홍 정 호
계명대학교 동산의료원 신경과

Neurocritical Care Update

Jeong-Ho Hong
Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Center

Neurocritical care is one of the major department of critical care. This section has compiled the recent advances from the latest studies from late 2017 to 2018 out of the need for neuro- and general critical care.

Key Words: neurocritical care, intraventricular hemorrhage, targeted temperature management, septic shock, delirium

서론

신경계 중환자의학은 생명이 위급한 신경계 질환을 중점적으로 치료하는 분야로 최근 들어 관심이 늘고 있다. 최근 의학 기술의 발달 및 중환자 치료에 대한 인식이 바뀌면서 신경계 중환자의학은 미국을 포함한 선진국 뿐만아니라 한국에서도 각광받는 의학 분야로 여겨지고 있으며, 이에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 본 종설에서는 신경계중환자실에서 치료함에 있어서 필요한 것들 중 2017년 후반부터 2018년까지 발표된 연구들을 중심으로 최신 지견을 정리하였다.

본론

뇌실내 출혈

뇌내출혈 환자에서 뇌실 내 출혈은 흔히 발견되며 함께 있는 경우 사망율은 50%에 달한다. 뇌실 내 출혈로 인한 폐쇄성 수두증도 임상적으로 악화시키는 중요한 원인이 된다. 이러한 이유로 예전부터 뇌실내에 재조합 조직플라스미노겐활성화제(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)를 뇌실 외 배액(extraventricular drainage) 카테터에 주입 후 응고된 뇌실내 혈액을 좀 더 효과적으로 제거하고하는 노력을 해왔으며 이는 폐쇄성 수두증을 줄이고, 뇌실 내의 혈액에 의한 신경독성을 감소시킬 것으로 생각해왔다. 이러한 목적으로 30 mL 이하의 소량의 천막상 뇌내출혈과 뇌실 외 배액술이 필요할 정도의 뇌실내 출혈이 있는 환자들을 대상으로 CLEAR-IVH 연구가 진행이 되었다.(1) 이 연구는 rt-PA 를 사용함에 있어서 안정성을 보는 2상 연구의 성격을 가지고 있었는데, 통계적으로 의미있는 차이는 아니였으나 일부 출혈성 부작용은 높아졌고 전반적인 부작용은 오히려 감소하는 결과가 관찰되었다. 이러한 결과를 바탕으로 이전 CLEAR-IVH 연구와 같은 적응증으로 3상연구인 CLEAR III (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III) trial이 진행되었고 최근 그 결과가 발표되었다.(2) 다만, 이전 연구에서 출혈성 부작용이 많았던 점과 초기 3일까지 응고된 뇌실내 혈액이 가장 효과적으로 감소하였던 점을 적용하여 이전 연구에서 3mg rt-PA 를 CT에서 뇌실 외 배액술이 필요없을 정도로 호전이거나 중요한 부작용이 생기기 전까지 12시간마다 투여한 것과 달리, CLEAR III trial 에서는 1mg rt-PA를 8시간마다 사용을 하되 12회를 넘기지 않도록 하였다. 그 결과 일차 결과변수인

Jeong-Ho Hong, MD, PhD
Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Center 56 Dalseong-ro Jung-gu, Daegu, South Korea 41931
Telephone: +82-53-250-7317
Fax: +82-53-250-7840
E-mail: neurohong79@gmail.com

180일째 3점이하의 수정랭킨척도점수 (modified Rankin Scale)에는 차이를 보이지 못하였으나, 사망율(18% vs. 29%, p = 0.006)과 심각한 부작용(46% vs. 60%, p = 0.002), 뇌실내 감염(7% vs. 12%, p = 0.048) 에서 의미있는 감소를 보였다. 뿐만아니라 치료 시작부터 뇌실이 열리는 데까지 소요되는 시간 역시 치료군에서 더 짧았다.(2 days vs. 5 days, p 〈0.0001) CLEAR-IVH 에서 관찰되었던 출혈성 부작용에서는 차이가 없었다. (2% vs. 2%, p = 0.77) CLEAR III trial 은 이처럼 일차 결과변수인 좋은 임상적 예후를 보여주지는 못했지만, 사망율 감소 뿐만 아니라 여러가지 부작용, 특히 뇌실 외 배액과 관련한 부작용을 감소시켜주었으며, 하위집단분석(subgroup analysis)에서는 뇌내출혈의 양이 많을 수록, 치료의 시작 시간이 빠를 수록 효과가 더 좋은 것으로 관찰되었다. 이는 향후 관련 연구에 추가적인 방향성을 제시했다는 것과 부작용을 감소시켰다는 것에 의미를 둘 수 있는 연구라 할 수 있겠다.

섬망

내과계 혹은 외과계 중환자실 뿐만 아니라 신경계 중환자실에서도 흔히 접하게 되는 것이 섬망이다. 중환자실에서 섬망의 유병률은 약 30%에 달하며, 인공호흡기를 사용하고 있는 환자에서는 더 높아 60~80%까지 보고되고 있다. 중환자에서 섬망의 발생은 사망률을 증가시키며 중환자실 체류 기간뿐만 아니라 전체 재원일수도 늘이게 된다. 이러한 섬망의 예방 및 치료원칙은 환경적 요인 조절과 여러가지 섬망을 야기 할 수 있는 약물과 탈수 등 원인인자와 섬망과 관련한 기저 질환의 조기 식별 및 치료, 그리고 마지막으로 약물적 요법으로 요약할 수 있다. 하지만, 현재까지 중환자실에서 섬망 발생과 기간을 줄이기 위한 예방적 목적으로 추천되는 약물적 요법은 없다.(3) 다만, 인공호흡기를 적용중인 중환자에서 진정을 목적으로 사용한 dexmedetomidine은 benzodiazepine과 비교하여 섬망의 발생률을 낮추는 것으로 알려져 있으나, 중환자에서 섬망의 예방 목적으로 dexmedetomidine의 사용은 아직 근거가 불충분하여 추천되고 있지는 않다. 이러한 배경하에 최근 섬망을 예방하는 목적으로 급성 섬망을 치료하기 위해 가장 많이 사용되고 있는 항정신병 약물인 haloperidol를 이용한 REDUCE 연구가 진행되었다.(4) 이 연구는 haloperidol 1mg과 2mg 그리고 위약(normal saline)을 1:1:1로 무작위 할당하여 28일동안 정맥 투약 후 생존율을 비교하였다. 하지만, 세그룹 모두에서 28일째 생존율 뿐만아니라 2차 결과 변수인 90일째 생존율, 섬망이 없는 기간, 기계환기 기간, 중환자실 및 입원 기간등 모든 결과에 영향을 주지 못해 1789명을 모집했음에도 불구하고 조기 종료되었다. 결과적으로 중환자실에 입원하는 환자를 대상으로 haloperidol은 섬망의 예방 목적으로는 추천되지 않는다. Haloperidol은 섬망의 치료 목적으로도 사용 근거가 낮으며, 최근 2013년 진료지침에는 근거 없음으로 명기하고 있다.(3) 그럼에도 불구하고 임상적으로는 가장 많이 사용되고 있는 섬망의 일차 약제임에 틀림이 없다. 뿐만 아니라 haloperidol 은 임상적으로 과거 일부 임상가들이 섬망의 예방적 목적으로도 사용 해왔으나 이번 REDUCE 연구를 통해 효과가 없는 것으로 보여 추천되지 않는다.

심정지 후 목표체온유지치료

2002년 병원밖 심정지 후 혼수 상태인 환자들을 대상으로 치료적 저체온요법(therapeutic hypothermia)를 적용한 2개의 무작위대조시험(32°C~34°C for 12시간 혹은 24시간)에서 성공적인 결과발표가 있은 뒤 저체온요법은 심정지 후 표준치료가 되었다.(5, 6) 이러한 치료적 저체온요법은 목표체온유지치료 (targeted temperature management)라는 이름으로 임상적으로 계속 적용되어왔는 데 과거 2가지의 연구만으로는 임상적으로 저체온요법을 적용하는 데 있어서 얼마나 빨리(timing), 얼마나 오래(duration), 얼마나 깊이(temperature depth) 저체온치료를 해야하는지 알 수가 없었다. 이러한 궁금증을 해결하기 위해 2013년 병원밖 심정지 후 혼수 환자에게 33°C와 36°C를 적용한 연구 결과나 나왔으며 그 결과는 차이를 보이지 않았다.(7) 또한, 최근 6개의 연구를 메타분석한 결과에서도 심정지 후 1시간 이내 혹은 1시간에서 4시간 사이에 저체온치료가 시작된 그룹들간의 차이를 보이지 않았다.(8) 가장 최근에는 기간에 대한 연구 결과나 나왔는데 병원밖 심정지 후 의식이 없는 환자에서 목표체온유지치료로 33°C를 적용하여 24시간(n = 175)과 48시간(n = 176)을 적용후 6개월째 신경학적 호전퇴원율 (Cerebral Performance Categories 1, 2)과 사망율을 비교하였으나 통계적으로 차이는 없었으며, 오히려 부작용 비율이 더 많은 것을 관찰할 수 있었다. 이는 표본수 산정과 통계검증력의 한계로 나타난 문제로 실제로는 48시간동안 적용한 그룹에서 4.9%의 신경학적 호전퇴원율의 차이(69% vs. 64%, p = 0.33)와 6.5%의 사망율 감소

(27% vs. 34%, p = 0.19) 를 보였다.(9) 현재까지는 이번에 발표된 연구결과로 진료지침의 변화까지는 생각해볼 수 없다. 하지만, 경우에 따라서 일부 연구결과를 선별적으로 받아드려 적용시켜 볼 수는 있겠다.

폐혈증 치료

폐혈증 역시 내과계나 외과계 중환자실에서 뿐만 아니라 신경계 중환자실에서도 중요한 사망 원인중 하나이다. 이러한 폐혈증은 최근 정의와 조기목표지향치료(early goal directed therapy) 삭제를 포함하여 일부 치료지침이 변경되었으며 이에 대한 설명은 2017년 신경집중치료의 최신지견에서 언급한 바가 있다. 최근에는 치료의 입장에서 폐혈쇼크(septic shock)환자에서 스테로이트 사용에 대한 연구와 메타분석 결과가 발표되었다. 수십년간 스테로이드는 폐혈성 쇼크환자에서 보조치료(adjuvant therapy)로 사용되어왔으나 현재까지도 스테로이드 사용은 논란의 대상이다. 1980년대 30 mg/kg 고용량 메틸프레드니솔론을 투여한 두 연구에서는 대조군 대비 차이를 보이지 않거나 초기 사망율을 증가 혹은 이차 감염을 증가시켰다.(10-12) 하지만, 저용량의 히드로코르티손(hydrocortisone) 투약을 한 무작위 대조시험 2개에서는 투약의 시점과 정의가 다소 다르긴 하지만 서로 다른 결과를 제시하였다.(13, 14) 이후 시행된 패혈증 환자에서 스테로이드 투여에 대한 23개 메타분석에서도 스테로이드 투여는 사망율 개선에 차이를 보이지 못하였고, 위장관 출혈과 감염의 발생에도 차이를 보이지 않았다. 하지만, 히드로코르티손(hydrocortisone) 투여는 대조군과 메틸프레드니솔론 투여군에 비해 쇼크 개선 효과를 보였다. (15)

과거 연구의 비일관성은 또 다른 연구의 필요성을 대두시켰고 2018년 ADRENAL trial 이 발표되었다.(16) 3800명의 폐혈쇼크환자를 대상으로 진행한 이 연구는 히드로코르티손 200 mg 을 매일 7일간 사용하여 대조군과 비교하였으며, 한달째, 세달째 사망율에서 의미있는 차이를 보이지 못하였다. 하지만, 시험군에서 쇼크 개선 (3일 vs. 4일, p ⟨0.001), 초기 기계환기 사용기간 감소 (6일 vs. 7일, p ⟨0.001) 효과 등을 관찰되었다. 결론적으로, 2017년 발표된 메타분석 결과나 최근 2018년에 발표된 ADRENAL trial 결과는 현재 Surviving Sepsis Campaign 진료지침에는 영향을 미치지 못할 것으로 생각되며, 이전처럼 수액 투여에 반응이 없고 중등도 용량 이상의 혈압상승제 투여 이후에도 지속되는 패혈쇼크 환자에서는 하루에 200 mg 에서 300 mg 히드로코르티손을 나눠서 사용하기를 권고한다.

중환자 영양지원

중환자를 치료함에 있어서 또 다른 중요한 영역은 영양이다. 중증 환자에서 영양불량은 면역 반응 약화시키고, 호흡기 환기능을 감소시켜 감염의 확율이 높아지며, 호흡부전을 악화시켜 인공호흡기 적용 기간의 증가, 사망율이 증가하게 된다. 현재까지 영양지원을 하는 방법에 대해서는 논란이 있으나 장관영양지원(Enteral Nutrition)은 정상적인 소화기관의 기능을 보존하여 감염합병증 발생을 저하시키므로 중환자에게 영양지원을 하는 경우 정맥영양지원(Parenteral Nutrition)에 비해 더 선호된다. 이러한 내용을 반영하여 현재 국내외 중환자 진료지침에는 장관영양지원의 금기가 아니라면 장관영양지원을 하루에 20-25 kcal/kg 으로 24~48시간 이내의 조기 시작하라고 권고하고 있다.(17, 18) 하지만 이러한 진료지침의 과거 메타분석등에서 일관되지 않은 결과를 보여 근거 수준은 낮은 상태이다. 최근 중환자에서 영양지원의 경로에 관한 2가지 연구가 발표되었는데, 그 중 하나는 적어도 3일 이상 예상치 않게 중환자실로 입실한 성인을 대상으로 시행한 CALORIES Trial 로 결과적으로는 장관영양지원과 정맥영양지원에서 30일째 사망율과 90일째 사망율 뿐만아니라 감염 등의 부작용에도 의미있는 차이를 보이지 않았다. 다만 장관영양지원에서 저혈당과 구토의 비율이 의미있게 더 높았다.(19) 최근 2018년에 발표된 NUTRIREA-2 연구는 CALORIES Trial 보다 좀 더 특정된 환자들 대상으로 하였다. 이 연구는 폐혈쇼크로 혈압상승제(vasopressor)를 사용을 하면서 기계환기를 적용하고 있는 환자들을 대상으로 하였으며, 두번의 중간분석(interim analysis)에서 의미있는 차이를 보이지 못해 조기 종료되었다. 약 2년간 2410명이 포함되었고 두 군에서 모두 28일째 사망율과 중환자실에서의 감염율에는 차이를 보이지 못하였다. 오히려 이 연구도 CALORIES Trial 과 마찬가지로 장관영양지원 그룹에서 구토, 설사, 장허혈, 급성 가성 장폐색증등의 부작용이 더 빈발하였다.(20) 최근 이러한 두개의 연구는 현재의 진료지침과는 달리 중환자들에서 조기 장관영양지원은 사망율에는 영향을 주지 않으나 오히려 장관영양지원과 관련한 부작용의 가능성이 높아 질 수 있음을 시사한다. 이러한 결과는 이전 연구와는 일부 다른 결과들을 보여줌으로 인해 추가적인 연구

가 불가피 할 것으로 생각된다.

결론

최근 신경계중환자 치료에 대한 관심이 늘어나고 있다. 신경계중환자들을 치료하기 위해서는 기본적으로 신경계 치료에 대한 지식도 필요하지만, 추가적으로 심정지 후 환자들의 치료와 신경계중환자들이 자주 접하는 패혈증이나 섬망, 중환자 치료에 중요한 영양지원에 대한 관심도 가져야한다. 위에서 언급한 최근 연구들은 단순히 일반적인 중환자 치료에만 필요한 것이 아니라 신경계중환자 치료에도 적용될 수 있는 연구들로 이러한 결과들이 향후 신경계 중환자실에서의 진료에 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhrim S, Bullock MR, Mayer SA, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. Stroke. 2011;42(11):3009-16.
2. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhrim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. Lancet. 2017;389(10069):603-11.
3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013;41(1):263-306.
4. van den Boogaard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(7):680-90.
5. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med. 2002;346(8):557-63.
6. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002;346(8):549-56.
7. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. N Engl J Med. 2013;369(23):2197-206.
8. Huang FY, Huang BT, Wang PJ, Zuo ZL, Heng Y, Xia TL, et al. The efficacy and safety of prehospital therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2015;96:170-9.
9. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, Pettila V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(4):341-50.
10. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 1987;317(11):653-8.
11. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. N Engl J Med. 1984;311(18):1137-43.
12. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study G. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med. 1987;317(11):659-65.
13. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002;288(7):862-71.
14. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358(2):111-24.
15. Gibbison B, Lopez-Lopez JA, Higgins JP, Miller T, Angelini GD, Lightman SL, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. Crit Care. 2017;21(1):78.
16. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2018.
17. Korean Society of Critical Care Medicine, Guidelines for nutrition support in the adult critically ill patient, First edition. 2013.
18. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Crit Care Med. 2016;44(2):390-438.
19. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. N Engl J Med. 2014;371(18):1673-84.
20. Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). Lancet. 2018;391(10116):133-43.



한 선 정
인암 뇌신경연구센타, 원광대학교 의과대학 산본병원 신경과

Update for practical neurology: sleep

Sun-Jung Han, MD
Inam Neuroscience Research Center, Department of Neurology, Sanbon Hospital, Wonkwang University school of medicine

Sleep medicine is a rapidly developing medical field, and the prevalence of sleep disorders such as sleep-disordered breathing, insomnia, narcolepsy and restless legs syndrome is gradually increasing. Based on recently published studies, this review will provide recent advances in sleep and sleep disorders.

Key Words: sleep, obstructive sleep apnea, insomnia, narcolepsy, restless legs syndrome

서론

수면의학은 빠르게 발전하는 의학 분야로, 현대인들에게 폐쇄성 수면 무호흡증, 불면증, 기면병, 사건수면과 일주기 리듬 수면장애 등의 수면질환의 유병율은 점차 증가되고 있으며 이에 대한 관심도 증가하고 있다. 본 글에서는 최근에 발표된 주요 연구결과를 바탕으로 수면장애의 최신 지견에 대해 알아보고자 한다.

본론

1. 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA)

OSA는 상부기도 폐쇄의 장애로 인해 수면 중 코골이와 무호흡 증상이 생기고 이로 인해 수면의 질이 떨어지고 주간 졸림증이 생기는 질환으로, 일반적으로 수면다원검사(polysomnogram, PSG)를 통해 진단되고 지속적 양압기(CPAP)로 치료하게 된다. 최근의 연구에서는 이 질환의 복합성, 기도 폐쇄에 기여하는 기전의 이질성 및 비 CPAP 치료법에 대한 다양한 반응을 인식하게 되어 폐쇄성 수면 무호흡증에 대한 보다 세분화된 견해가 나타나게 되었다.

OSA는 높은 유병률을 보이고 이는 성별에 따라 다르게 나타나는데 남성에서 유병률이 더 높다. [1] 미국에서 OSA를 진단 받은 1,704,905 명의 환자와 연령, 성별, 주거 상태에 맞는 1,704,417 명의 대조군의 동반질환의 유병률[OR (95% CI)]을 비교하였을 때, OSA 환자에서 2 형 당뇨병 [2.29 (2.28-2.31)], 부정맥 [3.26 (3.20-3.32)], 허혈성 심장질환 [2.54 (2.51-2.56)], 뇌졸중 [3.51 (3.42-3.60)], 고혈압 [2.14 (2.13-2.15)], 우울증 [4.99 (4.91-5.07)] 및 울혈성 심부전 [4.30 (4.21-4.39)]의 유병률이 증가하였다. [2]

OSA는 수면다원검사를 통해 진단되는데, 진단적 지표에 대해서도 지속적으로 논의되어 왔다. 한 연구에서 현재 사용되는 제3판 국제수면장애분류(ICSD-3)의 정의에 따라 OSA를 진단하게 되면 OSA의 유병률이 비현실적으로 높게 나타난다고 주장하였다.[3] 이는 정상 수면 무호흡-저호흡 지수(Apnea-hypopnea index, AHI)의 기준이 시간당 5회 미만으로 낮고, 수면 무호흡증으로 인한 증상이 아닐 수도 있는 피로감, 불면증, 고혈압과 같은 동반증상의 비율이 매우 높은 것과 관련이 있을 것으로 주장하였다.[4]

2,121명의 환자를 수면다원검사를 시행하여 2013년 AASM 의 기준을 적용하였을 때는 AHI ≥15/hr 인 중등도-

Sun Jung Han, MD.
Department of Neurology, Sanbon Hospital, Wonkwang University School of Medicine,
1142, Sanbon-Dong, Gunpo – si, Gyeonggi - do, Korea.
Tel: +82-31-390-2991, Fax: +82-31-390-2414,
E-mail: sunjung516@hanmail.net

중증 OSA 환자의 비율이 여성에서 23.4%, 남성에서 49.7%를 보였다.[5] 그러나 2016년에 같은 코호트에서 ICSD-3의 기준인 AHI≥15/hr 또는 AHI≥5/hr 이면서 OSA의 1개이상의 증상이 있거나 심혈관계와 대사성 동반 질환이 있는 경우로 정의하면 OSA의 유병률이 남성에서 74.7%, 여성에서 52.1% 로 증가하게 된다.[4,6] 저자들은 전향적 및 대규모 코호트 연구를 추가적으로 시행하여 OSA의 보다 나은 정의를 찾아야한다고 제안하였다.

OSA와 심혈관계 질환과 대사성 질환 사이의 연관성은 이미 잘 알려져 있다.[7-9] 그러나 이들이 연관되는 기전은 아직 명확하지 않은데, 전신 염증과 내피의 기능장애가 심혈관계 합병증의 발병에 주요 역할을 할 것으로 알려져 있다.[10] 그러나 이것이 간헐적인 저산소증 때문인지, 비만이나 다른 상호 작용 인자의 교란 효과 때문인지는 분명하지 않다.[11] 혈액 생체 표지자 또는 다른 심혈관계 위험 인자에 대한 CPAP의 효과는 다양하게 나타났으며[12-14] 종종 부정적인 결과를 보였다.[14,15] 최근 여러 건의 무작위 임상 시험에서도 심혈관 질환이나 사망률에 대한 CPAP의 이점을 보여주지 못 했다.[16,17] 이는 CPAP의 효과가 없는 것인지, CPAP을 충분히 사용하지 않아 실패한 것인지는 확실하지 않다.[18]

2. 불면증 (Insomnia)

153건의 연구에 대한 최근의 메타분석 결과에서 6시간 미만의 짧은 수면은 사망률의 증가와 선형적으로 관련되어 있었다[relative risk (RR) 1.12; 95% CI: 1.08–1.16, P〈0.005]. 짧은 수면은 당뇨병(RR 1.37; 95% CI: 1.22–1.53, P〈0.005), 고혈압(RR 1.17; 95% CI: 1.09–1.26, P〈0.005), 심혈관질환(RR 1.16; 95% CI: 1.10–1.23, P〈0.005), 관상동맥질환(RR 1.26; 95% CI:1.15–1.37, P〈0.005), 비만(RR 1.38; 95% CI:1.25–1.53, P〈0.005)과도 연관이 있는 것으로 밝혀졌다.[19] 36건의 연구를 메타분석한 결과에서는 당뇨병의 위험의 증가가 수면장애와 연관되어 있다고 기술하였다. 수면시간이 5시간 이하인 군에서는 RR 1.48, 95% CI: 1.25–1.76, 6시간인 군에서는 RR 1.18, 95% CI: 1.10–1.26, 9시간 이상인 군에서는 RR 1.36, 95% CI: 1.12–1.65로 나타났다. 수면의 질이 좋지 않은 군, OSA 와 교대근무자에서도 당뇨병과 연관성이 있었다(RR 1.40; 95% CI: 1.21-1.63).[20]

내인성 멜라토닌은 빛에 의해 생성이 억제되기 때문에 야간에 합성되고 분비되는 물질로 각성을 감소시키고 수면을 촉진하는 역할을 한다.[21] 이전의 연구에서 외인성 멜라토닌은 수면장애를 가진 환자들에서 수면의 질과 수면 잠복기에 유익한 효과를 보여왔다.[22]

일차 수면 장애에서 외인성 멜라토닌 치료 효과를 연구하기 위해 12 개의 무작위 통제 연구에 대한 메타 분석을 실시하였다. 이 메타 분석의 결과는 위약과 비교해 멜라토닌이 일차 불면증에서 지연된 수면 시작(sleep onset)을 감소시키고 (총 평균 차이 = -5.05 분, 95 % CI : -8.51-1.59, P = 0.002) 지연성 수면위상 증후군을 감소 시킨다는 것을 입증하였다(총 평균 차이 = -22.05 분, 95 % CI : -32.02에서 -12.09, P 〈0.0001).[23] 이러한 발견은 이전의 메타 분석의 결과를 입증하는 것이다.[24] 현재, 외인성 멜라토닌 치료의 장기적인 효과와 효능을 조사한 연구는 거의 없는 실정이며, 따라서 더 많은 연구가 필요하다.

3. 기면병과 탈력발작 (Narcolepsy and cataplexy)

중추 신경계 진정제인 Sodium oxybate 는 GABA-B 수용체를 통해 그 효과를 나타낸다고 여겨진다. 현재 유럽 의약품청(European Medicines Agency)과 미국 식약청 (Food and Drug Administration)의 승인을 받아 기면병에서 과도한 주간졸림증과 탈력발작의 치료제로 사용되고 있다.[25,26]

영국의 3차 수면센터를 방문한 탈력발작을 동반한 기면병 환자 90명(42.2 % 남성, 평균 42.5 ± 14.9 세, BMI 30.1 ± 7.8 kg / m2, ESS 기준 18.9 ± 3.4, cataplexy events/week baseline 26.2 ± 22.7)을 대상으로 한 후향적 단일 센터의 임상 실험을 통해 sodium oxybate 의 효과를 조사하였다. 참가자들은 총 3,116 명의 환자로 평균 35.5 개월 동안 sodium oxybate를 사용하였고, ESS와 탈력발작의 빈도가 유의하게 감소 하였다(ΔESS = −4.3±4.4 to a final ESS of 14.5±5.1; P〈0.0001; Δcataplexy = −21.8±18.5 events/week to a final number of events/week of 4.4±10.8; P〈0.0001).[27]

저자들은 sodium oxybate 가 기면병과 탈력발작의 환자들에게 우수한 임상 효능과 안전성을 제공한다고 결론지었고 이는 이전 연구와 일치하는 결과이다.[28] 그러나 영국에서의 이 약제의 처방에 대한 엄격한 규제는 연구된 코호트가 기면발작과 탈력발작의 중증도가 높은 환자를 대표 할 가능성이 있음을 의미한다.

4. 하지불안증후군 (restless leg syndrome, RLS)

Willis-Ekbom disease 이라고도 불리는 하지불안증후군은 주로 하지의 통제할 수 없는 움직임을 나타내는 질환으

로 주로 야간에, 휴식 중에 나타나고 야간의 감각 이상과 관련되어 있다. 하지불안증후군의 병태생리는 아직 완전히 밝혀지지는 않았다. 철분 상태에 영향을 미치는 질병은 잠재적으로 하지불안증후군의 발병에 기여할 수 있다.[29]

낮은 철분 수치를 보였지만 빈혈은 아니었던 하지불안증후군 환자의 치료제로 정맥 내 철분(ferric carboxymaltose, FCM)과 위약(PI)을 1 회 1,000 mg 투여하여 약제의 효능 및 내약성을 비교하였다. FCM은 1 일에 15 ± 2 분 동안 투여되었다. 이는 전향적, 이중 맹검, 위약 대조 다기관 연구로 12주간 추적 관찰하였다. 총 110 명의 환자(54.1 ± 15.8 세, 82 % 여성)로 FCM 군에 59 명, 위약군에서 51 명이었다. 두 그룹은 연령과 성별 (FCM : 53.0 ± 15.7 세, 여성 81 %, PI: 55.5 ± 15.9 세, 여성 82 %), 철분 상태 (serum ferritin, FCM : 41.93 ± 34.55 μg / L, PI : 48.85 ± 45.95 μg / L, transferrin saturation, FCM : 18.49 % ± 7.88 %, PI : 21.14 % ± 9.19 %), 기초 IRLS score (FCM : 25.9 ± 5.65 점, PI : 26.0 ± 5.78 점)에서 모두 유사하였다.[30] FCM 투여군은 4 주차에는 위약 투여군에 비해 IRLS score 에서 유의미한 호전이 관찰되지 않았지만[difference (95% CI), −2.5 (−5.93 to 1.02), P=0.163], 12주차에는 유의미한 차이가 관찰되었다[−4.66 (−8.59 to −0.73),P=0.021]. Serum ferritin과 transferrin saturation 레벨은 FCM 투여군에서 대조군에 비해 의미있게 높았다(P〈0.001).[30]

하지불안증후군의 치료에 대한 부분은 추가적인 연구가 필요한 중요 분야로 남아있다. Opioid 는 선택적 환자 그룹에서 효과적일 수 있고,[31] 도파민 작용제 및 $\alpha 2\delta$ 칼슘 채널 리간드의 경우 초기 치료에 유익한 효과를 나타내지만 장기간 사용할 경우 효과가 약해지고 심지어는 증상을 악화시키기도 한다.[32] 비록 인과 관계가 확실하지는 않지만, 최근 연구는 하지불안증훈군의 철분 보충 치료를 지지하고 있다.

2016년에 International RLS Study Group (IRLSSG), European RLS Study Group (EURLSSG) 과 RLS Foundation 은 현재의 문헌을 조사하여 RLS augmentation 의 치료와 예방에 대한 가이드라인을 제시하였다. Augmentation을 최소화하기 위해서는 I) RLS의 초기 치료로 $\alpha 2\delta$ 리간드를 고려해야 하고, (II) 도파민계 약물을 사용할 경우 가능한 최소한의 용량에서 시작해야 하며 권장 용량을 초과하지 않아야 한다. (III) 철분 부족 환자의 경우, augmentation 을 악화시키는 요인이 될 수 있으므로 철분 보충을 시행하여야 한다. (IV) 매일 도파민 치료는 증상이 삶의 질에 심각한 영향을 줄 정도로 중증인 경우에만 고려되어야 한다.[33].

결론

현대인들에게 수면의 중요성이 강조되고 관심도 증가되어 수면의학은 빠르게 발전하는 분야이지만, 현재까지도 수면질환에 대해 명확히 알려지지 않은 것들이 많은 실정이다.

OSA 가 심혈관계 질환이나 대사성 질환의 독립적 위험인자인지에 대한 근거도 부족하며, CPAP 의 치료 효과도 입증하지 못 하였다. 기면병이나 하지불안증후군의 병태생리도 아직까지 확실히 밝혀지지 않아 발병기전과 치료법에 대해 추가적인 연구가 필요하다. 앞으로 수면질환에 대한 새로운 연구 결과와 함께 보다 효과적인 치료 지침이 제시되어 진료에 도움을 줄 것으로 믿는다.

