과 운동수행시간에 미치는 영향

<지도 교수 이명식>

연세대학교 대학원 의학과

오 승 헌

I. 서론

파킨슨병 (Parkinson's disease)은 흑질 치밀부 (substantia nigra pars compacta)에 위치한 신경멜라닌 (neuro-melanin) 세포의 소실을 특징으로 하는 퇴행성 뇌 질환으로 진전, 운동완서증, 강직, 체위반사의 장애 등을 주 증상으로 하는 질환이다. 파킨슨병에서 운동완서증이 생기는 기전은 현재까지 확실히 밝혀져 있지 않다. 파킨슨병 환자들에서 운동 수행 (movement execution)의 장애는 많은 연구에서 밝혀졌다. 그러나 운동을 개시하는 기능 (movement initiation)이나 운동을 개시하기 전 단계에서의 장애, 즉 운동을 계획하는 기능 (motor preprogramming)이나 주의력 등과 같은 인지 기능의 장애가 운동완서증을 유발한다는 주장은 아직까지 입증되지 않고 있다.

파킨슨병에서 운동완서증의 병태생리학적인 원인을 규명하기 위해 이전부터 반응시간검사 (reaction time test)를 이용해 운동개시시간 (movement

initiation time)과 운동수행시간 (movement execution time)을 정량적으로 측정함으로써 운동 개시와 운동 수행의 장애 유무를 판단하고자 하는 시도가 있어왔다. 또한 단순형 반응시간검사 (simple reaction time, SRT)와 선택형 반응시간검사 (choice reaction time, CRT)는 운동 전 단계의 이상을 객관적으로 분석하는데 사용되며, 운동 기능에 관한 중추신경계 처리 과정을 이해하는데 중요한 도구이다. 단순형 반응시간검사에서는 단 하나의 예비적 신호를 제시함으로써 앞으로 반응해야 될 운동수행에 대한 정확한 정보를 제공하는 반면, 선택형 반응시간검사는 둘 이상의 예비적 신호를 줌으로써 앞으로 시행할 운동에서 정확한 선택을 요구하는 것이다. 많은 연구자들이 운동완서증이 있는 파킨슨병 환자들을 대상으로 한 단순형 반응시간검사에서 운동개시시간과 운동수행시간이 연장되어 있다고 발표하였다.[1-10] 선택형 반응시간검사에서는 정상인에 비해 운동개시시간에 차이가 없다는 주장과[2,4-5] 정상인에 비해 운동개시시간이 연장되었다는 주장이 있어[7, 11-18] 현재까지 확실한 결론에 이르지 못했다. 최근 선택형 반응시간검사와 단순형 반응시간검사에서 운동개시시간의 차이를 비교함으로써 파킨슨병 환자에서 운동을 계획하는데 관련된 중추신경계 정보 처리 과정의 저하가 운동완서증에 직접적으로 기여할 것이라는 가설을 입증하고자 하는 시도가 있어왔다. 현재까지 단순형 반응시간검사와 선택형 반응시간검사를 비교 연구하거나 다양한 예비 신호를 주어 진보된 정보를 활용 가능케 한 단순형 반응시간검사 (warned simple reaction time test, wSRT)를 연구한 다수의 보고에서 파킨슨병 환자들이 운동을 계획하는데 있어서 장애가 없었다는 연구와[7] 장애가 관찰된다는 연구도 있어[2,4-5] 그 결과는 아직까지 확실히 알 수 없다.

이러한 논란은 아마도 각각의 실험에 참여한 파킨슨병 환자들의 임상 양상 및 검사 방법의 차이가 중요한 변수가 될 것으로 생각되고 있다.

최근에는 파킨슨병의 주 치료제인 레보도파의 효과가 운동 개시와 운동 계획에 영향을 미치는지에 대한 반응시간검사의 연구들에 따르면, 레보도파가 파킨슨병 환자들에서 운동 개시와 운동 수행 능력을 향상시킨다는 점에 대해서는 대부분의 보고에서 일치한다. 하지만 단순형 반응시간검사와 선택형 반응시간검사 간 운동개시시간의 호전의 차이가 없다고 주장하는가 하면 [7, 19] 선택형 반응시간검사에서 측정한 운동개시시간이 단순형 반응시간검사의 운동개시시간보다 우월하게 호전되었다는 보고도 있어[3,17] 레보도파가 운동을 계획하는 능력을 호전시키는지에 대해서는 아직까지 논란이 많다.

최근 뇌기저핵의 신경망에 대한 지식이 늘어나게 되면서 파킨슨병의 운동완서증을 병태생리학적 접근으로 규명하고자 하는 노력이 계속되고 있다. 기저핵의 주요 유출핵은 담창구 내핵 (globus pallidus pars interna)과 흑질 망상부 (substantia nigra pars reticulata)로 이루어져 있는데 최근 널리 받아들여지고 있는 뇌기저핵 모델에 따르면 파킨슨병에서는 도파민성 흑질-선조로 (dopaminergic nigrostriatal pathway)의 퇴행으로 인해 기저핵에 불균형이 생기고 억제성 주요 유출로인 담창구 내핵과 흑질 망상부가 활성화되어 시상외측부위 (ventrolateral thalamus)를 억압하고 최종적으로 일차 운동피질부 (primary motor cortex)와 보조운동영역 (supplementaty motor area)의 활성이 저하되어 운동완서증이 유발된다는 것이 밝혀졌다.[20-21] 또한 정위적 뇌수술 (stereotactic surgery)의 기술이 발전되어 심부 뇌구조에 국소 병변을 만드는 수술적 치료법이 시도되었는데, 초기에 일측성 시상

절제술이나 담창구 절제술을 시행하여 일시적인 효과를 보았으나 양측성 시술을 함으로써 발생하는 심각한 언어 장애, 구음 장애, 인지 기능의 장애로 인해 양측성으로 진행한 환자에게서는 수술의 문제점이 있었다. 이후 1985년에 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 원숭이 모델을 통한 실험에서 시상하핵 (subthalamic nucleus, STN)이 과도하게 활성화되는 것이 파킨슨병의 임상 증상을 유발하는 데 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌다.[22-23] 시상하핵의 과활성화는 억제성 신경원인 담창구 내핵과 흑질 망상부를 활성화하여 시상-피질로 (thalamo-cortical pathway)를 과도하게 억제시켜 운동피질부와 보조운동영역의 기능을 저하시켜 운동완서증을 유발하는 것으로 밝혀졌다.[24] 그 후 양측 시상하핵에 지속적인 전기를 가하는 심부뇌자극술 (subthalamic nucleus-deep brain stimulation, STN-DBS)을 시행하여 운동완서증, 강직 및 레보도파에 의해 유발된 이상운동증 등 대부분의 파킨슨병의 증상이 호전되는 효과가 있다는 것이 밝혀지면서 현재 전세계적으로 만성적인 레보도파 복용에 따른 부작용으로 심각히 진행된 파킨슨병 환자들을 대상으로 널리 시술되고 있다.[25] 그러나 시상하핵 심부뇌자극술이 어떠한 작용으로 운동완서증을 호전시키는지에 대한 정량적인 연구는 현재 많지 않다. 시상하핵 심부뇌자극술을 시행한 6명의 파킨슨병 환자들을 대상으로 반응시간검사를 시행한 이전 연구에서 시상하핵 심부뇌자극술은 운동 개시 능력과 운동 수행 능력을 호전시키나 운동 계획 능력을 호전시키지는 않는다고 보고하였다.[26] 그러나 아직까지 시상하핵 심부뇌자극술이 레보도파 투여 여부에 따라 임상적으로 측정된 운동완서증과 정량적으로 측정된 운동 측정치에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 없다.

