

파킨슨성 완서증의 손가락 마주치기 속도와 크기에 대한 약물과 뇌심부자극의 효과

김지원¹ · 권유리¹ · 박상훈¹ · 엄광문^{1,2} · 고성범³ · 장지원³ · 이해미³

¹건국대학교 의학공학부, ²건국대학교 의공학실용기술 연구소, ³고려대학교 의과대학 신경과

Effects of Medication and Deep Brain Stimulation on the Finger-tapping Speed and Amplitude of Parkinsonian Bradykinesia

Ji-Won Kim¹, Yu-Ri Kwon¹, Sang-Hoon Park¹, Gwang-Moon Eom^{1,2},
Seong-Beom Koh³, Ji-Wan Jang³ and Hye-Mi Lee³

¹School of Biomedical Engineering, Konkuk University

²Research Institute of Biomedical Engineering, Konkuk University

³Department of Neurology, Korea University College of Medicine

(Received December 31, 2011. Accepted March 23, 2012)

Abstract: The purpose of this study is to investigate whether medication and deep brain stimulation (DBS) have differential effects on the speed and amplitude of bradykinesia in patients with Parkinson's disease (PD). Five PD patients with implanted DBS electrodes (age: 60.6 ± 7.4 yrs, H&Y stage: 3.1 ± 0.2) participated in this study. FT (finger tapping) movement was measured using a gyrosensor system in four treatment conditions: Med (Medication)-off/DBS-off, Med-off/DBS-on, Med-on/DBS-off and Med-on/DBS-on. Quantitative measures representing average speed and amplitude of FT movement included root-mean-squared (RMS) angular velocity and RMS angle. One-way repeated measures ANOVA showed that RMS angular velocity of Med-on/DBS-on was significantly greater than those of Med-off/DBS-off and Med-off/DBS-on ($p < 0.01$) whereas RMS angle was not different among conditions ($p = 0.06$). Two way repeated measures ANOVA showed that only medication improved RMS angular velocity ($p < 0.01$), whereas both medication and DBS had no significant effect on RMS angle ($p > 0.02$). Effect size of RMS angular velocity was greater than that of RMS angle in both medication and DBS. This suggests that medication and DBS have differential effects on FT bradykinesia and velocity and amplitude impairments may be associated with different functional aspects in PD.

Key words: Parkinsonian bradykinesia, medication, DBS (deep brain stimulation), gyro sensor, angular velocity, amplitude, finger-tapping

1. 서 론

파킨슨병(Parkinson's disease)의 대표적 임상 증상 중 하나인 완서증(bradykinesia)은 움직임의 속도가 느려지거나 크기가 작아지는 증상을 말한다[1].

파킨슨병의 전형적인 치료방법으로서 레보도파(Levo-dopa)를 이용한 약물 치료가 주로 이용되며 약물에 대한 부작용 및 환자의 상태가 악화될 경우 뇌심부 자극술(Deep Brain Stimulation: DBS)과 약물치료를 병행하게 된다. 효율적인 치료를 위해서는 약물 및 뇌심부 자극술과 같은 치료 중재(intervention)에 반응하는 환자의 움직임 장애(impairment)의 정도를 정확히 평가하는 것이 중요하다.

파킨슨병 환자의 완서증을 평가하기 위해 대표적으로 사용되는 방법 중 하나로서, 통일 파킨슨병 평가척도(unified Parkinson's Disease rating scale: UPDRS)내의 운동기능

Corresponding Author : 엄광문
충북 충주시 단월동 건국대학교 의료생명대학 516호
TEL: +82-43-852-9890 / FAX: +82-43-852-9890
E-mail : gmeom@kku.ac.kr

본 논문은 건국대학교 지원(2011)을 받아 수행된 연구임

표 1. MDS-UPDRS의 FT test를 이용한 평가[4]
Table 1. Assessment using FT test in MDS-UPDRS [4]

0: Normal:	No problems.
1: Slight:	Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the 10 taps.
2: Mild:	Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during tapping; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the 10-tap sequence.
3: Moderate:	Any of the following: a) more than 5 interruptions during tapping or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st tap.
4: Severe:	Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.