References

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013;177:1006-14.
2. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. Eur Respir J 2016;47:1162-9.
3. American Academy of Sleep M. International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). AASM Resource Library 2014.
4. Heinzer R, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population. Lancet Respir Med 2016;4:e5-6.
5. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med 2015;3:310-8.
6. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-: highlights and modifications. Chest 2014;146:1387-94.
7. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet 2009; 373: 82–93.
8. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 190: 218–25.
9. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. Respirology 2012; 17: 223–36.
10. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers

in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. J. Clin. Sleep Med. 2013;9: 1003–12.
11. Hoyos CM, Drager LF, Patel SR. OSA and cardiometabolic risk: what's the bottom line? Respirology 2017; 22: 420–9
12. Chen LD, Lin L, Lin XJ, Ou YW, Wu Z, Ye YM, et al. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. PLoS One 2017; 12: e0184293.
13. Thunstrom E, Glantz H, Yucel-Lindberg T, Lindberg K, Saygin M, Peker Y. CPAP does not reduce inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease and non-sleepy obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Sleep 2017; 40: zsx157.
14. Turnbull CD, Rossi VA, Santer P, Schwarz EI, Stradling JR, Petousi N, et al. Effect of OSA on hypoxic and inflammatory markers during CPAP withdrawal: further evidence from three randomized control trials. Respirology 2017; 22: 793–9.
15. Ng SS, Liu EK, Ma RC, Chan TO, To KW, Chan KK, et al. Effects of CPAP therapy on visceral fat thickness, carotid intima-media thickness and adipokines in patients with obstructive sleep apnoea. Respirology 2017; 22:786–92.
16. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 919–31
17. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2017; 318: 156–66.
18. Ioachimescu OC, Anthony J Jr, Constantin T, Ciavatta MM, McCarver K, Sweeney ME. VAMONOS (Veterans Affairs' Metabolism, Obstructed and Non-Obstructed Sleep) Study: effects of CPAP therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. J. Clin. Sleep Med. 2017; 13: 455–66.
19. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. Sleep Med 2017;32:246-56.
20. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2016;30:11-24.
21. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med Rev 2005;9:25-39.
22. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 2006;332:385-93.
23. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. Sleep Med Rev 2017;34:10-22.
24. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. PloS One 2013;8:e63773.
25. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006;13:1035-48.
26. Wise MS, Arand DL, Auger RR, Brooks SN, Watson NF; American Academy of Sleep Medicine. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin: an American Academy of Sleep Medicine review. Sleep 2007;30:1712.
27. Drakatos P, Lykouras D, D'Ancona G, Higgins S, Gildeh N, Macavei R, et al. Safety and efficacy of long-term use of sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy in routine clinical practice. Sleep Med 2017;35:80-4.
28. Black J, Swick T, Bogan R, Lai C, Carter LP. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. Sleep Med 2016;24:57-62.
29. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases A systematic review and new concept. Neurology 2016;86: 1336-43.
30. Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W, Virgin G, Roubert B, Mezzacasa A, et al. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. Mov Disord 2017;32:1478-82.
31. Mackie SE, Winkelman JW. Therapeutic Utility of Opioids for Restless Legs Syndrome. Drugs 2017;77:1337-44.
32. Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. Sleep Med 2012;13:1280-5.
33. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. Sleep Med 2016;21:1-11.

상지 근육과 상지 신경의 해부학(상완신경총 포함)

배 종 석
한림대학교 의과대학 신경과

Anatomy of muscle and nerve in upper limbs (with Brachial Plexus)

Jong-Seok Bae, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University

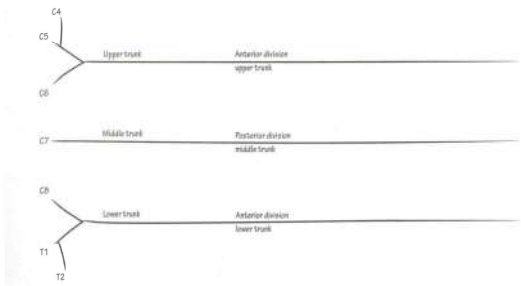
Correlative Anatomy of Nerve & Muscle in Upper limbs

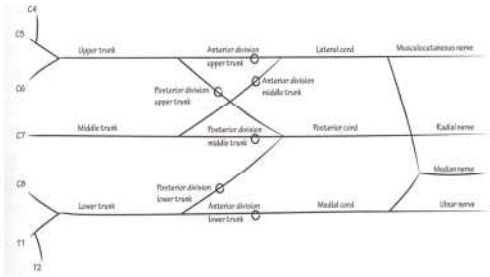
Jong Seok Bae
Department of Neurology
Kangdong Sacred Heart Hospital

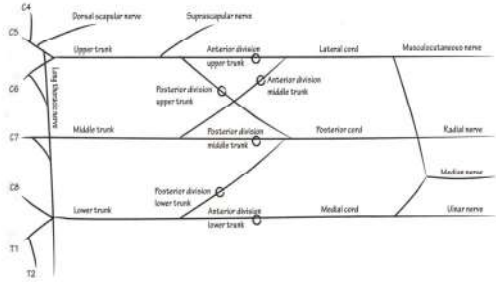
Contents

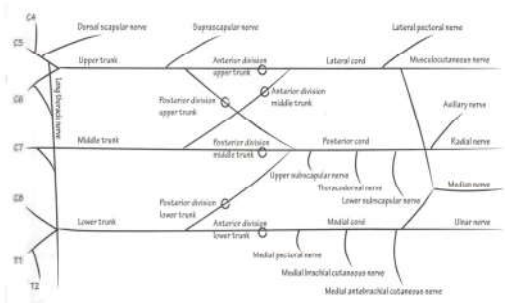
1. Drawing the brachial plexus
2. Nerve of upper limb
3. Muscle of upper limb

1. Drawing the brachial plexus



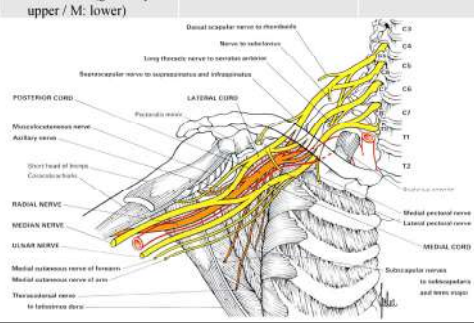




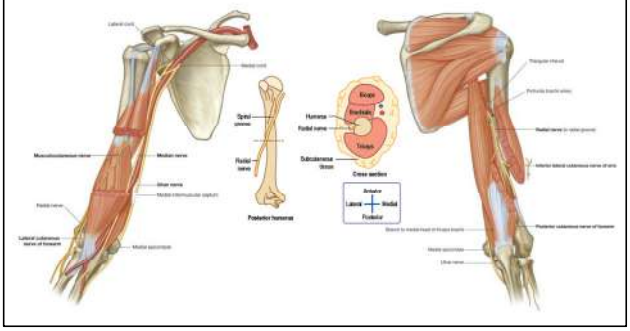


2. Nerve of upper limb

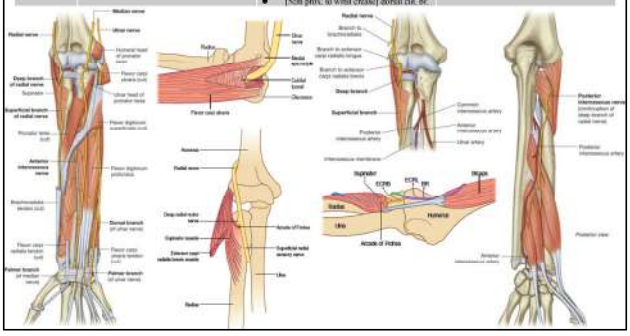
	Median	Ulnar	Radial
Root	● C5,6,7 – lat.cord – 1-3 finger, thenar sensory, prox.forearm mm. ● C8,T1 – med.cord – 4 finger sensory, distal mm.	● C8,T1 (& sometimes C7)	● C5, 6, 7, 8 (& rarely T1)
Br. Pl	● All trunk, medial & lateral cord (generally S: upper / M: lower)	● Lower trunk, medial cord	● All trunk, posterior cord



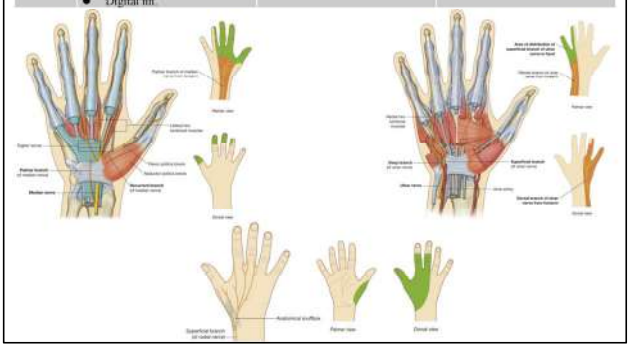
	Median	Ulnar	Radial
Arm	● [axilla] close contact with ulnar, radial nn. & axillary a. ● [sl.above elbow crease] 1st motor br.to PL ● [antecubital fossa] ■ medial to brachial a./ triceps tendon ■ brr. To FCR, PL, FDS	● [axilla] close contact with median, radial nn. & axillary a. ● [half way down the humerus] pierce intermuscular septum & located b/w intermuscular septum & medial head of triceps	● [lower margin of axilla] brr. to triceps ● b/w medial & lateral head of triceps / wind around the back of humerus ■ Deltoid insertion region (most superficial) ■ Spiral groove, m/c compression site ■ Origin of post. brachial cut. n./ post. antebrachial cut. n. ■ Sensory n. are often spared



	Median	Ulnar	Radial
Forearm	• [prox. Forearm] deep position, b/w 2 heads of PT • [distal to PT OR 5cm distal to radial epicondyle] origination of AION	• Ulnar groove in medial epicondyle • Cubital tunnel: retinaculum b/w humerus & ulnar head of FCU (= humeroulnar aponeurotic arcade, HUA) ▪ Br.to FCU: just prox.to cubital tunnel ▪ Br.to FDP: more distally within cubital tunnel • [The middle of the forearm] palmar cut. br • [5cm prox. to wrist crease] dorsal cut. br.	• [+3cm ~ -3cm humeroradial joint] division of PION & SRN. • PION ▪ Entering fibrous opening of superficial head of supinator mm. (arcade of Frohse) ▪ Innervations various mm.



	Median	Ulnar	Radial
Hand	• [a few cm prox. To wrist] palmar cut. brr • CT • Recurrent motor brr. To thenar: within OR distal to CT • Digital nn.	• Transverse carpal ligament • Guyon's canal • Division of supf. tcominal br (sensory & palmaris brev.). & deep terminal br. (motor)	• SRN: styloid proc. to thumb → anatomical snuff box → 5 dorsal digital n.

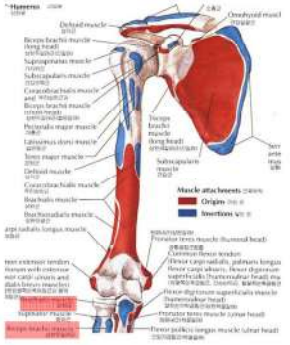


3. Muscle of upper limb

Overview

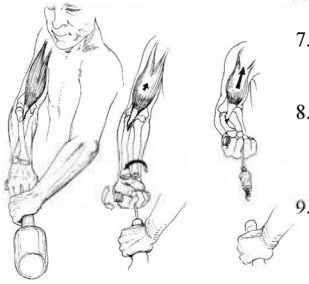
- Anterior arm
  - 3 musculocutaneous
- Anterior forearm
  - 8 (4-1-3) all median except
  - 1 (FDS) + ½ (FDP) ulnar
- Hand
  - All ulnar
  - Except LOAF 3 (OAF) + ½ (L) median
- Posterior arm & forearm
  - 12 all radial

Anterior arm



1. Arm flexor – 3
2. Coracobrachialis – biceps brachii – brachialis
3. C brachialis: coracoid proc. – humerus
4. Brachialis: humerus – ulnar tuberosity
5. B brachii – 2 heads (coracoid proc. supraglenoid tuberosity) – radial tuberosity

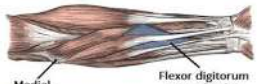
Anterior arm (Cont.)

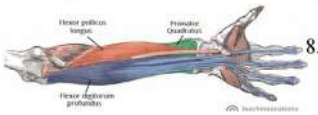


6. Radius moves around the axis of ulna
7. Only radius inserted muscles can pronate or supinate forearm
8. B brachii is a major supinator muscle and can flex only supinated posture
9. C brachialis, brachialis can flex elbow in either supinated or pronated posture

Anterior forearm





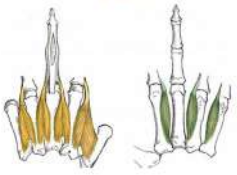


1. ME: flexor pronator
2. Total 8 = 4 supf. + 1 intermediate + 3 deep
3. 4-1=3 (8)
4. Pass – fail – pass – fail
5. P longus → T carpal lig.
6. FCR → radial side of PL
7. FDS (bye bye muscle) vs FDP + FPL (fist)
8. All median except FCU, FDP (1 + ½: ulnar) → all ulnar except LOAF

Hand





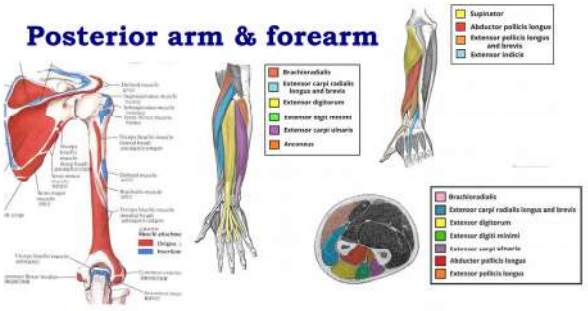


1. All ulnar except half of L & OAF
2. Palmar interossei (3) + adductor pollicis
3. Dorsal interossei (4) + ADM
4. Middle finger has 2 adductors (1st & 2nd IO)



Lumbrical

Posterior arm & forearm



1. T brachii: long– lateral – medial head → olecrenon
2. 6 superfical: BR (1) – ECR L/B (2,3) – EDC (4) – EDM (5) – ECU (6)
3. 6 deep: anconeus – supinator – APL, EPB – EPL – EI

Summary

1. Drawing the brachial plexus – RTDCB
2. Nerve of upper limb – anterior arm / anterior forearm – posterior arm & forearm
3. Muscle of upper limb – 3 flexors & 1extensor in arm / 8 (4-1-3) in anterior forearm / 12 (6-6) in posterior forearm

하지의 신경과 근육 해부학



서 범 천
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

Anatomy of muscle and nerve of lower limbs with lumbosacral plexus

Bum-Chun Suh, MD, PhD
Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Lumbosacral plexus originates from L1 to S4 roots and gives rise to several peripheral nerves of lower limbs. In anterior aspects of thigh, femoral nerve is the major nerve and innervates to quadriceps muscles which also composes of anterior compartment. Adductor muscles innervated by obturator nerve is the main component of medial compartment whereas hamstrings innervated by sciatic nerve are the major component of posterior compartment of thigh. The sciatic nerve is divided into the common peroneal nerve and the tibial nerve at the apex of popliteal fossa and common peroneal nerve is then divided into superficial and deep peroneal nerve. Tibial nerve innervated muscles are included in deep and superficial posterior compartments whereas deep peroneal nerve innervated muscles are for anterior compartment and superficial peroneal nerve innervated muscles are for lateral compartment. Proper understandings for cross-sectional anatomy might be helpful for treating patients and clinical research.

Key Words: Lumbosacral plexus, nerve, muscle, anatomy.

서론

인체 구조에 대한 첫 번째 기록은 기원전 1600년경 고대 이집트의 의학서인 Edwin Smith Papyrus에 묘사되어 있는 심장과 내부 장기에 대한 묘사이며 고대 그리스시대에 쓰여진 히포크라테스 전서에는 골격근에 대한 해부학이 담겨 있었다. 그러나, 우리 나라와 마찬가지로 서양에서도 인체 해부를 하는 일은 12세기 이탈리아에서 인체 해부가 시작되기 전까지는 금기로 되어 있었기 때문에 발전할 수 없었다. 우리가 접할 수 있는 가장 오래된 인체 구조의 그림은 1400년대 르네상스시대를 대표하는 Leonardo da Vinci의 여러 스케치이며 사후 200년 후에 공개되었다고 한다. 1500년대 Andreas Vesalius 가 '인체 구조에 대하여'를 저술하면서 현대적인 해부학이 시작되었으며 근대 해부학의 창시자로 여겨지고 현대 의학이 기원이라고 할 수 있겠다.

내과 계열의 의사에게는 인체 구조를 직접 체험할 방법이 없는 관계로 해부학 사진, 그림이나 신경, 근육 등의 모식도를 통한 간접적인 경험이 대부분이었으며 실제 임상에서 자세한 해부학의 필요성은 느끼지 못했던 것 같다. 신경과 의사에게는 신경학적 진찰이나 근전도검사를 위한 기본적인 해부학 개념은 필수였지만 실제 신경과 근육의 구조를 이해하는 데는 부족함이 있었던 것이 사실이다. 그러나, 최근 영상의학의 발달과 보급으로 인하여 수술을 하지 않아도 환자의 신체 구조를 실시간으로 확인할 수 있는 길이 열렸으며 초음파 등을 이용한 통증 치료뿐만 아니라 말초신경이나 근육의 침범 양상을 파악하여 질병의 진단이나 연구에도 활용도가 높아지고 있다.

하지 신경과 근육에 대한 이해 및 실제 임상과 연구에 도움이 되고자 하지 신경 근육 해부학을 요천추신경총, 넓적다리, 다리 (lower leg) 순서로 정리를 하였다.

Bum Chun Suh, MD, PhD
Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Republic of Korea
Tel: +82-2-2001-2101, Fax: +82-2-2001-1938.
E-mail: bcsuh@skku.edu

본론

1. 요천추신경총[1-3]

요천추신경총은 요추 1번 부터 천추 4번 신경근에서 유래한 신경으로 이루어진 신경총 또는 신경얼기이며 골반과 하지의 신경과 근육에 분포한다. 신경과 의사에게 익숙하지 않은 요추 주위와 골반에서 신경총을 형성하고 요추신경총-천추신경총-요천추신경총 등의 용어에도 혼란을 야기할 소지가 있으며 신경총과 신경의 주행을 입체적으로 이해하기 어려울 수 있다.

2-5번 가로돌기 옆으로 요추 1-4번 신경근의 복측 가지가 나오고 흉추 12번 신경근에서 일부 신경섬유를 받아서 허리근 (psoas muscle) 안쪽이나 뒤에서 모여서 요추신경총을 형성한다. 요추 4-5번 신경근이 합쳐져서 요천추신경간 (lumbosacral trunk)을 이루는데 요천추신경간과 요추 5번~천추 4번 신경근의 복측 가지가 궁둥구멍근 (piriformis muscle) 앞에서 모여서 천추신경총을 이룬다. 요추신경총은 주로 복벽의 앞쪽으로 나와서 샅고랑인대 부근의 감각을 지배하고 넓적다리의 앞쪽과 내측으로 분포한다. 천추신경총은 주로 엉덩이 뒤쪽으로 나와서 넓적다리 뒷부분에 분포한다. 즉, 요추신경총은 하체의 앞부분을 담당하는 여러 신경을 형성하고 천추신경총은 하체의 뒷부분을 담당하는 여러 신경을 형성하는데 이 두 신경총은 요천추신경간을 통하여 연결되어있고 통합해서 요천추신경총이라고 부른다.

요추신경총은 맨 위에서 순서대로 장골하복신경 (iliohypogastric nerve), 장골서혜신경 (ilioinguinal nerve), 음부대퇴신경 (genitofemoral nerve)를 이룬다. 장골하복신경은 L1에서 유래하며 일부 T12 신경을 받기도 한다. 장골하복신경은 복벽을 타고 서혜인대 (inguinal ligament) 인근에서 주행하면서 내복사근 (internal oblique muscle)과 transversus abdominis 근육에 분포하고 엉덩이 외측의 감각과 서혜인대 윗부분의 감각을 담당한다. 장골서혜신경은 L1에서 유래하며 내복사근과 transversus abdominis 근육에 분포하고 치골결합과 넓적다리 위쪽 내측, 그리고 음낭이나 대음순의 외측 감각을 담당한다. 음부대퇴신경은 음부가지와 대퇴가지로 나누어지며 음부가지는 남성에서 고환거근 (cremasteric muscle)에 분포하고 음낭의 앞쪽 감각을 담당하고 여성에서 대음순의 감각을 담당한다. 대퇴가지는 넓적다리 위쪽 앞부분의 감각을 담당한다. 외측대퇴피부신경 (lateral femoral cutaneous nerve of thigh)는 L2-3에서 유래하고 외측 서혜인대 하방을 통과에서 넓적다리의 전외측 감각을 담당하는 순수 감각 신경이다.

대퇴신경 (femoral nerve)은 L2-4에서 유래하는 요추신경총의 가장 주된 신경이다. 허리근을 통과하며 허리근의 아래 외측을 뚫고 나오고 대퇴동맥의 외측에서 서혜인대 하방을 통해 넓적다리의 대퇴삼각에 위치한다. 앞쪽과 뒤쪽 분열로 나누어지며 앞쪽 분열은 봉공근 (Sartorius muscle)을 지배하고 넓적다리 앞부분의 감각을 담당한다. 뒤쪽 분열은 사두근 (rectus femoris, vastus lateralis, vastus intermedius, vastus medialis muscles)을 지배하고 복재신경 (saphenous nerve)을 형성하여 다리 내측의 감각을 담당한다. 엉덩관절 굴곡 (pectieus, iliacus, sartorius muscles)과 무릎 신전 (사두근)이 주요 운동기능이다.

폐쇄신경 (obturator nerve)은 L2-4에서 유래하고 넓적다리의 내측 감각을 담당하면서 다리를 모으는 역할을 한다. 허리근을 통과하면 허리근의 아래 내측을 뚫고 나오고 폐쇄공 (obturator foramen)을 통하여 넓적다리로 들어간다. Adductor longus, adductor brevis, adductor magnus, gracilis, obturator externus 근육을 지배한다.

천추신경총은 L4-5에서 유래한 요천추신경간과 S1-4 신경근이 골반 뒷벽에서 모여 형성이 된다. 천추신경총에서 형성되는 신경은 대좌골궁 (greater sciatic foramen)을 통하여 넓적다리의 뒤쪽에 분포하거나 골반의 근육과 장기에 분포하게 된다.

위둔신경 (superior gluteal nerve)은 L4-S1에서 유래하며 대좌골궁에서 궁둥구멍근의 위쪽으로 골반에서 둔부로 나가게 되고 gluteus medius, gluteus minius, tensor fascia lata를 지배하여 다리를 벌리는 역할을 한다. Gluteus medius와 gluteus minius는 골반의 안정성에 기여하며 이 근육의 이상이 있으면 보행시 다리를 든 쪽의 골반이 아래쪽으로 기울어지는 Trendelenburg 징후가 나타난다.

아래둔신경 (inferior gluteal nerve)은 L4-S1에서 유래하며 대좌골궁에서 좌골신경, 음부신경 (pudendal nerve), 후대퇴피부신경 (posterior femoral cutaneous nerve of thigh)과 함께 궁둥구멍근의 아래쪽으로 골반에서 둔부로 나가게 되며 둔부에서 가장 큰 근육인 gluteus maximus를 지배한다. Gluteus maximus는 넓적다리 신전근으로 작용한다. 음부신경은 S2-4에서 유래하며 대좌골궁을 통해 골반을 빠져나갔다가 소좌골궁으로 다시 골반에 들어가게 된다. 방광과 직장의 괄약근을 지배하고 외음부의 감각을 담당한다. 후대퇴피부신경은 S1-3에서 유래하며 넓적다리의

뒷면 감각을 담당한다.

좌골신경은 L4-S3에서 유래하며 대좌골궁에서 궁둥구멍근의 아래쪽으로 골반에서 둔부로 나가게 된다. 비골신경(peroneal nerve 또는 fibular nerve)과 경골신경 (tibial nerve)로 가는 신경으로 나누어져 있으며 넓적다리에서는 다리 굴곡근인 hamstrings (biceps femoris short/long head, semitendinsus, semimembransus muscles)를 지배한다.

2. 넓적다리[4,5]

넓적다리의 근육은 내측과 외측의 근간중격 (medial and lateral intermuscular septum)에 의하여 전구획, 후구획, 내측구획으로 나누어진다. 전구획의 근육은 대퇴신경에 의하여 지배되는 봉공근과 사두근이 분포하고 후구핵에는 좌골신경이 지배하는 hamstrings가 지배하면 내측구획은 폐쇄신경이 지배하는 내전근 들이 있다.

3. 다리[4,5]

일반적인 의미에서 다리는 넓적다리를 포함하는 개념이지만 해부학에서는 lower leg 만을 지칭한다. 다리의 신경은 좌골신경이 슬와에서 총비골신경과 경골신경으로 나뉘어지며 각각 다리의 앞쪽과 뒤쪽으로 주행하게 된다. 총비골신경은 비골 목을 감고 돌면서 다리 외측으로 들어가고 다시 심비골신경과 표재비골신경으로 나누어진다.

다리도 근간중격에 의하여 전구획, 외측구획, 심후구획, 표재후구획으로 나누어 진다. 전구획은 심비골신경 (L4-5)이 지배하는 tibialis anterior, extensor digitorum longus, extensor halluces longus 근육이 분포한다. 외측구획은 표재비골신경 (L4-S1)이 지배하는 peroneus longus, peroneus brevis 근육이 분포한다. 경골신경 (L4-S3)이 지배하는 근육이 심후구획과 표재후구획에 분포한다. 표재후구획의 근육으로는 plantaris, gastrocnemius, soleus 근육이 있고 심후구획의 근육으로는 popliteus, flexor halluces longus, flexor digitorum longus, tibialis posterior 근육이 있다.

결론

영상 검사를 통해서 환자의 신체 구조를 파악해야 하는 임상의의 입장에서는 단층 해부학에 대한 이해와 지식이 필요하다. 또한 초음파를 이용한 근골격계 통증치료가 빠르게 보급되고 있고 MRI가 신경-근육 질환의 임상 연구에 좋은 도구로 인정되고 있으므로 신경-근육의 해부학, 특히 단층 해부학에 대한 관심이 필요하다고 하겠다.

Reference

1. High-Resolution 3-T MR Neu rography of the Lumbosacral Plexus. Soldatos T, Andreisek G, Thawait GK, Guggenberger R, Williams EH, Carrino JA et al. Radiographics. 2013;33(4):967-87.
2. Magnetic resonance neurography in the diagnosis of neuropathies of the lumbosacral plexus: a pictorial review. Robbins NM, Shah V, Benedetti N, Talbott JF, Chin CT, Douglas VC. Clin Imaging. 2016;40(6):1118-1130.
3. Magnetic resonance neurography in the diagnosis of neuropathies of the lumbosacral plexus: a pictorial review. Robbins NM, Shah V, Benedetti N, Talbott JF, Chin CT, Douglas VC. Clin Imaging. 2016;40(6):1118-1130
4. Normal MR imaging anatomy of the thigh and leg. Vohra S, Arnold G, Doshi S, Marcantonio D. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2011;19(3):621-36,
5. US of the Peripheral Nerves of the Lower Extremity: A Landmark Approach. Yablon CM, Hammer MR, Morag Y, Brandon CJ, Fessell DP, Jacobson JA. Radiographics. 2016 ;36(2):464-78.

측두엽 뇌전증의 전형적인 발작양상



문 혜 진
순천향대학교 부천병원 신경과

Typical semiology in temporal lobe epilepsy

Hye-Jin Moon, M.D.
Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common form of adult focal epilepsy. In this review we focus on the various ictal semiology and electroencephalographic characteristics of mesial and lateral temporal lobe epilepsy.

Key Words: Temporal lobe epilepsy, Semiology, Symptomatogenic zone, Lateralization, Localization

서론

측두엽 뇌전증은 성인의 국소 뇌전증 중 가장 흔하다. 흔히 측두엽 뇌전증은 내측 측두엽 뇌전증과 외측 측두엽 뇌전증으로 임상적으로 분류하며,[1] 각각에서 비교적 전형적인 발작 양상이 알려져 있기는 하나, 발작 양상만으로 정확한 localization이 어려운 경우도 있어 주의를 요한다. 본 강의에서는 비교적 전형적인 측두엽 뇌전증의 사례를 비디오로 살펴보면서 발작 양상을 정확하게 묘사하고 이를 토대로 epileptogenic focus의 localization 및 lateralization을 추정하는 연습을 해보고자 한다.

1. Mesial temporal lobe seizures

내측 측두엽 뇌전증은 비교적 잘 정립된 뇌전증 증후군이지만, 발작 양상은 매우 heterogeneous하다.[2] 전조(aura)는 약 80% 이상의 환자에서 호소하는 것으로 보고되었는데, 뱃속에서 치밀어 오르는 듯한 느낌이 가장 흔하고, 공포, 불안, 데자부(déjà vu), 불쾌한 냄새 등도 보고된다.[3] 의식의 변화가 동반되는 부분 발작 (focal seizures with impaired consciousness)가 대표적인 발작의 형태인데, 갑자기 동작을 멈추고 응시하는 motionless staring과 무의식적으로 입주위나 손에서 마치 목적이 있는 듯이 다양한 행동증세가 나타나는 자동증(automatism)이 잘 관찰된다. 동공확장, 과호흡, piloerection, 빈맥과 같은 자율신경계 증세도 동반된다. 발작 도중 나타나는 dystonic posturing은 반대편 hemisphere로 lateralization 할 수 있으며, 편측에만 나타나는 자동증은 동측으로 lateralization된다.[4] Ictal speech, vomiting은 비우성반구에서 시작되는 발작을 시사한다. Tonic/clonic jerking과 발작 후 Todd paresis는 temporal lobe를 넘어서 motor neocortex를 침범할 경우 나타나게 되며 반대편으로 lateralization된다.[4] 발작의 양상은 원인질환과는 무관한 경우가 많고, 내측 측두엽 뇌전증에서 외측 측두엽 뇌전증에 비해 2차성 전신강직간대발작은 드물게 나타난다.[5]

2. Lateral temporal lobe seizures

외측 측두엽 발작에서는 약 2/3에서 전조를 경험한다. 내측 측두엽 발작에 비해 청각적 현상, 시각적 증상, 어지럼증 등이 더 흔하다. Insular와 opercular region을 침범하면 오심, 빈맥, 감각증세, 통증 도 전조로 호소할 수 있다. 치밀어 오르는 느낌은 내측 측두엽 환자에 비해 빈도가 낮으나 약 1/3의 외측 측두엽 환자에서도 보고되므로 주의해야 한다.[6] 이외의 불안, 공포, 환후 등의 증상도 외측 측두

Hye-Jin Moon
170 Jomaru-ro, Bucheon-si, Gyeonggi-do, 14584, Rep. of Korea
Tel : +82-32-621-6569
Fax : +82-32-621-5018
E-main : moonhyejin21@gmail.com

엽 뇌전증에서 드물지만 보고된다. Motionless staring과 unresponsiveness는 내측과 외측 측두엽 발작에서 공히 흔하게 관찰된다. 내측 측두엽 뇌전증에 비해 더욱 자주, 빨리 generalization 되는 경향이 있는데, 특히 발작 초점이 뒤쪽 외측 측두엽에 있을 경우에 그렇다.[7]

결론

발작 양상만으로 정확한 epileptogenic focus를 단정하는 것은 불가능하다. 그러나 video EEG monitoring을 통해 혹은 병력 청취를 통해 수집된 발작 양상을 정확히 묘사하고 대략의 localization/lateralization을 하는 것은 임상의 간의 정확한 communication 및 추후에 진행될 invasive study의 위치와 범위를 정하는데 중요한 정보를 제공해준다.

References

1. Walczak TS. Neocortical temporal lobe epilepsy: characterizing the syndrome. Epilepsia 1995;36:633-5.
2. Tatum WOt. Mesial temporal lobe epilepsy. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society 2012;29:356-65.
3. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. Epilepsy & behavior : E&B 2011;20:160-6.
4. Marks WJ, Jr., Laxer KD. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. Epilepsia 1998;39:721-6.
5. French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. Annals of neurology 1993;34:774-80.
6. Kennedy JD, Schuele SU. Neocortical temporal lobe epilepsy. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society 2012;29:366-70.
7. Lee SY, Lee SK, Yun CH, Kim KK, Chung CK. Clinico-electrical Characteristics of Lateral Temporal Lobe Epilepsy; Anterior and Posterior Lateral Temporal Lobe Epilepsy. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea) 2006;2:118-25.

Typical semiology in extra-temporal lobe epilepsy

구 용 서
서울아산병원

Yong-Seo Koo, M.D. Ph.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center

It is crucial to know the semiology of extra-temporal lobe epilepsy during the diagnosis of epilepsy. Extra-temporal lobe epilepsy can be classified as frontal lobe epilepsy, which is the most common epilepsy other than temporal lobe epilepsy, parietal lobe epilepsy, and occipital lobe epilepsy. In this lecture, various semiology of extra-temporal lobe epilepsy will be introduced in terms of new ILAE seizure classification.