본 연구는 시상하핵 심부뇌자극술과 레보도파 투여가 파킨슨병 환자들의 운동완서증을 임상적으로 호전시키는지에 대한 여부를 일차적으로 조사하고, 반응시간검사를 시행하여 운동개시시간과 운동수행시간을 측정하여 운동 개시 능력과 운동 수행 능력을 호전시키는지를 조사하였다. 또한 단순형 반응시간검사와 선택형 반응시간검사를 함께 측정하여 비교함으로써 시상하핵 심부뇌자극술과 레보도파 투여가 운동 계획 능력을 호전시키는지의 여부를 조사하고 시상하핵 심부뇌자극술이 레보도파 복용 유무에 따라 운동개시시간과 운동수행시간에 어떠한 영향을 미치는지를 분석하여 파킨슨병에서 시상하핵을 포함한 뇌기저핵 고리의 운동 조절에 대한 병태생리학적 모델을 규명하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

영동 세브란스 병원 신경과에 내원한 파킨슨병 환자들 중 양측성 시상하핵에 대한 심부뇌자극술 (STN-DBS)을 시행받은 6명 (남자 3명, 여자 3명)과 6명의 정상 대조군을 대상으로 하였다. 환자들의 평균 연령은 59±11세였고 평균 유병 기간은 9.2±2.9년 이었다 (Table 1). 대조군 (남자 3명, 여자 3명)의 평균 연령은 61±13세로 환자들과 차이는 없었다 ($p>0.05$). 대상 환자들은 수술 전 레보도파 투여 초기에는 좋은 반응을 보였으나 레보도파의 사용이 장기화되면서 wearing-off 현상이 생겨 약효가 떨어진 동안에는 독립적인 일상 생활이 어려웠고 약효가 강하게 나타날 때는 이상운동증을 보였다. 레보도파 및 다른 항파킨슨 약제의 투여량과 투여 시간을 조절해도 하루 종일 독립적인 일상 생활이 가능할 정도로 증상을 개선시킬 수 없었다. 파킨슨병 이외의 다른 신경계 질환을 가지고 있거나 심각한 내과적 질환을 갖고 있는 환자, 정신과적 질환을 갖고 있는 환자, 뇌의 핵자기공명영상 검사에서 국소적인 병변을 보인 환자, mini-mental state 검사 (MMSE)에서 24점 미만을 얻은 환자들은 수술 대상에서 제외시켰다. 수술 대상으로 선정된 환자들은 증상을 최고로 개선시키는 약물의 용량 및 투여 시간으로 수술 전 1~2 개월 동안 일정하게 투여하였다.

Patient	Sex	Age (yrs)	Disease duration (yrs)	Levodopa “off”		Levodopa “on”	
				H & Y stage (I-V)	UPDRS part III (0-108)	H & Y Stage (I-V)	UPDRS part III (0-108)
1	F	64	9	4	57	2.5	36
2	F	71	7	4	64	2.5	25
3	M	59	11	5	67	3	37
4	M	39	7	4	57	2	30
5	M	69	14	5	64	3	42
6	F	53	7	4	56	2.5	33
Mean±SD		59±11	9.2±2.9	4.3±0.5	60.8±4.7	2.6±0.4* (40.4±4.9)	33.8±5.9* (44.2±9.5)

Table 1. Preoperative demographic and clinical characteristics in patients with Parkinson’s disease

*: $p < 0.05$ compared with levodopa “off” condition

( ): % of improvement

수술 대상으로 선정된 환자들은 증상을 최고로 개선시키는 약물 용량 및 투여 시간으로 수술 전 1~2 개월 동안 일정하게 투여하였다. 환자들의 증상 및 징후의 정도는 Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) Part III[27] 로 평가하였다. 평가 전날 저녁부터 레보도파 투약을 중단하고 마지막 투약 후 적어도 12시간 이상 지난 다음 “off” 상태를 평가하였다. 그리고 환자에게 이미 최적화되도록 조절되어 평소에 복용 중인 약물 1회분을

투여한 후 환자 자신이 주관적으로 증상이 가장 호전되었다고 느끼는 시점에서 “on” 상태의 UPDRS part III를 측정하였다.

수술 전 상태를 평가하고 7~10일이 지난 후 심부뇌자극을 위한 전극(DBS-3389, Medtronic, Minneapolis, MN, USA)을 양측 시상하핵에 삽입하였다. 자극생성기 (pulse generator)는 Itrel II (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)를 사용하였으며 Medtronic 7432 console programmer (Minneapolis, MN, USA)로 자극을 조절하였다. 전극 삽입 후 10~14일이 경과한 다음부터 심부뇌자극을 시작하였다. 그 후 3-6 개월에 걸쳐 각 환자마다 증상을 가장 호전 시킬 수 있도록 자극을 최적화한 후 본 연구를 시행하였다. 전기 자극의 진폭은 60 μsec, 주파수는 130 Hz로 고정시켰으며 평균 전압은 2.9 V (1.5~4.3 V)였다. 수술 전 환자들의 레보도파 일일 평균 복용량[28] 은 1063.0 mg (표준편차 = 515.93 mg)이었고 심부뇌자극술을 시행받은 후 환자들의 레보도파 일일 평균 복용량은 671.2 mg (표준편차= 312.3 mg)으로 34.9 %를 감량할 수 있었다. ($p<0.05$ by Wilcoxon signed rank test).

2. 연구 방법

가. 운동 능력 검사 기계

검사는 의자에 대상자들이 앉은 자세에서 시행되었다. 시각 경고 자극 없이 시행하는 단순형 반응시간검사 (unwarned simple reaction time test, uSRT), 시각 경고 자극을 준 다음에 시행하는 단순형 반응시간검사

(warned simple reaction time test, wSRT), 단서가 제공되지 않는 선택형 반응시간검사 (uncued choice reaction time test, uCRT)의 3가지 검사를 시행하고 각각의 운동개시시간 및 운동수행시간을 측정할 수 있도록 제작된 전산화된 장치를 사용하였다. 검사 기계는 지름 2.5 cm의 버튼 6개로 구성되었다. 환자 중앙의 좌우 측에 위치한 2개의 버튼은 운동 시작 전에 좌, 우측 손의 인지를 올려 놓는 “home key”이다. 나머지 4개의 버튼은 “response key” 인데 home key의 좌측에 2개, 우측에 2개가 나란히 배치되어 있다. Home key는 5 cm 간격을 두고 떨어져 있으며 home key와 response key, 그리고 response key와 response key사이의 거리는 모두 10 cm로 되어 있다. Response key는 환자들이 볼 수 없도록 불투명한 비닐로 덮여있다. Home key와 response key의 1 cm 위에는 경고 신호 (warning signal), 시작 신호 (imperative signal, or “go” signal) 혹은 운동 목표 (target)를 지시하는 신호가 들어오는 전구들이 배열되어 있다 (Figure 1).

나. 운동 능력 측정 방법

대상자가 검사에 대해 충분히 적응할 수 있도록 검사를 시작하기 전날에 반복 훈련을 시행하였다. 환자들은 검사 시작 전날 저녁부터 레보도파 투약을 중단하여 최소한 12시간 이상 경과하도록 했다 (drug-off). 검사 첫날 오전에 검사를 시작하기 2시간 전부터 심부뇌자극을 중단하였다 (DBS-off). drug-off / DBS-off 상태에서 검사 시작 직전에 환자가 어떤 상태인지 모르

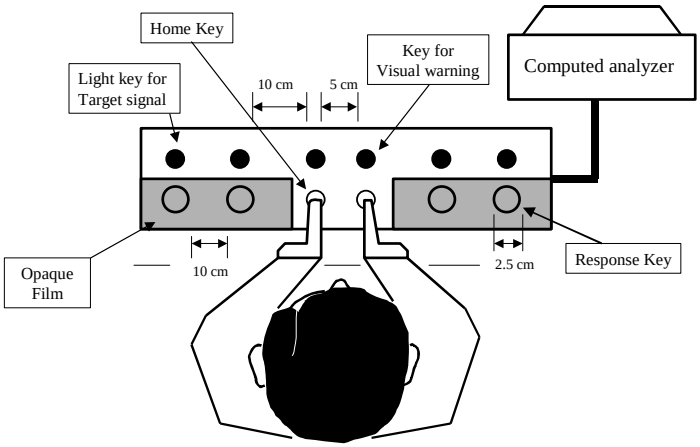

Figure 1. Equipment for reaction time test

는 신경과 의사가 UPDRS part III와 MMSE, Beck's depression inventory (BDI)를 측정하였다. uSRT, wSRT, uCRT를 수행하고 각각의 운동개시시간과 운동수행시간을 측정하였다. 검사를 마친 다음 다시 심부뇌자극기를 켜서 계속 유지시켰으며, drug-off / DBS-on 상태에서 UPDRS part III, MMSE, BDI를 측정한 후 첫날과 같은 순서로 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간과 운동수행시간을 측정하였다. 검사를 마친 다음 환자가 평소 복용하던 레보도파를 다시 투여하였으며 심부뇌자극은 중단하였다. 검사 2일째 오전에 환자가 레보도파를 복용한 후 주관적인 증상이 가장 좋을 때 (drug-on /

