

파킨슨성 경직의 점탄성에 대한 수술중의 뇌심부 자극의 효과

Effect of Intraoperative Deep Brain Stimulation on Viscoelastic Properties of Parkinsonian Rigidity during Surgery

권유리¹, 엄광문^{1,✉}, 박상훈¹, 김지원¹, 고성범², 박병규³
 Yu-Ri Kwon¹, Gwang-Moon Eom^{1,✉}, Sang-Hun Park¹, Ji-Won Kim¹,
 Seong-Beom Koh², and Byung-Kyu Park³

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

² 고려대학교 신경과 (Department of Neurology, Korea Univ.)

³ 고려대학교 재활의학과 (Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Korea Univ.)

✉ Corresponding author: gmeom@kku.ac.kr, Tel: 043-852-9890

Manuscript received: 2012.1.16 / Revised: 2012.5.1 / Accepted: 2012.6.29

Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) has been found to be effective treatment of Parkinson's disease (PD). This study aims to evaluate the effect of DBS for rigidity during DBS surgery. Six Parkinsonian patients who received STN-DBS surgery participated in this study. The examiner imposed flexion and extension of a patient's wrist randomly. Resistance to passive movement was quantified by viscoelastic properties (two damping constants for each of flexion and extension phase and one spring constant throughout both phases). All Viscoelastic constants decreased by DBS ($p < 0.01$). Specifically, reduction in damping constant during flexion (B_f) was greater than those of damping constant during extension (B_e) and of spring constant ($p < 0.05$). B_f would be appropriate for evaluation of effect of DBS for rigidity during DBS surgery.

Key Words: Parkinson's Disease (파킨슨씨 병), DBS (뇌심부 자극술), Rigidity (경직), Viscoelasticity (점탄성)

1. 서론

파킨슨병의 대표적인 치료 방법 중 하나인 레보도파 (levodopa)는 장기간 투약 시 wearing-off (약효의 지속시간이 짧아지는 현상)와 dyskinesia (비자발적인 움직임), on/off 현상 (투약 후의 급작스럽고 예측 불가능한 비정상적 운동능력의 저하) 등의 부작용을 유발한다.^{1,2}

이러한 부작용을 해결하기 위한 치료 방법으로 뇌심부 자극술 (Deep Brain Stimulation: DBS, 이하 DBS)이 사용되고 있다. 뇌심부 자극술은 시상 밑핵 (subthalamic nucleus: STN)과 담창구 (globus

pallidus) 같은 심부 뇌조직에 전극을 설치 후 전기 자극을 가하는 것을 말한다. 수술 시 임상의는 임상적 위치에 전극을 삽입하여 전기 자극과 동시에 운동증상의 호전 정도를 평가하는 과정을 반복하여 운동증상이 가장 호전되는 전극의 최적위치를 선정하게 된다. 이때 대부분의 수술에서는, 전기 자극에 대한 반응이 신속히 나타나고 환자의 협력이 부족하더라도 안정적으로 검사를 할 수 있는 경직의 운동 증상을 평가한다.³

임상의가 수술 중에 자극 위치 선정을 위해 경직을 평가하는 기준으로서 통일파킨슨병등급척도 (Unified Parkinson's disease rating scale: UPDRS, 이하

UPDRS)를 사용하고 있다. 하지만, UPDRS 는 판단 기준이 정성적이어서 임상적 경험에 크게 의존하고, 비연속적인 등급(0-4)간의 증상의 차이가 커서 미세한 증상의 변화를 파악하기 힘들다는 단점이 있다.⁴

이러한 UPDRS 의 제한점을 극복하고, 경직을 정량적으로 평가하기 위한 다양한 분석장비와 평가지표가 제안되었다. Xia, Endo, Levin 등은 근전도로부터 산출한 지표를 제안하였고,⁵⁻⁷ 다른 연구자들은 토크와 관절각도로부터 추출한 역학적인 운동저항의 결과량을 나타내는 평가지표로서 임펄스(impulse),⁸ 일(work),⁸⁻¹¹ 최대토크(peak torque),¹⁰ 탄성계수(elastic coefficient),^{6,11} 역학적 임피던스(mechanical impedance)¹² 를 제안하였다. 이러한 평가지표들은 관절의 수동적인 운동 동안 수집된 실험 데이터로부터 산출되었으며, 운동을 인가하는 방법에 따라 토크모터를 이용한 것⁸⁻¹⁰ 과 검사자가 직접 운동을 인가하는 것으로^{6,11,12} 나눌 수 있다.

