운동장해질환 환자에서 미세전극기록하에 시행한 심부뇌자극*

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 뇌연구소
김상현 · 장종희 · 장진우 · 박용구 · 정상섭

Microelectrode Recording-Guided Deep Brain Stimulation in Patients with Movement Disorders

Sang Hyun Kim, M.D., Jong Hee Chang, M.D., Jin Woo Chang, M.D., Yong Gou Park, M.D., Sang Sup Chung, M.D.
Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : The authors analyzed the findings of microelectrode recording data and reported the surgical outcomes of movement disorder patients.

Methods : Since February 2000, the authors have used DBS for the movement disorders. We evaluated 4 patients who were followed more than 12 months after operation. One patient with essential tremor was treated with thalamic stimulation and three patients with idiopathic advanced Parkinson's disease with bilateral subthalamic nucleus stimulation. The electrodes were inserted under microelectrode recording. Clinical assessments were performed preoperatively and postoperatively by neurologist.

Results : All features of parkinsonian symptoms improved and the greatest benefit occurred in off-time and ADL. Interestingly our three patients with advanced Parkinson's disease did not have off-time after bilateral stimulation of subthalamic nucleus. There were no adverse side effects related to microelectrode recording or DBS procedure in all 4 patients. In our results of microelectrode recording of subthalamic nucleus, subthalamus showed higher firing rate than that of substantia nigra pars reticularis. Mean burst frequency of subthalamic nucleus was much higher than that of substantia nigra pars reticularis.

Conclusion : The first trials of DBS in Korea also demonstrated favorable outcomes for movement disorders.

KEY WORDS : Deep brain stimulation (DBS) · Microelectrode recording · Parkinson's disease · Essential tremor · Subthalamic nucleus · Thalamus.

서 론

운동장애질환에 대한 현대적 수술치료는 뇌영상기술의 발달, 기본적인 병태생리에 대한 이해, 그리고 새로운 수술기법의 발전에 의해 획기적으로 발전해오고 있다. 특히 미세전극을 이용하여 뇌심부구조물들의 전기생리학적 상태를 정확히 측정하고 기록(microelectrode recording)하게 됨으로써, 각각의 환자에서 뇌심부구조 위치의 다양성을 교정하여 더욱 정확하게 목표지점을 찾을 수 있게 되었다[5].

시상(thalamus), 담창구(globus pallidus), 하시상핵(subthalamus) 에 대한 정위수술시 이곳에 대한 미세전극 측정과 자극을 함으로써 많은 도움을 얻는 것이 좋은 예라 할 수 있겠다[4,5,8]. 이런 심부구조물에 대한 정확한 위치 설정에 MRI등의 영상에만 의존하는 것보다 미세전극기록을 함께 이용함으로써 정밀도를 월등히 높일 수 있게 된 것이다. 또한, 미세전극기록

*본 연구는 1999년 연세대학교 의과대학 교수연구비(정상섭 교수)지원으로 이루어졌음.

을 시작하면서부터 과거 수술이 어려웠던 하시상핵에 대한 새로운 수술접근이 가능하게 되었다[2]. 저자 등은 2000년 2월부터 운동장해질환 환자에 대해 뇌심부자극술(deep brain stimulation ; DBS)을 시술해 오고 있다. 본 연구에서는 그 동안의 DBS시 얻은 미세전극기록 자료를 분석하고, 1년 이상 추적 관찰한 수술성적에 대해 보고하고자 한다.

