

# 도파민신경계 영상이 정상인 파킨슨증 환자에 대한 진단적 이슈



이 지 영

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 신경과

## SWEDD: A Diagnostic Challenge

Jee Young Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University-Seoul Metropolitan Government Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Patients clinically diagnosed with Parkinson's disease may turn out to have normal dopamine transporter uptakes on PET or SPECT imaging. They are referred to as SWEDDs (scans without evidence of dopaminergic deficits). Despite of similar motor features to Parkinson's disease, they may have different etiologies such as dystonic tremor, essential tremor or others. This session will discuss about diagnostic issues raised by SWEDDs and recent works exploring the clinical features of SWEDDs patients.

**Key Words:** Parkinsonism, SWEDD, Diagnosis, Etiology

### 서 론

PET이나 SPECT를 이용한 흑질 선조체 도파민 신경계 영상은 [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodopa PET, dopamine transporter (DAT) imaging such as [ $^{18}\text{F}$ ]FP-CIT PET, DaT-SPECT or etc, and [ $^{11}\text{C}$ ] or [ $^{18}\text{F}$ ]DTBZ PET 등이 흔히 이용된다. 파킨슨병의 병리학적인 원인인 도파민 신경세포의 소실을 살아 있는 환자에서 확인할 수 있기 때문에, 파킨슨병의 진단 및 치료제 개발을 위한 biomarker로서 활용되어 왔다. 그런데, 초기 파킨슨병환자들에게 도파민 작용제와 레보도파를 투여하며 도파민 신경계 영상을 이용하여 파킨슨병의 진행속도를 관찰한 대규모 임상시험들(ELLDOPA, CALM-PD, REAL-PET)에서 정상적인 tracer uptake를 보이는 환자들이 4-14.7%까지 발견되었다.<sup>1-3</sup> 이들은 임상적으로는 파킨슨병으로 진단되었는데, 도파민 신경계 영상은 정상이라고 하여 SWEDD=scan without

evidence of dopaminergic deficit 라는 용어가 생겨나게 되었다.

### 1. SWEDD와 관련된 이슈들

임상가로서 SWEDDs 환자를 볼 때 가장 먼저 고민이 되는 점은 일단 파킨슨병인 줄 알고 DAT 영상을 촬영하였는데, 정상이 나왔으므로 다음 진단을 어떻게 할 것 인가하는 문제다. 통상적으로 파킨슨병의 진단은 임상적인 기준에 의거하여 순전히 진찰소견에 의거해서 내려진다.<sup>4,5</sup> 첫 진찰만으로 파킨슨병을 진단하였을 때 sensitivity는 평균 73% 정도, specificity는 50-70%로 낮아서, general neurologist의 경우 진단의 false positivity가 높아 실제로는 나중에 다른 병으로 판명되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup>

그렇다면 단순히 임상가들이 이 환자들을 잘못 진찰한 것 인가(즉, 오진인가?)? 그게 아니라, SWEDD는 아직까지 밝혀지지 않았던 파킨슨병의 한 아형일까? 아니면, SWEDDs 환자들은 아주 초기의 파킨슨병 환자인 것은 아닐까?

ELLDOPA study에 참가하였던 SWEDDs 환자들을 보면, 하루 600 mg dose를 투여해도 Levodopa response가 non-SWEDDs 환자에 비해 확연히 적었다(Table 1).<sup>6</sup> 또한, 이 SWEDDs 환자들은 4년 후 DAT 영상을 다시 촬영하였을 때도 normal tracer uptake를 여전히 보였다.<sup>7,8</sup> 이는 SWEDDs

Jee Young, Lee, MD, PhD  
Department of Neurology, Seoul National University-Seoul Metropolitan Government Boramae Medical Center, College of Medicine, Seoul National University, Dongjak-gu, Shindaeabang-dong, Boramae 5 Road 20, Seoul 156-707, Korea  
Tel: +82-2-870-2476, FAX: +82-2-831-2826  
E-mail: wieber04@snu.ac.kr

**Table 1.** Comparison of changes in the total unified Parkinson's disease rating scale scores at baseline and after 40 weeks of treatment between the SWEDDs and non-SWEDDs patients.

Category	Baseline		Week 40	
	N	UPDRS	N	ΔUPDRS (40-0)
SWEDDs	8	14.4±7.6	8	2.4±4.2
Non-SWEDDs	30	29.7±11.6	28	-4.9±10.4
<i>p</i>		0.004		0.002

UPDRS scores are Total UPDRS obtained by the Treating Investigators, mean±S.D. *p*-value by Students' *t*-test.