검사 항목 중 엄지와 검지를 마주치며 굴곡(flexion)과 신전(extension)을 반복하는 검사(Finger-Tapping test: FT test)가 널리 시행되고 있다[2,3].

하지만, UPDRS는 정성적 판단기준을 바탕으로 검사자의 경험에 따른 주관적 판단에 크게 의존하는 문제를 가진다[4]. 특히, 완서증이 동작의 속도와 크기의 저하를 동반하는 증상임에도 불구하고 표 1과 같이 움직임의 속도 요소와 크기 요소를 따로 분리하지 않고 통합하여 0점~4점까지 점수를 매기는 방식으로 검사를 시행한다. 따라서, 완서증의 임상적 특징을 세부적으로 나누어 평가하기에 한계가 있으며, 다양한 치료 중재에 대한 움직임의 속도 요소와 크기 요소의 반응이 상이할 경우, 이를 분리하여 평가할 수 없다. 실제로, 담창구 수술(pallidotomy) 후 FT 동작에서 움직임의 크기는 증가하였으나 속도는 향상되지 않았다는 보고가 있다[5]. 따라서, 파킨슨환자의 효율적인 약물 치료와 수술을 위해서 속도와 크기 요소를 독립적으로 고려할 수 있는 객관적이고 정량적인 임상 진단 방법이 요구되며, 약물이나 DBS와 같은 다양한 치료 중재의 효과를 조사하는 것이 중요하다.

Espay 등은 완서증에 대한 레보도파의 효과를 정량적으로 조사하기 위해 자기(magnetic) 센서 및 자이로 센서를 이용하여 약물 투여 전후의 FT 동작의 속도와 크기를 조사하여, 약물의 효과가 주로 속도에 치중된다는 것을 보였다[1,6]. 하지만, 이 연구에서는 완서증에 대한 약물의 효과만을 조사하였을 뿐, DBS의 효과를 함께 조사하지 못한 제한점이 있다.

DBS는 파킨슨 환자의 대표적인 치료 방법 중 하나이기 때문에 약물 뿐 아니라 DBS의 효과도 분석하는 것이 중요하다. 따라서, 본 연구에서는 DBS 수술을 시행한 환자를 대상으로 약물과 DBS의 효과를 동시에 조사하고자 한다.

본 연구팀은 이전 연구에서 자이로센서 기반의 측정시스템을 개발하였고, 파킨슨 환자의 FT 동작을 정량화 하여 기존의 시스템에 비하여 임상 점수와 높은 상관성이 있는 것을 확인하였다[7-8]. 따라서, 이 시스템은 약물이나 DBS와 같은 다양한 치료 중재 효과를 정량적으로 평가할 수 있을 것으로 판단된다.

따라서, 본 연구의 목적은 자이로센서 기반의 측정 시스템을 이용하여, 파킨슨 환자의 운동 완서증에 대해 약물과 DBS에 대한 FT동작의 속도와 크기의 변화를 독립적으로 조사하는 것이다.

II. 방 법

1. 피험자

고려대학교 구로병원에서 뇌심부 자극술을 받은 특발성(idiopathic) 파킨슨병 환자 5명이 본 연구에 참여하였다(표 2). 모든 피험자들의 몸에는 뇌심부에 전기 자극을 가하기 위한 신경자극기(Neurostimulator, SOLETRA, Medtronic Inc., Minneapolis, MN)가, 뇌심부의 시상 밀핵(subthalamic nucleus:STN)에는 자극용 전극(DBS lead model 3387,

표 2. 피험자 특성
Table 2. Subject characteristics

Subject	Gender	Age (years)	H&Y (Hoehn and Yahr) stage	Duration (years)	Daily Levo-dopa does (mg)	Mini-Mental Score Examination (MMSE) (scores)
Subject 1	Woman	64	3	12	957.5 mg	28
Subject 2	Man	59	3	21	1382.5 mg	26
Subject 3	Man	51	2.5	11	1450 mg	30
Subject 4	Woman	71	4	15	2040 mg	24
Subject 5	Man	58	3	13	1280 mg	24
Average		60.6 ± 7.4	3.1 ± 0.2	14.4 ± 4.0	1418 ± 400 mg	26.4 ± 2.6

