

파킨슨병 환자의 경직에 대한 약물과 DBS 의 효과의 정량화

Quantification of the Effect of Medication and Deep Brain Stimulation on Parkinsonian Rigidity

권유리¹, 엄광문^{1,✉}, 박상훈¹, 김지원¹, 김민직², 이해미², 장지완², 고성범²
Yu-Ri Kwon¹, Gwang-Moon Eom^{1,✉}, Sang-Hun Park¹, Ji-Won Kim¹, Min-Jik Kim², Hye-Mi Lee²,
Ji-Wan Jang², and Seong-Beom Koh²

¹ 건국대학교 의학공학부 (School of Biomedical Engineering, Konkuk Univ.)

² 고려대학교 신경과 (Department of Neurology, Korea University College of Medicine)

✉ Corresponding author: gmeom@kku.ac.kr, Tel: +82-43-852-9890

Manuscript received: 2012.8.20 / Revised: 2013.3.8 / Accepted: 2013.3.25

This study aims to quantify the effects of medication (Med) and deep brain stimulation (DBS) on resting rigidity in patients with Parkinson's disease. We tested 10 limbs of five patients under each of four treatment conditions: 1) baseline, 2) DBS, 3) Med, 4) DBS + Med. Rigidity at the wrist joint was assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). The examiner randomly imposed flexion and extension movement on patient's wrist joint. Resistance to passive movement was quantified by viscoelastic properties. Not only rigidity score but also damping constant showed improvements in rigidity by DBS and Med treatments ($p < 0.05$). This indicates that the viscosity can represent the change in rigidity due to DBS as well as Med, which was manifested by UPDRS score.

Key Words: Parkinson's disease (파킨슨씨 병), Levodopa (레보도파), DBS (뇌심부 자극술), rigidity (경직), viscoelasticity (점탄성)

1. 서론

파킨슨병의 대표적인 임상적 특징은 경직, 안정시 진전, 완서증이 있다. 그 중, 경직은 사지의 수동적인 움직임에 대한 저항으로 정의되며, 운동의 전체 범위에 걸쳐 지속적이고 균일한 저항으로 나타나는 증상을 말한다.¹

파킨슨병의 약물 (medication: Med) 치료방법으로 레보도파(levodopa)가 있으나, 장기간 복용 시, 레보도파의 효능이 감소되고 부작용이 발생한다.² 뇌심부 자극술 (Deep Brain Stimulation: DBS)은 약물에 의한 부작용과 약물 복용량을 줄이며, 약효의 지속시간을 증가시킨다. 또한, 약물과 DBS를 각각

적용했을 때 보다 약물과 DBS를 동시에 적용했을 때 상호보완 효과 (complementary effect)로 인해 경직 증상이 더욱 호전된다.^{3,4} 따라서 약물에 대한 부작용이 심하거나 환자의 상태가 악화될 경우 약물과 DBS치료를 병행하게 되며, 이 경우 적절한 약물 복용량과 DBS조건을 선정하기 위해 약물과 DBS의 단독 및 복합적인 효과를 정확히 평가하는 것이 필요하다.

파킨슨 환자의 경직을 평가하기 위해 대표적으로 사용되는 방법은 통일 파킨슨병 평가척도 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS)내의 운동기능 검사 항목 중 하나이며, 경직 임상점수로 나타낸다. 하지만, UPDRS는 점수의 판단기준이

Table 1 Subject characteristics

Subject	Gender	Age [years]	H&Y stage	Duration [years]	MMSE	Daily Levo-dopa dose [mg]	Stimulation Level [V]	
							Right	Left
1	M	51	2.5	11	30	1450	1	1
2	F	71	4	15	24	2040	2	2
3	F	70	3	14	27	700	1.3	1.4
4	M	58	3	13	24	1280	1	1
5	M	44	2.5	5	30	717	0.5	0
Average		58.8±11.8	3±0.6	11.6±4.0	27±3	1237.4±559.2	1.2±0.6	1.1±0.7