DBS 수술 중에 UPDRS 경직 점수를 대신하여 경직을 평가하기 위한 분석장비는 정확성과 실용성을 모두 갖추고 있어야 한다. 즉, 임상점수와 상관계수가 높고, 수술실이라는 한정된 공간에서 사용이 가능하도록 부피가 작으며, 제한된 시간에 측정이 가능하도록 조작이 간편해야 한다.

근전도는 피부표면의 상태와 전극의 부착 위치에 의존하므로 근전도로부터 추출된 지표와 UPDRS 경직 점수의 관계가 상대적으로 낮았다($r = 0.37-0.79$).⁵⁻⁷ 따라서 근전도로부터 산출한 지표는 경직을 정량적으로 평가하는 것이 부적합하다.

토크모터로 운동을 인가하여 역학적인 평가지표를 산출한 연구들은 한정된 공간과 수술대와 장치까지의 거리를 고려한다면 실험 장비의 부피가 커서 사용이 부적합하다. 또한, 경사가 있는 수술대에 누워있는 환자를 대상으로 실험하는 것이 불가능하며 장비의 조작이 어렵다는 제한점이 있다.

검사자가 직접 운동을 인가할 경우에는 토크모터가 차지하는 공간이 절약되나, 과거의 연구에서 사용된 역학적 운동저항의 결과량들은 인가된 운동 속도에 따라 평가지표의 값이 달라지므로, 일정한 속도를 유지하기 위하여 검사자가 훈련을 하여야 한다는 문제가 있었다. 따라서 모터를 이용하여 등속운동을 인가한 경우보다($r = 0.7-0.86$)⁸⁻¹⁰ 검사자가 직접 운동을 인가한 경우에 UPDRS 경직 점수와 평가지표의 상관계수가 낮은 경향이 있었다($r = 0.6-0.8$).^{6,11,12}

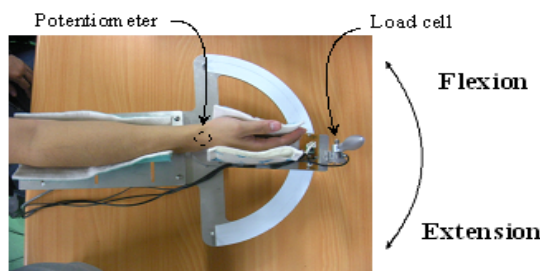


Fig. 1 Rigidity measurement system

이러한 문제점으로 인해 지금까지 DBS 수술 중에 UPDRS 경직 점수를 대신하여 경직을 평가하기 위한 분석장비는 없었다. 본 연구팀은 선행연구의 문제점을 해결하기 위한 방법으로 운동저항의 결과량이 아닌 운동저항의 원인요소인 운동속도와 무관한 점·탄성계수를 평가지표로 제시하였으며, 모터를 사용하지 않아 부피가 작은 Fig. 1 과 같은 분석시스템을 개발한바 있다.¹³ 이 시스템은 임상적인 점수와 매우 높은 상관성($r = 0.90$)을 보였으며, 부피가 작고 운동속도의 제약이 없어서 수술실의 제한된 환경에서도 사용할 수 있을 가능성이 높다. 따라서, 본 연구에서는 수술 중 환자 손목 경직의 정도를 정량적으로 측정할 수 있는 측정시스템을 이용하여, 경직에 대한 DBS 효과를 평가하고자 한다.

2. 방법

2.1 피험자

본 연구에서는 DBS 수술 중의 파킨슨병 환자 6 명을 대상으로 실험을 하였다. 이중 5 인은 좌우 측 수술을 시행하였고 1 인은 편측 수술을 시행하여, 실험데이터는 총 11 개가 되었다. 환자의 연령은 57.5 ± 9 세, H-Y stage 는 3.6 ± 0.5 였다. DBS 시술은 약물의 부작용이 나타나는 환자만을 대상으로 하는 것이 일반적이므로 파킨슨 환자 중에서도 그 빈도가 많지가 않아서, 많은 피험자를 대상으로 연구하기가 어려운 분야이다. 따라서, 현재까지 보고된 논문에서는 DBS 수술중의 정량적 경직평가에 관한 내용은 전무하고, DBS 수술을 과거에 받았던 환자에 대해 DBS 의 효과를 조사한 논문만이 있으나, 이 경우에도 실험대상이 된 상지의 수가 10 개(10 환자)⁹ 와 13 개(13 환자)⁷ 였다. 본 연구와 참고문헌 7, 9 는 수술 중과 수술 후라는 실험 시점만 다르며, DBS 의 효과를 파악한다는 점은 일치