DBS-off) UPDRS part III와 MMSE, BDI를 측정하고 첫날과 같은 순서로 uSRT, wSRT, uCRT를 시행하여 운동개시시간과 운동수행시간을 측정하였다. 검사를 마친 후에 레보도파는 계속 복용하도록 하면서 심부 뇌자극을 다시 시작한 후 환자가 증상이 최적이라고 느낄 때 (drug-on / DBS-on) 첫날과 같은 순서로 uSRT, wSRT, uCRT를 시행하여 운동개시시간과 운동수행시간을 측정하였다. uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간 및 운동수행시간들을 한번 측정하는데 소요된 시간은 평균 55.2 분 (표준편차= 25.6 분)이었다. 대조군도 환자군에서 시행한 것과 동일한 순서로 uSRT, wSRT, uCRT를 시행하여 운동개시시간과 운동수행시간을 측정하였고 이를 2일 동안 시행하였다.

다. 측정한 운동 능력의 종류

(1) 경고가 없는 단순형 반응시간검사 (unwarned simple reaction time test, uSRT)와 경고를 준 단순형 반응시간검사 (warned simple reaction time test, wSRT)

검사 대상자가 한 손의 인지로 home key를 누르고 있는 상태에서 검사를 시작했다. uSRT에서는 2~6초의 불규칙한 시간 간격을 두고 home key에서 10 cm 떨어진 response key 상부에 위치한 전구가 켜지면 (“go” signal), 대상자는 가능한 빨리 home key에서 손을 떼서 불이 들어온 전구 밑에 위치 한 response key를 누른다. 신호를 준 후 누르고 있던 home key로부터 인지가 떨어질 때까지의 시간을 운동개시시간으로 하였고 home key에서 인지가 떨어 진 후 response key를 누를 때까지 걸린 시간을 운동수행시간으로 정했다. 오른손을 측정한 다음 왼손을 측정했다. 운동개시시간 측정

중 대상자가 운동개시신호가 주어질 것을 미리 예측하고 150 msec 이내에 반응한 경우와 집중력 저하 등의 이유로 2000 msec 이상 지연되어 반응한 경우를 제외하고 적절한 반응을 보인 경우가 좌, 우 측 각각 20회 씩 될 때까지 반복하였다. wSRT는 uSRT와 방법은 동일하지만 운동개시신호가 나타나기 800 msec 전에 home key 위쪽에 있는 전구에 불이 켜지는 시각 경고 자극을 주었다.

(2) 단서를 제공하지 않은 선택형 반응시간검사 (uncued choice reaction time test, uCRT)

uCRT는 uSRT와 동일한 방법으로 시행되지만 목표를 지시하는 4 개의 전구에 무작위 순서로 불이 들어오면 대상자는 인지를 home key로부터 신호가 주어진 전구 1 cm 아래에 위치한 response key로 빨리 옮겨야 한다. uCRT에서는 양 손 중 한 손을 선택해야 하고 (directional choice), 선택된 손 쪽에 위치한 2 개의 response key 중 한 개를 선택해야 하기 때문에 시작신호가 주어진 다음에 사용해야 할 손 (direction choice)과 목표까지의 거리 (target distance)가 주어지고 주어진 조건에 따라 운동 계획을 세운 다음에 운동을 시작해야 한다. 운동개시시간 측정 중 150 msec 이내에 운동이 시작된 경우와 2000 msec 이상 반응이 지연된 경우를 제외한 측정치가 4개의 목표 key에 대해 각각 10개 이상이 될 때까지 검사를 반복하였다.

3. 통계 분석

drug-off / DBS-off 상태에서 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시

시간 및 운동수행시간의 중앙값과 레보도파의 효과가 최고에 도달한 상태 (drug-on / DBS-off) 및 심부뇌자극만 가한 상태 (drug-off / DBS-on)에서 측정한 각 검사의 운동개시시간과 운동수행시간의 중앙값에 차이가 있는지 SPSS 10.0 (SPSS corp, Maryland, USA)의 non-parametric paired t-test (Wilcoxon signed rank test)를 이용해 분석하였다. drug-on / DBS-off와 drug-on / DBS-on 상태 간에도 운동개시시간 및 운동수행시간에 서로 차이가 있는지 역시 Wilcoxon signed rank test로 분석하였다. 운동 계획을 세우는데 소요되는 시간은 uCRT와 uSRT의 운동개시시간의 차이로 정하였다. 운동 계획 수립에 걸리는 시간이 drug-off / DBS-off, drug-on / DBS-off, drug-off / DBS-on 등의 환자의 상태에 따라 영향을 받는지 다요인 반복측정 분산분석 (multivariate analysis of variance with repetitive measure)을 이용하여 분석하였다. 시각 경고 자극의 효과는 uSRT와 wSRT 간의 운동개시시간의 차이로 정하였다. 시각 경고 자극에 의해 운동개시 시간이 단축되는 정도가 drug-off / DBS-off, drug-on / DBS-off, drug-off / DBS-on 등의 상태에 따라 달라지는지 알아 보기 위해 다요인 반복측정 분산분석을 이용하여 분석하였다. 환자군의 drug-off / DBS-off, drug-off / DBS-on, drug-on / DBS-off, drug-on / DBS-on 상태에서 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간, 운동수행시간과 대조군에서 가상의 drug-off / DBS-off, drug-off / DBS-on, drug-on / DBS-off, drug-on / DBS-on 상태에서 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간, 운동수행시간에 차이 가 있는지 non-parametric independent t-test (Mann-Whitney U test)를 이용해 분석하였다.

III. 결과

1. 파킨슨병 환자군에서 레보도파 투여 혹은 시상하핵 심부뇌자극에 의한 임상 척도의 호전 (Table 2)

가. 레보도파에 의한 호전

환자들이 drug-off / DBS-off 상태일 때 측정한 UPDRS part III는 60.3±15.9 (평균±표준편차)였는데 drug-on / DBS-off 상태일 때는 28.0±9.9로 52%가 호전되었다 (p=0.03). UPDRS part III를 구성하는 upper limb akinesia score (ULAS), upper limb tremor score (ULTS), upper limb rigidity score (ULRS)로 나누어 비교했을 때에도 각각 15.2±3.9에서 9.3±2.7 (43%, p=0.03), 5.5±2.9에서 2.2±2.1 (64%, p=0.03), 3.8±1.8에서 1.7±1.4로 (58%, p=0.03) 호전되었다. (Figure 2)

나. 심부뇌자극에 의한 호전

drug-off / DBS-off 상태에서 심부뇌자극을 가하면 UPDRS part III는 60.3±15.9에서 38.8±11.8로(33%, p=0.03), ULAS는 15.2±3.9에서 10.5±1.9로 (36%, p=0.03), ULTS는 5.5±2.9에서 2.5±2.5로 (66%, p=0.03), ULRS는3.8±1.8에서 2.0±1.3로 (47%, p=0.047) 호전되었다. drug-on / DBS-off 상태에서 심부뇌자극을 가하면 UPDRS part III는 28.0±9.9에서 24.2±3.9로 (7%, p=0.047), ULAS는 9.3±2.7에서 8.2±2.1로 (11%, p=0.047) 호전되었으나 ULTS 및 ULRS는 의미있게 호전되지는 않았다 ($p > 0.05$) (Figure 3).