Introduction

뇌전증의 발작형 (semiology)은 증상유발구역 (symptomatogenic zone)에 대한 정보를 알려준다.(Carreno and Luders 2008) 이는 뇌전증유발병소 (epileptogenic lesion), 자극구역 (irritative zone), 발작시작구역 (ictal onset zone), 기능이상구역 (functional deficit zone) 등과 함께 뇌전증유발구역 (epileptogenic zone)을 예측할 수 있는 중요한 소견이다. 뇌전증유발구역을 찾는 것은 뇌전증 수술의 성공에 매우 중요한 역할을 하므로 뇌전증의 발작형에 대한 국소화 및 편측화의 의미를 알고 있는 것은 매우 중요하다.(Tufenkjian and Luders 2012) 실제로 편측화를 시사하는 발작형은 뇌전증 수술의 예후와 관련이 많은 것이 알려져 있다.(Boesebeck, Schulz et al. 2002)

하지만, 이런 발작형에 대한 훈련이 제대로 되지 않은 경우에는 발작형에 대한 서술의 정확도가 떨어질 수가 있으므로, (Heo, Kim et al. 2008) 이에 대하여 정확하게 파악하여야 한다. 발작형의 분류는 Hans Lüders가 제안한 방법이 있고 (표1), (Luders, Acharya et al. 1998, Loddenkemper, Kellinghaus et al. 2005) 또한 이에 대한 용어를 2001년에 ILAE에서 정리한 용어를 사용할 수도 있다.(Blume, Luders et al. 2001) 최근 한 연구자는 이 2가지의 발작형 분류를 비교하여 Lüders의 분류가 수술전 평가같은 특별한 경우에 발작유발구역을 확인하는데 더 효과적이라는 결론을 내리기도 하였다.(Hirfanoglu, Serdaroglu et al. 2017)

최근 ILAE에서는 그림1과 같은 체계에 따른 뇌전증 분류를 새로 제안하였다.(Scheffer, Berkovic et al. 2017) 발작에 대한 분류도 그림2, 3 및 표2와 같다. (Fisher, Cross et al. 2017, Fisher, Cross et al. 2017)

본 강의에서는 측두엽외뇌전증에서 나타나는 특징적인 발작 임상양상(semiology)를 소개하고자 한다.

- ETLE review논문(Dash and Tripathi 2014)
- Seizure semiology(Jan and Girvin 2008)

전두엽 뇌전증 (Frontal Lobe Epilepsy, FLE)

전두엽은 국소뇌전증 중 측두엽뇌전증 다음으로 흔하며 전체의 20-30% 정도를 차지한다. 하지만, 전두엽 뇌전증은 뇌전증이 아닌 다른 질환과 혼동되는 경우가 많다.

전두엽 뇌전증의 특징은 다음과 같다. (표 3.) (대한뇌전증학회 2013)

1989년도에 ILAE를 참고하여 분류한 전두엽뇌전증의 일반적인 발작양상은 표 4와 같다.(1989, O'Muircheartaigh and Richardson 2012)

Yong Seo Koo
Department of Neurology, Asan Medical Center,
88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, 05505, South Korea.
E-mail: yo904@naver.com

표 1. Semiological seizure classificaiton(Luders, Acharya et al. 1998)

Epileptic seizure
Aura
Somatosensory aura, visual aura, auditory aura, gustatory aura, olfactory aura, autonomic aura, abdominal aura, psychic aura
Autonomic seizure
Dialeptic seizure
Typical dialeptic seizure
Motor seizure
Simple motor seizure
Myoclonic seizure, epileptic spasm, tonic seizure, clonic seizure, tonic-clonic seizure, versive seizure
Complex motor seizure
Hypermotor seizure, gelastic seizure, automotor seizure
Special seizure
Atonic seizure, astatic seizure, hypomotor seizure, akinetic seizure, negative myoclonic seizure, aphasic seizure
Paroxysmal event

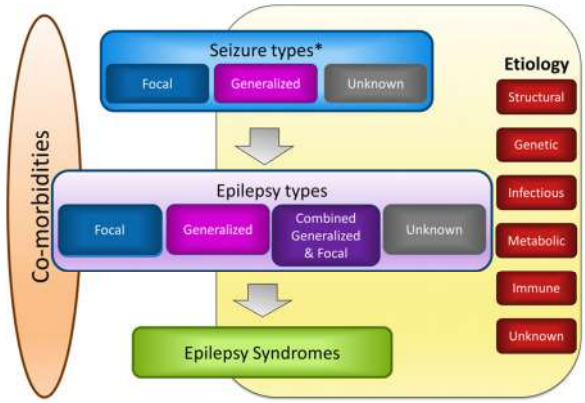


그림 1. 뇌전증 분류를 위한 체계(Scheffer, French et al. 2016)

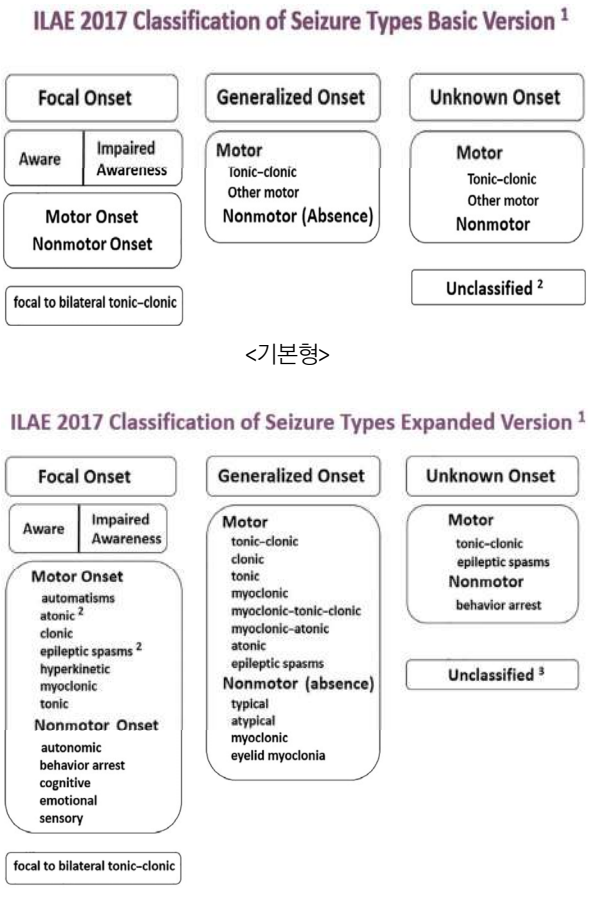


그림 2. IALE 발작 분류

전두엽뇌전증은 크게 가전두엽, 안와전두엽, 내전두엽 등으로 구분하므로 위의 발작양상에서, 보조운동영역(supplementary sensorimotor area)와 전대상회 (anterior cingulate gyrus) 등에서 기인한 발작은 내전두엽 부위의 발작증상으로 구분할 수 있다. (Unnwongse, Wehner et al. 2012) 이러한 내전두엽 부위에의 발작양상은 다음과 같다 (표 5).(Unnwongse, Wehner et al. 2012)

두정엽뇌전증 (Parietal Lobe Epilepsy, PLE)

두정엽뇌전증은 국소뇌전증의 5-6%를 차지한다.(대한뇌전증학회 2013) 두정엽 뇌전증은 일반적으로 단순 부분발작 및 2차성 전신발작이 특징적이다.(1989) 가장 흔한 조짐은 감각성 조짐으로 알려져 있고, 그 외에 감정, 현훈, 시각 조짐 등이 있는 것으로 알려져 있다. (Kim, Lee et al. 2004) 최근의 한 연구에서는 두정엽 뇌전증의 다음의 조짐 등이 관찰되는 것으로 보고하였다 (표 6).(Francione, Liava et al. 2015)

표2. 국소 발작동안 일어나는 행동에 대한 흔한 기술

Cognitive	
	Acalculia, aphasia, attention impairment, déjà vu or jamais vu, dissociation, dysphasia, hallucinations, illusions, memory impairment, neglect, forced thinking, responsiveness impairment
Emotional or affect	
	Agitation, anger, anxiety, crying (dacrystic), fear, laughing (gelastic), paranoia, pleasure
Autonomic	
	Asystole, bradycardia, erection, flushing, gastrointestinal, hyper/hypoventilation, nausea or vomiting, pallor, palpitations, piloerection, respiratory changes, tachycardia
Automatisms	
	Aggression, eye-blinking, head-nodding, manual, oral-facial, pedaling, pelvic thrusting, perseveration, running(cursive), sexual, undressing, vocalization/speech, walking
Motor	
	Dysarthria, dystonic, fencer's posture (figure-of-4), incoordination, jacksonian, paralysis, paresis, versive
Sensory	
	Auditory, gustatory, hot-cold sensations, olfactory, somatosensory, vestibular, visual
Laterality	
	Left, right, bilateral

표 3. 전두엽뇌전증의 특징

뇌전증 발작의 종류
• 국소간대운동발작 (focal clonic motor seizure) • 비대칭 강직발작 (asymmetric tonic seizure) • 전두엽운동과다발작 (frontal lobe hyperkinetic seizure) • 전두엽소발작 (frontal lobe absence seizure) • 전두엽덮개발작 (frontal opercular seizure) • 전형적인 내측두엽뇌전증발작과 유사한 전두엽뇌전증발작
뇌전증 발작의 임상양상
• 군집성으로 빈번하게 발생하는 뇌전증발작 • 짧고 상동적인 뇌전증 발작 • 야간뇌전증발작 • 갑작스럽게 시작하고 중단되는 뇌전증발작 • 정신 조짐을 동반하지 않음 • 발작후 혼돈을 동반하지 않음 • 발작 초기부터 인지가 빠르게 소실됨 • 양쪽 다리의 운동 자동증이 뚜렷함 • 발작중자세(ictal posturing)와 강직연축이 뚜렷함 • 기괴한 자동증, 종종 비뇌전증발작으로 오진됨 • 빈번한 이차전신화 • 뇌전증지속상태의 병력이 있음
뇌파 소견
• 발작사이와 발작기에 국소적 이상이 관찰되지 않을 수 있음 • 양쪽 대뇌반구에서 발작파가 관찰되기도 함 • 국소변화가 관찰되기도 하지만, 종종 광범위한 이상소견이 보임

두정엽은 현훈 및 시각증상도 일어나는 것으로 알려져 있는데, 뇌자극으로 다음과 같은 증상이 발생하는 것으로 알려져 있다 (표 7). (Francione, Liava et al. 2015)

후두엽 (Occipital Lobe Epilepsy, OLE)

부분뇌전증의 약 8%에 해당하는 후두엽뇌전증의 국소발작 양상은 시각증상, 눈동자가 움직이는 감각, 안진(nystagmus), 눈뒤떨림(eye flutter), 강제적인 눈깜박임, 회전 머리 및 눈 운동 (versive head and eye movement) 등이다. (대한뇌전증학회 2013)

후두엽뇌전증의 발작양상은 다음과 같이 알려져 있다 (표 8).(Blume, Wiebe et al. 2005)

Conclusion

다양한 발작양상에 대한 숙지는 흔한 측두엽뇌전증과의 구분을 용이하게 해 준다. 발작형의 병력청취와 임상양상에 대한 자세한 관찰로 보다 더 정확하게 진단, 국소화, 편측화를 시행할 수 있다. 이를 통하여, 난치성 국소뇌전증에서 정확한 국소화를 시행하여 수술전 검사 계획을 시행할 수 있다.

표 4. 전두엽뇌전증 발작양상 분류

Site of seizure onset	Typical seizure semiology
Primary motor cortex	Contralateral tonic or clonic movements according to somatotopy, speech arrest and swallowing with frequent generalisation. Ipsilateral leg involved in paracentral seizures
SMA	Simple focal tonic seizures with vocalisation, speech arrest, fencing postures, and complex focal motor activity with urinary incontinence
Cingulate	Complex focal motor activity with initial automatisms, sexual features, vegetative signs, changes in mood and affect and urinary incontinence
Frontopolar	Initial loss of contact, adversive and subsequent contraversive movements of head and eyes, axial clonic jerks, falls and autonomic signs with frequent generalised tonic-clonic seizures
Orbitofrontal	Complex focal motor seizures with initial automatisms or olfactory hallucinations, autonomic signs and urinary incontinence
Dorsolateral (premotor)	Simple focal tonic with versive movements and aphasia and complex focal motor activity with initial automatisms
Opercular	Mastication, salivation, swallowing and speech arrest with epigastric aura, fear and autonomic phenomena. Partial clonic facial seizures may be ipsilateral and gustatory hallucination is common

표 5. 최근 보고된 내전두엽 부위의 발작증상

TABLE 1. Summary of Recently Reported Ictal Symptoms Related to the Mesial Frontal Area and Their Supportive Evidence

Ictal Symptoms	Description	Suspected Symptomatogenic Zone	Evidenced by	Reference
Ictal fear	Intense fright with/without facial expression of fear	AC	Ictal scalp EEG and MRI lesion	Alkawadri et al. (2011)
Ictal laughter	Unnatural forceful laughter without mirth	AC and SSMA	Ictal IEEG	Unnwongse et al. (2010)
Cephalic auras	Nonvertiginous sense of head movement	SSMA	Ictal MEG-SAM(g2)	Canuet et al. (2008)
Palilalia	Unsolicited reiteration of utterances, with frequently stereotypic prosody, accelerated rate, elevated pitch, or decreasing volume	SSMA	ES	Cho et al. (2009)
Oral automatisms	Repetitive, stereotyped, semipurposeful movements involving mouth and tongue	SSMA	ES	Unnwongse et al. (2009)
Early ictal face wiping	Stereotyped nonrepetitive gestures of hand to face in a wiping-like motion before complex motor activity	MF	Ictal IEEG and ES	Friedman and Yoshor (2011)
Early ictal body turning	Truncal turning without any tonic element of the extremities for ≥90°, parallel to the body axis and horizontally within the first 10 seconds of seizure	MF	Ictal IEEG or resection margin	Leung et al. (2008)
Hyperkinetic seizure I	Marked agitation that either included body rocking, kicking, or boxing associated with sitting up or standing up postures	Rostral AC	Ictal IEEG	Rheims et al. (2008)
Hyperkinetic seizure II	Mild agitation primarily characterized by horizontal movements or rotation of the trunk and pelvis	MF, mainly AC	Ictal IEEG	Rheims et al. (2008)
Negative motor seizure	Inability to conduct the voluntary movements or arrest of speech without weakness and decreased tone of the affected limbs	SSMA	Ictal IEEG and ES	Ikeda et al. (2009)
Ictal singing	Diffuse musical elements, being brought together with vocalized in such a way as to produce a recognizable tune	MF	Ictal IEEG	Enatsu et al. (2011)
Pilomotor seizure	Bilateral or unilateral piloerection	MF, mainly AC	Ictal SPECT	Seo et al. (2003)
Paroxysmal arousal	Sudden arousal with variably present dystonic-dyskinetic features, recurring several times during nonrapid eye movement sleep	AC	Ictal SPECT	Vetrugno et al. (2005)

AC, anterior cingulate; ES, electrical stimulation; IEEG, intracranial EEG; MEG-SAM(g2), magnetoencephalography-synthetic aperture magnetometry with excess kurtosis; MF, mesial frontal; SSMA, supplementary sensorimotor area.

표 6. 두정엽뇌전증의 발작양상

A) 조짐

Sign	N° of Pts (total 40 pts)
Somatosensory	20 (62.5%)
paresthesias	15
illusions	4
disesthesias	2
Visual	10 (31.2%)
visual illusions:	9
metamorphopsia	4
blurred vision	2
macropsia	2
micropsia	2
amaurosis	2
positive elementary visual hallucinations	3
complex visual hallucinations	1
Vertiginous	9 (22.5%)
rotatory vertigo contr/ipsil	2-Mar
disequilibrium	2
sensation of falling	1
dizziness	2
Psychic	6 (18.7%)
Cephalic sensation	6 (18.7%)
Epigastric/thoracic	5 (15.6%)
Fear/anxiety	4 (12.5%)
Auditory	4 (12.5%)
Gustatory	2 (6.2%)
Pain	2 (6.2%)
Autonomic	1 (3.1%)

B) 객관적 발작 징후

Sign	N° of pts (total 40 pts)
Eye +/- head deviation	22 (55%)
contralateral	13 (32.5%)
ipsilateral	9 (22.5%)
Automatisms	17 (42.5%)
simple motor	3 (7.5%)
gestural	6 (15%)
oro-alimentary	3 (7.5%)
vocalization	3 (7.5%)
bipedal, ictal automatic locomotion	2 (5%)
Motor contralateral	35 (87.5%)
clonic	18 (45%)
dystonic /hypertonic	14 (35%)
negative myoclonus	3 (7.5%)
Version	3 (7.5%)
contralateral	2 (5%)
ipsilateral	1 (2.5%)
Autonomic	3 (7.5%)
Hypermotor	1 (2.5%)
Aphasia	5 (12.5%)
Post-ictal focal paresis	7 (17.5%)

표 7. 두정엽 뇌자극시 나타나는 주관적인 전정기관 및 시각 양상

Stimulation site	Vestibular symptoms (N° of patients)	Visual symptoms (N° of patients)
Precuneus	"falling flat" (1) subjective vertigo (2) disequilibrium (1)	blurred vision (3) macropsia + object motion (1) "a moving object" (1)
Intraparietal sulcus	body oscillations "like being on the sea" (2)	double vision (1) blurred vision (1) metamorphopsia (1)
Superior parietal lobule	subjective vertigo (1) cephalic subjective vertigo (1) "pulsation of the head" (1)	blurred vision + object motion (1) object motion (1)
Inferior parietal lobule	"falling into a vortex" (1)	blurred vision (1) object motion (1)
Supramarginal gyrus	"falling out of bed" (1) subjective vertigo (1) body oscillations "like being in a boat"(1)	blurred vision (1) "halo around the image" (1)
Parietal cingulum	"pulsation inside the head" (1)	blurred vision + object- motion (1)

References

1. (1989). "Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia* 30(4): 389-399.
2. Blume, W. T., H. O. Luders, E. Mizrahi, C. Tassinari, W. van Emde Boas and J. Engel, Jr. (2001). "Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology." *Epilepsia* 42(9): 1212-1218.
3. Blume, W. T., S. Wiebe and L. M. Tapsell (2005). "Occipital epilepsy: lateral versus mesial." *Brain* 128(Pt 5): 1209-1225.
4. Boesebeck, F., R. Schulz, T. May and A. Ebner (2002). "La

표 8. 후두엽 뇌전증의 발작양상

	Lateral	Mesial	Both	Total
Number of patients	11	20	10	41
Visual aura	10	15	10	35
Visual unformed	9	13	9	31
Visual formed	5	8	6	19
Never visual	1	5	0	6
Autonomic	3	4	3	10
Abdominal cephalic	1	6	4	11
Unilateral somatosensory	2	2	0	4
Bilateral somatosensory	3	3	0	6
Dyscognitive	9	17	6	32
Never aura	0	2	0	2
Unilateral motor	8	10	5	23
Bilateral motor	10	16	8	34
Any motor	10	17	10	37
Versive contralateral	2	8	3	13
Versive ipsilateral	0	1	0	1

All relationships in this table are statistically non-significant.

teralizing semiology predicts the seizure outcome after epilepsy surgery in the posterior cortex." *Brain* 125(Pt 10): 2320-2331.

5. Carreno, M. and H. O. Luders (2008). General principles of presurgical evaluation. *Textbook of epilepsy surgery*. H. O. Luders. Cleveland OH, CRC Press.
6. Dash, D. and M. Tripathi (2014). "The extratemporal lobe epilepsies in the epilepsy monitoring unit." *Ann Indian Acad Neurol* 17(Suppl 1): S50-55.
7. Fisher, R. S., J. H. Cross, C. D'Souza, J. A. French, S. R. Haut, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshe, J. Peltola, E. Roulet Perez, I. E. Scheffer, A. Schulze-Bonhage, E. Somerville, M. Sperling, E. M. Yacubian and S. M. Zuberi (2017). "Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types." *Epilepsia* 58(4): 531-542.
8. Fisher, R. S., J. H. Cross, J. A. French, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshe, J. Peltola, E. Roulet Perez, I. E. Scheffer and S. M. Zuberi (2017). "Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* 58(4): 522-530.
9. Francione, S., A. Liava, R. Mai, L. Nobili, I. Sartori, L. Tassi, P. Scarpa, F. Cardinale, L. Castana, M. Cossu and G. Lo Russo (2015). "Drug-resistant parietal epilepsy: polymorphic ictal semiology does not preclude good post-surgical outcome." *Epileptic Disord* 17(1): 32-46; quiz 46.
10. Heo, J. H., D. W. Kim, S. Y. Lee, J. Cho, S. K. Lee and H. Nam (2008). "Reliability of semiology description." *Neurologist* 14(1): 7-11.
11. Hirfanoglu, T., A. Serdaroglu, I. Capraz, E. Bilir, E. P. Arhan and K. Aydin (2017). "Comparison of ILAE 2010 and semiological seizure classification in children with epilepsy." *Epilepsy Res* 129: 41-50.
12. Jan, M. M. and J. P. Girvin (2008). "Seizure semiology: value in identifying seizure origin." *Can J Neurol Sci* 35(1): 22-30.
13. Kim, D. W., S. K. Lee, C. H. Yun, K. K. Kim, D. S. Lee, C. K. Chung and K. H. Chang (2004). "Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome." *Epilepsia* 45(6): 641-649.
14. Loddenkemper, T., C. Kellinghaus, E. Wyllie, I. M. Najm, A. Gupta, F. Rosenow and H. O. Luders (2005). "A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification." *Epileptic Disord* 7(4): 308-316.
15. Luders, H., J. Acharya, C. Baumgartner, S. Benbadis, A. Bleasel, R. Burgess, D. S. Dinner, A. Ebner, N. Foldvary, E. Geller, H. Hamer, H. Holthausen, P. Kotagal, H. Morris, H. J. Meencke, S. Noachtar, F. Rosenow, A. Sakamoto, B. J. Steinhoff, I. Tuxhorn and E. Wyllie (1998). "Semiological seizure classification." *Epilepsia* 39(9): 1006-1013.
16. O'Muircheartaigh, J. and M. P. Richardson (2012). "Epilepsy and the frontal lobes." *Cortex* 48(2): 144-155.
17. Scheffer, I. E., S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern, S. L. Moshe, D. R. Nordli, E. Perucca, T. Tomson, S. Wiebe, Y. H. Zhang and S. M. Zuberi (2017). "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* 58(4): 512-521.
18. Scheffer, I. E., J. French, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, T. Tomson, S. Wiebe, Y.-H. Zhang and S. M. Zuberi (2016). "Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia Open* 1(1-2): 37-44.
19. Tufenkjian, K. and H. O. Luders (2012). "Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone." *J Clin Neurol* 8(4): 243-250.
20. Unnwongse, K., T. Wehner and N. Foldvary-Schaefer (2012). "Mesial frontal lobe epilepsy." *J Clin Neurophysiol* 29(5): 371-378.
21. 대한뇌전증학회 (2013). *임상뇌전증학*. 서울, 법문에듀케이션.

Typical findings of peripheral vestibular disorders

김 성 희
칠곡경북대학교병원

Korean Neurological Association Assembly

VIDEO ROUND

: Typical Findings of Peripheral Vestibular Disorders

6 April 2018

Sung-Hee Kim

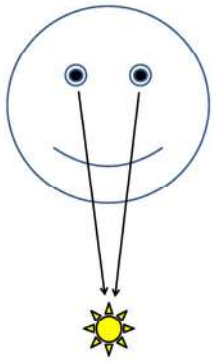
Department of Neurology, Kyungpook National University

1 Principles of the Vestibular Eye Movements

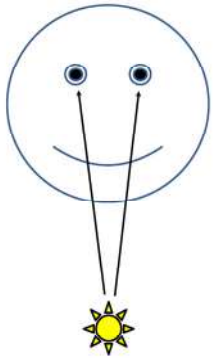
2 Typical Findings of Benign Paroxysmal Positional Vertigo

3 Typical Findings of Unilateral Peripheral Vestibulopathy

"보다"?



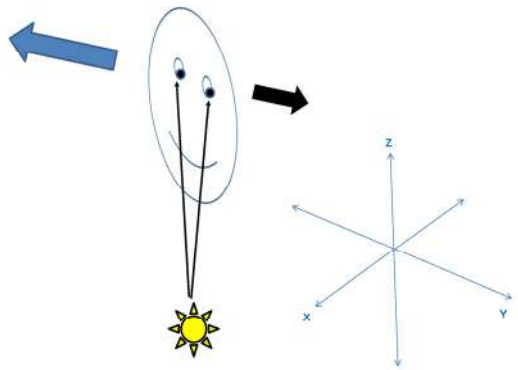
"보다" : Stable visual fixation



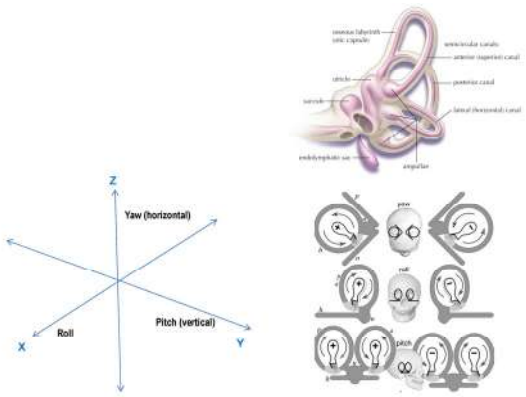
■ For stable fixation in this unstable world,
- Smooth pursuit
- Vestibulo-ocular reflex



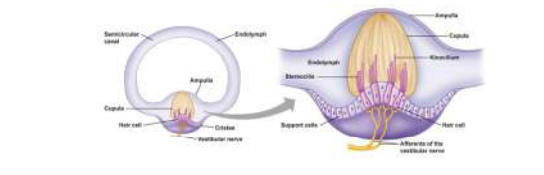
Vestibulo-ocular reflex (VOR)

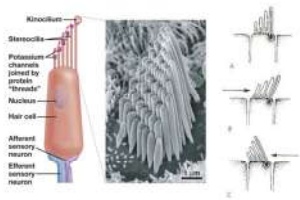


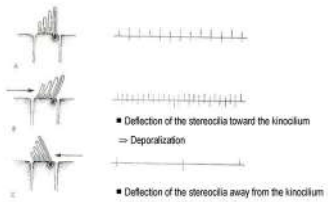
Semicircular canal and rotational VOR



Direction of the defected hair cells determines the electronic activity







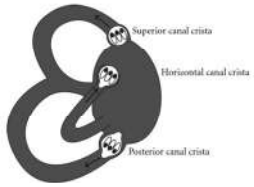
■ Deflection of the stereocilia toward the kinocilium
⇒ Deporalization

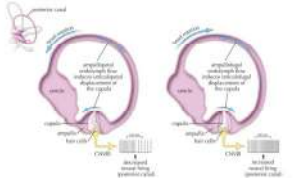
■ Deflection of the stereocilia away from the kinocilium
⇒ Hyperporalization

Direction of the head rotation determines a neuronal activity of each semicircular canal

■ **Vertical semicircular canals**

- Ampulofugal deflection of the cupula is stimulatory
- Ampulopetal deflection is inhibitory





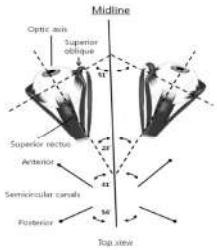
■ **Horizontal semicircular canals**

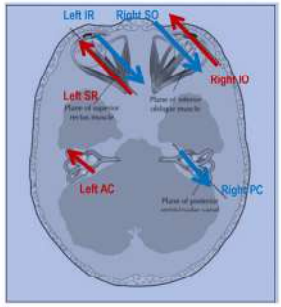
- Ampulofugal deflection of the cupula is inhibitory
- Ampulopetal deflection is stimulatory

"ampullofugal" : movement "away" from the ampulla
"ampullopetal" : movement "toward" the ampulla

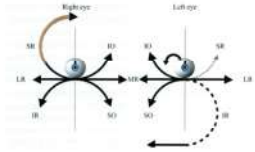
Ewald's first law [Flouren's law]

: Compensatory eye movements always occurred in the plane of the stimulated canal





Canal specific eye movements



Right HC
right MR
left LR
⇒ left horizontal

Left HC
left MR
right LR
⇒ right horizontal

Right AC
right SR
left IO
⇒ counterclockwise torsion & upward

Left AC
left SR
right IO
⇒ clockwise torsion & upward

Right PC
right SO
left IR
⇒ counterclockwise torsion & downward

Left PC
left SO
right IR
⇒ clockwise torsion & downward

Ewald's second and third laws

■ **Ewald's second law**

When the horizontal canal was stimulated, ampullopetal flow (stimulatory) produced a better response than did ampullofugal flow (inhibitory)

■ **Ewald's third law**

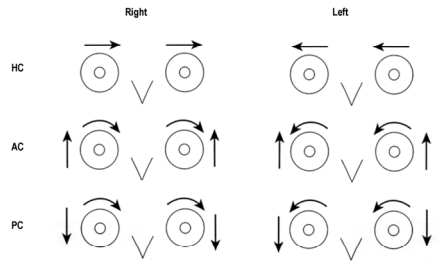
When the anterior and posterior canals were stimulated, ampullofugal flow (stimulatory) produced a better response than did ampullopetal flow (inhibitory)



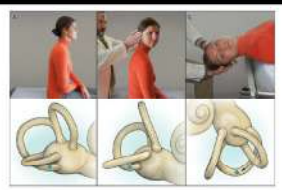
J. Richard Ewald, 1855-1921

Stimulatory response >> Inhibitory response

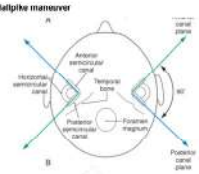
Canal specific eye movements = slow phase component of VOR
Nystagmus = quick phase

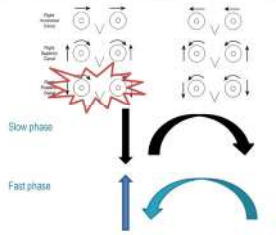


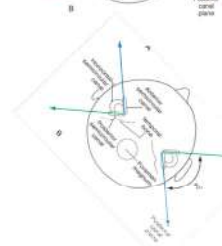
Posterior canal BPPV



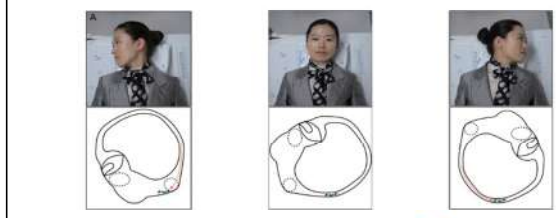
■ **Dix-Hallpike maneuver**

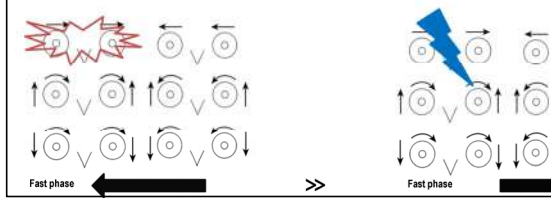




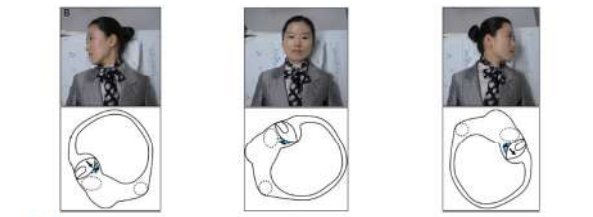


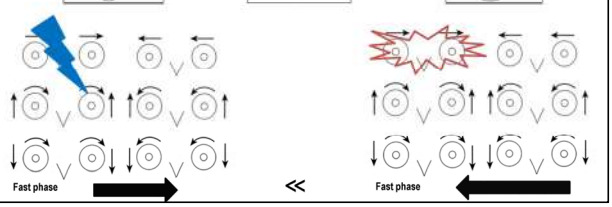
Horizontal Canal BPPV 1 right canalolithiasis





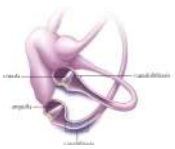
Horizontal canal BPPV 2 right cupulolithiasis





	Lateralization of the lesion side of HC-BPPV	
	Geotropic nystagmus	Apogeotropic nystagmus
Intensity of nystagmus (Ewald's second law)	Stronger side	Weaker side
Lying-down nystagmus (sitting to supine position)	Usually contralesional	Usually ipsilesional
Head-bending nystagmus (bending the head forward)	Usually ipsilesional	Usually contralesional
Reversal of initial nystagmus	Possibly occurs ipsilesionally*	Uncommon
Null point (during head turning, 10-20°)	Uncommon,[18] but laterality is uncertain	Usually present on lesion side

*The maximal slow phase velocity of the initial geotropic nystagmus is usually greater than 100°/second.