정성적이고 임상적 경험에 크게 의존하며, 0-4점까지의 단계적 점수만 존재하여 경직의 미세한 변화를 표현하지 못하는 단점이 있다.⁵

이러한 단점을 보완하기 위해 치료 효과를 역학적 일(mechanical work)을 사용하여 정량적으로 파악하려는 시도가 있었으나 연구자에 따라 상충된 결과를 보였다. Xia 등은 안정상태에서 약물의 효과를 조사하여, 역학적 일이 손목관절의 신전구간(extension phase)에서만 약물의 효과를 나타낸다고 하였다.⁶ Shapiro 등은 약물과 DBS 모두의 효과를 조사하여, 안정(resting)상태에서 DBS 효과는 확인할 수 있었으나, 약물 효과는 없다고 하였다.⁷ 임상적인 경험에 의하면 안정 상태에서의 경직은 약물에 의해 58% 감소하였고, DBS와 약물을 병행할 경우 73% 감소하였다.⁸ 따라서, 위의 연구결과로부터 역학적 일을 이용하여 약물과 DBS 모두의 효과를 파악하기는 어려운 것으로 판단된다. 이것은 역학적 일이 경직에 의한 저항성 토크의 운동시간에 대한 적분으로 경직을 표현하므로, 동일한 경직에서도 저항성토크가 운동속도에 따라 달라지고 일의 적분과정에서 운동시간에도 의존하므로 변동성이 크기 때문인 것으로 보인다.⁹

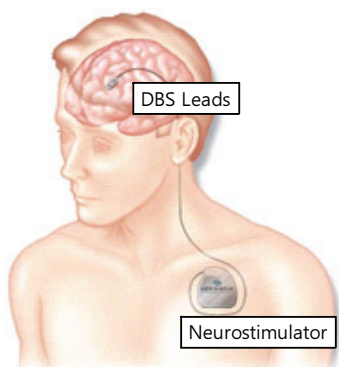


Fig. 1 Deep brain stimulation system

본 연구팀은 경직을 정량화하기 위한 간편한 실험장치를 개발하고 운동속도 및 관절각도에 대한 저항성을 점탄성특성으로 표현하여 이것이 안정상태에서의 임상적인 경직의 정도를 정량화할 수 있음을 보였다.⁹ 또한, 이러한 점탄성 특성이 DBS 수술중 전극위치와 자극 파라미터의 미세한 변화에 의한 경직의 변화를 정량화할 수 있음을 보였다.¹⁰ 이미 수술을 받은 환자군에서는 앞서 제시한 바와 같이 약물과 DBS의 복합적인 효과를 정량화하는 것이 효과적인 치료를 위해 중요하다. 경직의 정도가 심해서 임상적인 경직의 점수가 증가할수록 경직에 의해 발생하는 점탄성은 증가하므로,⁹ 약물과 DBS에 의한 경직의 감소를 제안된 실험장치와 점탄성을 통해 정량적으로 평가할 수 있을 것으로 기대된다. 따라서, 본 연구의 목적은 제안된 실험장치와 점탄성계수로 약물과 DBS의 복합적인 효과를 정량화하는 것이다.

2. 방법

2.1 피험자

본 연구를 위해 뇌심부 자극술을 받은 특발성(idiopathic) 파킨슨병 환자 5명이 실험에 참여하였고, 좌우측 모두 측정하여 실험 데이터는 총 10set이다 (Table 1). Fig. 1과 같이 모든 피험자들은 가슴부위 피부조직 아래에 뇌심부에 전기 자극을 가하기 위한 신경 자극기(SOLETRA, Medtronic, Minneapolis, MN)를 삽입하고, 뇌심부의 시상 밀핵(subthalamic nucleus)에는 자극용 전극(3387, Medtronic, Minneapolis, MN)을 이식한 상태였다. 모든 피험자는 실험에 사전 동의하였으며, 본 연구는 임상윤리위원회의 승인을 받았다.