대상 및 방법

환자 선택

2000년 2월부터 5월까지 DBS를 시행하고 12개월 이상 추적관찰이 된 운동장해질환 환자 4명을 대상으로 분석하였다(Table 1). 한 환자는 오른손의 진전에 의해 일상생활에 어려움을 겪고 있었고 수술에 의해 치료되었다. 수술 당시의 나이는 58세였고, 증상기간은 약 10년이었다. 환자는 propranolol과 benztrophine mesylate(Cogentin®)/trihexyphenidyl HCl(Artane®)을 최대허용량까지 사용하였으나 일상생활의 활동(activity of daily living ; ADL)의 호전에는 거의 효과가 없었다. 나머지 3명의 환자는 주로 무운동증(akinesia)과 경직(rigidity)이 주증상인 진행된 특발성 파킨슨씨병 환자로 모두 일상생활에 큰 어려움을 겪고 있었으며 ADL이 심하게 감소해 있었다. 모든 환자는 말초 도파민 카르복실분해효소(peripheral dopamine decarboxylase)와 혼합된 levodopa와 도파민 촉진제(dopamine agonists)를 최대용량까지 사용하였었다. 모든 환자에서 이러한 약물에 대해 극심한 on - off현상을 관찰할 수 있었다.

미세전극기록(Microelectrode recording)

저자 등이 사용한 방법은 Toronto Group에서 이전에 보고하였던 방법과 비슷하다[4,5,8]. 반대측의 손목과 다리의 굴근에서 피표면 근전도를 기록하였다. 신경원신호(neuronal impulses)는 증폭, 여과의 과정을 거쳐 window discriminator와 audio monitor에 전달되고, 이러한 신호는 oscilloscopes에 의해 가시화되고, video recorder에 저장되었다. 단일 전기활동신호는 안정적이고 잘 구별되는 경우에 자료로 선택되었다. 자료들은 인터페이스(CED 1401)에 의해 재생되고, 디지털 자료로 바뀐 후 컴퓨터 파일로 저장되어 자료조작 및 가시화에 사용되었다(Spike 2). 단일세포 전기활동 히스토그램(single unit histogram)은 기준치와의 차이를 이용하여 그려졌다. 단일 전기활동신호는 최소한 60초 이상(보통은 120초) 기록하였고, mean firing rates를 계산하였다. 각각의 trajectory에서 단일세포 전기활동신호가 기록된 세포의 위치를 확인하여 기록하였고, 각 trajectory의 위치에 해당하는 뇌의 시상 도해면에 각각의 신경원을 점으로 표시하였다.

Table 1. Clinical profiles of DBS for movement disorders*

Patient	Sex/ Age	Diagnosis	Recording sites	DBS insertion
1	M/58	Essential tremor	STN×3, Vim×2	Vim, unilateral
2	F/55	Advanced PD	STN×4	STN, bilateral
3	M/44	Advanced PD	STN×4	STN, bilateral
4	F/59	Advanced PD	STN×4	STN, bilateral

* : DBS : deep brain stimulation ; PD : Parkinson's disease ; STN : subthalamic nucleus ; Vim : ventralis intermedius

수술방법 및 과정

본 기관에서는 Leksell G frame(Elekta, Inc)과 그 부속품을 이용하였고, 뇌정위수술을 위해 제작된 프로그램(K - N Plan version 1.0)과 Sigma 1.5 - tesla MRI magnet(GE, Milwaukee, WI, USA)에서 얻어진 영상으로 해부학적 목표점의 위치를 정하였다. 저자 등은1999년 3월부터 운동장해질환에 대해 미세전극기록을 시행하여 왔는데, 미세전극기록에 의해 최종 목표점의 위치가 정해지면, 전극을 시상의 Vim핵(DBS 3387 electrode ; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)이나 하시상핵(DBS 3389 electrode ; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)에 삽입하였다. 프로그램할 수 있는 전기자극기(Itrell Ⅱ ; Medtronic)를 쇄골하부에 삽입하였다.

자극지표(Parameter of stimulation)

신경과 전문의가 수술 후에 외래에서 전기자극기의 각 지표를 조절하였으며, 환자 스스로 자극기의 지표를 변경할 수 없게 하였고, 각 지표 수치의 변화에 대해서도 모르도록 하였다. 자극의 폭은 60㎲, 빈도는 130Hz로 일정하게 하며, 자극의 세기(voltage)를 변화시켰다(voltage ranging from 2 to 3.5 volts).