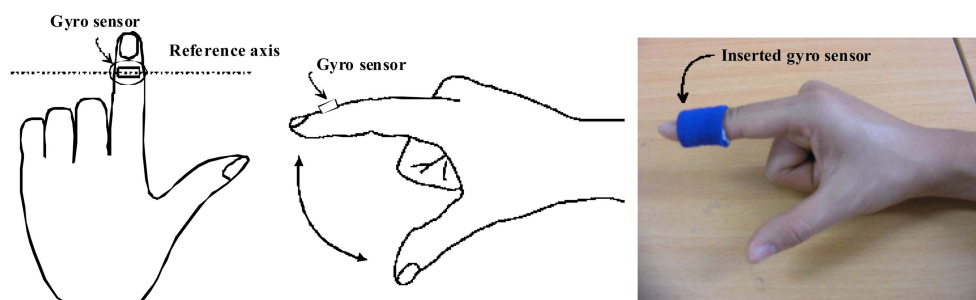


그림 1. FT 검사를 위한 자이로센서의 부착[7-8]

Fig. 1. Attachment of gyro sensor for FT test[7-8]

Medtronic Inc., Minneapolis, MN)이 이식되어 있었다.

뇌진탕(head trauma), 뇌졸중(stroke)와 같은 다른 질환의 병력이 있는 환자, 뇌의 MRI 소견상 구조적인 장애나 수두증(hydrocephalus)이 있는 환자는 실험에서 배제하였다. 모든 피험자는 실험에 사전 동의하였으며, 본 연구는 임상윤리위원회의 승인을 받았다.

2. 실험 방법

본 연구를 위해 선행 연구들에서 사용되어 왔던 자이로센서(0.26 g, $6 \times 10 \times 25$ mm, 0.66 mv/deg/sec, CG-L53, NEC/TOKIN, Japan) 기반의 측정 시스템이 사용되었다[7-8]. 자이로센서는 그림 1과 같이 검지에 부착을 하였고, 기준축이 굴곡/신전 운동의 축과 일치하도록 하였으며, 센서의 신호는 컴퓨터에 저장되도록 하였다.

약물 효과와 DBS 효과를 알아보기 위해 실험 조건은 약물 Med-off/DBS-off, Med-off/DBS-on, Med-on/DBS-off 그리고 Med-on/DBS-on 과 같이 4가지의 조건으로 결정하였다. 실험자는 모든 피험자에게 약물 off 상태를 유지하기 위해 실험 전 24시간 동안 레보도파 투약을 금하도록 지시하였고, 약물 off 상태에서 Med-off/DBS-off와 Med-off/DBS-on 조건의 실험을 진행하였다.

약물 off 상태에서의 두 가지 조건의 실험이 완료된 후 약물 on 상태를 유지하기 위해 레보도파를 투여하였다. 약 효과의 빠른 흡수를 위해 물에 용해된 레보도파를 투약하였고 약의 흡수 시간을 고려하여 1시간 후에 Med-on/DBS-off 혹은 Med-on/DBS-on 조건의 실험을 진행하였다.

각 조건의 실험 이후 환자의 피로를 고려하여 충분한 휴식(20분 이상)을 취하게 하였고, 약물 on과 off상태에서 DBS의 순서는 랜덤하게 하였다. 각 조건마다 측정 시스템을 이용하여 FT 동작이 측정되었다. 피험자는 시작 신호와 함께 가능한 빠르고 크게 엄지와 검지를 마주치는 동작을 반복 시행하였다. 피험자는 측정방법에 대해 충분히 숙지한 상태에서 약 5초간 연습 후 15초 동안 오른쪽과 왼쪽 모두 각각 측정되었다.

측정 데이터의 신호처리과정으로서, 자이로센서 신호의 드리프트(drift) 및 오프셋(offset) 신호를 제거하기 위해 1 Hz의 차단주파수를 갖는 4차 버터워스(Butterworth) 고역통과 디지털필터를 사용하였고, 전원 잡음 제거를 위해 50 Hz의 차단주파수를 갖는 4차 버터워스 저역통과 디지털필터를 사용하였다.

