

# The Limitation and a Potential Breakthrough of Deep Brain Stimulation in Functional Neurosurgery

장 진 우

연세대학교 의과대학 신경외과교실

생명공학, 신경과학(neuroscience), 신경영상학(neuroimaging) 등의 급성장과 더불어 정위기능 신경외과(stereotactic & functional neurosurgery)의 발전은 movement disorders, pain, epilepsy 등의 다양한 만성적 신경학적 질환에 대한 새로운 치료법인 neuromodulation therapy의 방법으로 deep brain stimulation (DBS)의 적용을 가능하게 하였다. 이러한 신개념의 치료법인 DBS는 다양한 신경계 질환을 가진 환자들을 다시 정상적 생활을 영위할 수 있게 하며, 또한 동시에 이러한 치료의 기전 등을 연구함으로써 신경과학 각 분야의 연구 활동을 활발하게 하는 순기능을 하고 있다. 하지만 현 시점에서 현재의 DBS 수술 방법은 학문적으로 또한 기술적으로 개선하여야 할 점과 한계 역시 분명히 있다. 본 발표에서는 이에 대한 문헌 고찰과 현재의 상황을 알아보고자 한다.

## 1. Neuromodulation Therapy의 개념 과 역사

### 1) 개념

넓은 의미에서의 Neuromodulation therapy는 다양한 신경학적 질환의 치료를 위해 implanted device를 통하여 심부뇌, 뇌표피 등에 electrical stimulation을 주거나 세포의 이식 혹은 약물의 주입을 하는 방법과 직접적인 뇌의 병변 등을 유도하여 뇌의 회로의 기능을 변경시키는 방법 등을 모두 포함한다고 정의할 수 있다. 그러나 현재의 임상 영역에서의 적용은 electrical stimulation과 drug delivery system 이 외의 방법은 안정성, 유효성 등 다양한 문제 제기로 사용 빈도 등이 극히 제한되어 있는 실정이다. Neuromodulation therapy에서 사용되는 implanted device는 크게 electrical stimulation과 drug delivery를 가능하게 하는 두 가지로 나눌 수 있으며, 신경계 질환의 종류에 따라 electricity나 drug을 사용할 수 있다. Electrical stimulation의 경우 대부분 치료 목적으로 사용되는 parameter에서 전류가 직접 자극하는 신경 구조물의 inhibition 목적으로 사용되지만, 직접 자극 받은 부위 이외의 이차적으로 연결된 해부학적 구조물들의 inhibition 혹은 excitation에 의하여 최종적으로 우리가 원하는 신경계의 기능을 조절(modulation) 할 수 있게 되는 것이다. 처음의 정의(definition)에서 알 수 있듯이 neuromodulation therapy는 다양한 분야와 서로 연관 되어 있어, 현재까지의 각 분야의 독자적 발전 및 상호 접목에 의하여 신경외과와 신경과가 주로 관련되어 있는 pain, movement disorders, spasticity 등에 집

중되어 발전되어 왔고, 최근 psychiatric disorders, epilepsy, stroke, unconsciousness, vascular disease 등에 까지 새로운 시도와 연구가 계속되고 있다.

## 2) 역사

9,000 B.C.에 이미 치료 목적으로 amber나 magnetite 같은 전기력이나 자기력을 지닌 광물을 목걸이, 팔찌 혹은 부적의 형태로 사용했다는 증거가 있다. 또한 수 세기 동안 Greek, Egyptian, Hebraic, Roman 등의 여러 문화권에서 광물, 금속, 그리고 torpedo fish와 electric eel 같은 동물들을 이용한 electrotherapy가 각 지역 민간 요법으로 널리 퍼져있었다. 이러한 역사적 사실들을 neuromodulation therapy의 시작으로 보기에는 무리가 있으나, 이미 전기적 힘이 인체에 영향을 미친다는 것을 알았다는 것과 이를 치료의 방법으로 이용하였다는 사실은 놀라운 일이 아닐 수 없다.

중세를 거치면서 전기를 energy로 인식하게 되고 전류를 발생시키는 원시적 장치들이 고안되기 시작했다. 1745년에 Von Kleist와 Musschenbroke에 의하여 동시에 전류를 발생시키고 저장할 수 있는 장치가 개발되었다. 이러한 전기에 대한 이해와 함께 전류를 이용한 전기 생리학적 실험들이 시작되었다. 1786년 Galvani는 전기가 개구리 다리의 근육을 수축시키는 것을 발견했으며, 1790년 Volta에 의한 건전지의 개발은 이러한 전기생리학적 실험을 수월하게 하였다. 인체에서도 유사한 전기 생리학적 실험을 통한 경험들이 축적되기 시작했으며, 그러한 예로 1793년에 Napolen 군대의 외과의사였던 D. Larry가 popliteal nerve를 자극하여 gastrocnemius 근육을 수축하게 하였다.