Levodopa	DBS	UPDRS part III (0-108)	Upper limb akinesia score (0-24)	Upper limb tremor score (0-16)	Upper limb rigidity score (0-8)
OFF	OFF	60.3 ± 15.9	15.2 ± 3.9	5.5 ± 2.9	3.8 ± 1.8
OFF	ON	38.8 ± 11.8* (32.7 ± 22.7)	10.5 ± 1.9* (35.9 ± 14.0)	2.5 ± 2.5* (65.9 ± 29.6)	2.0 ± 1.3* (46.8 ± 33.2)
ON	OFF	28.0 ± 9.9* (52.7 ± 19.0)	9.3 ± 2.7* (43.1 ± 25.8)	2.2 ± 2.1* (64.5 ± 32.7)	1.7 ± 1.4* (58.3 ± 23.0)
ON	ON	24.2 ± 3.9* (59.2 ± 12.2)	8.2 ± 2 .1* (54.3 ± 19.9)	1.8 ± 1.9* (76.0 ± 23.6)	1.3 ± 0.8* (63.8 ± 19.5)

Table 2. Effect of bilateral STN-DBS and levodopa treatment on clinical rating score in patients with Parkinson's disease

*: $p < 0.05$

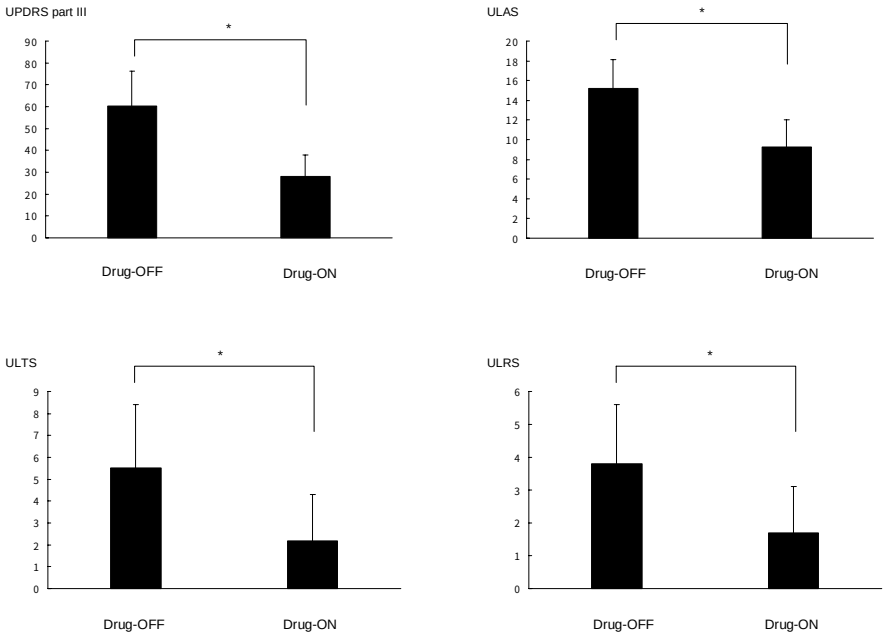

Figure2. Effect of levodopa treatment on clinical rating score

*: $p < 0.05$

ULAS: upper limb akinesia score, ULTS: upper limb tremor score, ULRS: upper limb rigidity score

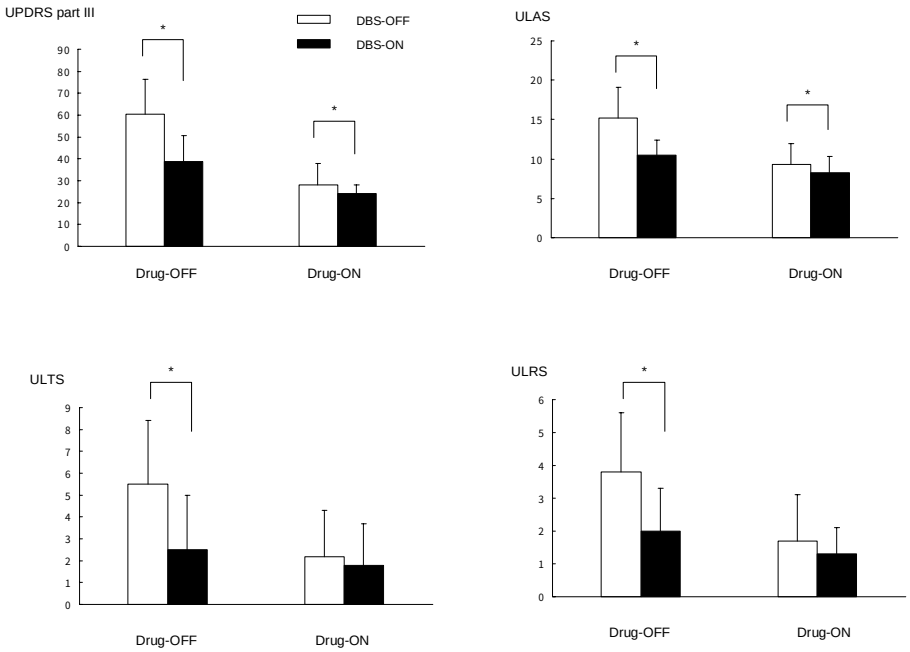

Figure 3. The effect of STN-DBS on clinical rating score

*: $p < 0.05$

ULAS: upper limb akinesia score, ULTS: upper limb tremor score, ULRS: upper limb rigidity score

2. 레보도파 치료와 심부뇌자극에 따른 운동검사 측정치의 변화 (Table 3)

가. 레보도파 치료에 따른 변화

환자들이 drug-off / DBS-off 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간의 중앙값은 대조군에 비해 현저히 지연되었다 ($p<0.05$). 환자들이 drug-on / DBS-off 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간의 중앙값은 drug-off / DBS-off 상태에 비해 각각 11.4% (619.3±150.8 msec에서 536.7±164.6 msec로, $p=0.046$), 11.6% (581.8±181.6 msec에서 514.8±162.6 msec로, $p=0.028$), 10.9% (666.2±127.4 msec에서 590.8±99.6 msec로, $p=0.028$)가 단축되었으나 이것 역시 대조군에서 보다는 지연되었다 ($p<0.05$). 환자들이 drug-off / DBS-off 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동수행시간의 중앙값은 대조군에 비해 길었다 ($p<0.05$). 환자들이 drug-on / DBS-off 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동수행시간의 중앙값은 drug-off / DBS-off 상태에 비해 각각 21.9% (645.5±147.4 msec에서 505.3±85.4 msec로, $p=0.028$), 18.2% (615.5±143.1 msec에서 498.0±88.1 msec로, $p=0.028$), 16.2% (791.2±98.9 msec에서 668.7±139.6 msec로, $p=0.028$)가 단축되었다. Drug-on / DBS-off 상태에서의 wSRT, uSRT, uCRT의 개선된 운동수행시간의 중앙값은 대조군과 차이가 없었다 ($p > 0.05$) (Figure 4).

나. 심부뇌자극에 따른 변화

환자들이 drug-off / DBS-off 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간의 중앙값은 심부뇌자극을 가하면 (drug-off / DBS-on) 각각

		wSRT (IT)		uSRT (IT)		uCRT (IT)	
DOPA	DBS	PD	Control	PD	Control	PD	Control
OFF	OFF	582±182	343± 68	619±151	384±81	666±127	441±50
OFF	ON	540±180* (7.7±3.1)	346±74 (-0.6±6.6)	572±56* (8.1±5.5)	378±82 (1.7±3.1)	616±104* (7.2±3.7)	420±40 (4.2±9.9)
ON	OFF	515±163* (11.6±5.4)	341±48 (-0.3±9.1)	537± 65* (11.4±15.6)	374±93 (3.4±4.4)	591±100* (10.9±6.8)	425±69 (4.1±6.2)
ON	ON	504±158* (13.6±4.5)	339± 55 (0.5±7.9)	516± 75* (18.5±15.4)	383±80 (0.1±5.3)	547±56* (17.3±9.9)	436±63 (1.3±6.5)
		wSRT (MT)		uSRT (MT)		uCRT (MT)	
DOPA	DBS	PD	Control	PD	Control	PD	Control
OFF	OFF	616±143	402±73	646±147	428±72	791±99	558±57
OFF	ON	528±130* (14.2±5.7)	407±64 (-2.2±11)	530±119* (17.5±7.0)	422±65 (1.1±4.3)	716±118* (9.8±5.7)	547±78 (1.6±16.2)
ON	OFF	498± 88* (18.2±6.2)	414±69 (-3.7±9.4)	505±85* (21.9±6.1)	419±65 (-1.9±24.2)	669±140* (16.2±8.4)	548±55 (1.6±8.4)
ON	ON	472± 93* (21.0±9.9)	395±84 (-1.5±10)	487±84* (23.6±6.7)	417±67 (2.4±4.1)	642±135* (19.6±8.6)	552±60 (1.2±2.4)