움직임의 속도요소와 크기요소를 나타내기 위한 분석 지표로서, 각속도를 제곱평균한 후 제곱근을 취하여(root mean squared: RMS) RMS 각속도를 산출하였고, 각속도신호의 수치적분(Simpson 3/8 방법)을 통해 얻은 각도 값을 통해 RMS 각도를 산출하였다.

신호 처리 및 분석 지표 산출을 위해 매트랩(MATLAB 6.5, Mathworks)이 사용되었다.

3. 통계 방법

4가지 조건에서의 값들을 비교하기 위해 일원 반복측정 변량분석(one-way repeated measures ANOVA)과 사후검증(post hoc test: tukey test)을 실시하였다. 또한, 모든 실험 조건을 종합하여 약물 효과와 DBS의 효과 그리고 약물과 DBS의 상호작용을 분석하기 위해 이원 반복측정 변량분석(two-way repeated measures ANOVA)을 실시하였다. 이원 반복측정 변량분석에 추가하여, 약물 및 DBS에 따른 움직임의 속도와 크기의 변화량을 비교하기 위해 효과 크기(effect size)도 산출하였다. 모든 통계분석에는 SPSS 16.0이 사용되었고, 반복비교(multiple comparison)를 고려하여 $\alpha = 0.01$ 로 하였다.

III. 결과 및 고찰

그림 2는 4가지 실험 조건에서 대표적인 환자의 각속도 신호와 각도를 나타내고 있다. Med-off/DBS-off 조건에서의 각속도와 각도의 값이 가장 작았고, Med-on/DBS-on 조건에서의 각속도와 각도의 값이 가장 컸다. 약물과 DBS 중 한 가지만 시술하였을 때의 값은 Med-on/DBS-off 조건이

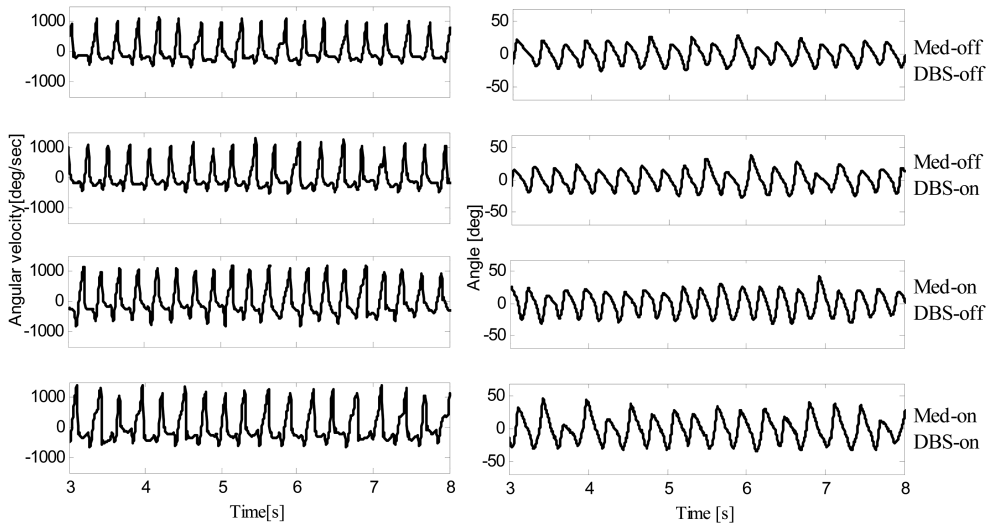


그림 2. 다른 치료 조건에 따른 대표적인 각속도와 각도 신호
 Fig. 2. Representative signal of angular velocity and angle in the different treatment conditions