임상적 평가(Clinical assessment)

환자의 임상평가는 Unified Parkinson 's Disease Rating Scale(UPDRS)의 전반적 운동기능, UPDRS의 ADL, Schwab and England의 ADL, Northwestern disability score, Hoehn & Yahr score, 그리고 dyskinesia rating score로 이루어졌다[3]. 평가는 수술 전에 on - phase와 off - phase(하룻밤이상 약을 끊은 후)로 나누어 시행하였고, 수술 후 한 달마다 시행하였다.

결 과

임상양상

미세전극기록과 DBS전극 삽입 직후부터 확실하게 임상증

Table 2. Effect of bilateral subthalamic stimulation in three patients after follow-up more than 12 months*

Parameter	Preoperative state		Postoperative state	
	Drug off	Drug on	Drug off/DBS on	Drug on/DBS on
UPDRS motor	51	24.5	36	20
UPDRS ADL	28.5	10	21	8
Swab & England ADL	30 %	75 %	55 %	90 %
Northwestern disability	21	41.5	33	43.5
Hoehn & Yahr score	4	2.5	3.25	2.5
Dyskinesia rating scale				
Hyperkinesias	0.5	6	0	2.5
Dystonia	5.5	5	0.5	2.5
Off time % of waking time	51.5 %		No off time	

* : UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; ADL : activity of daily living ; DBS : deep brain stimulation

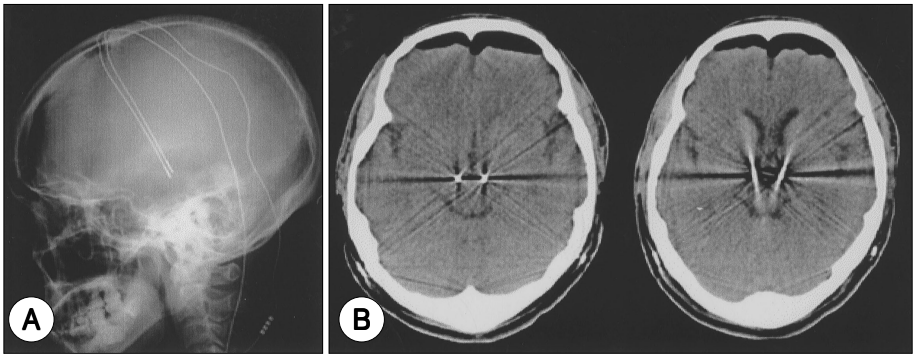

Fig. 1. Chronic bilateral subthalamic DBS for idiopathic Parkinson's disease. Skull lateral view(A) and brain CT scan(B) demonstrate the bilateral electrodes in the subthalamus of the brain.