2.2 측정시스템

관절각도를 측정하기 위한 포텐시오미터(J50s,

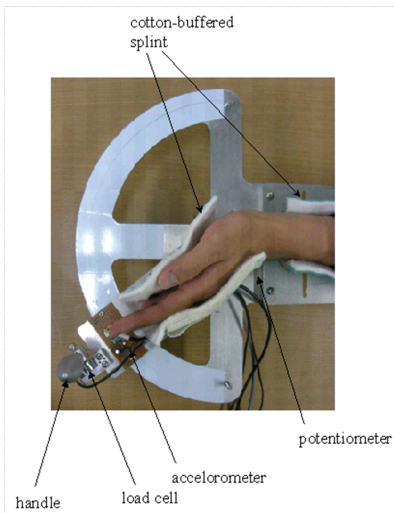


Fig. 2 Rigidity measurement system

Copal Electronics, Japan)를 환자의 손목관절 중심부에 위치하도록 하기 위해, 손받침판의 회전축에 설치했다. 검사자가 인가하는 굴곡/신전 운동에 대해 환자의 손목관절이 저항하는 토크를 측정하기 위해, 로드셀(UMMA-10K, Dacell Inc., Korea)을 검사자용 손잡이와 환자용 손받침판의 사이에 삽입하였다. 또한, 관절의 각속도를 측정하기 위해, 가속도계(MMA7269Q, Freescale, USA)를 손받침판의 끝부분에 장착하였다(Fig. 2). 측정된 신호는 필터와 증폭기를 거친 후, 데이터 수집(data acquisition: DAQ)보드를 통해 저장하였다. 측정시스템의 상세한 내용은 문헌⁹⁾에 설명되어 있다.

2.3 실험방법

본 연구에서는 약물과 DBS의 유무에 따라 치료조건을 1) baseline, 2) DBS, 3) Med, 4) DBS+Med 4가지로 나누었다. 약물의 효과를 정확하게 알아보기 위해서는 12시간이상 약물 복용의 중지가 필요하므로,¹¹⁾ 본 연구에서는 확실한 실험을 위해 실험 전 12시간 동안 레보도파 투약을 금하도록 지시하였다. 약물 복용 전 상태에서 두 조건의 실험(baseline, DBS)이 완료된 후, 레보도파를 투약하여(약의 흡수시간을 고려하여 1시간의 후에) Med, DBS+Med 의 두가지 조건의 실험을 진행하였다. 각 조건에서, 임상가가 고전적 방법에 따라 UPDRS 경직 점수를 판정하였다. 그 후, 검사자가 측정 장치의 손잡이를 잡고 피험자의 손목에 수동적인 굴곡/신전운동을 인가하였다. 이때, 피험자가 운동속

도를 예측하지 못하도록 동작 속도를 랜덤하게 인가하였고, 6 cycle을 1회의 시행(trial)으로 하여 이를 2회 반복하였다.

2.4 분석방법

$$\tau_p = \tau_a - I\alpha \tag{1}$$

피험자에게 가해진 토크(τ_a)에서 관성에 의한 토크를 빼서 피험자가 저항하는 토크(τ_p)를 구하였다(식 1).

$$\tau_p = K\theta + B\omega + C \tag{2}$$

저항성 토크(τ_p)가 점탄성 요소로부터 발생한다고 가정하여 저항성 토크를 식 (2)와 같이 모델링하였다. 손목관절의 각도(θ)와 이의 수치미분을 통하여 얻은 각속도(ω)를 식 (2)에 대입한 후, 최소자승법(least square estimation)을 통해 탄성 계수(K)와 점성 계수(B)를 계산하여, 분석지표로 하였다.

이렇게 얻어진 탄성계수와 점성계수는, 각각 토크-각도 관계에서의 기울기와 토크-각속도 관계에서의 기울기에 해당하는 것으로서, 각도에 대한 저항성과 속도에 대한 저항성에 해당하는 것이다.

2.5 통계방법

피험자의 각 손목의 경직정도는 동일조건에서도 파킨슨병의 진행정도에 따라 큰 차이가 존재하므로, 각 조건에서의 실험결과에 개인차가 큰 표준편차로 나타나게 된다. 따라서, 4가지 조건을 비교할 때 각 손목별 경직정도의 차이를 배제할 필요가 있다. 이를 위해, 이원 반복측정 변량분석(two way repeated measure ANOVA)을 실시하였다. 또한, 4가지 조건을 통해 산출된 약물과 DBS의 주효과(main effect)의 상대적인 크기를 비교하기 위해, 효과크기(effect size)를 각 분석지표별로 산출하였다.

3. 결과 및 고찰

Fig. 3과 Table 2는 약물과 DBS의 복합적 효과를 알아보기 위해 실시한 이원 반복측정 변량분석의 결과를 나타낸다. 경직 임상점수와 B에서는 약물과 DBS효과가 유의하였고($p < 0.05$), K는 약물과 DBS에 따른 유의한 차이가 없었다. 또한, 모든 분석지표에서 약물과 DBS의 상호작용은 없었다. 이 결과는 점성계수 B를 통해 경직에 대한 약물과 DBS효과를 정량화할 수 있다는 것을 의미한다.