한다. 따라서, 10~13 개의 상지를 이용하여 DBS 의 효과를 검증하였다는 것은 동질의 연구로서 유효성을 입증하는 데 있어서 참고가 될 수 있을 것으로 생각된다. 모든 피험자는 실험에 대하여 사전 동의를 하였고, 본 연구는 고려대학교 구로병원 임상윤리위원회의 승인을 받았다.

2.2 측정시스템

Fig. 1 과 같이 검사자가 피험자의 관절움직임을 인가할 수 있도록 손잡이를 환자용 손받침판(hand plate)의 끝에 부착하였다. 관절각도를 측정하기 위한 포텐시오미터(J50s, Copal Electronics, Japan)를 환자의 손목관절 중심부에 위치하도록 하기 위해, 손받침판의 회전축과 손받침판 밑의 반월판(semicircle plate) 사이에 고정하였다. 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 각가속도를 측정하기 위해, 가속도계를 손받침판의 끝부분에 장착하였다. 측정된 신호는 필터와 증폭기를 거친 후, 데이터 수집(data acquisition: DAQ)보드를 통해 랩뷰로 저장하였다.

2.3 실험방법

수술 중 DBS 효과를 알아보기 위해 실험 조건은 DBS-Off 와 최종적 전극위치에서의 DBS-On 으로 하였다. 수술 중에 먼저 임상의가 고전적 방법에 따라 UPDRS 경직점수를 판정하였다. 그 후, 검사자가 30~70 [deg/sec] 범위의 평균 각속도로 손목에 운동(flexion/extension) 을 6 회 인가하였다. 평균 각속도는 식 (1)과같이 나타낼 수 있으며 1 회의 각거리는 약 140 [deg]가 된다.

$$Angular\ velocity_{av} = \frac{angular\ distance\ per\ cycle}{time\ per\ cycle} \quad (1)$$

피험자가 동작의 시작시점과 운동속도를 예측하지 못하도록 동작간에 1~5 초의 간격을 랜덤하게 인가하였고 동작 속도도 랜덤하게 하였다(Fig. 2).

-2.5~2 [rad/sec]의 범위 안에서 다양하게 변하는 순간 각속도를 이용하여 점탄성 계수를 산출하였다. 이때, 각도와 힘은 굽힘운동 시 양의값(positive), 펴운동 시 음의값(negative)으로 나타내었다. Table 1 은 각 세트에 대한 각속도의 평균과 표준편차를

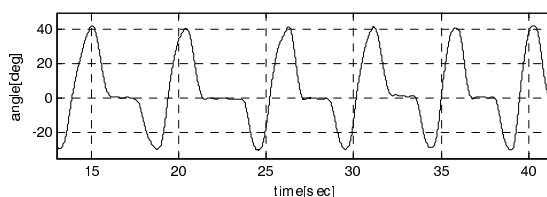


Fig. 2 Representative trajectories on time-angle plane (random angular velocity of 30~70 [deg/sec] and random inter-cycle interval of 1~5 s)

Table 1 Range of angular velocity for 11set mean (SD) [rad/s]

Set	DBS-Off	DBS-On
1	-0.0074 (0.67)	0.0063 (0.91)
2	0.0122 (1.06)	0.0017 (0.70)
3	-0.0003 (0.61)	-0.0033 (0.61)
4	0.0017 (0.82)	-0.0049 (0.60)
5	0.0097 (0.69)	0.0038 (0.87)
6	0.0024 (0.75)	0.0076 (0.71)
7	0.0017 (0.52)	0.0194 (0.64)
8	-0.0048 (0.60)	0.0018 (0.72)
9	0.0003 (0.58)	0.0021 (0.71)
10	0.0011 (0.56)	0.0019 (0.74)
11	0.0026 (0.56)	-0.0007 (0.65)

나타낸다. 굽힘운동일 때 각속도는 양의값을 가지고 펴운동일 때 음의값을 가지므로 평균값은 '0'에 근접하며, 다양한 각속도 운동을 하였으므로 큰 표준편차를 가진다. 저항성 토크를 측정할 때 피험자의 자발적인 동작이 발생하면, 측정된 토크를 바탕으로 계산된 저항성 성분(점탄성)에 오차가 발생하게 된다. 따라서, 피험자가 실험의 전반적 내용을 이해하고, 자발적 동작을 하지 않도록 수술 전과 수술 중에 피험자에게 측정방법에 대한 충분한 설명을 하였다. 이러한 구두설명을 사용하여 이루어진 실험결과를 바탕으로 계산된 점탄성이 임상점수와 높은 상관성을 가지므로,¹³ 환자의 자발적 동작은 무시할 만큼 억제된 것으로 간주하였다.