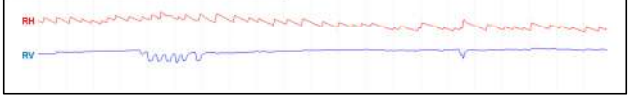
■ **Canalithiasis**	■ **Cupulolithiasis**
Delayed onset	Typically not delayed onset
Short duration	Long duration
Fatigue	Rare fatigue

M/41, Acute spontaneous vertigo

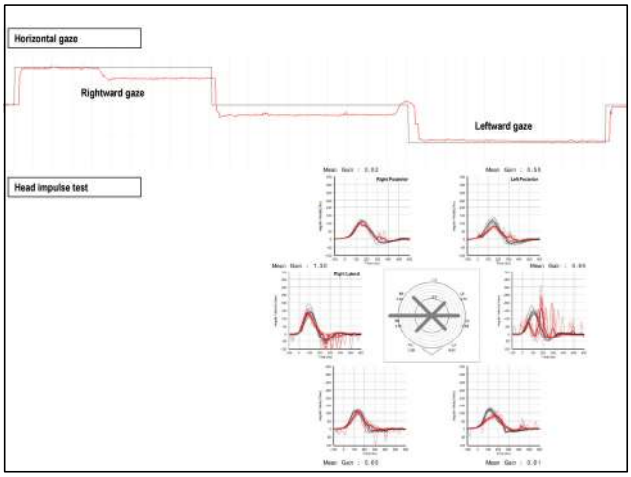
Spontaneous nystagmus with visual fixation



Spontaneous nystagmus without visual fixation

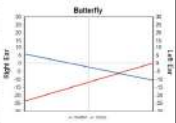


Horizontal gaze

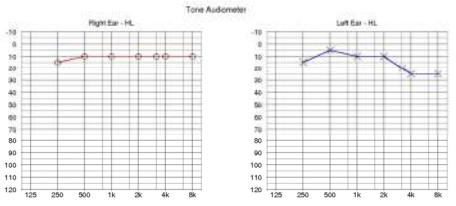


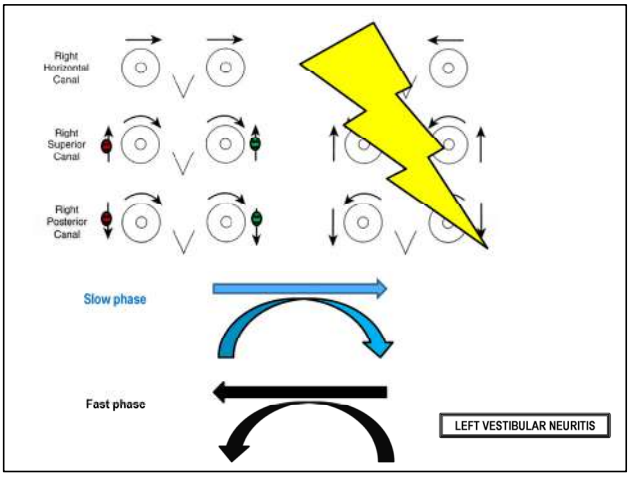
Bithermal caloric tests

Caloric Test	Right Ear		Left Ear	
	Cool	Warm	Warm	Cool
Peak Velocity (degree/s)	5.81	-23.61	0.00	-10.52
Fixation Index (%)	0.00	0.00	0.00	0.00
Vestibular Paresis (%)	47.3% Left ear weak			
Directional Preponderance	Left Beat 70.9% weak			
Temperature Effect (%)	18.2% Cool temperature weak			
Spontaneouse SPV (degree/s)	-			



Audiometry





"갑자기 빙빙 돌면서 어지럽고 메스꺼워요." : **AVS (Acute Vestibular Syndrome)**

Spontaneous nystagmus	Not compatible with the typical findings of peripheral vestibulopathy
Gaze-evoked nystagmus	Present
Head impulse tests	Normal, or Not compatible with the typical findings of peripheral vestibulopathy
Skew deviation	Present
Body balance	Impaired
Other focal neurologic deficit	Present

→Vertigo from brainstem or cerebellar origin

Peripheral nystagmus : horizontal + torsional (+ vertical), following Alexander's law, suppressed by visual fixation

감사합니다

정 성 해
충남대학교 의과대학, 충남대학교병원 신경과

Neurotology: Abnormal eye movements: Case quiz and discussion

Seong-Hae Jeong, MD, PhD
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea.

Symptoms and signs of neuro-otologic disorders are critical components in the diagnostic assessment of patients with vestibular symptoms such as vertigo, dizziness, unsteadiness, and oscillopsia. Most diagnoses can be accomplished at the bedside with a detailed history taking and neurotological examination. This talk introduces interesting patients with specific eye findings in the understanding of dizziness/vertigo or imbalance.

Key Words: Neurotology, Eye movement, Vertigo

Seong-Hae Jeong
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital
33 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-8057
Fax: +82-42-252-8654
E-mail: mseaj@hanmail.net

정 은 주
인제대학교 의과대학 부속 부산백병원 신경과학교실

Tremor

Eun-Joo Chung, M.D.
Department of Neurology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Tremor is a rhythmic oscillation of a body part. It is the most common involuntary movement disorder in clinical medicine. Tremors are divided into those occurring mainly at rest, mainly on posture, and mainly during action. Rest tremors occur in a body part that is relaxed and completely supported against gravity. Action tremors occur with voluntary contraction of a muscle and can be further subdivided into postural, isometric, and kinetic tremors. Because tremor is usually diagnosed on the basis of their typical clinical presentation, description of tremor is very important for differential diagnosis of tremor. Therefore, the aim of this review is to describe a definition and classification of tremor in detail.

Key Words: Neurotology, Dizziness, Vertigo, Benign paroxysmal positional vertigo, Stroke

Introduction

Tremor is the most commonly encountered movement disorder symptom, and is frequently evaluated and treated in clinical practice,[1-4] and is frequently evaluated and treated in clinical practice because it may appear to be one of the simplest movement disorders.[5]

The most common tremor in patients presenting to primary care physicians is enhanced physiologic tremor, followed by essential tremor (ET) and parkinsonian tremor.[3, 6-8] Physiologic tremor is able to be enhanced by fear, excitement, or just too much coffee.[5] All tremors are more common in older age.[9]

Because there is no diagnostic standard to distinguish among common types of tremor, which can make a difficulty in clinical separating different types of tremor.[2, 5] A specific tremor syndrome can be diagnosed on the basis of the clinical presetation.[10] For assessment of a patient with tremor, it is important in efforts to understand the pathophysiology and establish the underlying causes.[2, 5] The patient's history, the neurologic examination and the possible modifying influence of medications or alcohol can provide great clues to diagnose the cause assignof the tremor.[2, 11] In addition, the important step in diagnosis is the assignment of the patient's tremor to one of the main clinical types like rest tremor, position tremor, action tremor, and intention tremor.[10]

Herein, this article reviews the definition and classification t of tremor in detail.

Definition and observation

Tremor is defined as a rhythmic oscillation of a body part with a relatively constant frequency and variable amplitude.[2, 5, 12] The affected part in tremor must be oscillated by flexion/extension at the wrist, pronation/supination of the forearm, or continual nodding movements

Eun Joo Chung, M.D.
Department of Neurology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine 75, Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan, 47392, Korea
Tel: +82-51-890-6409, x: +82-51-895-6367
E-mail: strokerchung@daum.net

of the head.[12] For a detailed description, the clinical perspective such as its location, the circumstances in which it occurs or is maximal activation, its frequency and its amplitude are needed.[12]

First, clinician must observe the location, which is shaking.[12] The hands and arms are usually affected, but tremor is able to involve on the head, chin, leg or trunk.[12] Symmetry can give a vital clue to define; typical ET is usually affected on both hands equally, but Parkinson's disease (PD) tremor or dystonic tremor predominates on one side.[12] Second, the situation in which it occur and its aggravating factors are also important.[12] Clinician must observe whether tremor occurs at rest, or appears with posture.[12] Its situation related to movement in tremor corresponds with frequency and amplitude.[5, 12] Third, frequency of oscillation in tremor is usually indicated as Hertz (1Hz = 1 tremor oscillation or cycle per second).[5] The frequency of tremors can be separated into different categories: low frequency, 〈4 Hz; mid-frequency, 4 Hz to 7 Hz; high frequency, 〉7 Hz).[5]

Classification

According to its activation condition and frequency, tremor is usually divided as either resting or action.[2, 5] A rest tremor occurs when the limbs are relaxed and completely supported against gravity.[2, 5, 13, 14] It is typically enhanced by mental stress (e.g., counting backward) or movement of another body part (e.g., walking), and diminished by voluntary movement of the affected body part.[1, 15, 16] Action tremors can be further subdivided into postural, isometric, and kinetic tremors.[2, 13, 15] A postural tremor is present while maintaining a position against gravity.[2, 5] An isometric tremor occurs with muscle contraction against a rigid stationary object (e.g., when making a fist).[2] A kinetic tremor presents during voluntary movement, may be significantly worsen with target-directed movement as in finger-nose testing, and includes intention tremor, which is produced with target-directed movement.[4, 5]

1. Common or famous causes of tremor

1) Physiological tremor

A physiologic tremor is present in all persons.[2] Many people have a subtle, intermittent postural upper limb tremor, which may be appeared or can be enhanced by factors such as emotion, anxiety, stress, fatigue, caffeine, and certain medications and metabolic conditions.[2, 3, 12, 13]

2) Essential tremor

The most common pathologic tremor is essential tremor.[2] One-half of cases show an autosomal dominant trait,[17-19] and they affect 0.4 to 6 percent of the population.[2] ET is usually shown in the early adulthood but most patients do not notice until 70 years of age because of its slowly progressive nature.[2] Average age of onset is about 45 years and the incidence increases with advancing age.[20, 21] Although most patients with ET have a long tremor history with little serious interference with daily living, some patients develop disability like difficult or impossible to eat with fork or to drink from a cup.[10, 12] ET is an action tremor, usually postural, but kinetic and even sporadic rest tremors have also been described.[1, 22] ET can affect the head, voice, and lower extremities as well as wrists and hands.[2, 17, 23-25] It is generally bilateral, distal symmetrical tremor, and is present with a variety of tasks.[3, 7] Low amplitude with a rapid frequency of 8 to 10 Hz is characteristic of ET.[12] Because ET is often improved with a small amount of alcohol, it is associated with increased risk of dependence in those people with a strong alcohol benefit.[21, 26] ET can worsen with excitement.[10]

3) Parkinson's disease (PD) and parkinsonism

Tremor at rest suggests PD,[10] although drug-induced parkinsonism and psychogenic tremors is also considered.[12] When patients show unilateral rest tremor, clinician should arouse suspicion of PD and immediately examine other manifestations such as bradykinesia, rigidity and postural instability.[10, 27] The frequency of PD tremor is noticed at 3 to 4 Hz and it is usually lower than

that of ET.[12] It often has a pill-rolling vector, moderate amplitude and a tendency to increase with cognitive tasks or walking.[12] Tremor with slow frequency of 3 to 4 Hz does not present immediately after both arms are outstretched.[12] A re-emergent tremor, which presents with change of posture, may appear at rest after a few seconds later.[12] Despite less common, other types of rest tremor such as pronation-supination of the forearm, adduction-abduction of the leg and jaw tremor may also be seen in PD.[12, 28] Other Parkinson plus disorders such as progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy are usually less tremulous than PD, but may sometimes produce a rest tremor.[29, 30]

4) Cerebellar tremor or intention tremor

This is a major one of various tremor types,[10] and can be occurred on voluntary movement.[12] There is no tremor at rest, although a postural component (eg, head titubation) can occasionally be present.[12] Because it is associated with other cerebellar signs such as nystagmus, dysarthria and gait ataxia,[12] neurological examination is essential to diagnose. Various pathologies including demyelination, heredofamilial degeneration, tumor and stroke affecting the cerebellum may result in an intention tremor.[12] A goal-directed task looks wobbly and clumsy, when the hand approaches to a target.[10] Although the classic cerebellar tremor presents a low frequency,[2] its amplitude and frequency increase towards the end point of the movement.[31]

5) Dystonic tremor

The term dystonia applies to abnormal co-contraction of agonist antagonist muscle pairs producing sustained abnormal postures, which tend to have a twisting character.[12] By definition, superimposed dynamic involuntary movements can also occur, and these can take the form of rhythmic oscillations.[4] Therefore, diagnosis is difficult when the dystonia is subtle but the tremor is definitely evident. This is a rare tremor found in 0.03 percent of the population.[32] It typically occurs in patients younger than 50 years.[2] The tremor is usually irregular and jerky, and certain hand or arm positions will extinguish the tremor.[2] Other signs of dystonia (e.g., abnormal flexion of the wrists) are usually present.[13, 32] Dystonic tremor is typically an asymmetric postural/kinetic tremor affecting one upper limb or the neck muscles, and it has a greater tendency to vary with different postures or voluntary motor tasks than other tremors.[33] Although dystonic tremor may mimic ET, it often looks more jerky than ET.[34] The severity of a dystonic tremor may be reduced by gently touching the affected part a phenomenon known as a sensory trick or 'geste antagoniste'.[35]

6) Psychogenic tremor

Differentiation of organic from psychogenic tremor can be difficult.[2] Non-organic movement

disorders are not rare, and all of the common organic movement disorders can be mimicked by non-organic presentations.[12] Features consistent with psychogenic tremor are abrupt onset, spontaneous remission, changing tremor characteristics, and extinction with distraction.[13, 36, 37] A psychogenic tremor may occur at rest, with posture, or on active motion and will often occur in all three situations.[12] The variability in direction, amplitude and frequency is a key sign to differentiate from other organic tremors.[12] The tremor is often enhanced when the limb is examined and reduced with distraction.[12] There is often associated with a stressful life event.[1] It may also entrain with movement of other limbs.[4, 38-40] Patients with psychogenic tremor often show other 'non-organic' neurological signs, which include deliberate slowness of voluntary movement or sensory signs not explained by neuroanatomical principles.[12]

7) Drug- and metabolic-induced tremor

Drug-related tremors are usually postural type, and polypharmacy in elderly people is an important risk factor.[41] Common tremor inducing drugs include β-receptor agonists, theophylline, antidepressants, lithium, thyroxine, amiodarone, caffeine, alcohol, marijuana, cocaine, terbutaline, pseudoephedrine, and amphetamines.[42] Sodium val-

proate often causes a tremor that resembles ET, but can also produce a resting tremor.[42, 43] Antipsychotics (haloperidol, flupenthixol, quetiapine, risperidone, olanzapine),[44, 45] antiemetics (metoclopramide, prochorperazine),[46] the dopamine-depleting drug, tetrabenazine,[47] and the calcium channel blockers, cinnarazine and flunarizine, which also have dopamine receptor antagonist properties.[48]

Metabolic conditions of tremor should be considered, in particular, factors that increase plasma drug levels such as renal or liver impairment. Hepatic encephalopathy, hypocalcemia, hypoglycemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, and vitamin B12 deficiency are also common metabolic causes of tremor.[13] Hyperthyroidism, which is the most common metabolic cause of tremor,[12] produces a high frequency, fine amplitude postural tremor of the upper limbs that looks like enhanced physiological tremor (as seen with anxiety), usually with other systemic signs such as proptosis, sweating and weight loss.[49, 50]

2. Rarer types of tremor

1) Holmes tremor

Despite of uncommon type of tremor, this is caused by damage to the cerebellar connections with the upper brainstem and thalamus.[51] Multiple sclerosis and major head trauma are the most common causes.[12] Previously, Holemes tremor has been called various other nomenclature like midbrain tremor, rubral tremor, peduncular tremor) in the consensus classification.[4] The tremor shows oscillations large amplitude and a low frequency.[10, 12] Proximal parts, sometimes affecting the head and trunk as well as the limbs are generally affected.[12] It can be present at rest and is further activated by posture.[10, 12]

2) Orthostatic tremor

This consists of a fine, very high frequency (13-18 Hz) tremor of both legs when standing but not sitting or lying down.[10, 52] The tremor is symmetrical and is usually non-progressive.[53] The main manifestation of orthostatic tremor is an unsteady stance.[10] The patients report a feeling of uneasiness while standing,[10] and complain a worsening of their problem when they have to stand in line.[12] In contrast, unsteadiness is alleviated by leaning against a wall.[12]

Patients generally unaware the tremor in the lower limb muscles,[10] and do not also feel easily because of its high frequency.[12]

3) Neuropathic tremor

Tremor is associated with peripheral neuropathy and it may cause postural/action tremor.[5, 12] A chronic acquired demyelinating neuropathy can produce distal upper limb tremor that is associated with obvious proprioceptive impairment and sensory ataxia.[50, 54] An inherited demyelinating neuropathy such as Roussye-Lévy syndrome or Charcot-Marie-Tooth disease, causes postural tremor without major sensory loss.[5, 55] All neuropathic tremors will be accompanied by some other signs including muscle weakness, absent reflexes, and glove and stocking sensory deficits as clues.[12]

4) Wilson's disease

Wilson disease (WD) is a rare, autosomal recessive disorder that manifests a "wing-beating" tremor or bats-wing tremor.[2, 12] Tremor of WD in advanced stage may involve on proximal upper limb that has some similarities to a Holmes tremor.[12, 56] Because it is a treatable but devastating disorder, serum ceruloplasmin and 24 hour urinary copper excretion should be considered when clinician see the tremor in young patients.[2, 57]

5) Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome

Fragile X syndrome is caused by triplet repeat expansion in the fragile X mental retardation 1 gene and is a common genetic cause of mental retardation.[5, 12] About half of the males with premutations can present in adult life with a postural and kinetic tremor, progressive ataxia and cognitive decline.[12, 58] Affected females commonly have ovarian failure.[5] The tremor resembles ET, but it is often accompanied by some cerebellar disturbance and

by early cognitive or neuropsychiatric deficits.[12] One typical feature is the MRI finding of bilateral T2 hyperintense areas within the middle cerebellar peduncles.[12]

References

1. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. Postgrad Med J 2005;81:756-762.
2. Crawford P, Zimmerman EE. Differentiation and diagnosis of tremor. Am Fam Physician 2011;83:697-702.
3. Jankovic J, Fahn S. Physiologic and pathologic tremors. Diagnosis, mechanism, and management. Ann Intern Med 1980;93:460-465.
4. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord 1998;13 Suppl 3:2-23.
5. Edwards MJ, Deuschl G. Tremor syndromes. Continuum (Minneap Minn) 2013;19:1213-1224.
6. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. N Engl J Med 2001;345:887-891.
7. Louis ED, Levy G, Cote LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. Arch Neurol 2001;58:1630-1634.
8. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. Lancet Neurol 2005;4:815-820.
9. Tse W, Libow LS, Neufeld R, et al. Prevalence of movement disorders in an elderly nursing home population. Arch Gerontol Geriatr 2008;46:359-366.
10. Botzel K, Tronnier V, Gasser T. The differential diagnosis and treatment of tremor. Dtsch Arztebl Int 2014;111:225-235; quiz 236.
11. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. Semin Neurol 2011;31:65-77.
12. Alty JE, Kempster PA. A practical guide to the differential diagnosis of tremor. Postgrad Med J 2011;87:623-629.
13. Leehey MA. Tremor: diagnosis and treatment. Primary Care Case Rev 2001;4:32-39.
14. Louis ED. Diagnosis and Management of Tremor. Continuum (Minneap Minn) 2016;22:1143-1158.
15. Habib ur R. Diagnosis and management of tremor. Arch Intern Med 2000;160:2438-2444.
16. Chou KL. Diagnosis and management of the patient with tremor. Med Health R I 2004;87:135-138.
17. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, et al. A study of hereditary essential tremor. Brain 1994;117 (Pt 4):805-824.
18. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. Brain 2007;130:1456-1464.
19. Phibbs F, Fang JY, Cooper MK, Charles DP, Davis TL, Hedera P. Prevalence of unilateral tremor in autosomal dominant essential tremor. Mov Disord 2009;24:108-111.
20. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord 2010;25:534-541.
21. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:466-470.
22. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol 2003;60:405-410.
23. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. Neuroepidemiology 1993;12:195-208.
24. Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:333-339.
25. Sulica L, Louis ED. Clinical characteristics of essential voice tremor: a study of 34 cases. Laryngoscope 2010;120:516-528.
26. Hess CW, Saunders-Pullman R. Movement disorders and alcohol misuse. Addict Biol 2006;11:117-125.
27. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol 1993;50:140-148.
28. Hellmann MA, Melamed E, Steinmetz AP, Djaldetti R. Unilateral lower limb rest tremor is not necessarily a presenting symptom of Parkinson's disease. Mov Disord 2010;25:924-927.
29. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 2005;128:1247-1258.
30. Tison F, Yekhlef F, Chrysostome V, et al. Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17:701-709.
31. Milanov I. Clinical and electromyographic examinations of patients with midbrain and cerebellar tremor. Electromyogr Clin Neurophysiol 2002;42:105-112.
32. Kelsberg G, Rubenstein C, St Anna L. FPIN's clinical inquiries. Differential diagnosis of tremor. Am Fam Physician 2008;77:1305-1306.
33. Jedynak CP, Bonnet AM, Agid Y. Tremor and idiopathic dystonia. Mov Disord 1991;6:230-236.
34. Svetel M, Ivanovic N, Marinkovic J, Jovic J, Dragasevic N, Kostic VS. Characteristics of dystonic movements in primary and symptomatic dystonias. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:329-330.
35. Masuhr F, Wissel J, Muller J, Scholz U, Poewe W. Quantification of sensory trick impact on tremor amplitude and frequency in 60 patients with head tremor. Mov Disord 2000;15:960-964.
36. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. Curr

Opin Neurol 2009;22:430-436.
37. Deuschl G. Differential diagnosis of tremor. J Neural Transm Suppl 1999;56:211-220.
38. Bhatia KP, Schneider SA. Psychogenic tremor and related disorders. J Neurol 2007;254:569-574.
39. McAuley J, Rothwell J. Identification of psychogenic, dystonic, and other organic tremors by a coherence entrainment test. Mov Disord 2004;19:253-267.
40. Criswell S, Sterling C, Swisher L, Evanoff B, Racette BA. Sensitivity and specificity of the finger tapping task for the detection of psychogenic movement disorders. Parkinsonism Relat Disord 2010;16:197-201.
41. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. Postgrad Med J 2009;85:322-326.
42. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Lancet Neurol 2005;4:866-876.
43. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Valproate tremors. Neurology 1982;32:428-432.
44. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. J Clin Psychiatry 2008;69:1869-1879.
45. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-Induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. Drugs Aging 2000;17:363-384.
46. Avorn J, Gurwitz JH, Bohn RL, Mogun H, Monane M, Walker A. Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. JAMA 1995;274:1780-1782.
47. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Mov Disord 2007;22:193-197.
48. Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. Mov Disord 1997;12:107-110.
49. Kung AW. Neuromuscular complications of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67:645-650.
50. Milanov I, Sheinkova G. Clinical and electromyographic examination of tremor in patients with thyrotoxicosis. Int J Clin Pract 2000;54:364-367.
51. Seidel S, Kasprian G, Leutmezer F, Prayer D, Auff E. Disruption of nigrostriatal and cerebellothalamic pathways in dopamine responsive Holmes' tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:921-923.
52. McManis PG, Sharbrough FW. Orthostatic tremor: clinical and electrophysiologic characteristics. Muscle Nerve 1993;16:1254-1260.
53. Gerschlager W, Munchau A, Katzenschlager R, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. Mov Disord 2004;19:788-795.
54. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. Brain 1996;119 (Pt 3):789-799.
55. Plante-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Lacroix C, Lapresle J, Said G. The Roussy-Levy family: from the original description to the gene. Ann Neurol 1999;46:770-773.
56. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. Mov Disord 2006;21:2192-2196.
57. Pahwa R, Lyons KE. Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. Am J Med 2003;115:134-142.
58. Kamm C, Healy DG, Quinn NP, et al. The fragile X tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA Study Group. Brain 2005;128:1855-1860.

김 영 은
한림대학교 의과대학 신경과학교실

Clinical approach to myoclonus

Young-Eun Kim, M.D.
Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine

Myoclonus presents as different clinical phenotypes according to the offending anatomical substrate. Careful history taking and neurological examination give the clue and shortcut for the pathophysiology of myoclonus and enable effective treatment. This review provides a comprehensive method to approach the myoclonic movement disorders.

Key Words: myoclonus, semiology, localization, approach

Introduction

Pathology of various movement disorders is mainly located in the basal ganglia or its connection. However, the anatomic substrate of myoclonus is not confined to basal ganglia or its connection and myoclonus can arise from cortex to peripheral nerve. Myoclonus shows different phenomenology according to the anatomical substrate of pathology. Careful examination of symptom and associated neurologic deficit can give the localization of pathology and make narrow differential diagnosis down. (1, 2)

Clinical approach to myoclonus

Myoclonus is defined sudden, brief, shock-like involuntary movement caused by muscle contractions or inhibitions. (1) Prerequisite before assessing myoclonus is that myoclonus should be distinguished from other hyperkinetic movement disorder such as tic, chorea, dystonic jerk or tremor. Although both myoclonus and tic are very brief movement, tic is distinguishably stereotypic movement with urge and can be suppressed. (2)

Overview of clinical approach to myoclonus is provided in the figure 1.

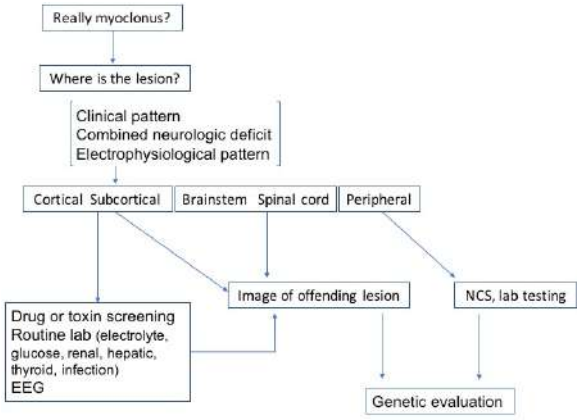


Figure 1. Overview of clinical approach to myoclonus

Young Eun Kim, MD
Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, South Korea 22, Gwanpyeong-ro 170 beon-gil, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do, 431-070, korea
Tel +82-31-380-3740
email yekneurology@hallym.or.kr

Table 1. Different clinical and electrophysiological characteristics of myoclonus

P/Ex	Cortical	Subcortical	Brainstem (caudal brainstem)		Spinal		Peripheral
			Startle (Hyperekplexia)	Reticular reflex	Segmental	Propriospinal	
Mechanism	Sensory-motor cortex	Thalamic lesion	Fast conducting Bulbospinal pathway	Slow conducting Bulbospinal pathway	C/T cord (loss of inhibitory interneuron)	T cord generator common	a/w weakness or atrophy
Distribution	Mainly hand/face > leg Distal, flexor, Multifocal>focal, generalized	Unilateral, a/w dystonia	Excessive motor response or jump to unexpected stimuli, (Flexion of trunk/neck, abduction/flexion of arm)	Generalized axial jerk from SCM, trapezius (accessory nerve near reticular formation)	Focal or segmental (one or two spinal myotome)	Fixed pattern of generalized axial movement (one to multiple segment)	Focal, distal limbs, minipolymyoclonus
Activation profile							
Rest(spontaneous)	+		rare	+	+	+ (greatest when supine)	+
Action(intention)	+	+				-	+
Negative myoclonus	+	+	-	-	-	-	-
Reflexive	+ (noise or visual stimulus)		+ (Sudden noise or light, sensory stimuli to mantle area)	+ (greatest over the limb)	+	rare	-
Persistence during sleep	-	-	-	-	+	-	-
EMG Burst duration Back-averaging SEP	<100ms sharp before jerk Enlarged cortical		>100ms simultaneous Enlarged cortical	>100ms N/C Normal	>100ms N/C Normal	>100ms N/C Normal	<50ms N/C normal
Acquired cause of symptomatic myoclonus	Encephalopathy (Drug, toxin, anoxic, metabolic, physical, infectious), Focal structural lesion, neurodegenerative disease	Focal structural damage	Cerebral anoxia, inflammatory lesion, hemorrhage	Cerebral anoxia, toxin, metabolic, Stiffman, MS	Spinal cord lesion	Spinal cord lesion, often psychogenic	Lesion of Nerve root, plexus, peripheral nerve
Comments	Asterixis (toxic-metabolic cause, bilateral, cortical or subcortical origin)		Hereditary	[a]opsoclonus-myoclonus (brainstem origin)		Common in sleep wake transition	fasciculations/myokymia hemifacial spasm

P/Ex, physical examination; C/T cord, cervical/thoracic spinal cord; A/W, associated with; N/C, no correlate; SCM, sternocleidomastoid muscle;
[a]details of opsoclonus myoclonus syndrome is described in the text.

First step for the assessment of myoclonus is full history. Mode of myoclonus onset (acute, subacute, chronic), presence of other neurological problems (ataxia, parkinsonism, dystonia, dementia), history of seizure, drug or toxin history, past or current medical problems, and family history need to be evaluated carefully. (1)

Second, the most important step for the assessment of myoclonus is pattern recognition of movement. The distribution, temporal profile and activation profile of myoclonus should be evaluated. Distribution of myoclonus is divided into focal, segmental, multifocal, hemi, generalized regarding involved body parts and synchronization. Temporal profile means whether myoclonus is continuous or intermittent (sporadic or trains). Activation profiles can be an important clue: Resting/action myoclonus; positive/negative myoclonus; stimulus sensitivity (for touch, light, sound or muscle stretch); persistency during sleep. Although little is known about the sensitivity or specificity of these clinical features or with electrophysiological study of myoclonus subtype, it helps to recognize anatomical substrate of myoclonus such as cortical, subcortical, spinal, and peripheral form. (1, 2) Different clinical and electrophysiological characteristics of myoclonus according to the anatomical location are provided in table 1. (1-3)

Opsoclonus myoclonus syndrome is distinct myoclonus syndrome originated from brainstem. Opsoclonus is rapid conjugate ocular saccades without intersaccadic interval in all directions that are irregular in amplitude and frequency. Myoclonus is triggered by muscle contraction and axial and limbs muscles are involved. Ataxia can be combined. In adults, opsoclonus myoclonus syndrome is associated with paraneoplastic syndrome such as breast cancer or small cell lung cancer but is idiopathic in more than 50%. Several other disorders including stroke, multiple sclerosis, infection and toxin may be associated with this syndrome as well. (4)

For determining the etiology of myoclonus, next step is categorizing major clinical syndrome. Physiological myoclonus occurs in healthy individuals such as hypnic jerk. In essential myoclonus(11%), myoclonus is the most prominent or isolated clinical finding, sometime hereditary. Epileptic myoclonus(17%) is the presence of myoclonus in the setting of epilepsy as one component of a seizure. Symptomatic myoclonus manifests in the setting of an identifiable underlying disease which comprise 72% of myoclonus. (1) If symptomatic myoclonus, possible causes should be prioritized according to the offending anatomic substrate. If no symptomatic cause was found by drug screening, laboratory test and image, genetic evaluation can be considered according to the associated neurologic manifestation.