Table 2 Two-way repeated measure ANOVA results

Property	ANOVA results				
	Medication effect		DBS effect		Interaction
	p-value	Effect Size	p-value	Effect Size	p-value
Rigidity score	0.024*	0.450	0.015*	0.500	0.343
B	0.045*	0.195	0.031*	0.223	0.469
K	0.670	0.010	0.247	0.070	0.555

*p<0.05 K: spring constant [Nm/rad], B: damping constant [Nm/rad/sec]

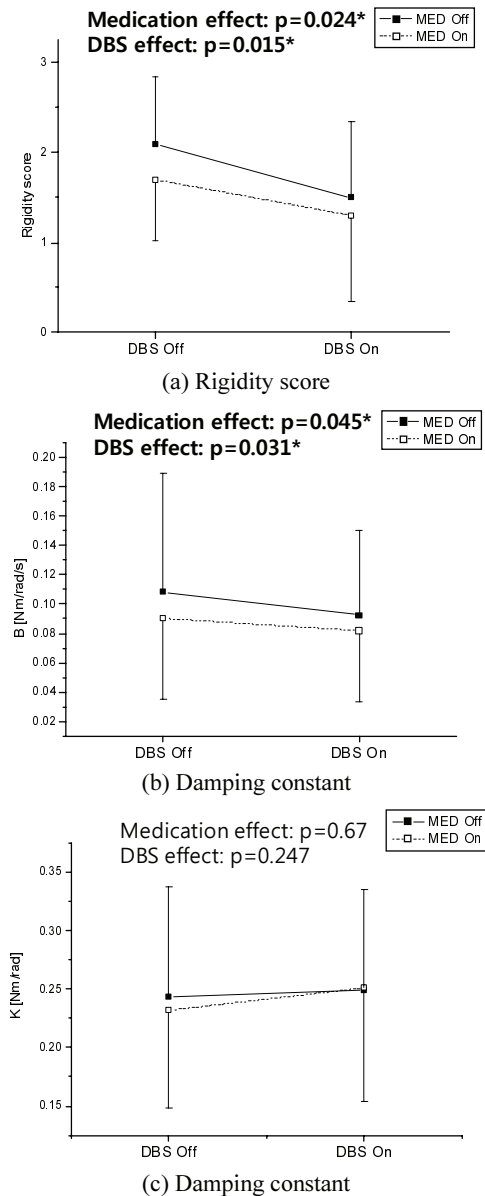


Fig. 3 Effects of DBS and Med on UPDRS rigidity scores and viscoelasticity

로드셀이 가지는 비선형성(0.1%)이 실험데이터에 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 비선형성에 의한 로드셀의 최대오차에 로드셀의 회전중심으로부터의 모멘트암을 곱하여 최대 오차토크를 산출하였다. 최대 오차토크는 0.04312Nm로서 운동중 측정된 토크 범위(0.4Nm)의 약 10%가 된다. 산출된 점탄성계수에 미치는 영향은 상대적으로 작지만 향후 연구에서 정밀도가 높은 로드셀을 사용하면 경직에 대한 약물과 DBS의 효과를 더 확실히 알 수 있을 것으로 기대된다.

Shapiro 등은 역학적 일이 안정 상태에서 약물 효과를 나타낼 수 없다고 보고한 바 있다.⁷ 역학적 일은 점성으로 인한 저항의 결과량으로서, 점성계수와 각속도의 곱으로 나타낸다. 따라서 점성계수가 고정된 값이라 할지라도 각속도가 고정된 값이 아니면 역학적 일도 변하게 되어, 경직의 변화를 재현성있게 표현할 수 없다. 이러한 제한점 때문에 Shapiro 등의 연구에서 경직의 변화가 큰 활성화 상태에서는 약물효과를 확인할 수 있었지만, 안정 상태에서 약물효과를 정량화할 수 없었던 것으로 생각된다. 반면에 본 연구에서 제안한 점성계수가 안정상태에서 경직에 대한 약물효과를 잘 나타낼 수 있었던 이유는, 역학적 일이 저항의 결과적인 값인 것과 대조적으로 점성계수가 저항의 원인적 요소인 점성 그 자체를 나타내기 때문인 것으로 생각된다.

