



강 석 윤

한림대학교 의과대학 동탄성심병원 신경과학교실

Transcranial sonography and transcranial magnetic stimulation in parkinsonism

Suk Yun Kang

Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

Parkinsonism is characterized by tremor, bradykinesia, rigidity, and postural instability. Because the etiology of parkinsonism is diverse, the differential diagnosis is important. New imaging and electrophysiological techniques are supportive in the diagnosis. Here, recent advances of transcranial sonography and transcranial magnetic stimulation will be described.

서 론

파킨슨증(parkinsonism)은 떨림(tremor), 운동완만(bradykinesia), 경축(rigidity), 그리고, 체위불안정(postural instability)을 특징으로 하는 임상증상을 말하는데, 이러한 임상증상을 보일 수 있는 질환은 매우 다양하고 발병초기에는 서로 유사한 경우도 있어서 문진이나 신경학적 검진만으로는 정확하게 진단하기 어려운 경우가 많다(ref. Rizzo G et al, 2016). 최근 검사기술의 발전과 더불어 보다 정확한 진단을 하기 위한 노력이 시도되고 있는데, 여기에서는 두개경유초음파(transcranial sonography, TCS)와 두개경유자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)에 대해 이야기하고자 한다.

Suk Yun Kang, MD, PhD

Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea

Tel: +82-31-8086-2310 Fax: +82-31-8086-2317

E-mail: sukyunkang@hanmail.net

본 론

1. 두개경유초음파(transcranial sonography, TCS)

TCS는 1995년 파킨슨병(Parkinson's disease)에서 흑색질(substantia nigra)의 고에코발생(hyperechogenicity)이 보고된 이래로 꾸준히 임상적 의미와 적용에 대해서 활발하게 연구되고 있다. 파킨슨병과 파킨슨증을 보이는 다른 질환과의 감별뿐만 아니라 최근에는 하지불안증후군, 헌팅턴병, 다발성경화증 등에서도 흥미로운 연구결과들이 보고되고 있다. 여기서는 주로 파킨슨병의 진단 및 파킨슨증후군의 감별을 다루고자 한다.

흑색질 고에코발생이 발생하는 기전은 정확히 알려져 있지 않다. 대개는 철분과 관련이 있을 것으로 생각되고 있으나 이에 대한 직접적인 증거는 없다. 예를 들면, 철분농도가 높은 창백핵(globus pallidus)가 TCS에선 저에코발생을 보인다. 따라서, 철분 외에도 다른 요소가 고에코발생과 연관이 있을 것으로 추정된다.

TCS를 통해서 brainstem, basal ganglia, ventricles을 볼 수 있다. 현재 일반적으로 널리 쓰이는 측정법은 에코발생(echogenicity)을 등급을 정한 것과, 수동으로 면적을 잴 것을 합쳐서 평가한다. 기계 혹은 검사 프로토콜마다 흑색질 에코발생

을 정하는 기준이 다르기 때문에, 연구자 중에는 각 검사실마다 최소한 100명의 정상인 자료를 확보할 것을 추천하기도 한다.

1) 파킨슨병 및 파킨슨증후군(parkinsonian syndrome)

파킨슨병의 진단에 흑색질의 고에코발생을 확인하는 것이 중요하다. 양측 흑색질 고에코발생이 보인다면 파킨슨병 가능성이 높다고 알려져 있는데 한 연구에서는 약 70% 정도까지 보고하였다. Van de Loo⁴⁴ 팀의 연구에 의하면 잘 숙련된 검사자인 경우에 민감도와 특이도가 각각 79%, 81%라고 하였다. 초기 연구에서는 흑색질의 고에코발생 정도가 파킨슨병의 운동기능이나 임상증상악화와 관련성이 없다고 하였으나, 상반되는 연구결과도 발표되고 있어서 이에 대해서는 좀 더 검증이 필요할 것으로 보인다.

일반적으로 흑색질 검사 단독으로는 파킨슨병과 파킨슨증후군의 감별이 어렵다고 알려져 있다. 흑색질에서 고에코발생을 보이고, 기저핵에서 정상에코발생(normal echogenicity)을 보인다면 파킨슨병 가능성이 높고(positive predictive value=0.91), 흑색질에서 정상에코발생조건, 렌즈핵(lentiform nucleus)에서 고에코발생조건을 보인다면 다계통위축증 P 타입(multiple system atrophy-P, MSA-P) 혹은 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP)일 가능성이 높다고 하였다(positive predictive value=0.96). 이들 중에선 PSP인 경우에는 시간이 지남에 따라 제3뇌실의 크기가 커지고 중뇌위축조건이 나타난다고 하였다. 레비소체치매(Dementia with Lewy bodies)는 파킨슨병과 같이 동일한 고에코발생을 보인다는 보고도 있었으나, 양측 에코신호강도의 퍼지는 양상(예를 들면, 좌우 차이 등)이 달라서 감별이 가능하다는 보고도 있었다.