2.4 분석방법

피험자에게 가해진 토크(τ_a)와 피험자가 저항하는 토크(τ_p)의 관계는 식 (2)로 나타낼 수 있고,

$$\tau_p = \tau_a - I\alpha \quad (2)$$

$$\tau_p = K\theta + B\omega + C \quad (3)$$

손목관절을 점탄성모델로 가정하면 피험자가 저항하는 토크(τ_p)는 식 (3)과 같이 분리할 수 있다. 로드셀로부터 토크(τ), 포텐시미터로부터 손목관절의 각도(θ)를 측정하였고, 수치미분을 통하여 각속도(ω)와 각가속도(α)를 산출하였다. 산출한 실험데이터를 이용하여 최소자승법(least square estimation: LSE)을 통해 탄성과 점성을 계산하였다.¹³ 관성모멘트(moment of inertia: I)는 손목의 굽힘 상태에서 순간 놓음(Quick release) 방법¹⁴을 이용하여 펌 운동시 관성모멘트를 각 피험자마다 미리 산출하였다.

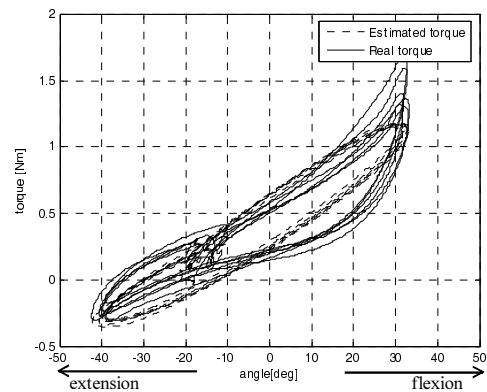
탄성성분은 운동방향에 따른 차이가 미약하므로⁶ 운동방향에 무관한 하나의 요소로 간주하여 탄성계수(K)로 나타내고, 점성요소는 운동방향에 따라 현저히 변동하므로⁵ 굴곡, 신전구간에 따라 굴곡구간의 점성계수(B_f), 신전구간의 점성계수(B_e)로 분리하여 표현하였다.

통계분석을 위해 먼저 Shapiro-Wilk test를 실시하여 점탄성계수의 정규성(normality)을 검증하였다. 이에 의해 점·탄성계수가 모두 비정규성 분포를 이루는 것을 확인하였고, 따라서 비모수 검증을 사용하였다. 즉, DBS 에 의한 점탄성계수의 변화를 확인하기 위해 Wilcoxon Signed Ranks test를 실시하였다. 또한, 점탄성계수 (두 개의 점성계수와 한 개의 탄성계수)의 DBS 에 의한 감소율을 %로 표현하고, Friedman test와 post-hoc test를 이용하여 비교하였다.

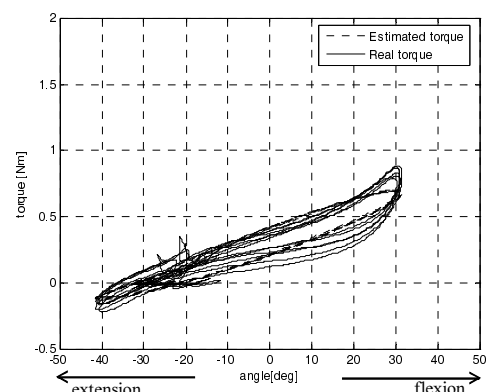
3. 결과 및 고찰

Fig. 3 은 DBS Off/On 에서의 손목 관절에서의 토크-각도의 전형적인 그래프이다. DBS-Off 일 때 (Fig. 3(a)) 보다 DBS-On 일 때(Fig. 3(b)) 토크-각도의 기울기, 히스테리시스(hysteresis)의 면적이 모두 감소하는 것을 확인 할 수 있다. 탄성계수는 평균적인 기울기를 나타내며, 히스테리시스의 면적은 점성계수에 비례하므로, 점탄성 모두 감소할 것을 예측할 수 있다.