Their parkinsonian symptoms do not appear to be due to DA deficiency. Adapted from J Neurol 2005;252(Suppl):IV37-IV42.

**Table 2.** Characteristic features indicative of dystonic tremor in SWEDDs

Dystonia (which may be subtle)  
thumb extension tremor  
"Flurries" or task/position-specificity of tremor  
Head tremor  
Dystonic voice  
No progression to develop features other than tremor and dystonia  
No clear fatiguing or decrement of repetitive movements  
Adapted from Mov Disord 2007;22(15):2210-2215.

가 파킨슨병이 아니라 다른 etiology로서 clinically parkinsonian symptom을 mimic한 경우, 예를 들면 essential tremor, dystonic tremor, psychogenic parkinsonism, drug-induced secondary parkinsonism or atypical parkinson-plus syndrome일 가능성을 시사한다.

S. Schneider 등은 비대칭적 안정시 진전과 서동증이 있는데, DAT scan에서 정상적인 uptake를 보이는 환자들을 자세히 관찰하여, 실제로 이들이 dystonic tremor임을 밝혀 SWEDDs의 상당부분이 dystonic tremor일 수 있음을 보여주었다.<sup>9</sup> Dystonic tremor는 특징적으로 rest tremor를 보일 수 있고, pill-rolling 현상과 facial hypomimia, reduced arm swing on walking 증상을 동반할 수 있기 때문에 더욱이 parkinsonism과 구별이 어렵다.<sup>10-13</sup> 이 환자들에서 나타나는 임상적 특징들은 표 2에 정리된 바와 같다.

하지만, clinical situation에서 tremulous parkinson's disease 환자와 mono-symptomatic dystonic rest tremor, atypical essential tremor 환자를 구별하는 것은 여전히 쉽지 않다. Movement specialist에 의한 double-blind video analysis와 DAT imaging를 비교한 한 연구에 의하면, 이런 환자군에서의 진단은 high false positive (17.4-26.1%) rate와 high false negative (6.7-20%) rate를 보였고, 특히 bradykinesia에 대한 평가가 가장 challenging하였다고 한다.<sup>14</sup> 한편, 125

명의 DAT imaging을 시행한 parkinsonian tremor 환자들을 추적 관찰하여 다시 평가하여 진단을 비교한 독일의 한 연구에 의하면, 14%의 환자들 SWEDDs였고, 이들 중 상당수가 levodopa response가 있는 다른 etiology로 설명할 수 없는 unclear SWEDDs로 남아 있어 여전히 SWEDDs의 존재에 대한 진단적 의문이 남아 있다(Table 3).<sup>15</sup>

## 2. SWEDD와 파킨슨병 환자의 구별

SWEDD에 대한 진단적 의문이 아직 남아 있고, SWEDDs를 대상으로 하는 연구들마다 heterogenous group을 포함하고 있어, 아직까지 SWEDDs를 특정 질환군으로 정의하기는 어렵다. 하지만, SWEDDs를 전형적인 파킨슨병환자들과 임상적으로 구별해보려는 시도들이 있다.

먼저 후각기능을 보면, SWEDDs 환자들은 통상적인 파킨슨병환자와 달리 본태성 진전과 근긴장이상증 환자들처럼 정상인에 비해 후각저하가 없는 특징을 보였다(Fig. 1).<sup>16</sup> SWEDDs 환자들의 nonmotor symptom과 cardiac sympathetic denervation을 비교한 한 연구에 의하면, olfactory function, restless leg symptom, orthostatic dizziness, constipation 등 autonomic symptom이 SWEDDs 환자에서 유의미하게 적었고, <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan에서 파킨슨병환자에 비해 heart-to mediastinum ratio (H/M)가 높고 washout rates (WR)가 낮은 특징을 보였다(Fig. 2).<sup>17</sup>

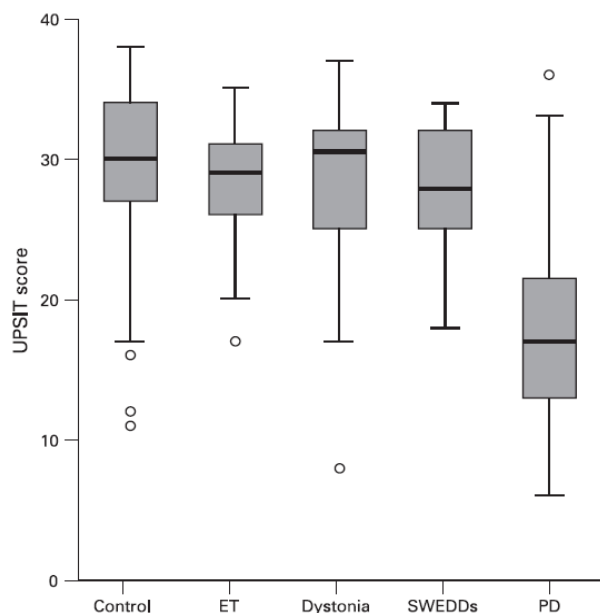
SWEDDs 환자의 보행을 분석한 연구에 의하면, 느린 보행과 small stride length, reduced arm swing 등은 파킨슨병 환자와 비슷하지만, trunk와 elbow posture, stride length variability, bilateral step-phase coordination은 파킨슨병환자와 달리 정상적이라는 점에서 구별된다고 한다.<sup>18</sup>