19세기 후반에 이르러 중추 신경계에 대한 전기생리학적 실험이 시작되었다. Fritsch와 Hitzig는 개의 뇌에 전류를 흘려 seizure를 일으켰으며, Ferrier는 그의 저서 'The function of the brain'에서 electrical stimulation으로 일어나는 다양한 운동·감각 반응을 관찰하여 동물 cerebral cortex의 topography를 기술하였다.

전류가 spinal reflexes나 신경계의 운동·감각 반응에 대한 실험에 광범위하게 쓰인 것은 20세기 초반의 일이다. 1932년에 Hess는 고양이의 thalamus 내의 같은 위치를 다양한 frequency의 교류 전류로 stimulation하여 상반되는 반응을 관찰하였다. 즉, low frequency의 stimulation에서는 수면이 유도되고 high frequency에서는 각성이 유도되었다. 이러한 발견은 electrical stimulation의 parameter에 따라 신경계가 modulation 된다는 것을 의미한다. 1942년에 Dempsey와 Morrison은 brain stem과 thalamus를 stimulation하여 발생하는 cortical electroencephalogram (EEG) 상의 wide spread synchronization을 기술하였으며, 이는 cerebral cortex를 조절하는 기능이 subcortical structure에 있음을 입증하는 것이다. Hunter and Jasper는 1949년에 thalamus에 low frequency stimulation하여 수면 행동과 EEG pattern 그리고 petit mal epilepsy를 같은 부위에 high frequency stimulation을 통하여 EEG de-synchronization을 관찰하였다.

20세기 초반의 실험과 그로부터 얻은 지식들은 그 후 진행되는 실험과 관찰로 이어져 현재 우리가 알고 있거나, 임상적으로 이용하는 많은 지식의 바탕이 되었다. Penfield와 Jasper는 1954년에 그들의 저서 'Functional Anatomy of the Human Brain'에서 epilepsy 수술을 통해 얻은 topography를 발표하였으며, 이는 인류에게 매우 획기적이며 중요한 발전이었다. 1952년에 Zanchetti 등은 vagal nerve에 전기적 자극을 가하면 pentylene tetrazol

seizure의 convulsive threshold가 높아진다는 것을 알게 되었다. Cooke와 Snider는 1955년에 그리고 Dow 등은 1962년에 동물 실험을 통해 cerebellar cortex의 자극을 통해 cerebral cortex에서 시작하는 seizure를 조절했다. Melzak와 Wall은 1965년에 pain의 gate control theory를 발표했다. Spinal cord의 dorsal root entry zone에 noxious information을 전달하는 small-diameter fiber와 proprioceptive information을 전달하는 large-diameter fiber가 길항적으로 작용하여 pain의 perception에 관여한다는 것이며, spinal cord를 자극하면 small-diameter fiber를 inhibition하는 large-diameter fiber의 antidromic potential을 만들고 pain이 감소한다는 것이다.

한편 Reynolds는 1969년에 쥐를 대상으로 thalamus의 periventricular gray substance와 mesencephalon에 electrical stimulation를 가하여 pain이 감소한다는 것을 확인하고, 이러한 이유가 자극을 준 부위의 opioid receptor가 activation되어 나타나는 것을 증명하였다. 그 후 1972년에 Consieller 등이 고양이에서 spinal cord에 morphine을 가하여 dorsal horn에 위치한 nociceptive neuron의 activation을 inhibition하였으며, 1977년에 spinal cord의 substantia gelatinosa에 morphine을 가하여 nociceptive input의 전달을 억제하였다. 신경학적 증상의 치료를 위해 전기를 이용하는 것은 1967년 implanted device의 고안과 함께 구체화되었으며, pain 치료에 이러한 장비가 처음으로 시도되었다.