Table 3. Effect of STN-DBS and levodopa treatment on initiation time (IT) and movement time (MT) between patients with Parkinson's disease (PD) and controls

*: $p < 0.05$ comparing drug-off / DBS-off condition

( ): percentage of improvement comparing drug-off / DBS-off condition

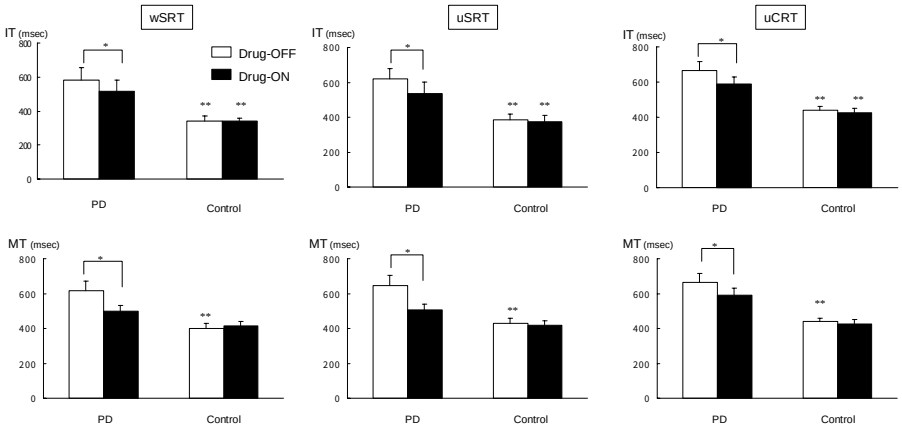

Figure 4. Effect of levodopa treatment on initiation time (IT) and movement time (MT)

*: $p < 0.05$

PD: Parkinson's disease

619.3±150.8 msec에서 571.5±155.8 msec로 (8.1%, p=0.028), 581.8±181.6 msec에서 539.8±179.6 msec로 (7.7%, p=0.028), 666.2±127.4 msec에서 616.2±103.7 msec로 (7.2%, p=0.028) 단축되었다. 환자들이 drug-off / DBS-off 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동수행시간의 중앙값은 심부뇌자극을 가하면 (drug-off / DBS-on) 645.5±147.4 msec에서 529.8±119.1 msec로 (17.5%, p=0.028), 615.5±143.1 msec에서 528.0 ±130.5 msec로 (14.2%, p=0.028), 791.2±98.9 msec에서 716.3 ± 118.4 msec로 (9.8%, p=0.028) 단축되었다. 그러나 환자들에서 심부뇌자극 후 단축된 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간 및 운동수행시간의 중앙값은 모두 대조군에 비해 길었다 ($p < 0.05$) (Figure 5).

환자들이 drug-on / DBS-on 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동개시시간의 중앙값은 drug-on / DBS-off에서 측정한 값에 비해 모두 의미있게 호전되지 않았다 ($p>0.05$). 그러나 환자들이 drug-on / DBS-on 상태일 때 측정한 uSRT, wSRT, uCRT의 운동수행시간의 중앙값은 drug-on / DBS-off 상태에 비해 각각 505.3±85.4 msec에서 486.5±83.7 msec로 (2.3%, p=0.028), 498.0±88.1 mse에서 472.2±93.0 msec로 (3.1%, p=0.026), 668.7±139.6 msec에서 642.0±134.9 mse로 (3.3%, p=0.028) 의미있게 단축되었다 (Figure 6).

다. 레보도파 치료와 시상하핵 심부뇌자극술이 운동계획시간 단축과 경고자극에 의한 운동개시시간 단축에 미치는 영향

환자들이 drug-off / DBS-off 상태일 때 측정한 운동개시시간의 중앙값

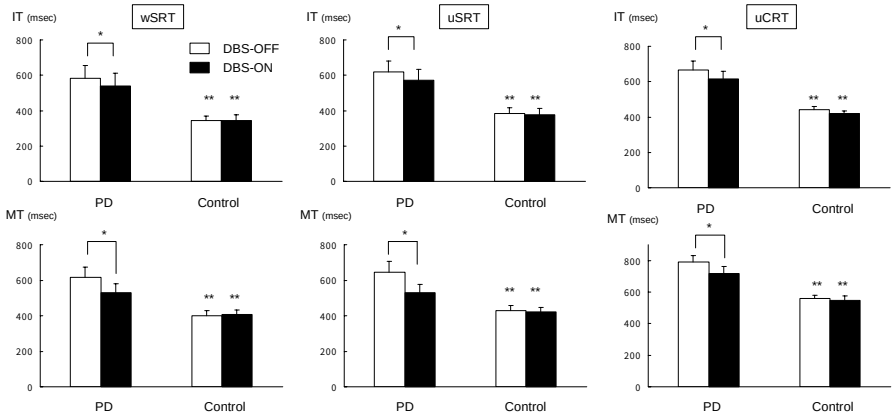

Figure 5. Effect of STN-DBS on initiation time (IT) and movement time (MT) during drug “off” condition

*: $p < 0.05$

PD: Parkinson’s disease

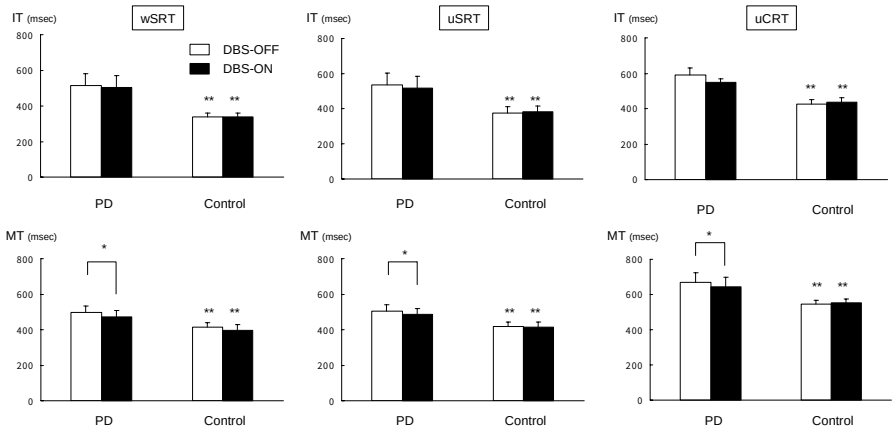

Figure 6. Effect of STN-DBS on initiation time (IT) and movement time (MT) during drug “on” condition

*: $p < 0.05$

PD: Parkinson’s disease

은 uSRT가 uCRT보다 평균 51 msec 빨랐다. (TASK [uSRT and uCRT], p=0.018) uSRT와 uCRT 간 운동개시시간의 차이는 환자군과 대조군에서 비슷하였다. (GROUP [patient and control] x TASK [uSRT and uCRT], p=0.798) drug-off / DBS-off 상태에서 uSRT와 uCRT간의 운동개시시간의 차이는 레보도파 투여나 (drug-on / DBS-off) 심부뇌자극에 의해 (drug-off / DBS-on) 의미있게 변화하지 않았다. (DOPA [off and on] x TASK [uSRT and uCRT], p=0.922), (DBS [off and on] x TASK [uSRT and uCRT], p=0.458).

환자들이 drug-off / DBS-off 상태에서 측정한 uSRT의 운동개시시간의 중앙값은 시각 경고를 주면 (wSRT) 평균 39 msec 빨라졌으며 대조군에서도 비슷한 정도로 빨라졌다. (Task [wSRT and uSRT], p=0.033, GROUP [patient and control] x TASK [wSRT and uSRT], p=0.910) drug-off / DBS-off 상태에서의 uSRT와 wSRT 간 운동개시시간의 차이는 레보도파 투여나 (drug-on / DBS-off) (DOPA [off and on] x TASK [wSRT and uSRT], p=0.467) 심부뇌자극에 의해 (drug-off / DBS-on) (DBS [off and on] x TASK [wSRT and uSRT], p=0.837) 의미있게 단축되지는 않았다.