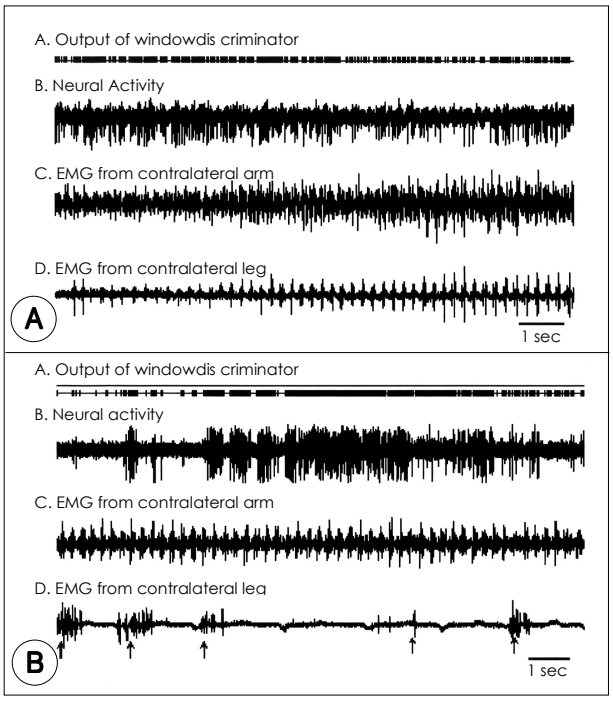

Fig. 2. Microelectrode recording of Vim nucleus of thalamus for essential tremor. A : Bursting discharges recorded in Vim of the thalamus correlated with the frequency of patient's tremor. B : Bursting discharges of Vim nucleus were activated by the contralateral leg movements.

상이 호전되었으나, 시간이 경과하며 점차 그 효과가 감소하였다. 자극을 시작하고 수술 후 2개월째 추적관찰시, 원발성 진전환자에서 진전이 완전 소실되었으며, 마지막 15개월째 추적관찰때까지 유지되었다. 진행된 특발성 파킨슨씨병 환자 3명 모두 양측 하시상핵 자극에 의해 모든 평가에서 큰 호전을 보였다(Table 2). 파킨슨씨병의 모든 증상이 호전되었으며, 특히 off-time에서와 ADL에서 가장 큰 효과를 얻었다. 흥미롭게도 모든 환자에서 양측 하시상핵 자극후 off-time이 없어졌다.

미세전극기록이나 DBS와 관련된 부작용은 4명의 환자 모두에서 없었다. Fig. 1은 진행된 특발성 파킨슨씨병 환자에서 양측 하시상핵내에 DBS 전극이 삽입된 것을 보여준다.

미세전극기록 소견

원발성 진전 환자에서 시상에 대한 미세전극기록 소견은 이전에 보고되었던 소견과 유사하였다(Fig. 2). 그러나, 하시상핵의 미세전극기록 소견은 기존에 보고되었던 소견들과 다른 몇 가지 특징이 관찰되었다(Table 3). 가장 중요한 것은 하시상핵의 firing rate(55.45±5.1Hz)가 흑질 망상부분(substantia nigra pars reticularis)의 firing rate(29.8±5.2Hz)보다 더 높았다. 또한, 하시상핵의 mean burst frequency

Table 3. Findings of microelectrode recording for bilateral subthalamic DBS implantation*

Nucleus	Total neuron	Mean firing rate	Number of bursting cell	Number of rhythmic bursting cell(%)	Mean burst index
VOA	56	24.8±3.4	46	25(54.3)	2.42±0.19
VOP	15	35.7±5.1	16	8(50.0)	2.06±0.17
RN	21	39.3±5.8	18	13(72.2)	2.42±0.31
ZI	48	28.9±6.2	27	15(55.5)	2.59±0.16
STN	446	55.5±5.1	58	36(62.3)	2.85±0.26
SNR	15	29.8±5.2	13	11(84.6)	1.63±0.28

* : VOA : ventralis oralis anterior ; VOP : ventralis oralis posterior ; RN : reticularis nucleus ; ZI : zona incerta ; STN : subthalamic nucleus ; SNR : substantia nigra pars reticularis.