Conclusion

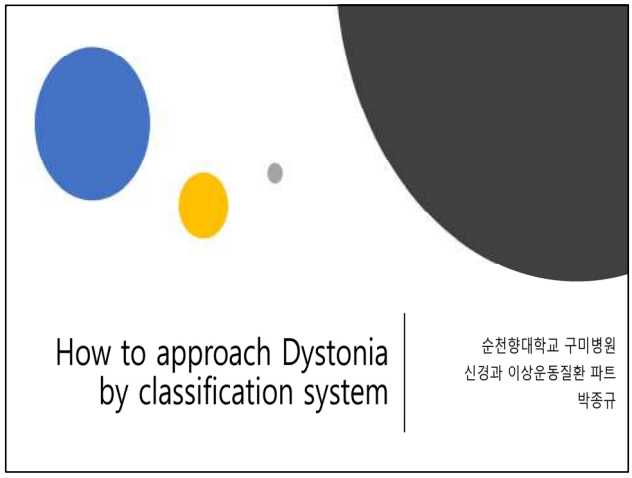
Approach to myoclonus is different with other movement disorders because the anatomical substrate offending myoclonus varies from cortex to peripheral nerve. Localization of myoclonus is important step for efficient approach of myoclonus

References

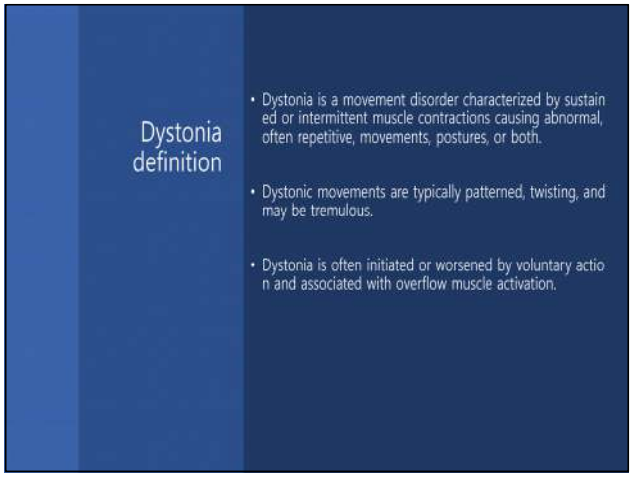
1. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. Lancet Neurol. 2004;3(10):598-607.
2. Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, van Laar PJ, Brouwer OF, Sival DA, et al. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. Nat Rev Neurol. 2015;11(12):687-97.
3. Shibasaki H, Thompson PD. Milestones in myoclonus. Mov Disord. 2011;26(6):1142-8.
4. Borg M. Symptomatic myoclonus. Neurophysiol Clin. 2006; 36(5-6):309-18.

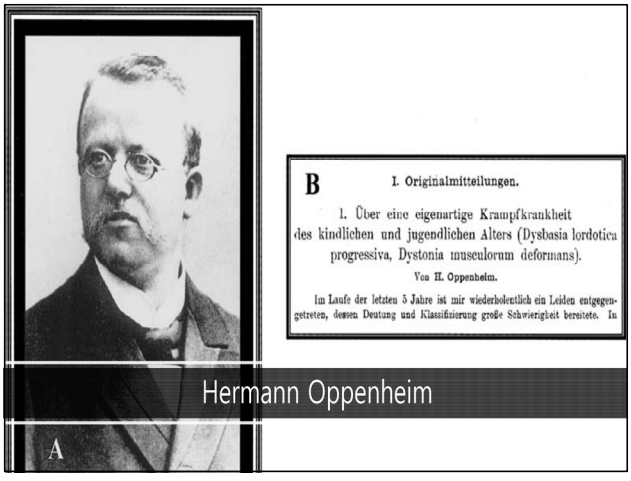
Dystonia

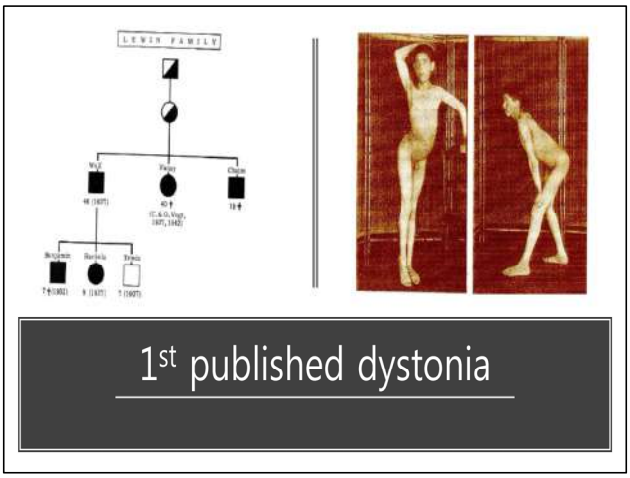
박 종 규
순천향구미병원











Dystonia described by Oppenheim

Hypotonia and tonic muscle spasm, on volitional movements

No paresis, no atrophy, no alteration of electrical excitability, no sensory, nor perceptive, nor sphincter disturbances, no significant psychological abnormalities

How to describe weird movement

- Level A: immediate impressions
- Level B: more observation
- Level C: longer observation

Level A: immediate impressions

- Rhythmic vs Arrhythmic
- Sustained vs Non-sustained
- Parxysmal vs Continual vs Continuous
- Sleep vs Awake

How to describe weird videos



- Level A: immediate impressions
  - Rhythmic vs Arrhythmic
  - Sustained vs Non-sustained
  - Paroxysmal vs Continual vs Continuous
  - Sleep vs Awake

Level A: immediate impressions



Rhythmic	Irregular	Arrhythmic
Tremor	Cortical myoclonus	Chorea
resting	Minipolymyoclonus	Ballism
postural	Dystonic tremors	Dystonia
action	Epilepsia partialis continua	Akathitic movements
intention	Moving toes, fingers	Athetosis
Orthostatic tremor		Hemifacial spasm
Dystonic tremor		Hyperekplexia
Myoclonus, segmental		Arrhythmic myoclonus
Myoclonus, oscillatory		some Stereotypies
Myorhythmia		Tics
Periodic limb movements in sleep		
some Stereotypies		
classic Tardive dyskinesia		

Level A: immediate impressions

Sustained	Non-sustained
Stiff-person	
Rigidity	All others
Dystonia	
Oculogyric crisis	
Dystonic tics	
Congenital torticollis	
Orthopedic torticollis	
Neuromyotonia	
Sandifer syndrome	

Level A: immediate impressions

Paroxysmal	Continual	Continuous
Tics	Chorea	Abdominal dyskinesia
Paroxysmal kinesigenic dyskinesia	Ballism	Athetosis
Paroxysmal non kinesigenic dyskinesia	Dystonic movements	Tremor
Paroxysmal exertional dyskinesia	Myoclonus, arrhythmic	Dystonic posture
Episodic ataxia	Some stereotypies	Minipolymyoclonus
Episodic tremor		Myoclonus, rhythmic
Hypnogenic dystonia		Tardive stereotypy
Some Stereotypies		Myokymia
Akathitic movements		Tic status
Some Jumpy stumps		Moving toes, fingers
		Myorhythmia

Level B: more observation

Rest vs Action vs Overflow
Patterned vs Non-patterned
Combinations of movements

Level B: more observation

Rest Only	Action Only	Rest and Continues with action
Resting tremor	Ataxia	Chorea
Akathitic movements	Tremor: postural, action, intention	Ballism
Paradoxical dystonia	Action Dystonia	Athetosis
Restless legs	Action myoclonus	Minipolymyoclonus
Orthostatic tremor	Task specific dystonia	Moving toes, fingers
Posture specific tremors		Myokymia
		Tics
		Abdominal dyskinesias

Level B: more observation

Patterned (same muscle group)	Non-patterned
Dystonia	
Hemifacial spasm	All others
Moving toes, fingers	
Segmental myoclonus	
Myorhythmia	
Stereotypies	
Tardive dyskinesia	
Tremor	
Abdominal dyskinesias	

Level C: longer observation

Speed: slow vs fast
Amplitude: ballistic vs not ballistic
Force: powerful vs easy to overcome
Suppressibility
Vocalizations
Self-mulitation
Complexity of movements
Sensory component
Ocular movements

Level C: longer observation - speed

Fastest	Intermediate	Slowest
Minipolynmyoclonus	Chorea	Athetosis
Myoclonus	Ballism	Moving toes, fingers
Hyperekplexia	Tremors	Myorhythmia
Startle		Akathitic movements
Hemifacial spasm		Hemifacial spasm(tonic)

Level C: longer observation - amplitude

Large amplitude	Medium	Very Small
Ballism	Chorea	minipolymyoclonus
	All others	

Level C: longer observation - force

Powerful	Medium	Mild
Fixed postures of dystonia	Dystonia	All others
Jumpy stumps		
Stiff-person syndrome		

Classification of Dystonia

Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863-73.

REVIEW

Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update

Alberto Albanese, MD,[1,2*] Kailash Bhatia, MD, FRCP,[3] Susan B. Bressman, MD,[4] Mahlon R. DeLong, MD,[5] Stanley Fahn, MD,[6] Victor S.C. Fung, PhD, FRACP,[7] Mark Hallett, MD,[8] Joseph Jankovic, MD,[9] Hyder A. Jinnah, PhD,[10] Christine Klein, MD,[11] Anthony E. Lang, MD,[12] Jonathan W. Mink, MD, PhD,[13] Jan K. Teller, PhD[14]

Motor phenomenology relevant to dystonia

- Voluntary action induced
- Dystonic tremor
- Overflow
- Sensory trick (gestes antagonistes)

List of pseudodystonias

- Dystonic (tonic) tics
- Head tilt (vestibulopathy, trochlear nerve palsy)
- Bent spine, camptocormia, scoliosis
- Atlanto axial and shoulder subluxation
- Arnold-Chiari malformation
- Soft tissue neck mass
- Congenital muscular torticollis
- Congenital Klippel-Feil syndrome
- Satoyoshi syndrome
- Dupuytren's contractures
- Trigger digits
- Neuromuscular causes (Isaacs syndrome, etc.)
- Spasms (hypocalcemia, hypomagnesemia, alkalosis)
- Orthopedic and rheumatological causes
- Sandifer syndrome
- Deafferentiation (pseudoathetosis

Red flags on history and examination

Abnormal birth/perinatal history
Developmental delay
Seizures
Previous exposure to drugs e.g. dopamine receptor blockers
Continued progression of symptoms
Prominent bulbar involvement by dystonia
Ununual distribution of dystonia given age of onset (e.g. leg dystonia in an adult)
Hemidystonia
Presence of another movement disorder
Additional neurologic symptoms (pyramidal signs, cerebellar signs, cognitive decline)
Other systems affected (e.g. organomegaly)

Classification of Dystonia

01

Axis I. Clinical characteristics

02

Axis II. Etiology

Axis I. Clinical characteristics

Age at onset

- Infancy: birth to 2 yeas
  - Inherited metabolic disorder, poor prognosis
- Childhood: 3 – 12 years
  - Dystonic cerebral palsy
- Adolescence: 13 – 20 years
  - Dopa-responsive dystonia
- Early adulthood: 21 – 40 years
- Late adulthood: > 40 years
  - Sporadic focal dystonia

Axis I. Clinical characteristics

Body distribution

- Focal
  - Blepharospasm
    - video
  - oromandibular dystonia
    - video
  - cervical dystonia
    - video
  - Laryngeal dystonia
    - video
  - Writer's cramp
    - video

Axis I. Clinical characteristics

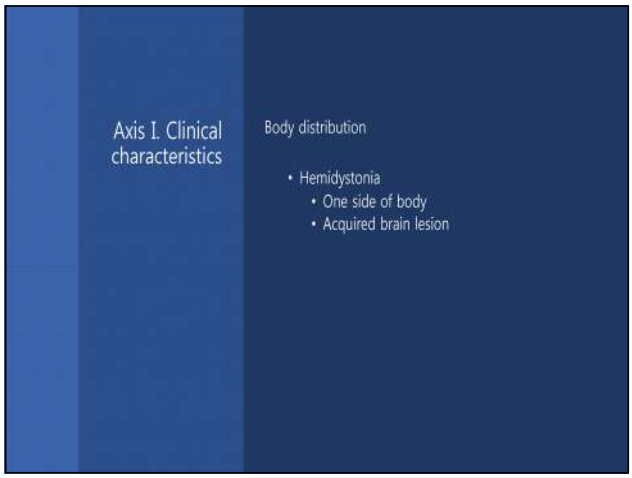
Body distribution

- Segmental
  - Cranial dystonia: Blepharospasm with lower facial and jaw or tongue involvement
  - Bibrachial dystonia
- Multifocal

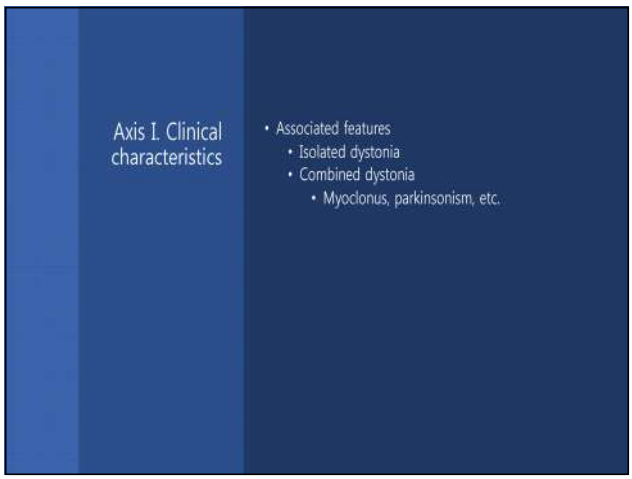
Axis I. Clinical characteristics

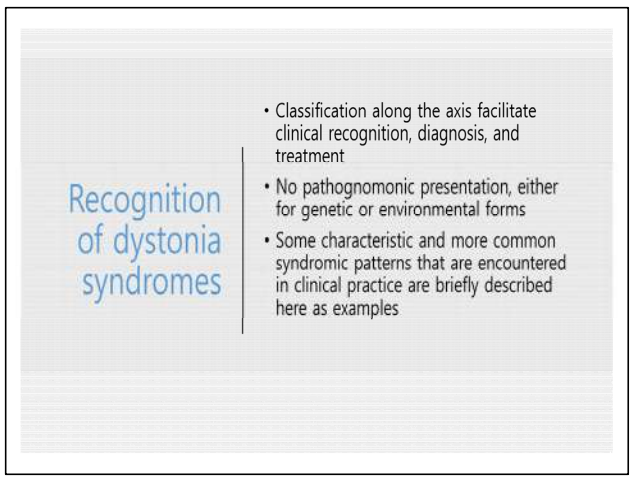
Body distribution

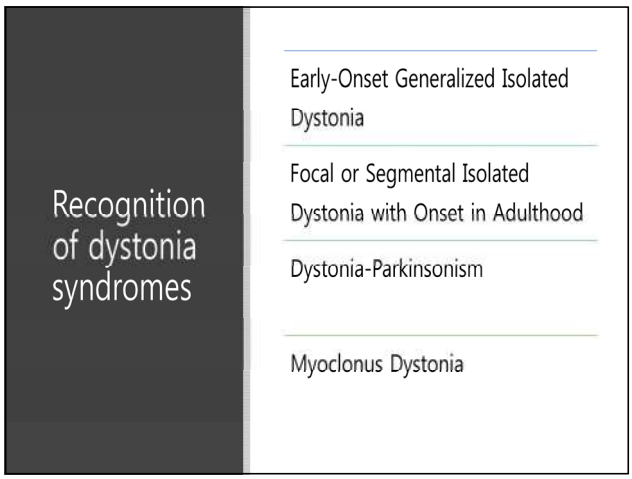
- Generalized
  - Trunk and at least 2 other sites
  - Video
- Lower limb dystonia in children may be an initial symptom of generalized dystonia
- Lower limb dystonia in adults – identifiable cause

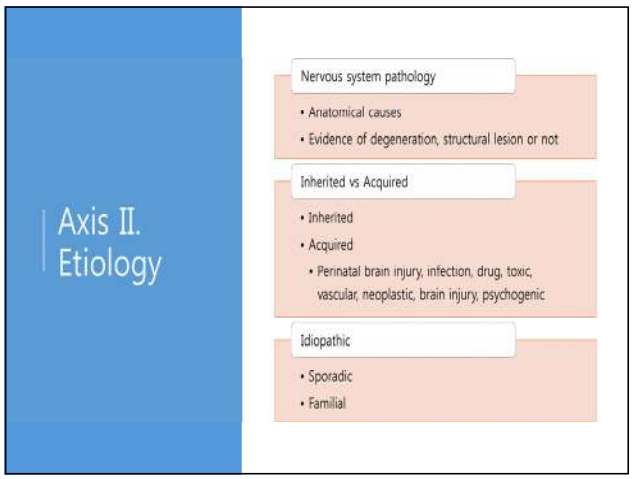

Axis I. Clinical characteristics
Body distribution
• Hemidystonia
• One side of body
• Acquired brain lesion

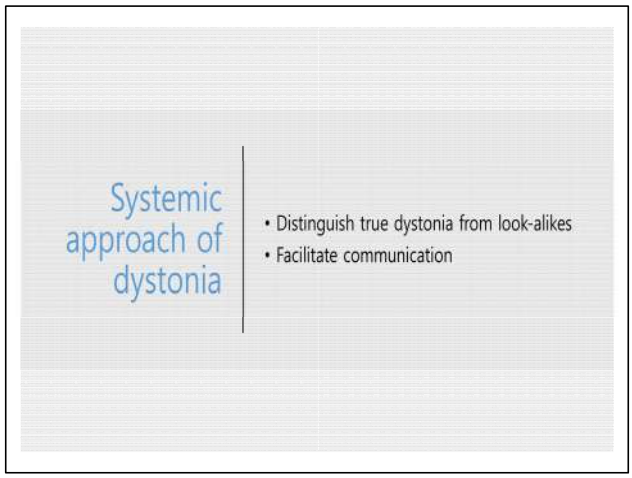

Axis I. Clinical characteristics
Temporal pattern
• Disease course
• Static vs Progressive
• Variability
• Persistent
• Action-specific
• Occurs only during a particular activity
• Diurnal fluctuations
• Circadian variations
• Paroxysmal
• Sudden self limited episodes


Axis I. Clinical characteristics
• Associated features
• Isolated dystonia
• Combined dystonia
• Myoclonus, parkinsonism, etc.


Recognition of dystonia syndromes
• Classification along the axis facilitate clinical recognition, diagnosis, and treatment
• No pathognomonic presentation, either for genetic or environmental forms
• Some characteristic and more common syndromic patterns that are encountered in clinical practice are briefly described here as examples


Recognition of dystonia syndromes
Early-Onset Generalized Isolated Dystonia
Focal or Segmental Isolated Dystonia with Onset in Adulthood
Dystonia-Parkinsonism
Myoclonus Dystonia


Axis II. Etiology
Nervous system pathology
• Anatomical causes
• Evidence of degeneration, structural lesion or not
Inherited vs Acquired
• Inherited
• Acquired
• Perinatal brain injury, infection, drug, toxic, vascular, neoplastic, brain injury, psychogenic
Idiopathic
• Sporadic
• Familial


Systemic approach of dystonia
• Distinguish true dystonia from look-alikes
• Facilitate communication

뇌졸중의 최신지견, 2018



김 현 영
한양대학교 의과대학 신경과학교실

Stroke Update, 2018

Hyun-Young Kim, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University

Based on the results published in the stroke field by 2017 and early 2018, new stroke risk factors have not been identified or breakthrough acute care or preventive medicine has not been developed. However, ACC/AHA guideline for the use of mechanical thrombectomy during the first 24 hours in acute ischemic stroke has been established. In addition, detailed changes in existing therapies such as the attempted combination of rivaroxaban and aspirin have been detected. Therefore, the essential contents for clinical practice and research results with exact evidence would be summarized.

Key Words: Stroke, Mechanical thrombectomy, Guideline

서론

2017년부터 2018년 초반까지 뇌졸중 분야에서 눈에 띄는 연구결과들이 발표되었다. 뇌졸중 일차예방을 위한 고혈압 조절의 최신지견부터 급성기 치료, 예후 예측에 이르기까지 임상에서 알아두어야 할 내용들을 소개하고자 한다.

2017년 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)에서 지난해 말 새로운 고혈압의 기준을 발표하였고, 2018년 초 AHA/ASA에서 새로운 급성기 치료 진료지침이 마련되는 등 환자에게 바로 적용이 필요한 부분들이 있다. 이와 같이 본 원고에서는 실제 환자를 대하면서 필요한 내용들과 근거가 뚜렷한 결과들을 간추려 보았다.

1. 성인 고혈압의 평가, 예방 및 관리

2017년 11월 ACC/AHA에서 새로운 성인 고혈압의 기준을 제시하고 진료지침을 마련하였다.[1] 이전에 전단계 고혈압(prehypertension)으로 분류되던 수축기 혈압 130~139 mmHg 혹은 이완기 혈압 80~89 mmHg을 심혈관질환의 위험도가 2배 이상 높다는 근거를 제시하면서 1단계 고혈압(stage 1 hypertension)으로 포함시켰다(Table 1). 2번 이상, 2회 이상 혈압을 측정하여 평균치를 사용하고, ABPM (ambulatory BP monitoring)과 HBPM (home BP monitoring)을 적극적으로 사용하도록 권고하고 있다. 1단계 고혈압부터 비약물적 치료(nonpharmacological intervention)가 중요시되며 비만조절, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet, 소금섭취 감량, 칼륨보조, 운동, 술섭취 조절을 병행하도록 추천하고 있다. 1단계 고혈압이 확인되고 심장혈관질환, 심근경색, 뇌졸중, 말초혈관질환이 있는 경우나 ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) 위험도가 10% 이상이 확인되면 항고혈압제를 시작한다. 치료 목표 혈압은 130/80 mmHg이하이며 한 가지 약제 사용이 추천된다. 그러나 2단계 고혈압(수축기 혈압 140 mmHg이상 혹은 이완기 혈압 90 mmHg이상)이면 다른 계열의 두 가지 항고혈압제를 초기부터 병용 사용할 수 있다.

Hyun Young Kim, MD. PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University
222 Wangshimni-ro, Seongdong-gu, 04763, Seoul
Tel: +82-2-2290-8373
FAX: +82-2-2299-2391
E-mail : hyoungkim1@hanyang.ac.kr

Table 1. Classification of BP* (2017 ACC/AHA Hypertension Guideline) Adopted from ref. 1

Category	BP
Normal	< 120/80 mmHg
Elevated	120-129/< 80 mmHg
Stage 1 Hypertension	130-139/80-89 mmHg
Stage 2 Hypertension	≥ 140/90 mmHg

BP = blood pressure

* Based on accurate measurements and average of ≥ 2 readings on ≥ 2 occasions

Table 2. DAWN vs DEFUSE 3 Eligibility for mechanical thrombectomy Adopted from ref. 3

	DAWN	DEFUSE 3
Target vessels	Intracranial ICA, the first segment of MCA, or both	Cervical or intracranial ICA, or the proximal MCA
Limitation of age	none	Less than 90 years old
NIHSS score	≥ 10	≥ 6
Prestroke mRS score	0-1	0-2
Last known to be well	6-24 hours	6-16 hours
Mismatch	Clinical-Core mismatch	Core-Penumbra mismatch
	Group A: age ≥80, NIHSS ≥10, Infarct ≤20 ml	Core <70 ml and
	Group B: age <80, NIHSS ≥10, Infarct ≤30 ml	Mismatch ration ≥1.8 and
	Group C: age <80, NIHSS ≥10, Infarct; 31~50 ml	Mismatch volume ≥15 ml

2. 무증상성 뇌혈관질환 환자의 뇌졸중 예방(Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease)

무증상성 뇌혈관질환은 향후 뇌졸중과 치매 위험과 연관된다. MRI에서 확인되는 무증상성 뇌경색(silent brain infarcts), 백질변성(white matter hyperintensities of presumed vascular origin), 미세출혈(cerebral microbleeds)을 의미하는데, 최근 우리나라에서 건강검진과 함께 Brain FLAIR, T2WI를 검사하는 경우가 많아서 진료실에서 자주 접하게 된다. 이렇게 무증상성 뇌혈관질환이 확인된 경우 대처방안이 AHA/ASA에서 마련되었다.[2] 상당히 원론적인 내용들이지만, 허혈성 뇌졸중 일차예방의 진료지침을 따르도록 권고하고 있다. 특히 백질변성의 정도를 Fazekas scale과 같은 객관적 척도를 이용할 것과 뇌 미세출혈이 뇌내출혈의 위험을 분명히 높이므로 항응고제가 필요한 경우 NOAC을 쓰도록 하는 점이 주목할 만 한다.

3. 기계적 혈전제거술(mechanical thrombectomy)

허혈성 뇌졸중 발생 6시간 이내에서 스텐트를 이용한 혈전제거술의 유용성은 이미 확립되어 있다. 혈전제거술의 충족조건은 다음과 같아서, 1) 뇌졸중 발생 이전 mRS (modified Rankin Scale) score 0 혹은 1점, 2) 내경동맥 혹은 근위부 중뇌동맥 (MCA, M1) 폐색, 3) 18세 이상, 4) NIHSS score 6점 이상, 그리고 6) 증상으로부터 6시간 이내에 시술이 시작될 수 있을 때를 충족해야 한다. 그러나 증상 발생 6시간 이후 뇌졸중 환자에게는 명확한 진료 원칙이 없었으나 2018년 AHA/ASA guideline에서는 두 개의 무작위배정연구결과를 토대로 6시간에서 24이내 환자에게 혈관재통술에 대한 진료지침을 마련하였다.[3] DAWN 연구에서는 내경동맥 혹은 근위부 중뇌동맥의 협착이 있고 환자의 증상에 비해 허혈중심부가 작은 clinical imaging mismatch를 이용하여 치료 대상자를 선정하였으며, DEFUSE 3 연구에서는 내경동맥 혹은 근위부 중뇌동맥의 협착과 perfusion core mismatch가 있는 환자가 혈전제거술의 대상자이다(Table 2). 실제 환자를 진료하면서 위의 조건 충족 여부를 확인하기 위해서는 각 의료기관의 시설조건에 맞추어 급성기 뇌영상를 재점검해야 하며, 증상 발생 24시간 이내 허혈성 뇌졸중 환자들은 기계적 혈전제거술의 대상자가 될 수 있음을 유념해야 한다.

4. 경동맥내막절제술/스텐트설치술의 시점

2018년 발표된 AHA/ASA 급성기 진료지침에서는 지금까지 논란이 되어 왔던 경동맥내막절제술 및 스텐트설치술의 시점에 대한 지침을 개정하였다.[3] 증상성 경동맥 협착이 있는 환자들이 초기 수일 간 재발의 위험이 가장 높다는 점과 빠른 혹은 늦은 경동맥 재개통을 비교한 전향적 연구가 없었다는 점이 참조되었다. 그리고 메타분석 결과, 약한 중

상을 가진 뇌졸중(minor stroke)에서 증상 발생 후 48시간이 지난 시점에 재개통을 하였을 때 합병증의 발생율이 낮고 0~7일 시점과 0~15일 시점 사이에 유의한 차이가 없었다. 이상의 결과를 토대로 minor, non-disabling stroke (mRS score 0-2)에서 뇌졸중 발생 48시간 이상, 7일 이내에 재개통술을 하도록 권고하고 있다.

5. 안정적 심혈관질환 환자에서 Rivaroxaban과 아스피린의 병합요법

2017년에 발표된 연구결과 중 COMPASS 연구가 주목할 만 하다.[4] 이차 심혈관질환 예방을 위해 rivaroxaban 단독, 아스피린 단독, rivaroxaban과 아스피린 병합군으로 나누어 심혈관질환 사망, 뇌졸중, 혹은 심근경색의 발생 차이를 분석하였다. 결론적으로 병합요법을 한 경우 아스피린 단독군에 비해 좋은 심혈관 질환 예방을 보였으며 허혈성 뇌졸중 발생이 적었다. 그러나 출혈의 위험은 더 높아서 결과의 해석과 임상적 적용에 유의해야 한다.

결언

지난 2017년과 2018년 초까지 뇌졸중 분야에서 발표된 결과들을 종합하여 볼 때 새로운 뇌졸중 위험인자를 밝혀내거나 획기적인 급성기 치료법 혹은 예방약제가 개발된 해는 아니다. 그러나 ACC/AHA에서 고혈압 기준이 재정립되고 급성기 허혈성 뇌졸중에서 기계적 혈전제거술을 24시간까지 사용하기 위한 진료지침이 마련되었다. 또한 rivaroxaban과 아스피린의 병합요법을 시도하는 등 기존 치료법에 대한 세부적인 변화들이 감지되기도 하였다. 남아있는 한 해에도 획기적이고 환자에게 직접적인 도움이 되는 정보와 발표들이 있기를 기대해본다.

References

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017 [Epub ahead of print]
2. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2017;48:e44-e71.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018;49:e46-e110.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;377:1319-30.

치 매

이 현 아
계명대학교 의과대학 신경과학교실

Dementia

Hyon-Ah Yi, MD, PhD
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Many of the recent clinical investigation in the fields of Alzheimer's disease (AD) have been focused on disease- modifying drug development and biomarker. However, the disappointing results of the studies made clinicians have interests for non-pharmacologic manage such as cognitive intervention, exercise, diet control or lifestyle modification in the patients with AD. There have been several reports of application of non-pharmacologic modalities in AD or preclinical AD, which showed positive results in delaying progression of AD or prevention of conversion from mild cognitive impairment to AD. This article will review non-pharmacologic treatment modalities in AD .

Key Words: Alzheimer's disease, non-pharmacological manage

임상신경학 업데이트: 뇌전증



이 향 운
이화여자대학교 의과대학 신경과학교실, 이대부속목동병원, 뇌전증 및 수면센터

Update for Practical Neurology: Epilepsy

Hyang-Woon Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine

There have been potential advances in clinical field of epilepsy, as well as basic and/or interdisciplinary research of epilepsy. In this lecture, the speaker will introduce updates in diagnosis, treatment, and product development in epilepsy, both in clinical and research fields. Main topics include promising epilepsy therapies from health-care companies and basic laboratories, for instances, advanced drug treatments, biologic or technological developments, and devices for epilepsy. This talk will bring together shared interests including emerging biotech and medical technology companies, major pharmaceutical and device companies, as well as investigators and innovators at the cutting-edge of epilepsy and in treatments for the comorbidities of epilepsy. Especially, the lecture will highlight methods for seizure alerts or predictors, such as automated seizure monitors, clinical information systems, optical control or ontogenetics, delivery of focal energy including radiosurgery, laser, and neurostimulation or neuromodulation therapies.

Key Words: Epilepsy, Devices, Comorbidities, Seizure monitor, Neuromodulation

Hyang Woon Lee, MD, PhD
Professor and Chair, Department of Neurology, Director, Epilepsy and Sleep Center, Ewha Womans University School of Medicine
Ewha Medical Research Institute 1071, Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul, 07985, Korea
Tel: +82-2-2650-2673 Fax: +82-2-2650-5958
E-mail: leeh@ewha.ac.kr

윤 지 영
이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

Update for Practical Neurology: Movement Disorders

Ji-Young Yun, MD, PhD.
Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine

The MDS recently updated the clinical diagnostic criteria for Progressive supranuclear palsy (PSP) and tremor. We will review the recent updated criteria for PSP and classification of tremor. And, in this session, we will review the recent updates and some interesting articles on parkinsonism. We will review the latest information about genetic and environmental risk factors, prodromal parkinsonism and treatment.

Key Words: Parkinsonism, Progressive supranuclear palsy, Tremor, Lysosomal storage disease, Prodromal Parkinson's disease, Exenatide

진단 및 분류 기준 개정

1. 진행성핵상마비 (Progressive supranuclear palsy, PSP)

1996년에 제시된 진행성핵상마비의 기존 진단 기준[1]은 특이성은 매우 높지만 수직핵상안구운동 마비가 나타나는 Richardson 증후군으로 발현한 환자가 아닌 비전형적인 진행성핵상마비 증후군 환자의 진단에는 민감도가 떨어지는 한계가 있었다. 이에 Movement Disorder-Society endorsed PSP Study Group에서는 근거(Evidence)와 합의(Consensus)에 기반하여 수정한 진행성핵상마비의 임상적 진단 기준을 제시하였다.[2]

저자들은 PubMed, Cochrane, Medline, PSPinfo database에서 1996년 이후 영문 발간 논문을 검색하여 부검을 통해 확진하거나 특이도라 높은 임상 기준을 사용하여 수행한 연구를 선택하여 분석하였다. 이를 토대로 부검으로 확진된 PSP 환자와 대조군 환자의 임상 자료를 이용하여 후향적 표준 임상 자료를 수집한 후 수정판 임상진단의 초안을 마련하였고, 수정 평가와 체계적인 논의를 통해 확정 수정본을 발표하였다. 현재까지 알려진 근거를 기반으로 진행성핵상마비의 진단 예민도와 특이도를 높이고 조기 진단 가능성을 높이는데 주안점을 두었다.