단면연구(cross-sectional study)에서 건강한 성인에서도 흑색질 고에코발생이 10% 내외에서 발견되고 있고 연령증가에 따라 유병률도 증가한다고 보고되고 있다. 여러 연구에서 흑색질 고에코발생이 신경변성에 취약할 위험과 관련이 있다고 하여 이에 대한 추적 연구가 필요하다.

2) 본태떨림(essential tremor)

일반적으로 본태떨림의 경우에는 흑색질이 정상에코발생을 보이는 것으로 알려져 있다. 본태떨림 환자에서 고에코발생 혹은 정상에코발생 정상 상한치를 보이는 환자는 파킨슨

병 발생위험이 있을 것으로 추정되고 있어 정기적인 관찰을 권장된다. 또한, 활동떨림과 의도떨림을 보이는 환자가 경미한 안정시떨림이 보이는 경우에 TCS가 정상에코발생조건이라면 본태떨림 환자일 가능성이 높을 것으로 추정하고 있다. 추후 이러한 추정에 대해서는 좀더 연구가 필요할 것으로 보인다.

2. 두개경유자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)

TMS는 1980년대에 소개된 이래로 꾸준한 기술적인 발전을 해오고 있으며 중추신경계뿐만 아니라 말초신경계의 운동기능평가에 이용되고 있다. 여기서는 주로 TMS를 이용한 파킨슨증 감별진단 및 치료에 대하여 살펴보고자 한다.

TMS를 이용한 운동신경계의 평가에 대해서는 이미 많은 리뷰논문과 교과서에서 다루고 있어서 여기서는 생략하고자 한다. 국내 논문으로는 Shin과 Sohn이 2011년에 대한임상신경생리학회지에 발표한 리뷰가 있다.

TMS는 파킨슨병 및 이상운동질환의 병태생리를 이해하는데 많은 기여를 해왔다. 임상적으로 중요한 것은 파킨슨증의 감별진단(예를 들면, 파킨슨병과 파킨슨증후군)일 수 있는데 현재의 TMS 검사기술로는 이에 대한 명확한 감별이 쉽지 않다. 최근 흥미로운 연구로는, triple stimulation technique (TST)이라는 기술을 이용한 것인데, 이 기술은 피질척수로(corticospinal tract) 평가에 매우 유용하다고 알려져 있어 피질척수를 침범한다고 알려져 있는 MSA-P나 혈관파킨슨증 진단에 도움이 된다고 보고하였다. 하지만, MSA-P 연구에서는 정상 TST를 보이는 다수의 환자가 있어서 명백한 cut-off level을 정하기 어려웠다.

진단적 가치가 그리 높지 않은데 비해서 치료에 대한 연구는 꾸준히 발전하고 있다. 반복적 두개경유자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)은 자기장펄스를 특정뇌영역에 전달함으로써 자극이 직접적으로 전달되는 뇌 영역뿐만 아니라, 해부학적으로 연결되어 있는 다른 뇌영역까지도 대뇌피질흥분도(cortical excitability)를 변화시키는 기술이다. rTMS는 자극방법에 따라 대뇌피질흥분도를 증가시키기도 하고 억제시키기도 한다. 여러 연구에서 rTMS는 파킨슨병환자의 운동기능을 향상시킬 수 있다고 보고되었다. 최근에는 보행동결 등 약물에 잘 반응하지 않는 운동증상에 대한 연구도 발표되고 있다. rTMS는 자극부위, 자극 빈도, 자극

세기에 따라서 여러 종류의 자극방법을 만들 수 있기 때문에 향후에는 가장 효과적인 프로토콜에 대한 정립이 필요할 것으로 보여진다.