LSE 로 계산된 모델 파라미터의 값을 이용하여 도출된 모델토크와 실험토크의 RMS (root mean



(a) DBS-Off



(b) DBS-On

Fig. 3 Representative trajectories on torque-angle plane at the wrist joint

square) 오차는 모든 실험데이터에서 최대 토크의 9%이하($8.01 \pm 1.82\%$)로서, 모델의 동정(identification)은 성공적인 것으로 판단된다.

본 연구에서는 데이터 수가 적고, Shapiro-Wilk test를 실시하여 점탄성계수가 모두 비정규 분포를 이루는 것을 확인하였기 때문에 Wilcoxon signed rank test를 실시하였다.¹⁵ Table 2 은 DBS Off/On 각 경우의 UPDRS 경직점수와 점탄성의 값을 나타낸다. Wilcoxon signed rank test 결과, UPDRS 경직점수와 점탄성 모두 DBS 에 의해 유의하게 감소하였다 ($p < 0.01$). 본 연구에서 대상으로 한 모집단의 특성과 데이터 수에 따라 통계분석을 하였기 때문에 충분히 통계적으로 의미가 있으며 11 개의 데이터로 본 연구의 유효성 입증 가능성이 있다고 판단된다.

Fig. 4 는 DBS 에 의한 탄성과 점성의 감소율을 나타낸다. Friedman's test 결과 점탄성의 감소율

Table 2 Rigidity score and viscoelastic properties

Property	DBS-Off	DBS-On	Difference
Rigidity score	2.50(0.45)	0.55(0.69)	**
B_f	0.094(0.042)	0.048(0.026)	**
B_e	0.089(0.068)	0.057(0.047)	**
K	0.54(0.47)	0.36(0.32)	**

**p<0.01, K : spring constant [Nm/rad], B_f/B_e : damping constant for flexion/extension phase [Nm/rad/sec]

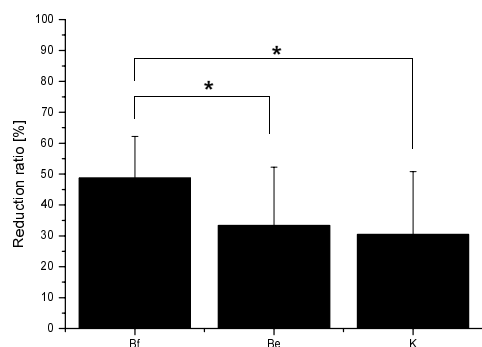


Fig. 4 Decrement of viscoelastic properties (*: p<0.05)

에 차이가 있었고, post-hoc test (Wilcoxon signed rank test) 결과, B_f 의 감소율이 B_e 와 K 의 감소율보다 더 컸다(p<0.05).

이러한 결과는 점탄성 계수가 UPDRS 경직점수를 대신해서 수술중의 DBS의 효과를 표현할 수 있는 적합한 분석지표이며, 특히, B_f 가 수술 중의 DBS에 의한 경직의 감소를 가장 크게 표현할 수 있는 지표임을 나타낸다. DBS에 의한 B_f 의 감소율이 B_e 보다 큰 이유로서 DBS가 굴곡근과 신전근에 미치는 효과가 차별적일 것을 예상할 수 있으나, 정확한 것은 앞으로의 신경생리학적인 연구를 통해 규명되어야 할 것이다.

과거의 문헌⁵⁻¹²에서 근전도, 저항성 토크의 시간계적으로부터 추출된 역학적 결과량 등이 경직에 대한 정량적 평가지표로서 제안되었으나, 이중 DBS 수술 중에 적용된 예는 없었다. 이것은, 기존의 평가지표가 다음과 같은 제한점을 가지기 때문인 것으로 판단된다. 즉, 근전도는 피부표면의 상태와 전극의 부착 위치에 따라 영향을 받으므로 임상점수와 낮은 상관관계를 가지는 것, 토크모터를 사용해야 하는 저항토크의 역학적 결과지표는

측정 장비의 크기가 크므로 수술실에 적용하기에는 적합하지 않다는 점, 또한 토크모터를 사용하지 않는 역학적 결과지표는 검사자가 일정한 속도로 운동을 인가해야 한다는 점이다.