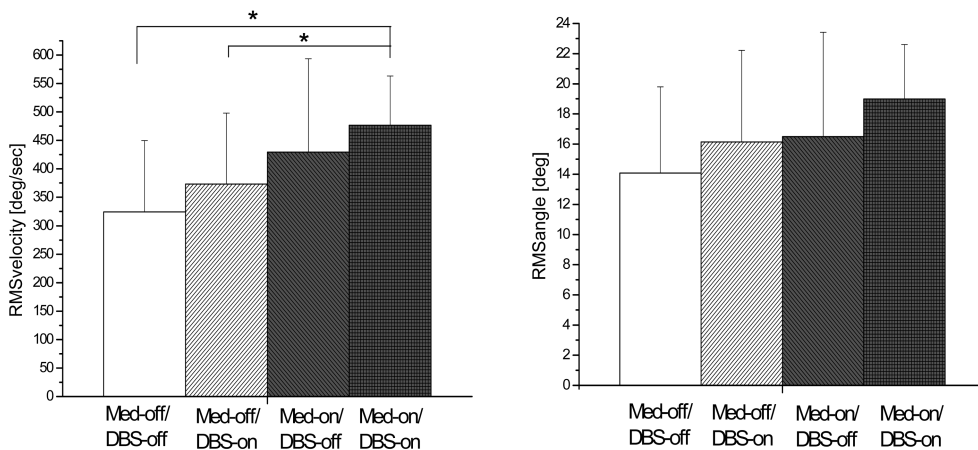


그림 3. 다른 치료 조건에서 RMS 각속도와 RMS 각도의 결과(*:p < 0.01)
 Fig. 3. Results of RMS angular velocity and RMS angle in different treatment conditions(*:p < 0.01)

표 3. 이원 반복측정 변량분석 결과 (+ p < 0.05, * p < 0.01)

Table 3. Two-way repeated measure ANOVA results (+ p < 0.05, * p < 0.01)

Variables	ANOVA results				
	Medication effect		DBS effect		Medication*DBS Interaction
	p-value	Effect Size	p-value	Effect Size	p-value
RMS 각속도	0.001*	0.699	0.031+	0.422	0.973
RMS 각도	0.022+	0.458	0.039+	0.394	0.884

Med-on/DBS-off 일 때보다 조금 큰 경향을 보였다.

그림 3은 피험자들의 4가지 치료 조건에 따른 RMS 각속도와 RMS 각도를 일원 반복측정 변량분석과 사후검증으로 비교한 결과이다. 일원 반복측정 변량분석 결과 RMS 각속도에서 그룹 간에 유의한 차이를 보였다(p < 0.01). Med-on/DBS-on에서의 RMS 각속도는 Med-off/DBS-off와 Med-off/

DBS-on에서의 값 보다 유의하게 컸다(p < 0.01). Med-on/DBS-on에서의 RMS 각속도의 값은 Med-on/DBS-off에서의 값 보다 컸으나 유의한 차이는 없었다(p > 0.01).

RMS 각도에서도, Med-off/DBS-off 조건에서의 RMS 각도가 가장 작았고 Med-on/DBS-on조건에서의 RMS 각도가 가장 큰 경향을 보였으나, 일원 반복측정 변량분석에서 각

조건간의 유의한 차이는 없었다($p = 0.06$).

표 3은 모든 실험 조건을 종합한 약물 효과와 DBS 효과 그리고 약물 효과와 DBS의 상호작용을 알아보기 위한 이원 반복측정 변량 분석의 결과이다. 약물 효과는 RMS 각속도에서 유의한($p = 0.001$) 반면에, RMS 각도에서는 유의하지 않았다($p = 0.022$). DBS 효과는 RMS 각속도와 RMS 각도 모두 유의하지 않았다($p > 0.03$). 약물과 DBS의 상호작용은 RMS 각속도와 RMS 각도 모두 발견할 수 없었다.

효과 크기 분석 결과(표 3), 약물 효과, DBS 효과 모두, RMS 각속도의 효과 크기가 RMS 각도보다 큰 것을 볼 수 있었다.

본 연구에서는 파킨슨 환자를 대상으로 FT 동작의 객관적인 측정을 통해, 운동 완서증에 대한 약물과 DBS의 효과가 다르며, 약물 치료와 DBS가 움직임의 속도와 크기에 다르게 작용한다는 것을 알 수 있었다. DBS보다 약물에 의한 완서증의 호전 효과가 크며, 특히, 움직임의 크기보다 속도에서 더 현저하였다. 그럼에도 불구하고, 양자의 치료를 병행할 경우 속도, 각도 모두 가장 호전되는 경향을 보였다.