새로이 제시된 진행성핵상마비의 기준에서는 임상적, 영상의학적, 진단검사의학적, 유전학적 특성을 필수 기본 특성(mandatory basic features), 필수 배제 기준(mandatory exclusion criteria) 또는 문맥에 따른 배제 기준(context-dependent exclusion criteria)으로 정의하였다. 저자들은 안구운동장애, 자세불안정, 무운동증(akinesia), 그리고 인지기능장애의 네 가지 기능적 영역이 진행성핵상마비의 임상적 예측인자임을 확인하였다. 저자들은 이들 영역 안에서 진단적 확실성의 수준을 나누는 세 가지 임상적 특성을 제안하였다. 이 특성들의 특정한 조합을 probable PSP, possible PSP, suggestive PSP로 진단적 정확성을 세 단계로 층화하는 진단기준을 정의하였다.

2. 진전 (Tremor)

기존의 진전 분류에 대한 합의된 기준은 1998년 출판에 출판되었다.[3] 이후 본태성 진전(essential tremor), 근긴장이상증 관련 진전 (tremor associated with dystonia)외에도 단일증상성 진전 (monosymptomatic tremor)과 애매한 임상적 특성을 보이는 진전에 대한 다양한 연구가 진행됨에 따라 진전의 분류 기준에 대한 개정에 대한 필요성이 제

Ji Young Yun, MD, PhD.
Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital 1071, Anyangcheon-Ro, Yangcheon-Gu,Seoul, 07985, Korea
e-mail: dream-yoon@hanmail.net / movement@ewha.ac.kr

표 1. 진행성핵상마비의 core clinical features[2]

Level of Certainty	Functional Domain			
	Ocular Motor Dysfunction	Postural Instability	Akinesia	Cognitive Dysfunction
Level 1	O1: Vertical supranuclear palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or "eyelid opening apraxia"	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

표 2. 임상적 특성 및 단서의 조합을 통해 얻은 진행성핵상마비 진단의 정확도.[2]

Diagnostic Certainty	Definition	Combinations	Predominance Type
Definite PSP	Gold standard defining the disease entity	Neuropathological diagnosis	Any clinical presentation
Probable PSP	Highly specific, but not very sensitive for PSP *Suitable for therapeutic and biological studies*	(O1 or O2) + (P1 or P2)	PSP with Richardson's syndrome
		(O1 or O2) + A1	PSP with progressive gait freezing
		(O1 or O2) + (A2 or A3)	PSP with predominant parkinsonism
		(O1 or O2) + C2	PSP with predominant frontal presentation
Possible PSP	Substantially more sensitive, but less specific for PSP *Suitable for descriptive epidemiological studies and clinical care*	O1	PSP with predominant ocular motor dysfunction
		O2 + P3	PSP with Richardson's syndrome
		A1	PSP with progressive gait freezing
		(O1 or O2) + C1	PSP with predominant speech/language disorder
		(O1 or O2) + C3	PSP with predominant CBS
Suggestive of PSP	Suggestive of PSP, but not passing the threshold for possible or probable PSP *Suitable for early identification*	O2 or O3	PSP with predominant ocular motor dysfunction
		P1 or P2	PSP with predominant postural instability
		O3 + (P2 or P3)	PSP with Richardson's syndrome
		(A2 or A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, or CC4)	PSP with predominant parkinsonism
		C1	PSP with predominant speech/language disorder
		C2 + (O3 or P3)	PSP with predominant frontal presentation
		C3	PSP with predominant CBS

기되었다.

이에 Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society는 Medline에서 2013년부터 2015년 사이에 출판된 인간 대상의 진전 연구를 검색하여 기초 자료를 취합하였고, 4회의 대면 회의와 두 차례의 화상회의, 수 차례의 검토 과정을 통해 진전에 대한 합의된 분류 기준을 제시하였다.[4]

새 기준에서는 진전을 2개의 축(Axis)에 따라 기술하였다. Axis 1은 진전의 임상 양상으로 발병 나이, 가족력, 시간적 변화, 진전의 발생 범위, 유발요인을 포함한 특성, 연관된 전신적 또는 신경학적 증후, 영상학적 및 전기생리학적 검사 결과를 포함한다. Axis 2는 원인을 다룬다.

Axis 1에서는 진전이 단독으로 나타나는 경우와 다른 임상적인 특성이 함께 나타나는 진전을 모두 기술할 수 있다. 따라서 새 분류 기준을 통해 본태성 진전과 같은 기존에 받아들여진 진전 증후군 외에도 새로운 진전 증후군을 정의할 수 있는 토대가 마련되었다.

파킨슨병의 위험 인자 및 병인

1. 파킨슨병의 위험 인자

1) 리소좀축적질환 (Lysosomal storage disease, LSD)

23andMe 파킨슨병 환자 6,476명의 코호트데이터와 302,042명의 대조군의 데이터를 활용한 GWAS 데이터와 13,000명의 파킨슨병 환자 및 95,000명의 대조군의 데이터가 포함된 메타분석을 종합한 결과, 총 17개의 새로운 파킨슨병 연관 loci를 확인된 연구가 발표되었다.[5] 이들 유전자의 상당 부분이 자가포식 및 리소좀의 기능과 연관된 것을 확인할 수 있었다.

International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC) 연구 코호트의 Whole exome sequencing (WES) 데이터 분석결과에서도 파킨슨병의 susceptibility locus인 GBA 이외에 LSD 유전자의 영향이 확인되었다. 이 연구 결과는 Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) 코호트의 WES 데이터 세트에서도 재현되었다. 독립적인 파킨슨병 환자-대조군 데이터 세트의 분석에서 LSD유전자 변이와 파킨슨병의 위험도가 관련되었음을 확인할 수 있었고, 이 연관성은 GBA를 배제한 후에도 지속적이었다.[6]

2) 비유전적 위험인자

교정가능한 위험인자라는 점에서 생활 습관 또는 환경적인 위험요인과 파킨슨병에 대한 다양한 연구가 이루어지고 있다. 이 중 2017년에는 유제품과 파킨슨병의 상관성에 대한 연구 결과 발표된 바 있다.[7,8]

파킨슨병 전구 상태 (Prodromal Parkinson's disease)

1. 파킨슨병의 전구증상을 이용한 발병 및 전환 기간 예측성 평가

2015년 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)에서 제시한 파킨슨병의 전구증상기준[9]에 대하여 파킨슨병 또는 루이체치매(Dementia with Lewy bodies)로의 전환 예측 정도와 예측인자로서의 독립성을 확인하는 연구가 진행되었다.[10]

해당 연구는 수면다원검사로 렘수면행동장애(REM Sleep Behavior Disorder)를 확인하고 매년 추적관찰 중인 121명을 대상으로 수행되었다. 총 관찰 기간은 1년에서 12년으로 다양하였다. 연구진은 렘수면행동장애환자 중 39.7%가 파킨슨병이나 루이체치매로 전환하는 것을 확인하였다. MDS 전구증상 기준을 통해 4년을 추적 관찰할 경우 파킨슨병 및 루이체치매로의 전환 예측은 81.3%의 민감도, 67.9%의 특이도를 보였고, 발병 1년 전에는 100%의 민감도를 확인할 수 있었다. MDS 전구증상 기준은 신경퇴행성 질환으로의 전환 시점에서 치매가 없는 파킨슨병(파킨슨증의 발생)보다 루이체 치매 (치매의 발생)을 더 높은 정확도로 예측하였다. 초기 평가 단계에서 이미 MDS 전구증상 기준의 역치를 넘어선 환자들의 경우가 신경퇴행상태로 진행하는 속도가 유의하게 더 높았다.

해당 연구에서는 전구증상의 표지자들이 독립적으로 파킨슨병 및 루이체치매의 발생여부와 전환 기간을 예측함을 확인하였다. 또한, 후각저하와 운동기능저하사이에 유의한 상호작용이 있음을 확인하였다.

2. 파킨슨병의 진단 이전 단계에서의 일상생활 기능 저하

로테르담 연구 데이터[11]를 기반으로 파킨슨병의 진단 이전에도 운동기능 및 비운동기능의 문제로 인해 일상생활수행정도가 저하된다는 연구 결과가 보고되었다.[12] 해당 연구에서는 파킨슨병 진단 7년 이전부터 운동감소증상과 경미한 인지장애 증상과 연관한 도구적 일상생활수행정도

(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)의 유의한 저하를 확인할 수 있었고, 5년 전부터 자세유지 장애 및 강직 등의 부가적인 운동증상과 기초적인 일상 활동의 장애를 확인할 수 있었다. 불안 및 우울 증상과 하제 사용 빈도는 파킨슨병 진단 1년 전에 이르러서야 차이를 나타났다. 즉, 파킨슨병 진단 이전에 신체적 활동과 관련성이 높은 일상활동보다 운동기능과 비운동기능을 모두 필요로 하는 도구적 일상생활수행의 저하가 먼저 선행함을 확인할 수 있었다.

파킨슨병의 치료

1. Exenatide

Glucagone-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 효현제가 도파민계 신경세포를 비롯하여 뇌세포 사멸 억제 효과가 있다는 사실이 파킨슨병의 실험 모델에서 확인된 바 있다. 파킨슨병제 2형 당뇨병 치료제인 GLP-1 효현제인 Exenatide를 이용하여 62명의 파킨슨병 환자를 대상으로 단일기관 이중맹검 임상연구가 진행되었다. 최종 분석 결과, 48주 후 Exenatide군에서 위약군에 비해 유의미한 운동기능의 개선 효과를 확인할 수 있었다. 실험약 중단 12주 후에도 Exenatide군의 운동기능 개선 효과는 유의하게 유지되었다. 이 연구를 통해 Exenatide의 파킨슨병치료제로서의 적용 가능성이 제기되었다.[13]

2. 재활치료

파킨슨병의 재활/작업 치료에 대한 다양한 시도가 진행된 바 있다. 2017년에는 4주간의 다학제적 재활치료를 파킨슨병에 적용했을 때 삶의 질 향상 정도를 장단기적으로 확인한 연구가 발표되었다. 186명의 파킨슨병 환자와 48명의 대조군을 대상으로 다학제적 재활치료그램 (motor-cognitive and intensive rehabilitation treatment, MIRT)을 시행하여 전향적, 단일기관, 단순맹검연구를 진행하였다. 이 연구에서 다학제적 재활치료그램이 파킨슨병환자의 삶의 질을 장단기적으로 향상시키는 것을 확인할 수 있었다. [14]

References

1. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin R, Goetz C, Golbe LI, Grafman J, Growdon J. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996, 47:1-9.
2. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Muller U, Nilsson C, Whitwell JL et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017, 32:853-864.
3. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov Disord* 1998, 13(S3):2-23.
4. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018, 33:75-87.
5. Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F, Kerchner GA, Ayalon G, Bingol B, Sheng M. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nature genetics* 2017, 49:1511.
6. Robak LA, Jansen IE, Van Rooij J, Uitterlinden AG, Kraaij R, Jankovic J, Consortium IPsDG, Heutink P, Shulman JM. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Brain* 2017, 140:3191-3203.
7. Barichella M, Cereda E, Cassani E, Pinelli G, Iorio L, Ferri V, Privitera G, Pasqua M, Valentino A, Monajemi F. Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: implications for practice. *Clinical Nutrition* 2017, 36:1054-1061.
8. Hughes KC, Gao X, Kim IY, Wang M, Weisskopf MG, Schwarzschild MA, Ascherio A. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2017, 89:46-52.
9. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015, 30:1600-1611.
10. Fereshtehnejad SM, Montplaisir JY, Pelletier A, Gagnon JF, Berg D, Postuma RB. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord* 2017, 32:865-873.
11. Hofman A, Grobbee D, De Jong P, Van den Ouweland F. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991, 7:403-422.
12. Darweesh SK, Verlinden VJ, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. *Brain* 2017, 140:429-441.
13. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampedri L, Dickson J. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017, 390:1664-1675.
14. Ferrazzoli D, Ortelli P, Zivi I, Cian V, Urso E, Ghilardi MF, Maestri R, Frazzitta G. Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018:jnnp-2017-316437.

신 제 영
서울대병원

Update for Practical Neurology: Muscle and Nerve

Je-Young Shin, MD
Department of Neurology, Seoul National University Hospital

In the field of neuromuscular disorders, there has been a lot of progress in recent years. The development of immunology and genetic techniques led to understanding of the pathogenesis of disease and to approach better diagnosis and treatment. Studies about pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis were introduced and inspiring results about treatment of spinal muscular atrophy patients were published. Furthermore, the result of gene therapy using microdystrophin in patients with Duchenne muscular dystrophy may be an important milestone in future gene therapy. The recent reports about new treatment options in patients with generalized myasthenia gravis will be discussed. Finally, we will briefly review the studies on autoantibody in autoimmune neuropathies and gene therapy in Charcot-Marie-Tooth disease.

Key Words: neuromuscular disorder, immunology, gene therapy, microdystrophin, autoantibody

서론

최근 몇 년간 유전학, 면역학 기술의 발전 등에 힘입어 신경학 여러 분야에 걸쳐 눈부신 발전이 이루어졌으며, 신경근육질환 분야에도 발병기전에 대한 이해와, 진단, 치료 기술에 이르기까지 많은 발전이 있어왔다. 비록 신경근육질환에는 희귀, 난치성 질환이 많아서 다른 분야에 비해 질병의 완치에 다가서거나 혹은 환자의 삶의 질을 획기적으로 개선할 수 있는 정도의 뚜렷한 성과를 낸 연구는 상대적으로 적은 편이지만, 최근에는 앞으로의 연구 방향을 제시하고 있는 높은 수준의 기초와 임상 연구결과들도 많이 보고되었다. 이 글에서는 2016년 후반부터 2017년까지 보고된 신경근육질환 분야의 주요 연구내용을 정리해보기로 한다.

Je-Young Shin
DDepartment of Neurology, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-Gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-4201 Fax: +82-3672-7553
E-mail: neurojy@gmail.com

본론

1. 운동신경세포질환

1) 유전자 분석을 통한 발병기전 연구

근위축성측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)과 연관된 새로운 유전자에 대한 발견은 ALS의 발병기전을 더 정확히 이해하는데 도움줄 수 있다. 최근 가족력을 가진 ALS 환자 751명에 대해 전체엑솜염기서열분석(whole-exome sequencing)을 시행한 연구에서는 13명의 환자에서 ANXA11 유전자에 p.D40G 변이를 포함한 6개의 돌연변이를 발견하였다. [1] 연구자들은 annexin A11 양성인 단백질응집(protein aggregate)은 p.D40G 변이를 갖고 있는 환자의 척수 운동신경세포와 해마 신경축삭에 풍부하다는 것을 밝혀내었고, annexin A11이 세포 내에서 단백질의 수송(trafficking) 과정을 방해하여 세포소멸에 중요한 역할을 한다는 것도 보여주었다. 그밖에 영국과 독일의 ALS 환자를 대상으로 ATXN2 유전자의 CAG 삼염기증폭(trinucleotide expansion)에 대해서 조사한 연구에 따르면 ATXN2 유전자의 CAG가 중간 정도(약 29-32)로 증폭되어 있는 경우 증폭 수와 ALS 위험도간의 상

관관계가 큰 것으로 나타났다.[2] 또한 TDP-43 mouse 모델을 사용한 후속연구에서 ATXN2 유전자로부터 형성되는 단백질인 ataxin-2의 발현을 감소시켰을 경우 근력이 증가하고 생존기간도 연장되는 것으로 나타났는데 [3], 이는 향후 치료적인 관점에서 볼 때 새로운 목표가 될 수도 있을 것으로 기대된다. 그밖에 TIA-1이라고 불리는 단백질을 만드는 유전자에 변이가 발생할 경우 ALS 발병 위험도를 높인다는 연구결과도 있었다. 세포가 어떤 외부 자극에 의해 스트레스 상태가 되면 세포내 주요 기관이 손상되는 것을 막기 위해 스트레스 과립(stress granule)이라고 하는 물질을 형성하며, 이는 세포가 스트레스가 아닌 정상적인 상태로 되면 다시 분해된다. 이 연구에서는 TIA1 유전자에 변이가 있을 경우 스트레스과립이 정상적으로 분해되지 않고 세포내에 계속 남아서 스트레스과립 내에 TDP-43과 같은 여러 물질들을 축적시켜 세포에 손상을 일으킨다고 하였다. 스트레스과립도 ALS 치료제 개발의 한 표적물질로써 연구될 가능성을 제안하고 있다.

비록 가족성 ALS 환자가 전체 ALS 환자에서 차지하는 비율은 10% 정도로 적지만, 특정 유전자 변이가 그 자체로 직접적인 발병의 원인이 될 수 있을 뿐만 아니라 유전자 이상으로 인한 이상 단백질 발현은 발병기전에서 여러 중요한 역할을 할 가능성이 있고 치료제의 개발과 관련해서도 향후 연구방향을 제시하는 지표가 되므로 앞으로도 ALS 환자에서 유전자 연구의 중요성은 더욱 커질 것으로 생각된다.

최근 ALS와 조현병(schizophrenia)간에 일부 유전적 연관성이 있다는 흥미로운 연구도 소개되었다. ALS 환자의 직계가족에서 조현병을 갖고 있을 확률이 일반인구보다 많다는 연구 결과가 소개되었던 적이 있는데, 후속으로 시행된 연구에 따르면 ALS와 조현병에 연관된 유전자에 약 14.3%에서 중복(overlap)이 있다고 한다. [4] 이는 ALS 환자가 향후 조현병을 발병할 가능성이 높거나 조현병 환자에서 ALS가 발병할 가능성이 높다는 것을 직접적으로 의미하는 것은 아니지만, 두 가지 질환이 적어도 어떤 공통적인 발병기전이 있을 수 있음을 의미한다. 항정신성약물을 지속적으로 사용하면 ALS 환자의 일부 증상을 개선시킬 가능성이 있음을 보여주는 몇몇 보고들도 나오고 있는 것도 ALS와 조현병과의 발병기전에 어느 정도 연관성이 있음을 시사한다.

2) 세포내 질관리(quality control) 기전을 표적으로 한 치료제 개발 가능성

ALS 환자의 약 97%에서 TDP-43 이라는 단백질의 이상이 나타나는데, TDP-43은 정상에서는 세포의 핵 내에서 발견되지만 ALS 환자에서는 TDP-43가 주로 세포질내에서 비정상적으로 발견되는 것으로 알려져 있다. 세포질내에 TDP-43이 축적되면 정상적인 기능을 못하게 되며 이는 ALS의 발병에 관여하는 중요 요소라고 알려져 있으나 그 발병기전이 완전히 규명되어 있는 것은 아니다. 최근 한 연구진들은 TDP-43의 어느 특정 부위에 변형이 발생하는 것이 ALS 환자에서 비정상적인 기능을 하도록 만드는 역할을 한다고 보고하였다. [5] 또한 이 연구는 HSF1 의존성 chaperone 경로라고 불리는 특정 생리적 경로를 이용해 TDP-43의 정상기능을 일부 회복할 수 있는 가능성을 보여주었다. 연구자들은 HSF1 경로가 자극되었을 때 세포질내의 TDP-43 응집이 감소함을 증명하였는데, 이는 세포내의 단백질 질관리(quality control) 기전을 활용한 ALS 치료제 개발 가능성을 시사하므로 의미가 크다고 할 수 있다.

3) ALS 치료에서 edaravone 연구 및 미국 FDA 승인

이전에 보고된 3상 임상시험에서 통계적으로 의미 있는 정도로 ALS 진행속도 감소 효과를 보여주지는 못하였지만, 이 데이터를 이용한 추가적인 분석에서 특정군의 환자에서는 edaravone 치료제로 인한 효과가 있을 수 있음을 보여주었다. 연구자들은 엄격한 포함기준(inclusion criteria)을 만족하는 환자군에 초점을 두고 다시 분석하였는데, 경도의 임상 증상을 보이면서 폐활량도 비교적 큰 초기의 ALS 환자들에서는 개정 ALS 기능척도점수(the Revised ALS Functional Rating Scale, ALSFRS-R)로 평가한 임상 지표가 대조군에 비해 33% 개선된 것으로 나타났다. [6] 즉, edaravone 투여에 관한 임상시험 연구결과를 종합적으로 살펴본다면, 적어도 특정 환자군에서는 edaravone 투여로 인해 증상 악화를 늦출 가능성이 높다고 생각된다. 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서 2017년 5월 edaravone을 ALS의 치료제로 사용 승인하였는데, 새로운 치료제가 승인된 것은 1995년 rilutek이 ALS 환자의 치료제로 승인된 지 22년만이다.

4) ALS 환자에서 유전자 치료 연구

최근 몇 년간은 유전자 조작기술의 발전으로 여러 분야에서 유전차 치료가 시도되고 있다. CRISPR/Cas9은 그 중 한가지 혁신적인 기술이며 ALS에서도 이를 이용한 치료 연구가

진행되고 있다. CRISPR/Cas9은 세균 세포 내에서 처음 발견된 것으로 바이러스와 같은 외부 유전 물질의 침입으로부터 방어하기 위한 면역기전 중의 하나이지만 과학자들이 이를 응용하여 DNA의 특정 유전자 변화를 일으키는 기술로 활용하고 있다. ALS 환자에서 가장 흔한 유전자 이상은 C9orf72 유전자 변이인데, 이 변이로 발생하는 반복RNA 구조가 독성 물질로 작용하여 ALS 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근 연구는 CRISPR/Cas9 시스템이 ALS 환자에서 얻은 세포의 독성RNA를 선택적으로 발견하고 제거하는데 성공적으로 활용할 수 있음을 보여주고 있다. [7] 아직은 세포수준의 연구이긴 하지만 향후 ALS 환자의 치료에 있어서도 중요한 기술로 활용될 가능성이 있다고 할 수 있다.

5) 척수근위축증(spinal muscular atrophy, SMA) 환자에서 유전자 치료 임상 연구

가장 심한 증상을 보이는 SMA인 제1형 SMA 환자를 대상으로 한 2가지 임상연구 결과가 발표되었다. Mendell 등은 제1형 SMA 환자 15명을 대상으로 유전자치료를 시행하였다. [8] 인간 SMN1 염기서열을 갖는 비복제성 아데노바이러스 백터(scAAV9)를 1회 정맥 주사하여 경과 관찰한 1-2상 임상연구에서 유전자 치료가 질병의 진행과정을 늦출 수 있음을 보고하였는데, 대조군에서는 8% 에서만 21개월 이상 생존을 보였지만 치료를 시도한 군은 모든 대상자가 21개월 이상 생존하였다. 또 모든 치료군에서 운동점수도 개선되었고, 15명 중 9명에서는 주변 도움 없이도 혼자 앉아있을 수 있었는데, 이는 같은 연령대의 일반 환자들에서는 보이기 힘든 소견이었다. 또한 호흡기능도 치료군에서 보다 양호한 것으로 평가되었다. 그밖에 Mercuri 등이 시행한 무작위배정 이중맹검 3상 임상연구에서는 운동신경세포에서 SMN 단백질의 발현을 증가시키는 antisense oligonucleotide(ASO) 인 nusinersen을 112명의 초기발병 SMA 환자의 경막 내로 투여하였는데, 이 연구에서도 치료군에서 뚜렷한 생존율의 증가와 운동기능의 향상이 관찰되었다. [9] 현재 nusinersen은 미국 FDA와 유럽의약청(European medicine agency)에서 모두 SMA 치료제로 승인된 상태이다.

2. 근육질환

1) Duchenne근디스트로피에서 미세디스트로핀(microdystrophin) 유전자 치료

2017년에 Duchenne근디스트로피 치료에 있어 중요한 연구결과가 발표되었는데 재조합 아데노연관바이러스(recombinant adeno-associated virus, rAAV) 벡터를 이용하여 디스트로핀(dystrophin) 단백 발현을 회복하는 것과, 디스트로핀 단백의 중요 영역을 포함하는 미세디스트로핀을 암호화하고 있는 전이유전자(transgene) 길이의 회복을 주 목표로 하였다. 미세디스트로핀을 이용하게 되면 전체 길이의 디스트로핀을 이용할 때 rAAV 벡터에 모두 넣을 수 없었던 한계를 극복할 수 있다. Le Guiner 등은 개를 이용한 근디스트로피 모델에서 rAAV2/9-Spc12-cMD1 벡터를 주입하여 장기간 치료효과를 보이는 것을 보고하였다. [10] 특별히 면역억제제 치료를 하지 않아도 투여로 인한 면역거부반응이나 기타 독성반응이 없었으며, 근력을 비롯한 여러 임상지표가 24개월까지 안정적으로 유지되는 것을 보여주었다. 이는 앞으로 인간을 대상으로 미세디스트로핀을 이용한 유전자치료 연구가 시행될 수 있는 초석을 마련해주었다고 할 수 있다. 이 연구는 환자에서 발생한 특정한 유전자 변이에만 초점을 둘 수 밖에 없었던 기존의 유전자 치료와는 달리, 각 환자들의 유전자 변이 위치와는 무관하게 모든 환자에서 일관된 효과를 나타낼 수 있어서 향후 임상연구 결과가 기대된다.

2) CRISPR/Cas9을 이용한 유전자 치료

Duchenne근디스트로피 치료에 있어서도 CRISPR/Cas9 기술을 이용한 연구들이 진행되었는데, 최근 연구들은 mdx mouse 모델로부터 얻은 배양 세포에서 CRISPR/Cas9을 이용하여 정확하게 디스트로핀 유전자 변이를 교정할 수 있는 것을 보여주었다. [11] Bengtsson 등은 mouse 모델에서 디스트로핀 유전자의 특정 변이부위를 교정하기 위해 CRISPR/Cas9을 갖고 있는 AAV 벡터를 주입하여 유전자 변이 교정을 시도하였다. [12] 이 연구에서 국소 및 전신 주입 방법 모두 디스트로핀 단백의 발현을 광범위하게 증가시켰으며 이 또한 향후 인간을 대상으로 한 임상연구 결과가 기대된다.

3. 신경근이음부질환

1) 전신형 중증근무력증 환자에서 eculizumab 치료

Eculizumab은 보체단백질인 C5에 친화력을 갖는 단클론 항체(monoclonal antibody)로써 보체억제제(complement inhibitor) 역할을 한다. 즉, C5가 C5a와 C5b 단백질로 분해되는 것을 막아서, 전염증성 세포(proinflammatory cell)의 C5a 유도성 화학주성(chemotaxis) 작용이 일어나지 않도록 하고, 동시에 C5b 유도성 막공격복합체(membrane attack complex)의 형성을 막는 것을 그 기전으로 한다. 불응성 전신형 중증근무력증 환자에서 eculizumab의 효과를 연구한 2상 임상시험이 2013년 보고된바 있는데, 2017년 후속 3상 임상시험 결과가 발표되었다. 2014년 2월부터 2016년 2월까지 125명의 환자를 등록하여 62명의 환자는 eculizumab을 투여하고, 63명의 환자는 위약을 투여하였다. MG-ADL로 측정된 중증근무력증 환자의 기능점수가 양 군에서 유의미한 차이를 보이지는 않았지만 eculizumab은 연구기간동안 심각한 유해작용 없이 높은 순응도를 보였다. 기능점수가 유의미한 차이를 나타내지 않은 것은 통계적인 분석방법이 일차종료목표를 분석할 때 worst-rank ANCOVA 방식을 사용하였기 때문으로 생각되며, 이차적인 민감도 분석을 시행하였을 때는 MG-ADL 및 QMG, MG-QOL15 점수가 모두 양 군에서 의미 있는 차이를 보이는 것으로 나타났다는 점을 감안하면 이 연구에서 분석방법의 한계가 있었다고 생각된다. 2017년 10월 미국 FDA는 전신형 중증근무력증 환자의 치료에서 eculizumab 사용을 승인하였다.

2) ARGX-113의 치료 효과 보고

최근 글로벌 생명공학기업인 Argenx에서 ARGX-113(efgartigimod)를 이용한 중증근무력증 환자의 치료 2상 연구결과를 보고하였는데, 위약을 투여받은 대조군에서는 25%에서만 증상 개선 효과가 있었지만 ARGX-113을 투여받은 환자에서는 75%에서 유의미한 증상 개선이 나타났다. ARGX-113은 IgG 항체의 재활용 과정에 이용되는 Fc 수용체(FcRn)를 차단하여 IgG 자가항체의 빠른 소멸을 촉진하여 자가면역 질환 환자에서 증상 완화를 가져오는 것으로 알려져 있다.

3) 항-MuSK 항체 양성 근무력증 환자에서 rituximab 치료

항-MuSK(anti-muscle-specific kinase) 항체는 초기에 구(bulbar) 기능 저하와 목 근력저하, 호흡근 위약을 초래하는 형태의 중증근무력증과 관련되는 것으로 알려져 있으며, 치료방법은 아직 정립되지 않았으나 여러 가지 면역억제제를 복합적으로 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다. 작년에 Hehir 등이 보고한 다기관 맹검 전향적 관찰 연구에서 rituximab 치료받은 24명의 환자군과 31명의 대조군을 평균 3년 이상 추적관찰하며 비교하였을 때, rituximab 투여한 환자군에서 최종 관찰 시점에 임상적으로 양호한 상태를 보이는 비율이 유의미하게 높았으며(58% vs 16%; p = 0.001), prednisone을 병용투여하고 있는 비율도 낮았다. (29% vs. 74%; p = 0.005) [13] 비록 좋은 치료효과를 보였음에도 연구방법적인 측면상의 한계로 Class IV 정도의 근거수준을 보여주는 연구라고 할 수 있지만, 기존에 항-MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자만을 대상으로 한 임상연구가 거의 없었다고 할 수 있기 때문에 치료제로써 rituximab의 활용가능성을 보여주는 연구로써 의미가 적지 않다고 하겠다.

4. 말초신경질환

1) 염증성 말초신경병에서의 자가항체의 역할에 대한 연구

최근 수년간 길랑-바레증후군(Guillain-Barre syndrome) 환자와 만성염증성탈수초신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)과 같은 염증성 신경병증에서 축삭(axon)이나 수초화에 관여하는 슈반세포(Schwann cell)에 발현되는 단백을 표적으로 하는 자가항체들이 많이 보고되었다. 표적항원은 node of Ranvier 혹은 paranode에 주로 모여있으며, NrCAM, gliomedin, contactin-1, neurofascin(NF)186, NF155 등과 같은 세포부착분자(cell adhesion molecule)이다. 최근 수년간 NF155 혹은 그와 서로 결합하는 contactin에 대한 면역글로불린 G4 항체가 정맥내 면역글로불린 치료에 저항성을 나타내는 중증 CIDP와 연관된 것으로 보고되었고, 이 환자들은 rituximab에 대한 반응이 상대적으로 좋다고 알려져 있다. [14, 15] 하지만 아직 이러한 자가항체들이 자가면역질환 발병에 있어서 갖는 역할 및 양성률 등은 정확히 알려져 있지 않다. 최근 Burnor 등은 자가면역성 말초신경병 환자뿐만 아니라 유전성 및 특발성 신경병증 환자까지 포함한 환자군에 대하여 3가지 neurofascin인 NF140, NF150, NF186에 대한 자가항체 여부를 세포기반분석(cell-based assay)을 통해 조사하였으며, 임상증상과의 관련성도 분석하였다. [16] Neurofascin 항체는 GBS/CIDP 환자

군에서 14%, 유전성 말초신경병증 환자군에서 3%, 특발성 말초신경병 환자군에서 7%의 양성율을 보였으며, 특히 NF155에 대한 면역글로불린 G4 항체 유무가 불응성 CIDP와 연관성을 보였다. 이 항체들이 특발성 신경병증 환자에서도 일부 양성을 보인 것은 이 환자들도 임상적, 전기생리학적으로 GBS나 CIDP와는 분명히 구별되지만 아마 그 발병기전에 자가면역기전이 어느 정도 작용하였을 가능성을 시사한다고 하겠다.