또한, 전기생리학적으로 SWEDDs와 본태성 진전(essential tremor), 근긴장이상성 진전(dystonic tremor), 진전을 주로 보이는 파킨슨병(tremor dominant parkinson's disease) 환

**Table 3.** Clinical reassessment of 12 SWEDDs patients

Diagnosis	Patients	Disease duration (years)	Without tremor (n)	With tremor	Additional features
Unclear SWEDDs	n=5; 2 female, 3 male; 53.4± 3.9 years	1±0.2	1	n=4; resting and postural tremor present in 3/4 patients	Positive levodopa test
Psychiatric diagnosis (depression)	n=2; 2 male; 58 and 65 years	5 and 9	0	n=2; resting and postural tremor present in both patients	Negative levodopa test, no disease progression
Orthopedic diagnosis	n=2; 1 female, 1 male; 45 and 78 years	5 and 2	1	n=1; resting and postural tremor	Negative levodopa test; positive family history for PD in 1 patient
Dystonic tremor	n=2; 2 female, 33 and 42 years	15 and 6	0	n=2; resting and postural tremor with jerky and myoclonic components; n=1; head tremor	Mild dystonic features, positive levodopa test in 1 patient
No symptoms at follow-up	n=1; male; 49 years	1.5	0	n=1; additional postural and kinetic tremor	Negative levodopa test, no additional features, spontaneous remission

Adapted from J Neurol 2011;258(12):2147-2154.

**Figure 4.** Boxplot of University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) scores in five patients groups. Adapted from J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80(7):744-748.

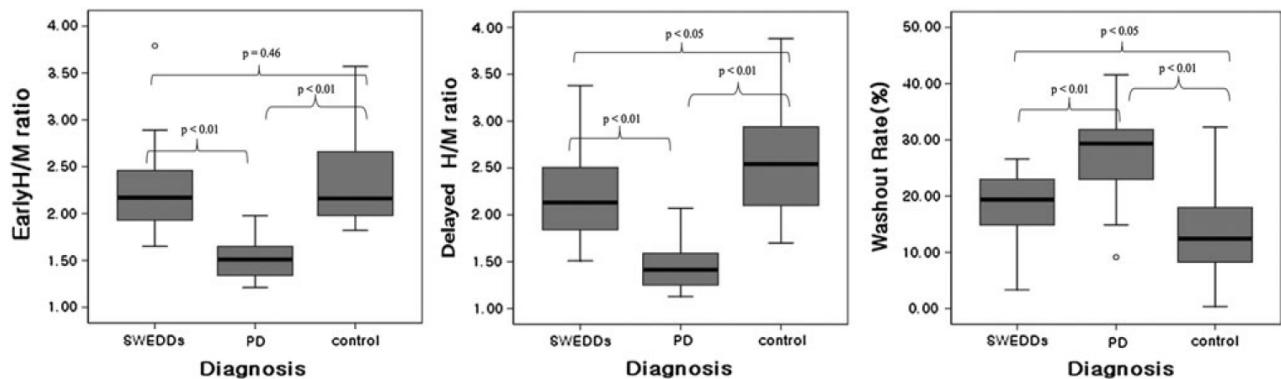
자를 비교한 연구에 의하면, SWEDDs 환자들은 true bradykinesia인 fatigueing 현상과 decremental response가 없고, re-emergent tremor가 안보이는 대신 head tremor나 dystonia가 좀 더 자주 동반된다고 한다. 또한 단일 tremor analysis parameter 만으로는 구별이 어렵지만, resting시 highest

tremor amplitude를 보이는 것은 거의 파킨슨병에서만 나타나며, SWEDDs 환자들은 근긴장이상성 진전 환자과 비슷하게 paired association stimulus에 abnormal exaggerated response를 보인다는 점에서 파킨슨병이나 본태성 진전과 구별되었다 한다.<sup>19</sup> 이 연구는 앞서 언급한 Drs. Schneider and Bhatia와 같은 group에서 진행한 것으로 역시 SWEDDs의 상당부분이 dystonic origin임을 전기생리학적으로도 뒷받침해주는 결과로 보인다.