약물과 DBS가 환자의 완서증에 다르게 작용한 이유로서 다음과 같은 가능성이 있다. 첫째, DBS는 약물의 지속 시간을 늘려주고 이상운동증(dyskinesia)을 억제하는데 주로 기여를 하고, 완서증 호전에 대해서는 약물에 비해 적게 영향을 미칠 가능성이 있다.

둘째, 원위 관절(distal joint)과 근위 관절(proximal joint)이 약물과 DBS에 의해 서로 다르게 반응하여, 원위 관절에서 약물은 효과적이나 DBS는 그 효과가 상대적으로 적을 가능성이 있다. 실제로, 파킨슨 환자의 운동 완서증 치료시 원위부와 근위부가 서로 다르게 반응한다는 보고가 있다. Timmermann 등은 근위부에 해당하는 전완의 내회전-외회전(pronation-supination) 완서증에는 DBS의 효과가 약물보다 크다 하였고[9], Wenzelburger 등은 원위부 관절에서는 레보도파가 DBS보다 효과적이었다고 보고한 바 있다[10]. 그러나, 이 연구들에서 동작의 크기와 속도를 구별한 평가는 이루어지지 않았다. 본 연구에서는 원위 관절만을 대상으로 하여 DBS와 약물의 속도와 각도에 대한 차별적 효과를 보는데 집중하였으나, 앞으로의 연구에서는 이러한 효과가 원위 관절과 근위 관절에 다르게 작용 하는지 추가적으로 실험을 하는 것이 필요할 것이다.

본 연구에서는 약물과 DBS를 병행한 치료 방법이 평균적으로 가장 빠른 움직임을 보였다(그림 3). 이것은 약물이 운동 완서증의 속도를 향상시키는데 지배적이지만, DBS와 함께 사용할 경우 상호 보완 효과(complementary effect)가 생겨, 결과적으로 약물에 대한 부작용도 줄일 뿐 아니라 동작 속도도 가장 커질 수 있다는 것을 의미한다.

Espay 등은 약물이 움직임의 크기보다 속도에 더 큰 효

과를 보인다고 하였다[1,6]. 반면, Kimber 등은 담창구 수술(pallidotomy)전과 후의 FT 동작의 속도요소와 크기를 비교한 결과 동작의 크기 요소에서만 수술 효과가 나타나는 것을 볼 수 있었다[5]. 본 연구에서는 약물과 DBS 모두의 효과가 RMS각도에 비해 RMS각속도가 더 큰 것을 볼 수 있었고, 그 차이는 약물 효과에서 현저하였다. 이러한 결과들은 모두 약물, DBS, 담창구 수술 등의 치료방법에 대해 동작의 속도와 크기가 상이하게 반응하는 것을 나타낸다. 따라서, 동작 속도와 크기를 통합하여 환자의 상태를 평가하는 기존의 임상적 진단보다는 이를 분리하여 평가할 수 있는 객관적이고 정량적인 지표를 제공해 줄 수 있는 진단 시스템이 요구된다. 본 연구에서 사용한 자이로센서 기반의 측정 시스템은 다양한 실험 조건에서 객관적으로 운동 완서증의 장애 정도를 측정할 수 있었고, 치료 중재에 반응하는 운동 완서증의 장애 정도를 정량적으로 나타낼 수 있었다. 또한, 본 시스템은 별도의 검사 동작 및 실험세팅이 필요 없이 기존에 사용되는 임상 FT 검사와 동시에 측정이 가능하기 때문에 임상적 효용성이 매우 높을 것으로 기대된다.

본 연구 결과는 레보도파와 DBS가 파킨슨 환자의 운동완서증에 다르게 작용을 하는 것 뿐 아니라 움직임의 속도와 크기 향상에도 다른 영향을 미친다는 것을 밝힌 것에 의의가 있다. 하지만, 본 연구는 피험자 수가 적고 DBS의 캐리-오버(carry-over) 효과로 인해 완전한 DBS의 off 조건을 만들 수 없었을 가능성이 있다는 점에서 제한점이 있다. 이러한 제한점을 해결하기 위해 앞으로의 연구에서는 많은 수의 수술 환자를 대상으로 수술 후 뿐 아니라 수술 전에도 측정을 하여 캐리-오버 효과를 배제할 수 있는 실험 설계가 필요할 것이다.