2) Charcot-Marie-Tooth(CMT)병에서의 유전자 치료

CMT는 가장 흔한 유전성 신경질환으로 다양한 유전자 변이에 의해 발생할 수 있다. CMT에서도 최근 유전자 치료에 대한 연구들이 많이 이루어지고 있다. 최근 발표된 한 연구는 CMT1A 형질을 갖는 설치류 모델에서 antisense oligonucleotide를 이용하여 PMP22 mRNA를 효과적으로 억제하는 것을 보여주었다. [17] 발병 이후 ASO를 이용한 치료를 시도하였을 때 수초화(myelination) 정도, 신경전달속도 및 복합근육활동전위 모두 wild type 에서 보이는 것과 거의 유사한 정도로 회복되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 이 연구는 전사체(transcriptome) 분석을 통하여 피부 생검에서 PMP22 mRNA의 감소가 ASO 치료 이후에 반응여부를 판단하는 하나의 생표지자가 될 수 있음을 보여주었다. 그 밖에도 CMT와 관련하여 진행중인 많은 유전자 치료 연구들이 있어서 앞으로 수년 내에 주목할만한 연구결과들이 발표될 것으로 기대된다.

결론

지금까지 살펴본 바와 같이 신경근육질환 분야에 있어 최근 많은 연구결과들이 발표되었다. 신경근육질환에서 많은 연구자들이 관심 갖는 주요 연구분야 중 하나는 유전자 치료라고 할 수 있는데, CRISPR/Cas9과 같은 새로운 기술도 도입되었지만 아직까지는 임상에서 활용될 정도로 연구성과를 보인 유전자 치료는 주로 소아 환자에서 발병하는 SMA나 Duchenne근디스트로피에 국한되어 있다고 할 수 있다. 하지만 이와 같은 연구 성과는 향후 ALS나 limb-girdle형 근디스트로피와 같은 성인 환자의 치료에도 적용될 가능성이 높고, 이전에 수행된 연구보다 현재 진행 중이거나 또 앞으로 진행 예정인 연구가 훨씬 더 많기 때문에 머지않아 난치성 신경근육질환 환자의 치료에 있어 전기가 마련될 만한 연구성과가 나올 것으로 기대된다.

References

1. Smith BN, Topp SD, Fallini C, Shibata H, Chen HJ, Troakes C, et al. Mutations in the vesicular trafficking protein annexin a11 are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Science translational medicine*. 2017;9
2. Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shoai M, van Rheenen W, Jones AR, et al. Atxn2 trinucleotide repeat length correlates with risk of als. *Neurobiol Aging*. 2017;51:178 e171-178 e179
3. Becker LA, Huang B, Bieri G, Ma R, Knowles DA, Jafar-Nejad P, et al. Therapeutic reduction of ataxin-2 extends lifespan and reduces pathology in tdp-43 mice. *Nature*. 2017;544:367-371
4. McLaughlin RL, Schijven D, van Rheenen W, van Eijk KR, O'Brien M, Kahn RS, et al. Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia. *Nat Commun*. 2017;8:14774
5. Wang P, Wander CM, Yuan CX, Bereman MS, Cohen TJ. Acetylation-induced tdp-43 pathology is suppressed by an hsf1-dependent chaperone program. *Nat Commun*. 2017;8:82
6. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16:505-512
7. Batra R, Nelles DA, Pirie E, Blue SM, Marina RJ, Wang H, et al. Elimination of toxic microsatellite repeat expansion rna by rna-targeting cas9. *Cell*. 2017;170:899-912 e810
8. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377:1713-1722
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *The New England journal of medicine*. 2018;378:625-635
10. Le Guiner C, Servais L, Montus M, Larcher T, Fraysse B, Moullec S, et al. Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:16105
11. Xu L, Park KH, Zhao L, Xu J, El Refaey M, Gao Y, et al. Crispr-mediated genome editing restores dystrophin expression and function in mdx mice. *Mol Ther*. 2016;24:564-569
12. Bengtsson NE, Hall JK, Odom GL, Phelps MP, Andrus CR, Hawkins RD, et al. Muscle-specific crispr/cas9 dystrophin gene editing ameliorates pathophysiology in a mouse model

for duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:14454
13. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, Jr., et al. Rituximab as treatment for anti-musk myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017;89:1069-1077
14. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin igg4 antibodies in cidp associate with disabling tremor and poor response to ivig. *Neurology*. 2014;82:879-886
15. Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant cidp with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e149
16. Burnor E, Yang L, Zhou H, Patterson KR, Quinn C, Reilly MM, et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology*. 2018;90:e31-e38
17. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, Kuntz S, Li J, Mohan A, et al. Pmp22 antisense oligonucleotides reverse charcot-marie-tooth disease type 1a features in rodent models. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128:359-368

뇌수막염의 감별진단

김 영 수
경상대학교병원 신경과

Differential diagnosis of meningoencephalitis

Young-Soo Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

Encephalitis is defined as inflammatory process of the brain parenchyma. Meningitis is an inflammation on the leptomeninges, a tissue surrounding the brain and spinal cord, with no neurological manifestations. Theoretically, changes in consciousness are the clinical criteria for dividing encephalitis and meningitis. However, in clinical practice, it is often not clear how to divide the two diseases and is commonly referred to as meningoencephalitis. The clinical hallmarks of meningoencephalitis are fever, headache, and alteration of mental status. Nonetheless, these three symptoms and signs are nonspecific and can also be seen in noninfectious CNS syndromes, including autoimmune encephalitis, metabolic or toxic encephalopathy. Depending on the timing of onset and progression of the symptoms, there is a wide range from acute diseases such as viral encephalitis to chronic diseases such as prion disease. Also, they range from common to rare and benign to fatal. In cases of suspected meningoencephalitis, prompt differential diagnosis and appropriate treatment determine the prognosis, so misdiagnosis or delayed treatment can lead to serious neurologic sequelae or death. The aim of this lecture is to understand the basic approach for accurate differential diagnosis of patients with meningoencephalitis and summarize the disease that are commonly experienced in clinical practice.

Key Words: Meningitis, Encephalitis, Differential diagnosis

서론

뇌수막염은 뇌실질과 연수막을 침범하는 염증성 질환으로, 빠른 진단과 적절한 치료에도 불구하고 신경학적 장애를 남기거나 사망할 수 있다.[1] 뇌수막염의 발생률은 국가와 연구자마다 차이는 있으나 일반적으로 한해 10만 명당 5-10명으로 추정되며, 모든 연령에서 발생 가능하다.[2] 중추신경계는 정상적으로 무균(sterile)의 장소이고, 두개골과 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)이라는 특별한 구조가 있어 기본적으로 감염으로부터 보호된다.[3] 따라서 중추신경계 감염은 다른 장기와 비교해서 특히 드물다. 흔히 발병하지는 않지만, 치료를 결정해야 할 발병 초기, 대부분 비특이적인 증상으로 발현하고, 응급으로 시행 가능한 뇌자기공명영상과 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)검사 결과는 감염 여부 외 추가 정보를 얻기는 어렵다. 또한, 뇌수막염의 원인을 찾기 위해 감염성 질환을 중심으로 다양한 검사를 시행하고 연구해 왔으나, 대략 60%에서 뇌수막염의 원인을 찾기위한 다양한 검사와 여러 연구에도 대략 60%에서 원인을 밝히지 못하는 것으로 알려져 있다.[4] 이러한 초기 진단적 한계를 알고 있음에도 정확한 감별진단이 늦어지거나 적절한 치료가 지연되는 상황은 흔히 경험하게 되고 결과적으로 임상적 악화와 나쁜 예후를 초래한다. 뇌수막염의 기본적인 진단 절차는 발병 초기 임상증상의 파악과 전통적인(conventional) 검사를 통해서 가능한 1차 진단이 이루어지고, 이를 바탕으로 초기 치료가 결정되며, 원인 확인을 위한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR), 균배양, 자가면역항체 검사 등은 치료 중에 확인하여 확진에 이르게 된다. 본 강의록은 임상에서

Young-Soo Kim, M.D.,Ph.D.
Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital
79 Gangnam-ro, Jinju, Gyeongsangnam-Do, (527-27) South Korea
Tel +82-55-750-9876
Fax +82-55-755-1709
E-mail youngsookim0127@gmail.com

흔히 경험할 수 있는 뇌수막염의 중요 감별질환에 대한 내용을 정리하였다.

바이러스뇌수막염[5]

1. 임상증상

전형적으로 발열과 다양한 수준의 의식저하 (혼동, 졸음, 행동변화), 발작, 드물지 않게 신경학적 결손이 동반된다. 발작이 바이러스뇌염의 내원 사유가 되는 경우가 많다. 의식저하와 신경학적 결손은 비교적 빠른 속도로 악화되며 특히, 뇌간 징후가 동반되는 경우 일본뇌염, 단순헤르페스바이러스(herpes simplex virus, HSV), Rabies, 리스테리아에 대한 감별이 필요하다.

2. 뇌척수액검사

CSF 양은 CSF를 이용한 여러 검사의 양성률과 연관이 있는 것으로 알려져 있어 적어도 20cc이상을 확보하고 5-10cc는 추후 추가적인 검사를 위해 냉동 보관하는 것을 권유한다. 압력은 100-350mmH_20로 경미하게 증가되고 백혈구는 대부분 림프구로 세포수가 경미하게 증가하지만, 초기 CSF 검사에서 백혈구증가가 없는 경우도 있다. 또한 스테로이드, 면역억제제를 사용하거나 항암치료를 받는 경우에도 백혈구 증가가 나타나지 않을 수 있다. 500개 이상 백혈구증가 소견은 바이러스뇌수막염 환자의 10% 에서만 나타나기 때문에 바이러스 외 감염 가능성을 염두에 두어야 한다. 비정형림프구(Atypical lymphocyte)는 Epstein-Barr virus (EBV)에서 가장 흔하게 나타나며, cytomegalovirus (CMV), HSV, 엔테로바이러스에서도 나타날 수 있다. 단백질 수치는 정상이거나 경미하게 증가해 있으며, 포도당은 정상이며 감소하는 경우는 드물지만 일부 mumps, 진행한 HSV, CMV, Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)에서도 나타날 수 있다.

3. 뇌영상검사

국소병변과 전반적 침범을 감별해주며 다른 원인을 배제하는데 도움이 된다. 측두엽을 중심으로 국소병변이 확인될 경우 HSV 뇌염을 의심해야 한다. HSV 뇌염의 90%에서 뇌자기공명영상의 이상 소견이 보이며, 컴퓨터단층촬영(CT)에서는 65-80%의 환자만이 이상이 나타나 민감도가 떨어진다. Varicella zoster virus (VZV)에서는 다발성 출혈 또는 뇌경색이 보일 수 있으며, 면역억제된 CMV 뇌염환자에서는 뇌실확장, 뇌실주위 T2 고신호강도가 나타날 수 있다. 일본뇌염의 경우 시상과 기저핵을 침범하여 운동장애, 파킨슨증상을 동반하는 특징은 잘 알려져 있다.

4. 뇌파검사

HSV 뇌염 환자의 75%에서 뇌파의 이상이 나타나며 발병 2-15일 사이 특이적인 주기편측뇌전증모양방전(periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs) 소견이 관찰된다.

5. 원인

많은 경우 원인 바이러스를 알지 못하지만, 성인에서 가장 흔한 병인은 헤르페스바이러스 (HSV-1, VZV, EBV)다. 아르보바이러스 (Arboviruses, 웨스트나일바이러스와 일본뇌염바이러스 등)는 유행성으로 나타나는 경우가 많다.

6 진단

바이러스뇌수막염의 원인 확정에 가장 중요한 검사는 PCR 검사이다. HSV에서는 민감도 96%, 특이도 99%로 뇌조직을 이용한 결과와 유사한 유용성을 가진다. 발병 3일 이내에서는 음성으로 나올 수 있으며 의심될 경우 1-3일 후 재검사를 권유한다. 항바이러스제 치료를 시작했다고 하더라도 치료 시작 후 1주 내에는 PCR 결과에 영향을 주지 않는다. 하지만, 2주째는 50%에서, 그 이후는 21%에서만 양성이 나타난다는 보고가 있다. 다른 바이러스에 의한 뇌수막염의 경우 CSF PCR의 민감도와 특이도 확인을 위한 근거가 부족하지만, CMV, EBV, human herpes virus type 6 (HHV-6), 엔테로바이러스에서 CSF PCR은 주요 진단검사이다. 바이러스 배양검사는 일반적으로 효능이 제한적이며 민감도가 낮다. 그 외 바이러스 특이 항체를 혈청을 통해 확인할 수 있는데 VZV의 경우 CSF PCR이 음성이더라도 바이러스 특이항체가 양성인 경우가 있어 유용하다.

7. 감별진단

충분하게 치료되지 않은 세균성수막염, 결핵성수막염, 리케치아, 리스테리아에 의한 중추신경계감염 등 다양한 감염성 원인과의 감별이 필요하고, 비감염성 질환으로는 최근 여러 연구를 통해 자가면역뇌염의 발병률이 알려지면서 자가면역성뇌염과의 감별이 중요하게 고려되고 있다. 특히, 일부 HSV 뇌염에서 N-methyl-D-aspartate 수용체

(NMDA 수용체) 항체가 양성이 나올 수 있어, NMDA 수용체 항체가 확인된 경우라도 HSV 뇌염에 대한 검사 및 치료는 필요한 경우가 있겠다. 드물지만 신경매독도 급격히 진행하는 형태로 바이러스 뇌염과 유사하게 나타날 수 있어 조기에 위의 질환들을 감별한 후 적절한 치료를 신속히 시행하는 것이 중요하다.

8. 치료

바이러스뇌수막염이 의심되면 기도유지, 뇌관류유지, 발작조절, 의식저하 및 혼수상태에 대한 처치 등의 대증요법이 우선 시행되어야 하며 대사성뇌병증과 독성뇌병증의 가능성도 함께 감별해야 한다. 또한, 전신패혈증과 흡인성 폐렴으로 인한 호흡부전의 발생 위험이 높고, 드물지 않게 항이뇨호르몬부적절분비증후군(SIADH)을 동반한 저나트륨혈증과 같은 내과적 합병증으로 임상적 경과의 급격히 악화를 보일 수 있기 때문에 초기 경과관찰은 매우 중요하다. 바이러스뇌수막염의 대표적인 치료 약제인 acyclovir는 바이러스뇌염이 의심되는 환자에서 경험적으로 시작해야 하지만 HSV 뇌염(또는 VZV, EBV에 의함 위중한 뇌염)이 아니라면 중단해야 한다. 정맥주사로 8시간 마다 10mg/kg (하루 30mg/kg)을 2주 간 유지하며 CSF PCR 검사를 다시 시행하여 양성이라면 기간을 연장하여 치료할 필요가 있겠다. 정맥주사 종료 후 경구 항바이러스제 (acyclovir, famciclovir, valaciclovir)로 변경하여 유지할 수 있다. Gnciclovir는 in vitro에서 acyclovir보다 10배 이상 CMV와 EBV에 효과적이었고, HSV-1, HSV-2, VZV에서는 acyclovir와 동등한 정도의 치료 효과를 보였다. HSV, VZV 감염에서 스테로이드 주사의 효과는 아직 근거 부족으로 명확하게 규명되지 않았다. 뇌부종이 동반되었을 경우 3일 가량 사용할 수 있다.

9. 예후

바이러스뇌수염은 비교적 경미한 경과를 보이거나 저절로 증상이 소멸되기도 한다. 반면 일부에서는 매우 치명적이며 심각한 신경학적 후유증을 초래하기도 하는데 원인 바이러스의 독성, 발생 당시 30세 이상, 항바이러스제 치료 시작 지연, 회복 시까지 기간, 의식변화, 발현 시 뇌전증지속상태(status epilepticus, SE) 유무, 뇌부종, 국소신경학적 이상의 정도가 장기적인 나쁜 예후에 영향을 미친다.

HSV 뇌염의 경우 acyclovir 치료받은 32명 중 26명(81%)가 생존하였으며 그 중 12명(46%)에서 후유증이 없거나 경미했으며, 3명(12%)은 이전 기능을 회복하지 못하였고 11명(46%)은 도움이 필요할 정도의 신경학적 후유 장애가 남았다. 예후를 결정하는 인자로는 고령, 치료시작 당시 의식상태 등이 알려져 있다.

자가면역뇌염

1. 자가면역뇌염의 감별진단

자가면역뇌염은 혈청과 뇌척수액에 존재하는 자가항체와 연관되어 의식변화, 기억장애, 발작 등의 중추신경계 침범 증상을 일으키는 질환이다.[6] 초기 전통적 종양신경성(onconeuronal) 혹은 부종양성(paraneoplastic) 자가면역항체가 보고되었는데 anti-Yo, -Hu, -amphiphysin, -CRMP5 (collapsing response mediator protein 5), -Ma 항체가 대표적이다.[7] 2000년 이후 신경세포표면(neuronal cell surface) 항원에 결합하는 자가항체가 발견되기 시작했고 대표적으로 NMDA 수용체 항체가 있으며, 이외에도 anti-AMPAR (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 수용체), anti-LGI1 (Leucine-rich glioma inactivated 1), anti-Caspr2 (contactin-associated protein-like 2), anti-GABAB (γ-aminobutyric acid class B) 수용체 항체 등이 있다.[8] 최근까지 십 수년에 걸쳐 위 항체와 연관된 뇌염이 새롭게 진단되고 새로운 치료가 시도되면서 뇌염의 진단적 접근 방식 전체가 바뀌고 있다. 최근 인구기반 전향적 연구 결과에 따르면 203명의 뇌염 환자의 원인질환으로 자가면역(autoimmune) 뇌염이 21%를 차지하였다.[9] 또한 30세 이전의 젊은 뇌염 환자의 원인을 분석한 결과 항 NMDA 수용체 뇌염이 차지하는 비율이 41%에 달하였는데, 이는 그 어떤 바이러스뇌염보다도 높은 비율이었다.[10] 이러한 근거를 바탕으로 자가면역뇌염은 가장 중요한 뇌염의 원인질환으로 자리잡았고, 새로운 자가 항체(autoantibody)의 발견과 비례하여 자가면역뇌염이 차지하는 영역 또한 점차 증가될 것으로 판단된다. 본 강의록은 임상에서 가장 흔히 경험할 수 있는 항 NMDA수용체 뇌염에 대해서 정리하였다.

2. 항 NMDA수용체 뇌염

항 NMDA수용체 뇌염은 심한 신경-정신계 증상(neuropsychiatric symptom), 난소기형종(ovarian teratoma)과 NMDA수용체 항체를 가진 12명의 여자 환자에서 2007년 처음 보고되었다.[11] 가장 흔한 신경세포 표면 항원에 대한 자가면역뇌염이다. 2012년부터 2015년까지 발생한 국내 자가 면역 뇌염

에 대한 조사 결과, 신경세포 표면 항원에 대한 자가면역 뇌염 중 항 NMDA수용체 뇌염이 68%로 가장 많았고, 그 다음으로 항LGI1뇌염이 22%로 많았다.[12] 항 NMDA수용체 뇌염의 전형적인 임상 양상은 초기 독감유사(flu-like) 전구증상으로 대표되며, 약 70% 환자에서 발열, 두통, 설사, 상기도 감염 혹은 권태(malaise)가 발생하고 보통 발병 2주 안에 이상행동 및 불안, 환각, 불면, 조증, 긴장증(catatonia) 등이 나타난다. 발병 초기에는 전형적인 정신과질환에서 보이는 증상이 두드러져 비기질적 원인으로 오인되는 수가 있어 종종 정신과 병동에 입원하는 경우가 있다. 이후에 다양한 형태의 불수의적 운동이 나타나는데 입 주변의 이상운동증(orofacial dyskinesia)은 비교적 항 NMDA수용체 뇌염에 특징적인 소견이다. 질병이 진행하면 혼미(stupor) 혹은 혼수(coma)까지 의식 수준이 저하되며 심한 자율신경조절장애가 동반되어 혈압변동, 고체온증, 타액과다분비(sialorrhea), 빈맥, 호흡저하 등이 발생한다.[13,14] 90% 이상의 환자들이 1개월 이내에 정신과질환 증상, 기억장애, 언어장애, 발작, 이상운동증, 의식저하, 자율신경계 불안정 혹은 호흡부전 중 적어도 3가지 이상의 증상을 보이는 것으로 보고되었다. 발작 혹은 뇌전증지속상태(status epilepticus)는 항 NMDA수용체 뇌염의 모든 단계에서 발생이 가능하다. 자기공명영상 소견은 다양한데 반수의 환자에서는 이상 소견이 발견되지 않고, 뇌파에서 국소적 혹은 전반적인 서파(slow activity)는 모든 종류의 자가면역 뇌염에서 비특이적으로 관찰되지만, 예외적으로 1-2 Hz 주파수의 율동성 델타 리듬(rhythmic delta activity)과 그 위에 베타 주파수의 빠른 돌발파(superimposed bursts of beta activity)가 중첩되어 나타나는 소견, 이른바 extreme delta brush 패턴은 항 NMDA수용체 뇌염환자의 30%에서 보고되어 비교적 특이적인 뇌파 소견으로 알려져 있다.[15] 항 NMDA수용체 뇌염 환자 중 전체적으로 약 40%에서 종양이 발견되는데, 그 중 난소의 기형종이 94%로 대부분을 차지한다. 뇌척수액은 90% 이상의 환자에서 경미한 뇌척수액세포증가증(pleocytosis), 33%에서 단백질 증가, 25%에서 올리고클론띠(oligoclonal band)가 관찰된다. NMDA수용체 항체의 역가에 따라 일반적으로 증상이 심하며 역가가 낮은 경우 좀더 경미한 증상이 발생한다.

항 NMDA수용체 뇌염을 비롯한 자가면역뇌염에 대한 표준화된 면역치료는 아직 없는 실정이다. 하지만 다른 염증성질환과 마찬가지로 염증반응 전반에 작용하는 코르티코스테로이드는 자가면역뇌염에서도 일차 면역치료제로 가장 흔히 사용된다. 일차적으로 사용 가능한 다른 면역치료제로 정맥내면역글로불린(intravenous immunoglobulin)과 혈장교환술(plasma exchange)이 있다. 일차 면역치료 이후에 신경학적 회복이 뚜렷하지 않거나 불충분한 경우 2차 면역치료를 하게 되는데, 그 시작 시점에 대한 지침도 아직까지 없다. 사용 가능한 이차 치료제는 B세포 및 수명이 짧은 (short-lived) 형질세포에 작용하는 rituximab, 시토카인(cytokine) 매개 면역반응을 조절하는 tocilizumab과 저용량 interleukin-2 등이 있다.[16,17]

세균성수막염

1. 임상적 소견

세균성수막염 환자의 특징적인 경과는 초기 증상 발생 후 악화의 속도가 빠르다는 것이다. 한 연구에서 증상 발생 후 입원까지 시간을 확인한 결과 평균 24시간 (범위 1시간에서 14일)이 걸린 것으로 확인되었다. 세균성수막염의 전통적인 세가지 증상(classical triad)은 발열, 목경축, 의식변화이다. 발열의 경우 대부분 38℃ 이상 확인되고, 드물게 저체온을 동반하는 경우도 있다. 사회집단감염(community-acquired)에 의한 뇌수막염 환자를 대상으로 한 연구 결과 초기 증상 발생 당시 발열은 95%에서 나타났고, 목경축은 초기 검진 당시 88%에서 확인 되었으며, 의식변화는 78%에서 나타났다. 의식 변화는 대부분 혼동(confusion)과 기면(lethargy) 상태였고, 6%에서는 모든 자극에 반응하지 않는 정도의 심한 의식 저하를 보였다. 하지만, 많은 경우 세가지 증상 모두를 동반하지 않는 것으로 알려져 있다.

2. 검사소견

기본혈액검사는 뚜렷한 이상이 없는 경우가 많다. 백혈구수치는 일반적으로 상승 하지만 중증 감염의 경우 백혈구감소증(leucopenia)을 동반할 수도 있다. 혈소판 수치는 흔히 감소한다. 백혈구감소증과 혈소판감소증(thrombocytopenia)은 세균성수막염 환자의 나쁜 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.[18,19] 일반화학검사 결과는 뇌수막염의 전체적인 심각도와 연관이 있겠으나 대사성산증(metabolic acidosis)과 저나트륨혈증(hyponatremia)을 흔히 동반한다. 혈액배양검사는 흔히 양성을 보이고, 항생제 투여 전에 뇌척수액을 확보하지 못한 경우 유용하다. 대략적으로 50-90%의 세균성수막염 환자의 혈액 배양검사에서 양성을

보인다는 보고가 있고,[20] N. meningitidis감염의 경우는 더 낮은 양성율을 보인다는 보고도 있다.[21] 적절한 임상 소견을 바탕으로 세균성 뇌수막염을 강하게 의심할 수 있는 뇌척수액 결과는 백혈구 1000-5000/microL와 호중구(neutrophil) 80% 이상, 단백질 200 mg/dL 이상, 그리고 포도당 40 mg/dL 이하 (척수액과 혈청의 포도당 비율은 0.4 이하)이다. 원인균 확정을 위해 가장 중요한 방법은 PCR 검사이다. N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae의 검출률에서 전체적으로 특이도와 양성예측도(positive predictive value) 모두 100% 였다. 음성예측도 (negative predictive value)도 99% 이상 이었다.[22] S. pneumoniae 뇌수막염 진단을 위한 PCR 검사 결과도 92-100% 민감도와 100% 특이도를 보였다.[22]

3 치료 및 예후

세균성수막염의 치료 원칙에서 가장 중요한 것은 적절한 약제를 선택해서 초기 투여가 지연되지 않아야 한다는 것이다. 세균성수막염에 대한 항균요법(antimicrobial therapy)은 몇 가지 일반적인 요구 사항이 있다. 감염균에 대해 살균(bactericidal) 효과가 있는 약제를 사용해야 한다. 혈관뇌장벽은 고분자 물질이 중추신경계로 들어가는 것을 막고 있기 때문에 약제는 이를 통과할 수 있어야 한다. 또한 각 항균제의 약동학적(pharmacodynamics) 특성에 근거하여 적절한 조합을 구성하고 살균 효과를 최적화해야 한다. 항균제는 뇌척수액을 확보했거나, 요추천자가 지연될 경우 검사 전 주사가 필요하다고 판단되면 지연 없이 바로 주사해야 하기 때문에 경험적(empiric)으로 선택되어야 한다. 이 경우 환자의 연령과 기저 질환을 고려하여 가장 가능성이 높은 세균을 대상으로 경험적 약제는 선택 된다. 따라서, 세균성수막염 치료를 위해 제시하고 있는 경험적 항생제 조합에 대한 숙지는 필요하다. 초기 경험적 치료를 유지한 상태에서 진단이 세균성수막염에 합당하고 그람염색이 음성인 경우는 초기 치료를 지속한다. 하지만 뇌척수액 배양 및 감수성(susceptibility)검사 결과가 확인되었다면 그 결과에 따른 추가 교정이 이루어져야 한다. 경험적 치료를 지속할 경우 치료 기간에 대한 엄격한 규정은 없으며 원인균에 따라 제시된 내용을 참고하고 환자의 임상증상과 치료 반응 및 경과를 바탕으로 결정한다. N. meningitidis 수막염과 Haemophilus influenzae 수막염의 경우 7일 치료를 권장하고 있다. 성인 S. pneumonia 뇌수막염 환자의 경우 7일 치료에 대한 연구결과가 거의 없기 때문에 7-10일을 권하고 있다.[23,24] L. monocytogenes 뇌수막염의 치료는 2주 이하 치료에서 재발 가능성이 높다는 보고가 있어 일반적으로 21일을 권장한다.[25] 그람음성균 뇌수막염은 사회집단감염에서 드물고, 치료기간에 대한 연구도 거의 없어 21-28일 치료를 권장한다.[26]세균성 뇌수막염의 경우 적절한 항생제를 충분한 용량과 기간 동안 사용하여도 연관된 사망률은 높은 것으로 알려져 있다. 세균성 뇌수막염의 사망률은 환자 연령이 증가함에 따라 비례하여 선형적으로 증가한다.

결핵성수막염

1. 역학

우리나라는 현재 경제 수준에 비해서 아주 높은 결핵 유병률을 유지하고 있는 상황이다. 결핵은 크게 폐결핵과 폐외결핵으로 분류한다. 전체 결핵 중 에서 폐외결핵이 차지하는 비율은 5-35%정도로 보고하고 있다.[27] 이러한 폐외결핵 중에서 중추신경계를 침범하는 경우는 5-10%로 알려져 있다.[28]이런 자료를 바탕으로 추정되는 우리나라의 결핵성수막염 유병률은 10만명당 2.5명정도이다. 비교적 높은 유병률을 보이기 때문에 세균성 또는 바이러스성 뇌수막염이 의심되는 경우 결핵성수막염의 감별진단은 염두에 두어야 한다.

2. 임상양상

일반적으로 초기 증상은 아주 다양하고 비특이적이어서 증상만으로 결핵성수막염을 의심하고 진단하기는 어렵다. 반면, 증상 발현 시점과 증상의 진행양상 등은 감별진단에 도움을 줄 수 있다. 일반적으로 세균성수막염에 비해서 증상 발현 기간이 길고 뇌신경 마비를 동반하는 정도도 높다.[27,28]

3. 영상의학적 소견

먼저, 결핵성수막염 환자의 약 50%에서 중추신경 이외에서 결핵의 증거가 있는 경우가 있으므로 결핵성수막염이 의심되는 환자에서 반드시 다른 곳에 결핵의 증거가 있는지 확인해야 한다. 뇌CT의 경우 뇌바닥수조(basal cistern)의 수막조영증강(meningeal enhancement), 수두증, 결절성병변, 뇌경색이 흔하게 관찰되는 소견이다. 일반적으로 CT 보다는 뇌자기공명영상이 결핵성 수막염이 의심될 때 더 많은 정보를 제공하므로 더 선호되는 검사이다. 한가지

흥미로운 점은 결핵성수막염에서 주로 뇌바닥수조 부위에 염증이 생기면서 이 부위를 지나가는 중간대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA)에서 분지되는 시상관통동맥 또는 렌즈핵줄무늬체동맥 가 손상되어 MCA 영역에 뇌경색이 생기는 경우가 많아서 이 부위를 결핵영역(TB zone)이라고 불리기도 한다.[29] 연구에 따라서는 결핵성수막염 환자의 약 20%에서 뇌경색이 동반되는 것으로 보고하고 있다.[29]

4. 뇌척수액검사

결핵성수막염 환자에서 일반적인 뇌척수액의 백혈구 수치는 100-1000 cells/mm이고 림프구가 우월하게 나오는 것으로 알려져 있다. 뇌척수액 의 단백질 수치는 150-500 mg/dL이 일반적이지만 아주 높은 농도를 보이는 경우가 진단 당시 또는 치료 도중에 발견되는 경우도 있다. 뇌척수액의 당 수치는 45-50 mg/dL인 경우가 일반적이고, 혈액과의 비율이 0.5 이하인 경우가 많다. 결핵성수막염 환자에서 뇌척수액에서 AFB (Acid-Fast Bacillus) 도말 양성률은 5-25% 정도로 알려져 있다. 즉, 양성으로 나온 경우는 특이도가 아주 높으므로 진단에 결정적인 역할을 하지만, 민감도가 높지 않은 문제가 있다. 뇌척수액 배양 검사는 배양기간이 2주에서 6주까지로 길기 때문에 항결핵 제를 시작해야 하는 시점에는 도움을 주지 않지만, 추후에 미 생물학적 확진을 가능하게 하고 배양이 되었을 때 약제감수성 검사를 통해서 내성 결핵을 감별할 수 있게 하므로 진단을 위해서는 필수적인 검사이다. 뇌척수액에서 결핵균 배양 양성률은 25-85%로 다양하게 보고되고 있지만, 실제로 임상에서 는 여러 가지 이유로 배양 양성률은 훨씬 낮은 것으로 생각한다.[30] 특히 뇌척수액의 양은 배양 양성률과 연관관계가 있는 것으로 알려져 있어서 뇌척수액 양은 최소 6 mL 정도를 배양으로 의뢰하는 것이 추천된다.[31] 결핵성수막염 환자에서 뇌척수액에서 M. tuberculosis PCR 검사의 진단 유용성은 연구에 따라서 다양하게 보고되지만, 최근에 메타분석에 의하면 민감도는 56%, 특이도는 98%로 보고되어 진단을 확진하는 것에는 유용하지만 진단을 배제하기는 힘든 단점이 있다.[32] 뇌척수액의 Adenosine deaminase (ADA)는 5-10 IU/L를 결정점으로 했을 때 민감도가 44-100%, 특이도가 75-100%로 연구에 따라서 다양하게 보고되고 있다.[33] 그러나, 뇌척수액에서 ADA는 신경브루셀라증, 신경리스테리아증, 크립토코쿠스뇌수막염, 림프종 등에서도 결핵성 뇌수막염만큼 높은 수치로 상승할 수 있고, 바이러스성뇌수막염 중 대상포진바이러스뇌수막염의 경우는 ADA 수치가 약간 상승하는 경우가 있어 위양성이 문제가 될 수 있으므로 해석에 주의가 필요하다. 최근 interferon-gamma releasing assay (IGRA)가 폐외결핵 환자의 진단에 보조적인 진단방법으로 도움을 줄 수 있다는 보고가 있었다.[34]

5. 치료

결핵성수막염에서는 일차약 용량은 폐결핵과 동일한 용량을 사용한다. 결핵성뇌수막염의 급성기에는 수막의 염증이 심하기 때문에 결핵 약제들이 혈액뇌장벽을 잘 통과할 수 있지만, 염증이 소실되면 일부 약제들은 통과를 하지 못하여 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다. Isoniazid (INH), pyrazinamide (PZA)는 혈액뇌장벽을 잘 통과하며, rifampicin (RFP), streptomycin (SM)은 혈액뇌장벽을 잘 통과하지 못하지만 수막에 염증이 있을 때는 치료수준에 도달한다. 결핵성수막염 환자에서 첫 2개월 동안은 Isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA) 그리고 ethambutol (EMB)을 주며, 약제감수성결핵으로 확인된 환자에서는 INH와 RFP 두 가지 약제를 7-10개월 동안 유지 하는 것을 추천한다. 한편, 스테로이드 보조적 사용의 이득에 대해서는 논란이 있지만, 결핵성수막염에서 스테로이드 사용에 대한 무작위 대조연구에서 스 테로이드 사용의 이득이 증명되면서 모든 단계의 결핵성수막염 환자에서 스테로이드 사용을 권장한다.[35] 특히 의식변화, 정신착란, 국소적 신경장애, 하반신 마비증세 등이 있거나 CT에 서 뇌부종의 증거가 있을 경우에는 적극적인 스테로이드 사용이 추천된다. 폐외 결핵의 경우 감수성이 있는 항결핵제를 씀에도 불구하고 치료 도중 기존의 결핵 병변이 커지거나 새로운 결핵 병변이 생기는 현상, 즉 역설적 반응(paradoxical response)이 20- 30%에서 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.[36] 역설적 반응이 나타난 경우는 우선 내성 결핵, 불규칙한 약물 복용으로 인한 치료 실패를 먼저 감별해야 한다. 이러한 감별진단을 위해서는 약제 감수성 검사 결과가 중요하기 때문에 처음에 적절한 검체를 얻어서 약제감수성 검사를 시행하는 것이 치료에 중요하다.