References

- Alonso-Canovas A, Lopez-Sendon JL, Buisan J, et al. Sonography for diagnosis of Parkinson disease-from theory to practice: a study on 300 participants. *J Ultrasound Med* 2014; 33:2069-2074.
- Bartova P, Kraft O, Bernatek J, et al. Transcranial sonography and (123I)-FP-CIT single photon emission computed tomography in movement disorders. *Ultrasound Med Biol* 2014;40: 2365-2371.
- Berardelli A, Abbruzzese G, Chen R, et al. Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimulation* 2008;1:183-191.
- Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118:453-461.
- Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118:613-619.
- Berg D, Becker G. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. *Neuroimage* 2002;15:463-473.
- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-1055.
- Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001;56:13-17.
- Bologna M, Suppa A, Conte A, Latorre A, Rothwell JC, Berardelli A. Are studies of motor cortex plasticity relevant in human patients with Parkinson's disease? *Clin Neurophysiol* 2016; 127:50-59.
- Bouwman AEP, Vlaar AMM, Srujijes K, Mess WH, Weber WEJ. Transcranial Sonography for the Discrimination of Idiopathic Parkinson's Disease from the Atypical Parkinsonian Syndromes. 2010;90:121-146.
- Cantone M, Di Pino G, Capone F, et al. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1509-1532.
- Celebi O, Temucin CM, Elibol B, Saka E. Cognitive profiling in relation to short latency afferent inhibition of frontal cortex in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20:632-636.
- Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008;119:504-532.
- Chistyakov AV, Hafner H, Sinai A, Kaplan B, Zaaroor M. Motor cortex disinhibition in normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery* 2012;116:453-459.
- Chou YH, Hickey PT, Sundman M, Song AW, Chen NK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2015;72:432-440.
- Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *The Lancet Neurology* 2008;7:827-840.
- Eusebio A, Azulay JP, Witjas T, Rico A, Attarian S. Assessment of cortico-spinal tract impairment in multiple system atrophy using transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:815-823.
- Frasson E, Bertolasi L, Bertasi V, et al. Paired transcranial magnetic stimulation for the early diagnosis of corticobasal degeneration. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:272-278.
- Go CL, Frenzel A, Rosales RL, et al. Assessment of substantia nigra echogenicity in German and Filipino populations using a portable ultrasound system. *J Ultrasound Med* 2012;31:191-196.
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012;123:858-882.
- Hagenah J, Konig IR, Sperner J, et al. Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage* 2010;51:28-32.
- Jang W, Park J, Kim JS, et al. Triple stimulation technique findings in vascular Parkinsonism and Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1834-1839.
- Kang SY, Shin HW, Sohn YH. Different modulation of the cortical silent period by two phases of short interval intracortical inhibition. *Yonsei Med J* 2007;48:795-801.
- Kang SY, Wasaka T, Shamim EA, et al. The sequence effect in de novo Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2011;4:38-40.
- Kim JY, Kim ST, Jeon SH, Lee WY. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1922-1926.
- Kühn AA, Grosse P, Holtz K, Brown P, Meyer BU, Kupsch A. Patterns of abnormal motor cortex excitability in atypical parkinsonian syndromes. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1786-1795.
- Li DH, Zhang LY, Hu YY, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra and its correlation with DAT-SPECT in the diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:923-928.
- Lin CH, Wu RM. Biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:431-443.
- Liu P, Li X, Li FF, Ou-Yang QH, Zhang HX, Feng T. The predictive value of transcranial sonography in clinically diagnosed patients with early stage Parkinson's disease: comparison with DAT PET scans. *Neurosci Lett* 2014;582:99-103.
- Manganelli F, Vitale C, Santangelo G, et al. Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucina-

- tions in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:2350-2355.
31. Marchese R, Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G. Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated with clinical features in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2000;15:1210-1214.
 32. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism* 2015;64:S40-46.
 33. Morita Y, Osaki Y, Doi Y. Transcranial magnetic stimulation for differential diagnostics in patients with parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 2008;118:159-163.
 34. Nardone R, Florio I, Lochner P, Tezzon F. Cholinergic cortical circuits in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res* 2005;163:128-131.
 35. Paik JS. Ultrasound application in movement disorders. *Journal of Neurosonology* 2014;6:28-34.
 36. Pilotto A, Yilmaz R, Berg D. Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:43.
 37. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;86:566-576.
 38. Rochester L, Yarnall AJ, Baker MR, et al. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease. *Brain* 2012;135:2779-2788.
 39. Shin HW, Kang SY, Sohn YH. Disturbed surround inhibition in preclinical parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2176-2179.
 40. Shin HW, Sohn YH. Neurophysiological evaluation of the motor system using transcranial magnetic stimulation. *Korean J Clin Neurophysiol* 2011;13:1-12.
 41. Sohn YH, Hallett M. Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res* 2004;158:397-404.
 42. Sohn YH, Hallett M. Motor evoked potentials. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;15:117-131, vii.
 43. Stockner H, Wurster I. Transcranial Sonography in Essential Tremor. 2010;90:189-197.
 44. van de Loo S, Walter U, Behnke S, et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1087-1092.
 45. Venegas-Francke P. Transcranial Sonography in the Discrimination of Parkinson's Disease Versus Vascular Parkinsonism. 2010;90:147-156.
 46. Wagle Shukla A, Vaillancourt DE. Treatment and physiology in Parkinson's disease and dystonia: using transcranial magnetic stimulation to uncover the mechanisms of action. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:449.
 47. Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: no. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118:607-612.
 48. Walter U, Skoloudik D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. *Ultraschall Med* 2014;35:322-331.
 49. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2002;109:191-196.
 50. Wassermann E, Epstein C, Ziemann U. The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. New York, USA: Oxford University Press, 2008.
 51. Wittstock M, Pohley I, Walter U, Grossmann A, Benecke R, Wolters A. Interhemispheric inhibition in different phenotypes of progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120:453-461.
 52. Wolters A, Classen J, Kunesch E, Grossmann A, Benecke R. Measurements of transcallosally mediated cortical inhibition for differentiating parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004; 19:518-528.
 53. Wurtman R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Metabolism* 2015;64:S47-50.
 54. Zhou HY, Sun Q, Tan YY, et al. Substantia nigra echogenicity correlated with clinical features of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016.