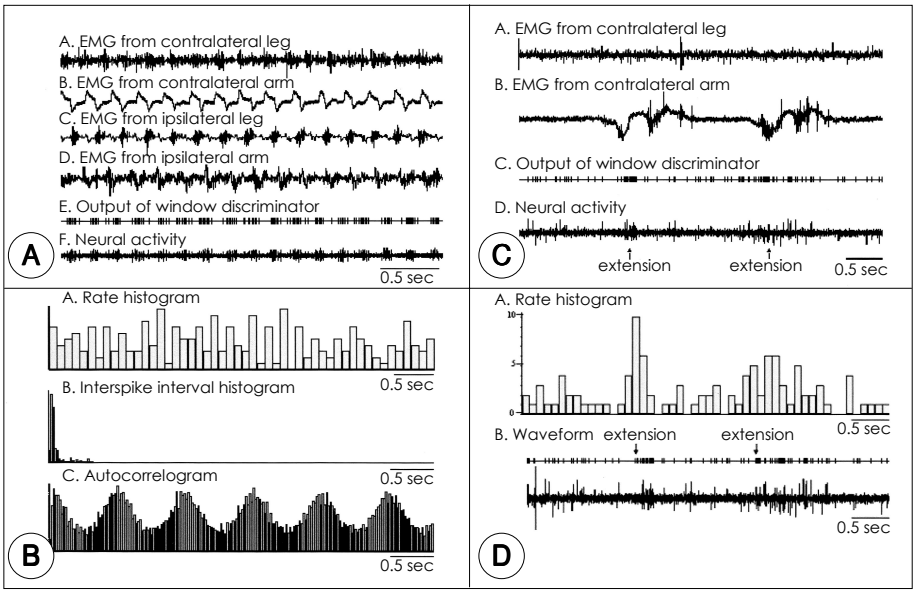

Fig. 3. Microelectrode recording of subthalamic nucleus for idiopathic Parkinson's disease. A : Bursting discharges recorded in subthalamic nucleus corresponded with the frequency of patient's tremor. B : Example of autocorrelogram of a tremor correlated cell in subthalamic nucleus. C : Bursting discharges of subthalamic nucleus were activated by the contralateral elbow extension. D : Example of movement-related activity(bottom) and the autocorrelogram of a bursting cell.

(2.85±0.26)가 흑질 망상부분의 mean burst frequency (1.63±0.28)보다 훨씬 높았다(Fig. 3). 그러나 환자의 수가 적어 좀더 많은 환자에서 자료를 얻어야 할 것으로 생각된다.

고 찰

운동장해질환에 대한 현대적 개념의 수술치료는 약 30여년전 추체로파괴술(pyramidotomy)을 하다가 예기치 못한 합병증이 발생함으로써 시작되었다. Cooper등은 파킨슨씨병 환자에게서 시상의 일부분을 파괴함으로써 진전을 억제할 수 있음을 알게되었다[1]. 최근에 운동장해질환의 치료방법이 다양해짐에 따라 수술치료의 영역도 확대되고 있다[2,4,6,7,9,10]. 운동장해질환 수술에 있어서 가장 중요한 발전은 양측 하시상핵 자극일 것이다. 양측 하시상핵 자극은 파킨슨씨병 환자에서 일상생활을 가장 어렵게 하고 약물에 의해서도 호전이 없는 증상을 호전시켜준다. 특히 미세전극을 이용하여 뇌심부구조물들의 전기생리학적 상태를 정확히 측정하고 기록(microelectrode recording)하게 됨으로써, 각각의 환자에서 뇌심부구조 위치의 다양성을 교정하여 더욱 정확하게 목표지점을 찾을 수 있게 되었다[5,8].

저자들은 1999년 3월부터 운동장해질환의 수술치료시 미세전극기록을 사용하여 왔다. 또한, 2000년 2월부터는 운동장해질환 환자에게서 DBS 전극을 삽입하였다.

흥미롭게도 모든 환자에서 미세전극기록과 DBS전극 삽입 직후부터 확실하게 임상증상이 호전되었다. 이러한 미세병변효과(microlesioning effect)는 시간이 경과하며 점차 그 효과가 감소하였고 환자마다 그 기간도 다양하였다. 자극을 시작한 후 파킨슨씨병의 모든 증상이 호전되었으며, 특히 off-time에서와 ADL에서 가장 큰 효과를 얻었다. 양측 하시상핵 자극을 시행한 환자 3명에서 모두 off-time이 사라지는 흥미있는 결과가 관찰되었다. 아직은 이러한 결과에 대해 정확한 의미는 알 수 없지만, 앞으로 좀 더 많은 환자들에게서 자료가 축적되어야 할 것으로 생각된다. 미세전극기록이나 DBS 전극 삽입에 따른 부작용은 4명의 환자 모두에서 전혀 없었는데 아마도 본 연구의 환자군의 비교적 젊은 연령 때문인 것으로 생각된다.