경직에 어떠한 치료가 더 큰 효과를 나타내는 지 조사하기 위해 효과크기를 각 분석지표마다 산출하였다(Table 2). 경직의 임상점수와 점성 계수 모두 DBS의 효과가 약물의 효과보다 더 큰 경향을 보였다. 이러한 결과는 파킨슨병 증상 중 경직에 대해서는 약물에 의한 효과보다 DBS자극에 의한 효과가 뛰어나다는 보고⁸와 일치한다.

본 연구에 참여한 수술환자는 모두 5명(10set)으로서 추후 추가실험을 통해 피험자 수를 충분히 늘린다면 더 명확한 분석결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

4. 결론

본 연구의 목적은 DBS 수술을 받은 환자에 있어 중요한 약물과 DBS의 복합적 효과를 점진성을 통해 정량화하는 것이다. 실험결과, 경직의 임상점수를 통해 나타나는 약물과 DBS효과를 점성계수가 정량적으로 표현할 수 있었다. 본 연구에서 제안한 방법은, DBS 수술을 받은 환자에, 약물과 DBS의 복합적 효과를 정량화하고 이를 통해 효율적인 투약량과 DBS조건을 결정하는데 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

후 기

본 연구는 교육과학기술부의 지원으로 이루어 졌음 (2011-0015824, 2009-0087031, 2012-025502).

참고문헌

- Xia, R. and Rymer, W. Z., "The role of shortening reaction in mediating rigidity in Parkinson's disease," *Exp. Brain Res.*, Vol. 156, No. 4, pp. 524-528, 2004.
- Horstink, M., Tolosa, E., Bonuccelli, U., Deuschl, G., Friedman, A., Kanovsky, P., Larsen, J. P., Lees, A., Oertel, W., Poewe, W., Rascol, O., and Sampaio, C., "Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease," *European Federation of Neurological Societies*, Vol. 13, No. 11, pp. 1186-1202, 2006.
- Chen, C. C., Lee, S. T., Wu, T., Chen, C. J., Chen, M. C., and Lu, C. S., "Short-term effect of bilateral subthalamic stimulation for advanced Parkinson's disease," *Chang. Gung. Med. J.*, Vol. 26, No. 5, pp. 344-351, 2003.
- Varma, T. R., Fox, S. H., Eldridge, P. R., Littlechild, P., Byrne, P., Forster, A., Marshall, A., Cameron, H., McIver, K., Fletcher, N., and Steiger, M., "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: effectiveness in advanced Parkinson's disease patients previously reliant on apomorphine," *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry.*, Vol. 74, No. 2, pp. 170-174, 2003.
- Kim, J. H., Kwon, T. H., Koh, S. B., and Park, J. Y., "Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after deep brain stimulation surgery: case report," *Neurosurgery*, Vol. 66, No. 5, pp. E1029, 2010.
- Xia, R., Markopoulou, K., Puumala, S. E., and Rymer, W. Z., "A comparison of the effects of imposed extension and flexion movements on Parkinsonian rigidity," *Clinical Neurophysiology*, Vol. 117, pp. 2302-2307, 2006.
- Shapiro, M. B., Vaillancourt, D. E., Sturman, M. M., Metman, L. V., Bakay, R. A., and Corcos, D. M., "Effects of STN DBS on Rigidity in Parkinson's Disease," *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.*, Vol. 15, No. 2, pp. 173-181, 2007.
- Hamani, C., Richter, E., Schwalb, J. M., and Lozano, A. M., "Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature," *Neurosurgery*, Vol. 55, No. 6, pp. 1313-1321, 2005.
- Park, B. K., Kwon, Y., Kim, J. W., Lee, J. H., Eom, G. M., Koh, S. B., Jun, J. H., and Hong, J., "Analysis of viscoelastic properties of wrist joint for quantification of parkinsonian rigidity," *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.*, Vol. 19, No. 2, pp. 167-176, 2011.
- Kwon, Y. R., Park, S. H., Kim, J. W., Koh, S. B., Park, B. K., and Eom, G. M., "Effect of Intraoperative Deep Brain Stimulation on Viscoelastic Properties of Parkinsonian Rigidity during Surgery," *J. of KSPE*, Vol. 29, No. 9, pp. 1035-1040, 2012.
- Defer, G. L., Widner, H., Marie, R. M., Remy, P., and Levivier, M., "Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD)," *Mov. Disord.*, Vol. 14, No. 4, pp. 572-584, 1999.