라. 시상하핵 심부뇌자극술 또는 레보도파 투여에 따른 운동개시시간 및 운동수행시간 분포의 변화

drug-off / DBS-off 상태에서 측정한 uSRT 및 uCRT의 운동개시시간이 레보도파나 (drug-on / DBS-off) 심부뇌자극술로 (drug-off / DBS-on) 단축되는 정도는 빠른 값 (25th percentile), 중앙값 (50th percentile), 느린

값 (75th percentile) 모두에서 비슷했다 (Percentile [25th, 50th, 75th] x DOPA [off and on], p>0.05; Percentile [25th, 50th, 75th] x DBS [off and on], p>0.05). 운동수행시간 역시 단축되는 정도는 빠른 값, 중앙값, 느린 값 모두 서로간에 차이는 없었다 (Percentile [25th, 50th, 75th] x DOPA [off and on], p >0.05; Percentile[25%, 50%, 75%] x DBS [off and on], p>0.05).

3. 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여가 인지 기능 및 정서에 미치는 영향

drug-off / DBS-off일 때 측정한 MMSE와 DBI는 drug-on / DBS-off, drug-off / DBS -on, drug-on / DBS-on일 때 측정한 MMSE 및 BDI와 차이가 없었다 (p > 0.05).

IV. 고찰

본 연구에서 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여는 파킨슨병의 임상 증상들을 호전시켰다. 또한 본 연구에서는 반응시간검사를 통하여 정량적으로 측정한 운동개시시간과 운동수행시간은 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파에 의해 단축되었다. 따라서 파킨슨병 환자들에서 시상하핵 심부뇌자극이나 레보도파를 가하면 운동 개시 능력과 운동 수행 능력을 향상시켜 파킨슨병의 임상 양상을 호전시키는 것으로 생각된다. 본 연구의 결과는 시상하핵 심부뇌자극은 파킨슨병 환자들에서 운동개시시간과 운동수행시간을 단축시킨다는 이전의 연구 결과와 일치한다.[26] 파킨슨병 환자에서 표면근전도 검사를 통하여 상지 근육의 활성도를 측정한 연구에서 시상하핵 심부뇌자극 후 관찰되는 운동개시시간의 향상은 운동 계획 능력의 향상에서 비롯되기 보다는 운동을 개시하거나 수행할 때 필요한 효현근 (agonist muscle) 들의 비정상적인 수축을 정상화시켜 운동 개시 능력 과 운동 수행 능력을 향상시키는 것으로 설명하였다.[29-32] 이러한 효현근 수축의 활성화는 레보도파를 투여한 다른 연구에서도 마찬가지로 관찰된다.[30, 33] 또한 파킨슨병에서 흔히 관찰되는 진전이나 강직 등도 운동완서증을 유발하는 원인이 될 수 있는데[34-35] 본 연구에서 레보도파와 시상하핵 심부뇌자극을 가하면 진전, 강직 등의 장애가 호전되는 것도 운동 개시 능력과 운동 수행 능력을 향상시키는데 일부 기여했다고 생각된다.

반응시간검사의 다양한 패러다임을 응용하여 단순형 반응시간검사와

선택형 반응시간검사에서 측정한 운동개시시간의 차이로 운동을 계획하는 능력을 검사할 수 있다. 본 연구에서는 파킨슨병 환자들에게 시상하핵 심부뇌자극 혹은 레보도파를 투여한 후 단순형 반응시간검사와 선택형 반응시간검사에서 측정한 운동개시시간의 차이는 처치 전 측정한 운동개시시간의 차이에 비해 호전되지 않았다. 이러한 결과는 파킨슨병 환자에서 시상하핵 심부뇌자극을 가해도 운동 계획 능력이 호전되지는 않는다는 이전의 연구와 유사하였다.[26] 레보도파를 투여한 후 단순형 반응시간검사와 선택형 반응시간검사에서 측정한 운동개시시간 호전의 차이를 연구한 이전 보고들에서는 레보도파를 투여하여도 단순형 반응시간검사와 선택형 반응시간검사 간 운동개시시간의 차별적 호전을 볼 수 없었다는 연구와[36] 레보도파를 투여하면 선택형 반응시간검사의 운동개시시간만 유의하게 호전되고 단순형 반응시간검사에서는 호전되지 않았다는 보고도 있어[17] 레보도파가 운동 계획 능력에 유의한 영향을 미치는지에 대한 여부는 아직 확실한 결론에 도달하지 못했다. 레보도파가 운동 개시 능력이나 운동 계획 능력에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 상이한 결과는 연구에 참여한 환자군의 연령이나 장애 정도, 그리고 반응시간검사의 방법상의 차이가 원인이 될 수 있겠다. 그리고 레보도파를 경구 투여한 후 반응시간검사를 시행하는 동안 drug “on” 의 효과가 지속적으로 유지될 수 없다는 점도 반응시간검사의 한계점으로 생각된다. 파킨슨병 환자들이 진보된 정보를 사용하는데 있어서 장애가 있는지 알아보는 또 하나의 방법으로 다가올 자극을 미리 시간적으로만 예측할 수 있도록 시각 경고 자극을 주는 단순형 반응시간검사 (wSRT)를 시행하여 시각 경고 자극을 주지 않은 상태에서 시행한 단순형 반응시간검사와 운동개시시간의 차이를

알아보는 것인데, 본 연구에서 파킨슨병 환자들에서 이러한 시각 경고 자극을 이용하는 능력은 시상하핵 심부뇌자극을 가한 경우나, 레보도파를 투여해도 호전되거나 악화되지 않았다. 그러므로 파킨슨병 환자에서 시상하핵 심부뇌자극을 가하거나 레보도파를 투여하여도 시각 경고 자극과 같은 시간적 예측 능력이나 주의력 등과 같은 인지 기능에 영향을 미치지 않음을 본 연구를 통하여 알 수 있었다.

현재까지 파킨슨병 환자들을 대상으로 한 반응시간검사에서 레보도파 처치 유무에 따라 시상하핵 심부뇌자극이 운동 개시 능력과 운동 수행 능력에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 아직 없다. 본 연구에서 레보도파를 투여하지 않은 상태에서 심부뇌자극을 가하면 파킨슨병의 임상 증상과 더불어 운동개시시간과 운동수행시간이 모두 뚜렷이 호전되었다. 레보도파를 투여한 후 심부뇌자극을 가한 경우에는 파킨슨병의 임상 증상과 운동수행시간은 심부뇌자극을 가하지 않은 상태보다 유의하게 호전되었지만 레보도파를 처치하지 않았을 때 관찰된 시상하핵 심부뇌자극의 효과보다는 작았다. 또한 운동개시시간은 레보도파를 투여한 후 심부뇌자극을 가하더라도 유의하게 호전되지 않았다. 이러한 결과로 볼 때 레보도파와 시상하핵 심부뇌자극은 운동을 개시하거나 수행하는데 있어 작용하는 뇌기저핵의 부위가 해부학적으로 다르나, 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파 투여가 수의적 운동을 할 때 운동을 개시 하거나 수행할 수 있는 능력을 향상시키는 기전은 기능적으로 공통된 뇌기저핵 경로를 통하여 매개된다고 생각된다.

레보도파는 중추신경계에서 도파민으로 전환되어 주로 뇌기저핵을 구성하는 선조체 (striatum)의 도파민 수용체에 작용하여 선조체-내측

담창구와 흑질 망상부로 연결되는 직접 경로 (direct pathway)와 선조체-외측 담창구-시상하핵-내측 담창구/흑질 망상부로 이어 지는 간접 경로 (indirect pathway)를 동시에 활성화시켜 내측 담창구와 흑질 망상부를 억제하여 외측시상-운동피질로를 활성화시켜 파킨슨병 증상을 호전 시킨다. 반면에 시상하핵 심부뇌자극의 작용 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나 시상하핵에 존재하는 신경 세포의 탈분극 차단 (depolarization block) 또는 신경망의 봉쇄 (neuronal network jamming)를 야기하여 시상하핵의 기능을 저하시켜 내측 담창구/흑질 망상부의 억제성 기능을 저하시킴으로써 시상-피질로를 활성화시켜 파킨슨병 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다.[37-38]. 대부분의 실험에서 D2 도파민 수용체 길항제를 처치하였을 때 간접 경로가 선택적으로 억제되면 운동개시시간이 연장된다고 알려져 있으나[39,40] D1 도파민 수용체 길항제에 의해 직접 경로의 선택적인 억제가 운동개시 시간을 저하시킨다는 연구는 극히 드물다.[41] 이상의 결과를 종합할 때 운동 개시 능력은 D2 도파민 수용체를 매개하는 간접 경로의 활성화에 따라 주로 영향을 받는다고 할 수 있으며 레보도파에 의해 활성화된 간접 경로는 시상하핵 심부뇌자극에 의해 더 활성화되지 못하기 때문에 운동 개시 능력은 더 호전되지 않는 것으로 설명될 수 있다. 최근 파킨슨병 환자를 대상으로 수의적 운동을 시행하였을 때 양전자방출단층촬영 (positron emission tomography; PET)으로 뇌의 활성도를 측정한 연구에서 시상하핵 심부뇌자극을 가하면 보조운동영역, 대상피질 (cingulate cortex)과 등외측전전두엽피질 (dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC) 부위의 활성도가 심부뇌자극 전보다 증가한다는 보고가 있는데[42] 이는 시상하핵이 뇌 운동피질