하시상핵과 흑질 망상부분의 firing 양상과 mean firing rates는 여러 저자들에 의해 보고되었다[2,7]. Benabid등은 하시

상핵의 과흥분성과 흑질 망상부분의 낮은 firing rate에 대하여 기술하였다. 그러나, Toronto Group은 상반되는 결과를 보고하였다. 그들은 하시상핵이 비규칙적이고 비교적 낮은 firing 양상(mean 36.9±17.0Hz)을 보이며, 흑질 망상부분이 규칙적이고 높은 firing rate(mean 70.6±23.1Hz)를 보인다고 하였다. 본 연구에서는 여러 가지 다른 특징을 보였는데, 가장 중요한 것은 하시상핵의 firing rate(55.45±5.1 Hz)가 흑질망상부분의 firing rate(29.8±5.2Hz)보다 더 높았다. 특히 하시상핵의 mean burst index(2.85±0.26)는 흑질망상부분의 mean burst index(1.63±0.28)보다 훨씬 높았다. 물론, 제한된 수의 환자에서 나타난 결과로 좀 더 자료의 축적이 요구된다.

결 론

국내에서 처음 시행된 DBS가 운동장해질환에 있어 좋은 결과를 보였다. 흥미로운 것은 양측 하시상핵 자극을 시행한 진행된 특발성 파킨슨씨병 환자 모두에서 off-time이 없어졌다. 또한, 미세병변효과는 모든 환자에서 뚜렷이 나타났으며 DBS로 인한 부작용은 없었다. 초기 DBS 시행환자의 희망적인 결과를 토대로 앞으로도 계속 운동장해질환 환자에 대한 DBS의 경험을 축적하여 국내 환자들의 특이한 양상을 발견하고 평가해 나가야 하겠다.

• 논문접수일 : 2001년 5월 14일
• 논문채택일 : 2001년 11월 6일
• 교신저자 : 정 상 섭
120-749 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 뇌연구소
전화 : 02) 361-5622, 전송 : 02) 393-9979
E-mail : sschung@yumc.yonsei.ac.kr

References

1. Arle JE, Alerman RL : Surgical options in Parkinson's disease. **Med Clin North Am 83** : 483-498, 1999
2. Benabid AL, Benazzouz A, Gao D, Hoffmann D, Limouskn P, Koudsie A, et al : Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus and of other nuclei as a treatment for Parkinson's disease. **Tech in Neurosurg 5** : 5-30, 1999
3. Hagell P, Widner H : Clinical rating of dyskinesias in Parkinson's disease: use and reliability of a new rating scale. **Movement Disorders 14** : 448-455, 1999
4. Lozano A : Thalamic deep brain stimulation for the control of tremor. **Neurosurg Operative Atlas 7** : 125-135, 1998
5. Lozano AM, Hutchison WD : Microelectrode-guided pallidotomy. **Neurosurg Operative Atlas 6** : 27-33, 1997
6. 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. **New Eng J Med 339** : 1105-1111, 1998
7. Rezai AR, Hutchison WD, Lozano AM : Chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. **Neurosurg Operative Atlas 8** : 195-207, 1999
8. Tasker RR, Dostrovsky JO, Hutchison WD : Microelectrode recording technology. **Tech in Neurosurg 5** : 46-64, 1999
9. Tronnier VM, Krause M, Heck A, Kronenburger M, Bonsanto MM, Tronnier J, et al : Deep brain stimulation for the treatment of movement disorders. **Neurol Psych Brain Res 6** : 199-212, 1999
10. Tsubokawa T, Katayama Y : Lesion-making surgery versus brain stimulation for treatment for Parkinson's disease. **Crit Rev Neurosurg 9** : 96-106, 1999