마지막으로 클리닉에서 시행할 수 있는 간단한 handwriting으로 파킨슨병 환자와 tremulous SWEDD 환자를 구별하려는 연구도 있었다. 'A little dog ran down the road'를 쓸 때 micrographia와 sentence length, 'd'자의 높이를 비교하였는데, 파킨슨병 환자는 SWEDDs나 근긴장이상성 진전 환자에 비해 micrographia가 많고, sentence length도 짧고, d자의 높이도 더 낮았다고 한다.<sup>20</sup>

## 결론

이제까지 모아진 연구결과들을 종합하면, SWEDDs는 임상적으로는 parkinsonian tremor처럼 보이는 환자이지만 실제로는 파킨슨병이 아닌 다양한 origin의 tremor를 가진 환자군일 가능성이 높다. 특히, 근긴장이상성 진전이나 본태성 진전, 혹은 최근에 FMR permutation을 가진 환자에서 SWEDDs가 발견되기도 했다.<sup>21</sup> 하지만, 어떤 카테고리에도



**Figure 2.** Boxplots of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine scan results in the SWEDDs, Parkinson's disease and normal controls. The heart-to-mediastinum ratios (H/M) and washout rates (WR) are shown. Adapted from *Neurol Sci* 2013;34(8):1375-1382.

들어가지 않고 levodopa response를 보이고 있는 SWEDDs 환자가 여전히 존재하며, 이들 subgroup에 대한 향후 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

## REFERENCES

1. The Parkinson study group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2004; 351:2498-2508.
2. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053.
3. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54:93-101.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
5. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18:467-486.
6. Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005; 252(Suppl): IV37-IV42.
7. Marek K, Jennings D, Seibyl J. Long-term follow-up of patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA study. *Neurology* 2005;64(Suppl 1):A2474.
8. Marek K, Seibyl J, Parkinson's Study Group. b-CIT scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA-CIT and CALM-CIT study: long-term imaging assessment. *Neurology* 2003;60:A298 (Abstract)
9. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, Cordivari C, Hooker J, Dickson J, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007; 22:2210-2215.
10. Kägi G, Schwingenschuh P, Bhatia KP. Arm swing is reduced in idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord* 2008; 23:1784-1787.
11. Hensman DJ, Bain PG. Levodopa can worsen tremor associated with dystonia. *Mov Disord* 2006; 21:1778-1780.
12. Micheli S, Fernandez-Pardal M, Quesada P, Brannan T, Obeso JA. Variable onset of adult inherited focal dystonia: a problem for genetic studies. *Mov Disord* 1994; 9:64-68.
13. Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp-a focal dystonia. *Brain* 1982; 105 (Pt 3):461-480.
14. Bajaj NP, Gontu V, Birchall J, Patterson J, Grosset DG, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis in tremulous parkinsonian patients: a blinded video study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:1223-1228.
15. Sixel-Döring F, Liepe K, Mollenhauer B, Trautmann E, Trenkwalder C. The role of 123I-FP-CIT-SPECT in the differential diagnosis of Parkinson and tremor syndromes: a critical assessment of 125 cases. *J Neurol* 2011; 258:2147-2154.
16. Silveira-Moriyama L, Schwingenschuh P, O'Donnell A, Schneider SA, Mir P, Carrillo F, et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:744-748.
17. Jang W, Kim JS, Cho JW, Kim YH, Kim JY, Choi YY, et al. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease patients with SWEDDs. *Neurol Sci* 2013; 34:1375-1382.
18. Mian OS, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP, Day BL. Gait in SWEDDs patients: comparison with Parkinson's disease patients and healthy controls. *Mov Disord* 2011; 26(7):1266-1273.
19. Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, Terranova C, Katschnig P, Carrillo F, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's dis-

- ease: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2010;25(5):560-569.
20. Bajaj NP, Wang L, Gontu V, Grosset DG, Bain PG. Accuracy of subjective and objective handwriting assessment for differentiating Parkinson's disease from tremulous subjects without evidence of dopaminergic deficits (SWEDDs): an FP-CIT-validated study. *J Neurol* 2012;259(11):2335-2340.
21. Hall DA, Jennings D, Seibyl J, Tassone F, Marek K. FMR1 gene expansion and scans without evidence of dopaminergic deficits in parkinsonism patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:608-611.