영역의 활성에 미치는 영향이 광범위하다는 것을 시사한다. 이러한 결과는 도파민 효현제인 apomorphine을 투여한 후 PET 검사로 뇌의 활성도를 측정한 다른 연구에서 보조운동영역과 등외측전전두엽피질 부위의 뇌혈류가 증가하였다는 보고와 유사하다.[43] 따라서 파킨슨병 환자에서 레보도파와 시상하핵 심부뇌자극이 운동 개시에 작용하는 신경 구조가 기능적으로 유사하다는 것을 시사한다.

최근 동물 실험을 통한 파킨슨병 모델에서 레보도파와 시상하핵 심부뇌자극이 내측 담창구와 흑질 망상부의 신경 세포의 기능을 저하시키는 기전은 차이가 있는 것으로 알려졌다. 도파민 효현제인 apormophine을 투여하면 선조체의 D1, D2 도파민 수용체에 작용하여 내측 담창구/흑질 망상부에 존재하는 신경 세포의 firing의 빈도를 전체적으로 낮추어 내측 담창구/흑질 망상부의 tonic activity를 저하시키지만 firing의 pattern을 변화시키지 않는 반면, 시상하핵 심부뇌자극은 내측 담창구/흑질 망상부에 존재하는 신경 세포의 비정상적인 firing pattern (신경 세포들의 synchronization 또는 pause)을 억제시켜 phasic activity를 변화시키지만 신경 세포의 firing의 빈도에는 영향을 미치지 않아 레보도파와 시상하핵 심부뇌자극은 기능적으로 내측 담창구/흑질 망상부에 미치는 효과가 다르다고 생각된다.[39] 그러므로 레보도파를 투여한 후 시상하핵 심부뇌자극을 가했을 때 서로 다른 기전으로 내측 담창구/흑질 망상부의 활성도를 저하시켜 레보도파만 투여하였을 때보다 경미하지만 파킨슨병의 임상 양상과 운동 수행 능력에 유의한 추가 효과가 나타난다고 생각된다. 또한 현재까지 정확하게 밝혀져 있지 않지만 시상하핵은 내측 담창구/흑질 망상부로 투사되는 경로 이외에 다른 신경

핵과 연결되어 있는 것으로 밝혀졌다.[44] 대뇌각교핵 (pedunculopontine nucleus)은 시상하핵으로부터 직접적인 출력을 받으며[45, 46] 동시에 시상의 속방핵 (parafasicular nucleus) 및 척수와도 연접 연결을 갖고 있다. 이러한 결과를 종합하여 보면 레보도파를 투여한 후에도 시상하핵 심부뇌자극을 가했을 때 관찰되는 추가적인 운동 수행 능력과 임상 양상의 호전은 내측 담창구/흑질 망상부 이외의 경로로 매개될 가능성이 있다고 생각된다. 또한 최근의 동물 실험에서 시상하핵에 전기 자극을 가하면 흑질에서는 glutamate[47], 선조체와 흑질 치밀부에서는 dopamine 분비가 증가되는 것이 관찰되어[48] 시상하핵 심부뇌자극술이 시상하핵 이외의 뇌기저핵의 신경전달 물질 (neurotransmitter)의 분비에도 영향을 미치는 것으로 생각된다. 이러한 시상하핵 심부뇌자극 후 변화된 신경전달물질들이 레보도파만 투여하였을 때 관찰되는 뇌기저핵의 활성도보다 심부뇌자극과 레보도파를 동시에 투여하였을 때 뇌기저핵이 추가적으로 활성화될 가능성을 시사하나 이를 뒷받침하기 위해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구를 시행하는데 있어 생각되는 문제로는 실험에 참여한 대상 환자 수가 적고 레보도파나 시상하핵 심부뇌자극이 최적으로 조절되었는지에 대한 여부과 레보도파를 경구 투여한 후 반응시간검사를 시행할 때 drug “on”의 효과가 시상하핵 심부뇌자극과 같이 일관성있게 유지될 수 없다는 점 등이 있다. 앞으로 이러한 문제를 해결하기 위해서 대상 환자를 확대한 연구가 뒷받침되어야 하고 레보도파를 지속적으로 투여하는 방법으로 대치해야 일관된 결과를 얻을 수 있다고 생각된다. 그리고 반응시간검사와 더불어 근전도검사나 뇌 핵의학 검사 등으로 기저핵이나 운동피질영역들의 활성도

를 측정하고 뇌의 생화학적 변화를 뒷받침할 수 있는 검사가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구는 6명의 진행된 특발성 파킨슨병 환자를 대상으로 시상하핵 심부뇌자극술을 시행한 후 심부뇌자극과 레보도파 투여에 따른 반응시간 검사를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 레보도파와 시상하핵 심부뇌자극은 파킨슨병의 임상 증상을 호전시켰으며 반응시간검사에서 측정한 운동 개시 능력과 운동 수행 능력을 호전시켰다.
2. 레보도파와 시상하핵 심부뇌자극은 파킨슨병 환자에서 운동 계획 능력을 호전시키지 않았다.
3. 시상하핵 심부뇌자극은 레보도파를 처치하지 않았을 때 임상 증상, 운동 개시 능력과 운동 수행 능력을 뚜렷이 호전시켰다. 레보도파를 처치한 후에 시상하핵 심부뇌자극을 가한 경우에도 임상 증상과 운동 수행 능력은 호전되었으나 레보도파를 처치하지 않았을 때보다 효과는 적었고 운동 개시 능력은 더 이상 호전되지 않았다.

이상의 결과 소견으로 종합하여볼 때 시상하핵 심부뇌자극과 레보도파는 운동 개시를 조절하데 있어 기능적으로 공통된 신경 구조에 작용하여 운동에 필요한 효현근의 기능을 향상시킴으로써 운동 개시 능력을 향상시킨다고 생각되며 레보도파를 투여한 후 시상하핵 심부뇌자극에 의한 운동 수행 능력의 추가적인 향상은 임상 증상의 향상에 기여한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Heilman KM, Bowers D, Watson RT, Greer M. Reaction times in Parkinson's disease. Arch Neurol 1976;33:139-140.

2. Evarts EV, Teravainen H, Calne DB. Reaction time in Parkinson's disease. Brain 1981;104:167-186.

3. Rafal RD, Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ. Cognition and the basal ganglia. Brain 1984;107:1083-1094.

4. Bloxham CA, Dick DJ, Moore M. Reaction times and attention in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:1178-1183.

5. Sheridan MR, Flowers KA, Hurrell J. Programming and execution of movement in Parkinson's disease. Brain 1987;110:1247-1271.

6. Hallett M. Clinical neurophysiology of akinesia. Rev Neurol (Paris) 1990;146:585-590.

7. Jahanshahi M, Brown RG, Marsden CD. Simple and choice reaction time

and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. Brain 1992;115:539-564.

8. Kutukcu Y, Marks WJ Jr, Goodin DS, Aminoff MJ. Simple and choice reaction time in Parkinson's disease. Brain Res 1999;815:367-372.

9. Zimmermann P, Sprengelmeyer R, Fimm B, Wallesch CW. Cognitive slowing in decision tasks in early and advanced Parkinson's disease. Brain Cogn 1992;18:60-69.