Movement disorder의 치료에 사용되는 neuromodulation therapy는 tremor와 rigidity를 치료하기 위한 stereotactic procedure를 이용한 electrical stimulation 즉 DBS에서 시작되었다. 과거 치료법이던 병소 발생술(lesioning procedure)시 target의 위치 확인을 위한 electrical stimulation이 병소 발생술과 동일하게 질병의 증상을 줄어든게 하였기 때문이다. 1985년 De Long 등은 실험을 통하여 subthalamic nucleus가, 직접적으로 혹은 internal globus pallidus를 통하여, ventrolateral thalamic nucleus의 activation을 inhibition 한다는 것을 알았고, 이 후 subthalamic nucleus 등 운동질환의 기전과 관련된 해부학적 구조물들이 Parkinson's disease와 다른 movement disorder의 DBS 치료 표적으로 사용되어 현재 운동질환의 질병의 치료에 획기적으로 공헌을 하게 되었다.

이러한 neuromodulation therapy는 19세기 20세기를 거치면서 전기와 신경에 대한 폭넓은 이해와 지식을 바탕으로 현재의 모습으로 발전했다. 역사에서도 알 수 있듯이 의학적 발전과 더불어 여러 분야의 다양한 지식이 신경과학 분야의 임상분야에서 neuromodulation therapy의 적용을 가능하게 하였으며, 또한 neuromodulation therapy의 적용과 이를 통한 경험 그리고 작용 mechanism을 밝히고자 하는 노력은 관련된 여러 분야의 새로운 실험과 지식을 유도하며 동시에 이끌어 왔다.

## 2. Deep Brain Stimulation (DBS)란?

DBS란 어떤 신경학적 증상의 치료를 위해 뇌의 증상과 관련부위를 target으로 정하여 electrical stimulation을 가하는 것을 의미한다. DBS는 뇌 안의 특정부위를 target으로 하기 때문에 신경외과의 stereotactic procedure와 매우 밀접한 관련을 가지고 발전하였다. DBS 치료의 target은 질병과 증상에 따라 다르다. 현재도 각 신경계 질환마다 치료 효과를 극대화 할 수 있는 새로운 target을 찾으려는 시도가 계속되고 있으며, 더불어 새로운 신경계 질환을 DBS로 치료하려는 연구가 활발하게 진행되고 있다.

임상 영역에서의 DBS는 1980년대 후반 프랑스의 Benabid 등에 의하여 처음으로 파킨슨병의 치료에 시도

되었다. DBS의 개발 초기 주된 치료 시도는 주로 tremor를 동반한 파킨슨병 환자의 ventralis intermedius nucleus of thalamus (Vim)를 자극하기 위한 것이었고, 최근에 들어와 미국의 Food and Drug Administration (FDA)의 허가 이후 globus pallidus pars interna (GPi)와 subthalamic nucleus (STN)의 DBS를 시도하게 되었다. 이러한 DBS는 현재 파킨슨병 이외에 essential tremor, dystonia 등 다양한 운동계 질환에 효과적으로 시도되고 있으며, 현재 pain, epilepsy, psychiatric disorder, unconsciousness 등으로 영역을 급속도로 확대하고 있는 실정이다. DBS가 movement disorder 중 파킨슨병에 가장 보편적으로 시도되고 있는 이유는 파킨슨병은 역사적으로 다른 퇴행성 뇌 질환보다 활발히 연구되었으며, 다른 어느 질환보다 병리생태가 잘 알려져 있어 임상 영역에서 이미 다양한 치료법들이 개발되어 시도되어 왔기 때문이다. 이러한 운동질환의 수술적 치료는 역사적으로 정위기능 신경외과학의 발달과 맥락을 같이 하여왔다. 그러한 예로 1960-1970년대의 시상핵 파괴술(Vim thalamotomy), 1980-1990년대의 자가부신수술, 태아중뇌이식술(autologous adrenal transplantation, fetal mesencephalic transplantation), 담창구 파괴술(GPi pallidotomy) 등이 진행되었으며, 이것이 최근 subthalamic DBS로 이어지고 있다.

그러나 DBS는 파킨슨병 등을 완치시키는 것이 아니라, 증상의 호전을 유도한다는 것은 매우 중요한 사실이다. 따라서 수술 대상의 결정에 수술이 실제로 증상을 호전시킬 수 있을 것인가를 신중히 검토하는 것이 바람직하다. 이것은 neuromodulation therapy의 기본적 개념으로 치료 목표로 하는 어떤 신경학적 증상이 치료에 따라 반응할 것인지 그리고 그 정도가 만족할 만한 것인지를 반드시 시술 전 고려하여야 한다.