본 연구에서는 토크모터를 사용하지 않아 수술실에서 적합한 작은 부피의 장비를 사용할 수 있었고, 저항성 토크의 역학적 결과지표가 아닌 역학적 원인요소에 해당하는 점탄성을 분석지표로 사용하여 검사자가 훈련을 통해 일정속도로 운동을 인가해야 하는 제한이 없었다. 또한, 제안된 시스템을 이용하여 수술 중에 측정된 점탄성은 DBS의 효과를 유의하게 나타내었다. 따라서, 본 연구에서 제안한 분석장비와 평가지표는 수술 중에 파킨슨병 환자의 경직을 평가하는데 있어서 큰 도움이 될 것으로 기대한다.

4. 결론

점탄성계수는 수술중의 DBS에 의해 모두 유의하게 감소하였고(Table 2), 특히 굴곡구간에서의 점성계수(B_f)의 감소율이 가장 컸다(Fig. 4). 따라서 본 연구에서 제안한 점탄성계수는, DBS 수술 중 적합한 전극의 위치와 자극 파라미터를 선정할 때, 도움이 될 것으로 기대된다.

후 기

본 연구는 교육과학기술부의 지원으로 이루어졌음 (2009-0087031, 2011-0015824).

참고문헌

- Allen, D. P., Playfer, J. R., Aly, N. M., Duffey, P., Heald, A., Smith, S. L., and Halliday, D. M., "On the use of low-cost computer peripherals for the assessment of motor dysfunction in Parkinson's disease—quantification of bradykinesia using target tracking tasks," IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng., Vol. 15, No. 2, pp. 286-294, 2007.
- Moore, S. T., MacDougall, H. G., Gracies, J. M., Cohen, H. S., and Ondo, W. G., "Long-term monitoring of gait in Parkinson's disease," Gait Posture, Vol. 26, No. 2, pp. 200-207, 2007.
- Volkman, J., Herzog, J., Kopper, F., and Deuschl, G., "Introduction to the programming of deep brain

- stimulators,” *Mov. Disord.*, Vol. 17, No. 3, pp. S181-S187, 2002.
4. 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, p. E1029, 2010.
 5. Xia, R., Sun, J., and Threlkeld, A. J., “Analysis of interactive effect of stretch reflex and shortening reaction on rigidity in Parkinson’s disease,” *Clin. Neurophysiol.*, Vol. 120, No. 7, pp. 1400-1407, 2009.
 6. Endo, T., Okuno, R., Yokoe, M., Akazawa, K., and Sakoda, S., “A novel method for systematic analysis of rigidity in Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, Vol. 24, No. 15, pp. 2218-2224, 2009.
 7. Levin, J., Krafczyk, S., Valkovic, P., Eggert, T., Claassen, J., and Bötzel, K., “Objective measurement of muscle rigidity in Parkinsonian patients treated with subthalamic stimulation,” *Mov. Disord.*, Vol. 24, No. 1, pp. 57-63, 2009.
 8. Fung, V. S., Burne, J. A., and Morris, J. G., “Objective quantification of resting and activated parkinsonian rigidity: a comparison of angular impulse and work scores,” *Mov. Disord.*, Vol. 15, No. 1, pp. 48-55, 2000.
 9. 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.
 10. Mak, M. K., Wong, E. C., and Hui-Chan, C. W., “Quantitative measurement of trunk rigidity in parkinsonian patients,” *J. Neurol.*, Vol. 254, No. 2, pp. 202-209, 2007.
 11. Sepehri, B., Esteki, A., Ebrahimi-Takamjani, E., Shahidi, G. A., Khamseh, F., and Moinodin, M., “Quantification of rigidity in Parkinson’s disease,” *Ann. Biomed. Eng.*, Vol. 35, No. 12, pp. 2196-2203, 2007.
 12. Patrick, S. K., Denington, A. A., Gauthier, M. J., Gillard, D. M., and Prochazka, A., “Quantification of the UPDRS Rigidity Scale,” *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, Vol. 9, No. 1, pp. 31-41, 2001.
 13. 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.
 14. Winter, D. A., “Biomechanics and motor control of human movement, 3rd ed.,” John Wiley & Sons Inc., pp. 75-76, 2004.
 15. No, H. J., “Research methods and statistical analysis for Korean SPSS 10.0,” Hyungseul Publisher, pp. 204-206, 2001.