10. Revonsuo A, Portin R, Koivikko L, Rinne JO, Rinne UK. Slowing of information processing in Parkinson's disease. Brain Cog 1993;21:87-110.

11. Wiesendanger M, Schneider P, Villoz JP. Electromyographic analysis of a rapid volitional movement. Am J Phys Med 1969;48:17-24.

12. Stelmach GE, Worringham CJ, Strand EA. Movement preparation in Parkinson's disease. The use of advance information. Brain 1986; 109:1179-1194.

13. Mayeux R, Stern Y, Sano M, Cote L, Williams JB. Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. Neurology 1987;37:1130-1134.

14. Dubois B, Pillon B, Legault F, Agid Y, Lhermitte F. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy: a comparison with Parkinson's disease. Arch Neurol 1988;45:1194-1199.

15. Litcher DG, Corbett AJ, Fitzgibbon GM, Davidson OR, Hope JK, Goddard GV, et al. Cognitive and motor dysfunction in Parkinson's disease. Clinical, performance, and computed tomographic correlations. Arch Neurol 1988;45:854-860.

16. Reid WG, Broe GA, Hely MA, Morris JG, Williamson PM, O'Sullivan DJ, et al. The neuropsychology of de novo patients with idiopathic Parkinson's disease: the effect of age of onset. Int J Neurosci 1989; 48:205-217.

17. Pullman SI, Watts RL, Juncos JL, Chase TN, Sanes JN. Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. Neurology 1988;38:249-254.

18. Brown VJ, Schwarz U, Bowman EM, Fuhr P, Robinson DL, Hallett M. Dopamine dependent reaction time deficits in patients with Parkinson's disease are task specific. Neuropsychologia 1993;31:459-469.

19. Harrison J, Henderson L, Kennard C. Abnormal refractoriness in patients with Parkinson's disease after brief withdrawal of levodopa treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:499-506.

20. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann Rev Neurosci 1986;9:357-381.

21. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 1990;13:266-271.

22. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. J Neurophysiol 1985; 53:530-543.

23. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The promate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol. 1994;72:521-530.

24. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental

parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 1990; 249:1436-1438.

25. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Eng J Med 1998;339:1105-1111.

26. Brown RG, Limousin P, Brown P, Jahanshahi M, Pollak P, Benabid AL, Rodriguez-Oroz MC, et al. Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease. Ann Neurol 1999;45:473-488.

27. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB. Recent development in Parkinson's disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan, 1987;153-163.

28. Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Rodriguez-Palmero M, et al. Bilateral deep brain stimulation of the sub thalamic nucleus in Parkinson's disease. Neurology 2000;55 (Suppl 6) :S45-S51.

29. Tomberg C, Levarlet Joye H, Desmedt JE. Reaction times recording

methods: reliability and EMG analysis of pattern of motor commands. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;81:269-278.

30. Corcos DM, Chen CM, Quinn NP, McAuley J, Rothwell JC. Strength in Parkinson's disease: relationship to rare of force generation and clinical status. Ann Neurol 1996;39:79-88.

31. Stelmach GE, Worringham CJ. The preparation and production of isometric force in Parkinson's disease. Neuropsychologia 1988;26:93-103.

32. Wing AM. A comparison of the rare of pitch grip force increases and decreases in parkinsonian bradykinesia. Neuropsychologia 1988;26:479-482.

33. Jordan N, Sagar HJ, Cooper JA. A component analysis of the generation and release of isometric force in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:572-576.

34. Logigian E, Hefter H, Reiners K, Freund HJ. Does tremor pace repetitive voluntary motor behavior in Parkinson's disease? Ann Neurol 1991;30:172-179.

35. Johnson TV, Kipnis AN, Lee MC, Loewenson RB, Ebner TJ. Modulation of the strength reflex during volitional sinusoidal tracking in Parkinson's disease. Brain 1991;114:443-460.

36. Jahanshahi M, Brown RG, Marsden CD. The effect of withdrawal of dopaminergic medication on simple and choice reaction time and the use of advance information in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurf Psychiatry 1992;55:1168-1176.

37. Bennazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. Neurology 2000;55(Suppl 6):S13-S16.

38. Ashby P, Kim YJ, Kumar R, Lang AE, Loranzo AM. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. Brain 1999;122:1919-1931.

39. Spirduso WW, Gilliam P, Wilcox RE. Speed of movement initiation performance predicts differences in [^{3}H]spiroperidol receptor binding in normal rats. Psychopharmacology 1984;83:205-209.

40. Wilcox RE, Mudie E, Mayfield D, Young RK, Spirduso WW. Movement initiation characteristics in young adult rats in relation to the high- and low-affinity agonist states of the striatal D2 dopamine receptor. Brain

Res 1988;443:190-198.

41. Pretsell DO and Robbins TW. D1 and D2 receptor subtypes in the rat striatum: modulation of reaction time performance. J Psycopharmac 1992: S172.

42. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. Ann Neurol 1997; 42:283-291.

43. Jenkin IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired activation of supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. Ann Neurol 1992;32:749-757.

44. Wichmann T. DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 1996;751-758.

45. Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. J Comp Neurol 1990;294:306-323.

46. Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Levesque M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. Trends Neurosci 2000;23(Suppl 10):S20-S27.

47. Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. Eur J Neurosci 2000;12:4141-4146.

48. Mintz I, Hammond C, Guibert B, Leviel V. Stimulation of the subthalamic nucleus enhances the release of dopamine in the rat substantia nigra. Brain Res 1986;376:406-408.

Abstract

Effect of subthalamic nucleus-deep brain stimulation and levodopa treatment on movement initiation time and movement execution time in advanced idiopathic Parkinson's disease

Seung Hun Oh

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Myung Sik Lee)

Idiopathic Parkinson's disease (IPD) is a neurodegenerative disorder is characterized by tremor, bradykinesia, rigidity, loss of postural reflex due to progressive loss of neuro-melanin cell in substantia nigra pars compacta (SNpc). Although the pathophysiological mechanism of bradykinesia in IPD is unclear, it is widely accepted that function of movement execution is impaired in IPD by reaction time test in previous studies. However, it is unclear whether motor initiation and pre-programming for control of volitional limb movement in IPD patients is impaired. Additionally, the effect of levodopa treatment on movement parameters by reaction time test is still controversial. Bilateral subthalamic nucleus-deep brain stimulation (STN-DBS) ameliorates

motor complication including bradykinesia effectively via inhibition of overactive STN, which is the main pathophysiological factor on motor dysfunction in IPD. Here we investigate the effect of STN-DBS and levodopa treatment on bradykinesia in IPD by assessment of movement parameter in reaction time test.

Six patients with advanced IPD who performed bilateral STN-DBS surgery and six healthy controls were included in this study. Patients performed reaction time test from 3 to 6 months after bilateral STN-DBS surgery to fix the setting of STN-DBS parameter and dosage of oral levodopa. Patients performed unwarned simple reaction time test (uSRT), warned simple reaction time test (wSRT), and uncued choice reaction time test (uCRT) in different four treatment conditions (drug-off / DBS-off, drug-off / DBS-on, drug-on / DBS-on, drug-on / DBS-on). Controls performed the reaction time test at four different hypothetical treatment condition. Median initiation time (IT) and movement time (MT) was calculated by digitalized equipment for reaction time test. The time for motor preprogramming was calculated by the difference of IT between uSRT and uCRT. UPDRS part III was used to assess clinical motor function of IPD.

There was significant improvement of UPDRS part III, IT and MT in uSRT, wSRT, and uCRT test in patient group after STN-DBS and levodopa treatment. Although there was maximal improvement of IT after

combined treatment of STN-DBS and levodopa in patient group, significant prolongation of IT was noted in patient group compared with controls. There was no effect of STN-DBS and levodopa treatment on motor preprogramming, and ability to use visual warning information in patient group. Although there was marked reduction of UPDRS part III, IT and MT after STN-DBS during drug "off" condition, there was minimal improvement of UPDRS part III, MT after STN-DBS, and no improvement of IT after STN-DBS during drug "on" condition.

In conclusion, the main effect of bilateral STN-DBS and levodopa seems to be attributed to the facilitation of rapid contraction of agonist muscle for ballistic arm movement via common neuronal pathway.

Key words: Parkinson's disease, reaction time, subthalamic nucleus, deep brain stimulation