이러한 운동질환에 대한 DBS의 치료 효과에 대한 정확한 기전은 앞에서 이미 언급하였지만, 아직 정확하게 알려져 있지 않고 단지 신경세포의 activation 혹은 inhibition 등과 관련되어 나타날 것으로 추정하고 있는 상황이다. 즉, DBS로 인한 증상의 호전은 경험학적인 결과이지 기초 연구의 결과가 아니라는 것으로 이에 대한 연구가 현재 활발히 진행되고 있다.

### 3. 현재 DBS 의 한계

Neuro-stimulation을 통한 치료는 질환 혹은 상해에 의해 저하된 신경 기능을 정상적으로 조절하는 대표적인 방법이다. 따라서 신경계의 어느 부위가 질환과 관계되며, stimulation에 의해 activation되거나 deactivation될 부위에 대한 기본적인 이해가 필요하며, stimulation 할 부위를 결정해야 한다. 또한 이러한 자극이 일방적일지 아니면 양방향 소통이 필요한지를 이해하여야 한다. 현재 사용되는 DBS 장비는 모두 일방향의 자극만 가능한 상황이다. 따라서 신경계의 질환에 따른 세밀한 변화의 감지와 이에 대한 세밀한 조절에 의한 자극은 불가능한 상황이다. 또한 현재 사용되고 있는 DBS의 neurostimulation device는 1980년대 심박동기에서 출발되어 개발된 원초적 장비로 기본적으로 power를 제공하는 battery 장치, 특정 부위를 자극 할 수 있는 electrode, 이 둘을 연결하는 extension, 그리고 power를 electrode에 단속할 수 있는 switch로 구성되어 있고, 크기 또한 작지 않아 battery 장치의 삽입 시 대부분의 환자에게 전신마취가 요하게 된다. 더욱이 문제는 DBS의 전기 자극 시스템에 있다.

Electrode를 통해서 자극을 가하는 방법은 크게 monopolar stimulation과 bipolar stimulation의 두 가지가 있다. Switch가 반복적으로 battery와 electrode를 단속하면서 stimulation은 특정 waveform의 형태로 가해진다.

Waveform을 결정하는 parameter에는 amplitude, pulse width, frequency가 있다. Amplitude는 가해지는 voltage를 pulse width는 power가 가해지는 시간을, 그리고 frequency는 매초 가해지는 stimulation의 수를 나타낸다. 이러한 parameter는 여러 실험과 관찰을 통해 neural structure에 permanent damage가 없는 그리고 neurostimulator에 따라 정해진 범위가 있으며, 그 안에서 질환과 환자의 반응에 따라 다양한 패턴과 양식으로 조정하여야하나 현재의 시스템으로는 이러한 세밀한 조절이 불가능한 상태이다.

또 다른 DBS 전극의 문제는 신경계의 원하는 특정 부위를 target으로 하기 때문에 stimulation 하려는 부위의 특성에 따라 다양한 lead 형태와 electrode 배열, 동시에 많은 부위의 자극을 필요로 할 수 있지만, 아직 이러한 장치의 개발도 이루어져 있지 않다.

따라서 DBS의 신경계 질환에 대한 시도는 수많은 난치성 신경계 질환 환자에게 새로운 희망을 제시함과 동시에 우리에게 넘어서 할 많은 연구 과제와 한계를 보여주고 있다고 할 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Gildenberg PL: Evolution of neuromodulation. Stereotact Funct Neurosurg 2005;83(2-3):71-9. Epub 2005 Jul 6. Review.
2. Velasco F: Neuromodulation: an overview. Arch Med Res 2000 May-Jun;31(3):232-6. Review.
3. Benabid AL, Krack P, Benazzouz A, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. Neurology 55 suppl 6:S40-S44, 2000.
4. Benazzouz A, Hallett M: Mechanism of action of deep brain stimulation. Neurology 55 suppl 6:S13-S16, 2000.
5. Chang JW: Microelectrode recording-guided bilateral subthalamic deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. JKAMA 7:19-23, 2001 .
6. Chang JW, Lee NW, Lee MS, et al: Microelectrode Recording-Guided Deep Brain Stimulation in Patients with Movement Disorders (The First Trial in Korea). in Kristy Lultas-Ilinsky and Igor A. Ilinsky (ed): Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders, New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001, pp341-347.
7. Hwang YS, Shim I, Lee BB, Chang JW: Effect of subthalamic nucleus lesions in a 6-hydroxydopamine-induced rat parkinsonian model: behavioral and biochemical studies. J Neurosurg 2006 Aug;105(2):284-7.
8. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL: Anatomy and physiology of the basa ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. MovDisord 2006 Jun;21 Suppl 14:S238-46.