또한, 본 고찰의 가능성도 확인하기 위해 FT 동작과 같은 원위부 관절뿐 아니라 근위부 관절에서의 조사가 필요할 것이며, 더 나아가 상지 뿐 아니라 하지에서의 약물 및 DBS 효과를 분석하는 것이 필요할 것이다.

V. 결 론

본 연구에서는 자이로센서를 기반으로 한 각속도 측정시스템을 이용하여 약물과 DBS의 효과를 객관적으로 분석하였다. RMS 각속도에서, 유의한 약물 효과를 볼 수 있었으나, DBS 효과는 유의하지 않았다. RMS 각도에서, 약물 효과와 DBS 효과 모두 유의하지 않았다. 이는 약물과 DBS가 파킨슨병 환자의 운동 완서증에 다르게 작용할 뿐 아니라 운동의 속도와 크기에 다르게 영향을 미칠 가능성을 시사한다.

참고문헌

- [1] A.J. Espay, D.E. Beaton, F. Morgante, C.A. Gunraj, A.E.

- Lang, and R. Chen, "Impairments of speed and amplitude of movement in Parkinson's disease: a pilot study," *Mov Disord*, vol. 24, no. 7, pp. 1001-1008, 2009.
- [2] A. Kandori, M. Yokoe, S. Sakoda, K. Abe, T. Miyashita, H. Oe, H. Naritomi, K. Ogata, and K. Tsukada, "Quantitative magnetic detection of finger movements in patients with Parkinson's disease," *Neurosci Res*, vol. 49, no. 2, pp. 253-260, 2004.
- [3] M. Yokoe, R. Okuno, T. Hamasaki, Y. Kurachi, K. Akazawa, and S. Sakoda, "Opening velocity, a novel parameter, for finger tapping test in patients with Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 15, no. 6, pp. 440-444, 2009.
- [4] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M.B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A.E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P.A. LeWitt, D. Nyenhuis, C.W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J.A. Teresi, J.J. van Hilten, and N. LaPelle, "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results," *Mov Disord*, vol. 23, no. 15, pp. 2129-2170, 2008.
- [5] T.E. Kimber, C.S. Tsai, J. Semmler, B.P. Brophy, and P.D. Thompson, "Voluntary movement after pallidotomy in severe Parkinson's disease," *Brain*, vol. 122(Pt 5), pp. 895-906, 1999.
- [6] A.J. Espay, J.P. Giuffrida, R. Chen, M. Payne, F. Mazzella, E. Dunn, J.E. Vaughan, A.P. Duker, A. Sahay, S.J. Kim, F.J. Revilla, and D.A. Heldman, "Differential response of speed, amplitude, and rhythm to dopaminergic medications in Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 26, no. 14, pp. 2504-2508
- [7] J.W. Kim, J.H. Lee, Y. Kwon, C.S. Kim, G.M. Eom, S.B. Koh, D.Y. Kwon, and K.W. Park, "Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson's disease," *Med Biol Eng Comput*, vol. 49, no. 3, pp. 365-371
- [8] J.W. Kim, Y.R. Kwon, J.H. Lee, G.M. Eom, D.Y. Kwon, S.B. Koh, B.K. Park, J.H. Hong, "Measurement and Comparison of Finger Tapping Movement in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and Normal Subjects using Gyrosensor," *J. Biomed. Eng. Res*, vol. 31, pp. 240-244, 2010.
- [9] L. Timmermann, M. Braun, S. Groiss, L. Wojtecki, S. Ostrowski, H. Krause, B. Pollok, M. Sudmeyer, M. Ploner, J. Gross, M. Maarouf, J. Voges, V. Sturm, and A. Schnitzler, "Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 23, no. 2, pp. 218-227, 2008.
- [10] R. Wenzelburger, F. Kopper, B.R. Zhang, K. Witt, W. Hamel, D. Weinert, J. Kutz-Buschbeck, M. Golge, M. Illert, G. Deuschl, and P. Krack, "Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease preferentially improves akinesia of proximal arm movements compared to finger movements," *Mov Disord*, vol. 18, no. 10, pp. 1162-1169, 2003.