결론

뇌수막염은 원인에 따라 차이는 있겠지만 빠른 진단과 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 비가역적인 신경학적

장애를 남길 수 있다. 발병 초기 증상은 주로 비특이적으로 발현되고, 초기 치료를 결정해야 하는 시기에 판단 가능한 검사인 뇌자기공명영상, 뇌파, 뇌척수액검사를 통해서 정확한 원인을 확인하는 것은 불가능하다. 또한, 중추신경계를 침범하는 감염성 원인부터 다양한 비감염성 원인까지 감별을 위해 고려해야 할 질환은 너무 많다. 이와 같은 어려움을 극복하기 위해서는 진단을 위한 체계적인 접근법을 갖추고 원인 감별을 위한 적절한 검사의 수준을 일률적으로 적용하는 것이 필요하다. 더불어 임상에서 흔히 접할 수 있는 대표적인 뇌수막염의 특성을 숙지하여 최대한 근접한 초기 진단 상태에서 치료를 시작하고 추후 확진을 위한 검사를 신속히 진행하도록 해야겠다.

Reference

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-28.
2. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J, Sejvar J. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology* 2014;82:443-51.
3. Thigpen MC, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *NEJM* 2011;364:2016-25.
4. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565-77.
5. KASPER, D. L., & HARRISON, T. R. (2015). Harrison's principles of internal medicine 19th Edition. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
6. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol* 2016;12:1-13.
7. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes. New York: Oxford, 2011.
8. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-89.
9. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835- 44.
10. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899-904.
11. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
12. Byun JI, Lee ST, Jung KH, Sunwoo JS, Moon J, Kim TJ, et al. Prevalence of antineuronal antibodies in patients with encephalopathy of unknown etiology: data from a nationwide registry in Korea. *J Neuroimmunol* 2016;293:34-8.
13. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:291-6.
14. Byun JI, Lee ST, Moon J, Jung KH, Shin JW, Sunwoo JS, et al. Cardiac sympathetic dysfunction in anti-NMDA receptor encephalitis. *Auton Neurosci* 2015;193:142-6.
15. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79:1094-100.
16. Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824-32.
17. Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Park BS, Byun JI, et al. New feasible treatment for refractory autoimmune encephalitis: low-dose interleukin-2. *J Neuroimmunol* 2016;299:107-11.
18. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-583.
19. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;21:1390-1398.
20. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM* 2007;100:37-45.
21. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al. Communityacquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980;2:725-731.
22. Tzanakaki G, Tsopanomichalou M, Kesanopoulos K, et al. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:386-391.
23. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989;333:1281-7.
24. Marks WA, Stutman HR, Marks MI, Abramson JS, Ayoub EM, Chartrand SA, et al. Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr* 1986;109: 123-30.
25. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes

from the literature. *Medicine* 1998;77:313-320.
26. Harder E, M ø ller K, Skinh ø j P. Enterobacteriaceae meningitis in adults: a review of 20 consecutive cases 1977-97. *Scand J Infect Dis* 1999;31:287-91.
27. Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 6th ed. ASM Press, Washington, DC.
28. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-51.
29. Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J Infect* 2009;59:156-66.
30. Kim SH, Cho OH, Park SJ, Lee EM, Kim MN, Lee SO, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Infect Dis* 2010;50:1349-58.
31. Cloud JL, Shutt C, Aldous , Woods G. Evaluation of a modified gen-probe amplified direct test for detection of Mycobacterium tuberculosis complex organisms in cere brospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2004;42:378-9.
32. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633-43.
33. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:243-61.
34. Kim SH, Cho OH, Park SJ, Lee EM, Kim MN, Lee SO, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Infect Dis* 2010;50:1349-58.
35. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *NEJM* 2004;351:1741-51.
36. Cho OH, Park KH, Kim T, Kim T, Song EH, Jang EY, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59:56-61.

Pathogen Detection and Antibiotics Selection in Neurology Wards

주 건
서울대병원

Kon-Chu, MD, PhD.
Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea.

Microbial diagnosis of various infections is basic to clinical antibiotic treatment. It depended on classical bacterial culture and antibiotic susceptibility testing, however unculturable bacteria or anaerobes could not be easily detected, and even if the bacteria was cultured, the timing was usually delayed. Recently, metagenomic analysis has been introduced to medical field, and been widely used in the microbial detection of clinical samples. Metagenomics is direct genetic analyses of genomes within a sample, made possible by modern genomic analytical tools. 16s ribosomal RNA (16s rRNA) genes are expressed in all bacteria and archaea and code for a component of the 30S subunit of ribosomes. As these genes are highly conserved, they are a valuable means of identifying bacteria. Multiple copies can exist within a single bacterium. Currently, sequencing-based approaches for pathogen identification are being applied. The MinION (Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK) is a nanopore sequencer that is gaining attention in metagenomics research because of its capability for long-read sequencing and real-time analysis, along with its small size. With the MinION sequencer, generated reads can be analyzed in real time, thereby making this approach more promising. In this lecture, I will present various examples of Metagenomic application on rapid diagnosis of bacterial infections. And, in the second part of the lecture, recent trends of etiologies of bacterial infections in neurology wards (bacterial meningitis, aspiration pneumonia, and urinary tract infection) will be presented.

뇌염 환자의 신경계중환자실 모니터링과 신경집중치료

전 상 범
서울아산병원 신경과

Monitoring and care for patients with meningoencephalitis in the neuro-ICU

Sang-Beom Jeon
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

The mainstay of managements of patients with meningoencephalitis is early diagnosis and timely therapeutic interventions with antibiotics and immune modulating treatments. Physicians who manage critically ill patients with meningoencephalitis, however, should also try to understand the body as a whole and not be limited to the brain. The comprehensive care is the critical factor that determines patients' survival and neurolotical outcomes. In this presentation, the author will introduce how neurointensivists manage critically ill patients with meningoencephalitis using various modalities in the neurological intensive care unit.

Key Words: meningoencephalitis, monitoring, neurocritical care

Sang-Beom Jeon
E-mail: sbjeonmd@gmail.com

초급성기의 경미한 뇌경색 환자에서 혈전용해제 치료가 필요한가?



하 삼 열
인제대학교 의과대학 신경과학교실

Use of tissue plasminogen activator for the patients with minor ischemic stroke

Sam-Yeol Ha, M.D.
Department of Neurology, College of Medicine, Inje University

Patients presenting as minor ischemic stroke have previously been excluded from tissue plasminogen activator (t-PA) administration. However, newly informed recommendations and statements showed the clinical benefits of t-PA for these patients according to disability. We should judge the use of t-PA considering not only NIHSS score, but also disability in this group.

Key Words: Minor stroke; t-PA; Disability

서론

1995년 tissue plasminogen activator (t-PA) 를 사용한 급성기 뇌경색치료에 대한 연구가 성공을 거둔 이후로 이 연구를 토대로 혈전용해제 (t-PA) 의 치료 기준이 만들어지게 되었다.[1] 이 기준에 따라, 뇌경색 환자가 이른 시간내에 병원에 내원한다 하더라도 혈전용해제를 사용할 수 없는 환자들이 있게 되었고, 그 중 많은 경우가 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 점수를 기준으로 뇌경색 증상이 경미한 경우들이다. 그러나, 경미한 뇌경색 (minor stroke) 이어서 t-PA 를 사용할 수 없었던 환자들이 후유장애로 일상 생활에 지장이 있게 되는 경우들을 임상에서 종종 보게 되면, 일찍 병원에 도착한 NIHSS 4점 미만의 뇌경색 환자들에게 t-PA 를 투여할지 한 번쯤은 고민하게 되었을 것이다. 이에 본 저자는 경미한 뇌경색 환자에게서의 혈전용해제 사용이란 주제로 몇 가지 사항에 대해 알아보고자 한다.

Sam Yeol Ha
Department of Neurology, College of Medicine, Inje University
Neurology, Haeundae Paik Hospital, 875, Haeundae-ro,
Haeundae-gu, Busan, 48108, Korea
Tel : +82-51-797-2080
Fax : +82-51-797-2271
E-mail : samyeolha@gmail.com

본론

1. Original definition of minor stroke in exclusion criteria of t-PA trial

우리가 실제 임상에서 t-PA의 사용 기준으로 삼는 NIHSS 4점은 실제 1995년 t-PA를 사용한 뇌경색 치료연구시 배제기준 (exclusion criteria)으로 사용한 경미한 뇌경색 (minor stroke)의 기준이 아니다. 1990 년대 초반 phase IIb 연구로 t-PA의 효용성을 연구할 때 minor stroke 의 정의를 NIHSS 점수를 기준으로 정하지는 않았고, 이러한 정의는 phase III 연구에도 그대로 적용되었다. 이 연구가 성공하면서 1996 년에 미국 식품의약국 (FDA) 에서 t-PA 를 승인하는 과정 중에 연구의 exclusion criteria 를 바탕으로 drug labeling 을 만들게 되었고, 경미한 뇌경색의 기준을 NIHSS 4점 미만으로 기술하게 되면서 이 후의 수많은 연구들이 drug labeling을 기준으로 시행되어 왔다.[2] 그러나, t-PA phase IIb 연구에서 minor stroke을 sensory loss 또는 ataxia alone으로만 정의하였으며[3] 이후 phase III 연구에서의 minor stroke에 대한 정의를 original manual 에서 기술한 그대로 적어보면 다음과 같다: "…a stroke that is sensory only, or ataxia only. Also, if the patient has a motor score on the NIHSS of '1' for one limb and '0' for all other limbs, this

is also a minor stroke."[4] 이러한 정의에 따라, 이 연구에 NIHSS 5점 미만의 뇌경색 환자도 58명이 포함이 되었으나, 이후에는 처음 연구에서의 의도와는 다르게 NIHSS 4점 미만의 모든 환자들이 혈전용해제 치료대상에서 제외되는 상황이 되었고, 이 환자들의 치료여부에 대한 판단근거가 모호해지게 되었다.

2. Definition and prognosis of minor stroke

이러한 문제를 해결하기 위해 경미한 뇌경색 (minor stroke) 환자들을 대상으로 연구들이 진행되었으며, 각 연구들에서 minor stroke 은 대부분 NIHSS 5점 이하인 경우로 한정하였다. Minor stroke 환자는 미국의 경우 전체 뇌경색의 약 반을 차지하고 있고,[5] 중국의 경우 전체 뇌경색의 30%를 차지하는 것으로 보고되었으며[6] 우리나라의 경우 일과성 뇌경색을 제외하였을 때, 증상 발생 후 일주 이내에 병원에 내원한 전체 뇌경색 환자 중 63%가 minor stroke 이었다.[7] 뇌경색이 경미하다 하더라도 적지 않은 경우에 증상이 진행되면서 결국 좋지 못 한 예후를 보이게 되기도 한다. 우리나라 연구에서 증상 발현 후 6시간 이내에 온 minor stroke 환자 중에 23.6% 가 입원 일주 내에 NIHSS 1점 이상 증가를 보였다.[8] t-PA 치료에서 제외된 minor stroke 환자 중 약 1/3은 결국 퇴원 후에도 장애가 남아 좋지 못한 예후를 보이게 되었다.[9,10] 서구에서는 minor stroke 환자의 10% 에서 17% 까지의 환자가 발생 3개월이내에 재발하였으나[11, 12] CRCS-K 자료를 기반으로 한 우리나라 관찰연구에서는 3개월이내에 4.3%가 재발하였고 1년으로 확대시 재발한 환자는 6.1%로 서구보다 상대적으로 적었다.[7]

3. Thrombolysis trial for minor stroke

1번 항목에서 기술한 대로, 초기 t-PA를 사용한 치료연구를 계획하였을 때 exclusion criteria 에 minor stroke 이 있지만, 뇌경색으로 인한 증상이 경미하다 하더라도 "언어, 근력, 인지기능, 안구마비, 시야장애, 무시증상 같은 확인 가능한 신경학적 손상이 있는 환자들" 은 치료대상으로 모집하도록 교육하였다고 한다.[4] 이렇게 t-PA 치료연구를 시작할 때 출혈 위험성 대비 치료효과가 상당히 적을 것으로 생각되는 뇌경색 환자만을 배제하고자 했던 의도에서 벗어나, NIHSS 점수를 기준으로 치료하게 될 경우 치료효과를 얻을 수도 있는 환자들이 일률적으로 배제될 가능성이 있게 되었다. 이렇게 NIHSS 점수를 기준으로 minor stroke 환자를 정의하였을 때 t-PA 를 사용한 혈전용해술이 도움이 되는 지에 대한 연구들이 많이 시행되었다.[5, 13-15] 2016년 그동안의 연구결과를 토대로 기존 t-PA 배제기준으로 사용되던 항목들에 대한 scientific rationale 를 점검하여 새로운 의견들을 제시하게 되었다.[4] 이 중, 뇌경색 증상이 경미하다 하더라도 장애를 갖게 되는 경우 (disabling stroke) 에는 t-PA 치료를 하도록 권고하였으며, 증상이 경미하여 별다른 장애가 없는 경우 (nondisabling stroke) 에 t-PA 치료를 고려해 볼 수 있으나 추가적인 연구가 필요한 상황으로 제시하였었다 (Table 1).[4] 후자에 대한 궁금증을 해소하기 위해서 PRISMS 연구가 진행되었으며 이 결과가 금년 초 LA 에서 열린 International Stroke Conference 에서 발표되었다. NIHSS 5점 이하의 mild stroke 이면서 이전과 같은 일상생활을 할 수 있었던 "no clear disabling deficit" 환자들을 대상으로 t-PA (alteplase) 와 aspirin 325mg 을 무작위적으로 투여한 결과, 3개월 modified Rankin Scale (MRS) 0 또는 1 이었던 사람들은 control group 에서 81.5% 로 더 많았고 (78.2% of t-PA group), 증상성 뇌출혈은 t-PA group 에서 더 많아 이러한 환자들에게서 t-PA 를 투여하는 것은 현재로서는 효과를 기대하기는 힘들 것으로 생각된다. 다만 처음 증상이 nondisabling 이라 하더라도 초급성기이기 때문에 추후 disabling 이 되는 환자들도 있고, 증상의 악화를 겪는 환자들도 있기에 이러한 사람들에게는 도움이 될 여지는 있을 것으로 보인다.

4. Patient selection for thrombolysis in the patients with minor stroke

연구들에서 제시한 것처럼 minor stroke 환자들에게 t-PA 를 투여할 지 여부를 결정하는 것은 NIHSS 점수보다도 disablitiy 여부가 될 것이다. 환자들의 신경학적 증상이 경미할수록 disablitiy 여부를 판단하는 것이 쉽지 않을 것이다. 이러한 부분은 또다른 t-PA 배제기준으로 포함되어 있는 "증상이 빠르게 호전된 환자 (rapidly improving stroke symptoms, RISS)" 에게도 적용된다. 처음 연구를 진행할 때, 증상이 호전된 TIA 환자를 배제하기 위하여 서술하였던 배제기준이지, 호전되었다 하더라도 disabling deficit 이 남아있는 환자들을 배제하고자 함은 아니었기 때문이다. Disabling deficit 의 판단을 위한 실제적 도움을 위해서 RISS task force 팀에서 제시한 예시를 Table-2 에 서술하였다. 또한, minor stroke 환자 중에서 큰 혈관의 폐색이 있는 환자들이 소혈관 폐색으로 인한 환자들보다 t-PA 에

대한 치료효과가 더 높은 모습을 보였으며,[6] 특히, 큰 혈관의 폐색을 동반한 minor stroke 환자들에서 증상 악화가 발생한 경우에 rescue intra-arterial thrapy (IAT) 를 시행하였을 때, IAT 시행을 하지 않은 사람들에 비해 예후가 좋은 모습을 보인 것은 (No IAT vs IAT, MRS≤2 at 3 months; 22.5% vs 52.4%, p=0.013), IV t-PA 뿐만 아니라 동맥내 혈전제거술도 염두에 두고있어야 함을 시사해 주는 결과라 하겠다. 혈관의 상태뿐만 아니라 penumbra 의 유무도 고려할 부분인데, 최근 NIHSS 3점 이하이면서 penumbra 가 있었던 환자들에서 standard stroke-unit care 보다 IV t-PA 투여가 더 좋은 예후를 보인 연구도 참고할만 하다 (excellent functional outcome at discharge; 88.2% vs 53.9%, p=0.002).[16] 이 연구에서, NIHSS 3점 이하의 환자들에서 CT angio 로 확인할 수 있는 혈관폐색이 관찰되었던 경우는 20%였던 반면, CT perfusion 에서 관찰되는 penumbra 가 있었던 환자는 53.5%인 것을 생각할 때 t-PA 의 투여여부를 혈관폐색의 여부로만 판단하는 것은 부족함이 있을 수 있겠다.

5. Limitation of NIHSS

NIHSS 점수는 t-PA 를 이용한 치료연구를 위해 고안된 신경학적 진찰 척도로 validation 을 거치면서 15개였던 항목이 11개의 항목으로 정제되어 연구에 이용하였다.[17] 그러나, 쉽고 빠르게 사용할 수 있도록 좀 더 단순화되면서 NIHSS 점수가 0 점인 경우에도 뇌경색을 확인하게 되기도 한다. 이러한 "NIHSS 0 stroke" 의 가장 흔한 증상들은 nausea, vomiting, headache 이며 이러한 증상들은 모두 posterior circulation ischemia 와 관계가 있었다.[18] 또한, 이러한 "NIHSS 0 stroke" 의 가장 흔한 신경학적 이상소견은 truncal ataxia 였으며 그 외, 시력저하, Horner's syndrome, memory impairment 및 subtle limb weakness 도 관찰될 수 있을 것이다.[18] NIHSS 0 점이었던 환자들의 median discharge MRS 는 1 점이고 75% 의 환자들이 집으로 퇴원한다는 보고가 있지만,[18] isolated ataxia 환자의 23.8% 가 unfavorable outcome 을 보이며 14.3% 의 환자들은 일상생활에서 다른 사람의 도움을 받아야 한다는 보고가 있다는 점은 참고해야 할 것이다.

6. Others

Minor stroke 환자들에서 t-PA 를 사용한다면 t-PA 치료용량을 처음 연구때와 같은 용량으로 치료할 것일지 궁금증이 들 것이다. 서구에서 minor stroke 환자에게 t-PA 를 사용하여 혈전용해술을 시행한 연구들에서는 0.9mg/kg 로 투여하여 치료효과를 확인하였다. 최근 중국에서 후향적으로 minor stroke 환자에게 0.9mg/kg t-PA 와 0.6mg/kg t-PA 치료효과를 비교한 연구를 보면, 두 집단간에 유사한 치료예후와 안전성을 보여 주었다.[19] 두가지 용량이 효율과 안전성에 있어서 차이가 없다면 치료비용의 경제성도 실제 임상에서는 고려해야 할 것이다.

현재 뇌경색 혈전용해를 위해서 사용되는 t-PA 치료제는 alteplase 하나이다. 다른 t-PA 치료제로 tenecteplase 가 있으며 alteplase 보다 가격이 싸며 single bolus 로 주입하기만 하면 되는 편리함이 있는 약제이다. 그동안 심근경색의 치료에만 이용되어 왔으나 2018년 International Stroke Conference 에서 큰 혈관의 폐색이 있는 뇌경색 환자들을 4.5시간 이내에 치료하였을 경우 alteplase 에 비해 재개통된 비율이 두배로 (22% vs 10%) alteplase 보다 치료효과가 더 좋을 수 있음을 발표하였다. 이러한 tenecteplase 를 이용하여 뇌내혈관의 폐색이 관찰되는 minor stroke 환자를 대상으로 dose-escalation study 를 시행하여 유용성 및 안전성을 확인한 상태이며 (TEMPO-1 trial),[20] 현재 같은 대상의 뇌경색 환자들로 무작위 임상시험을 하고 있는 중으로 2021 년에 연구 결과가 발표될 것으로 보인다. 이 연구결과가 나오면 좀 더 치료제 선택의 폭이 넓어질 수 있을 것으로 생각된다.

결론

급성기 뇌경색 환자의 증상이 경미하다 하더라도 t-PA 를 이용한 혈전용해술을 시행할 지 판단하는 기준으로, NIHSS 점수보다는 이 환자의 증상으로 인하여 후유장애 (disability) 가 남을지를 생각하여 치료여부를 결정해야 할 것이다. 금년 초에 발표된 연구결과로 보았을 때, 후유장애가 없는 경미한 뇌경색의 환자에게서까지 혈전용해술을 시행하는 것은 별다른 임상적 이득이 없을 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Levine SR, Khatri P, Broderick JP, Grotta JC, Kasner SE, Kim D, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke* 2013;44:2500-2505.
3. Brott TG, Haley EC, Jr., Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992;23:632-640.
4. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581-641.
5. Khatri P, Tayama D, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw JM, Yeatts SD, et al. Effect of Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients With Mild Stroke in the Third International Stroke Trial-3: Post Hoc Analysis. *Stroke* 2015;46:2325-2327.
6. Chen W, Pan Y, Zhao X, Liu L, Li H, Liao X, et al. Intravenous Thrombolysis in Chinese Patients with Different Subtype of Mild Stroke: Thrombolysis in Patients with Mild Stroke. *Sci Rep* 2017;7:2299.
7. Park HK, Kim BJ, Han MK, Park JM, Kang K, Lee SJ, et al. One-Year Outcomes After Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack: Korean Multicenter Stroke Registry Analysis. *Stroke* 2017;48:2991-2998.
8. Kim JT, Heo SH, Yoon W, Choi KH, Park MS, Saver JL, et al. Clinical outcomes of patients with acute minor stroke receiving rescue IA therapy following early neurological deterioration. *J Neurointerv Surg* 2016;8:461-465.
9. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:560-562.
10. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531-2535.
11. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370: 1432-1442.
12. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *Bmj* 2004;328:326.
13. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46: 243-252.
14. Logallo N, Kvistad CE, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Mild stroke: safety and outcome in patients receiving thrombolysis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014: 37-40.
15. Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014;45:765-769.
16. Ng FC, Coote S, Frost T, Bladin C, Choi PM. Utility of Computed Tomographic Perfusion in Thrombolysis for Minor Stroke. *Stroke* 2016;47:1914-1916.
17. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870.
18. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Ann Emerg Med* 2011;57:42-45.
19. Yang J, Yu F, Liu H, An H, Xiong R, Huang D. A Retrospective Study of thrombolysis with 0.6 mg/kg Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) in Mild Stroke. *Sci Rep* 2016;6:31344.
20. Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, Kenney C, Demchuk AM, Smith EE, et al. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke* 2015;46:769-774.

Table 1. Recommendations for mild stroke and alteplase treatment
For patients with mild but disabling stroke symptoms, intravenous alteplase is indicated within 3 hours from symptom onset of ischemic stroke. There should be no exclusion for patients with mild but nonetheless disabling stroke symptoms in the opinion of the treating physician from treatment with intravenous alteplase because there is proven clinical benefit for those patients (*Class I; Level of Evidence A*).
Within 3 hours from symptom onset, treatment of patients with milder ischemic stroke symptoms that are judged as nondisabling may be considered. Treatment risks should be weighed against possible benefits; however, more study is needed to further define the risk-to-benefit ratio (*Class IIb; Level of Evidence C*).
Source: Bart MD, et al. Stroke 2016;47:581-641.

Table 2. The following typically should be considered disabling deficits Complete hemianopsia (≥2 on the NIHSS question 3), or Severe aphasia (≥2 on NIHSS question 9), or Visual or sensory extinction (≥1 on NIHSS question 11), or Any weakness limiting sustained effort against gravity (≥2 on NIHSS question 5 or 6), Any deficits that lead to a total NIHSS >5, or Any remaining deficit considered potentially disabling in the view of the patient and the treating practitioner. Clinical judgment is required.
NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale Source: TREAT Task Force. Stroke 2013;44:2500-2505.

Headache

주 민 경
연세대학교 세브란스병원

Case-based learning :Headache

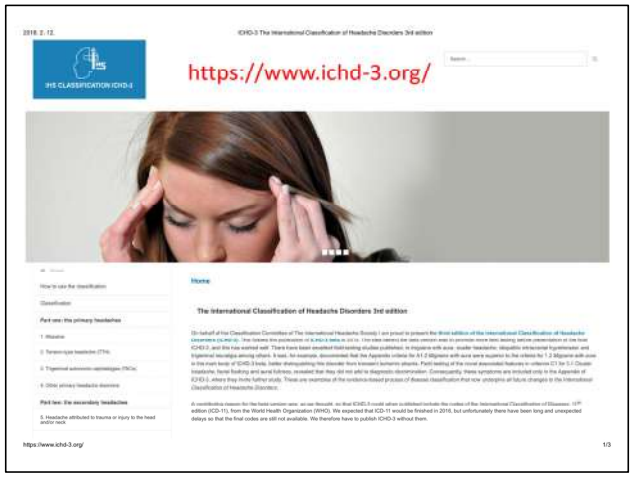
Min Kyung Chu, MD, PhD, FAHS
Severance Hospital, Yonsei University

What's new in headache medicine?

1. ICHD-3가 베타판에서 정식 버전으로 2018.01에 배포됨.
-> 편두통, 긴장형두통은 베타버전과 큰 차이 없음.
-> 만성편두통의 진단기준이 확정됨.
-> 군발두통 진단기준에 일부 변화가 있음.

2. 항CGRP항체가 효과적인 편두통 예방약제임이 보고되고 있음.

3. 새로운 편두통 치료약물 및 신경조절치료에서 효과가 추가로 보고됨.



증례 1(i)

- 45 세 여성
- 5-6년 전부터 거의 하루 종일 지속되는 두통이 1주일에 6-7일 지속됨

두통특성
- 주로 양측에 있으며 띠로 둘러서 조이는 듯하다
- 주로 욱신거리지는 않는다
- 두통으로 인해 일상생활은 짜증이 나지만 할 수 있는 정도
- 대개는 구역, 구토가 없다.
- 대개는 일상생활에 의한 악화는 없다.
- 빛공포증은 없으나 소리공포증은 때때로 나타난다.

(ii)

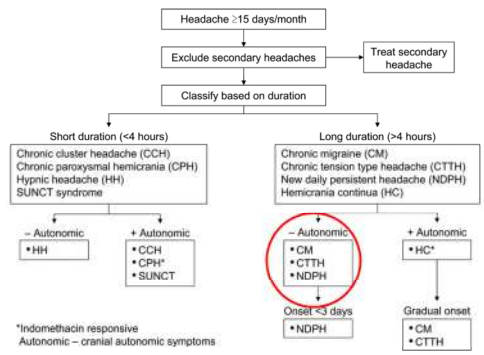
- 1주일에 2-3일 정도 두통이 더 심해진다.

이때 두통은
- 박동성이며 양쪽으로 또는 일측으로 두통이 나타난다.
- 두통이 심할 때는 쉬어야 할 정도로 심하다.
- 구역이 동반되며 구토는 드물게 나타난다.
- 걷기나 계단오르기 등에 의해 두통악화가 나타나기도 한다.
- 빛공포증이 더 심해지지 않으나 소리공포증은 나타난다.
- 거의 매일 약국에서 구입한 진통제를 4-5알을 복용하고 있다.

(iii)

20대 때부터 때때로 심한 두통에 시달렸다.
당시 두통은
- 일측성 인지 양측성인지는 잘 모르겠다.
- 욱신거리면서 구역이 동반되었고
- 두통이 심해서 누워서 쉬어야 할 정도였다.
- 두통발작 사이에는 두통은 없었다.

- 시간이 지나면서 점차로 두통이 자주 나타나고
- 5-6년 전부터는 거의 매일 두통이 나타났다.
- 때때로 나타나는 심한 두통의 강도는 약해지면서 구역, 구토 등의 증세도 약해진 것 같다
- 1개월전 시행한 뇌MRI + MRA는 정상이다.



From "Management of chronic daily headache" Saper et al, 2005

만성매일두통과 편두통

- 대부분의 만성매일두통에서는 일부 편두통의 특징이 나타나거나 편두통이 때때로 나타나거나 과거에 편두통 병력이 있다.
  : 박동성, 일상생활에 의한 악화, 빛공포증, 소리공포증, 구역,

- 대부분의 만성매일두통은 특별한 원인이 없는 원발두통으로 다양한 형태의 두통이 나타난다.

Silberstein-Lipton's Transformed migraine (변형편두통, TM)

A. 매일 또는 1개월에 15일 이상 발생하는 두통이 3개월 이상 나타난다.
B. 치료하지 않을 경우 두통의 평균기간이 1일 4시간을 넘는다.
C. 아래와 같은 특징이 최소 1개 이상
   1. ICHD-2 진단기준에 합당한 삽화성편두통 병력이 있다.
   2. 최소한 3개월 넘게 두통의 횟수는 증가하고 편두통 증상의 강도가 감소하는 변형이 나타난다.
   3. ICHD-2 진단기준에 합당하는 편두통이 때로 동반된다.
D. NPDH나 HC 가 아니다.
E. 다른 질환에 의한 증거가 없다.
F. 약물과용이 있거나 없을 수 있다.

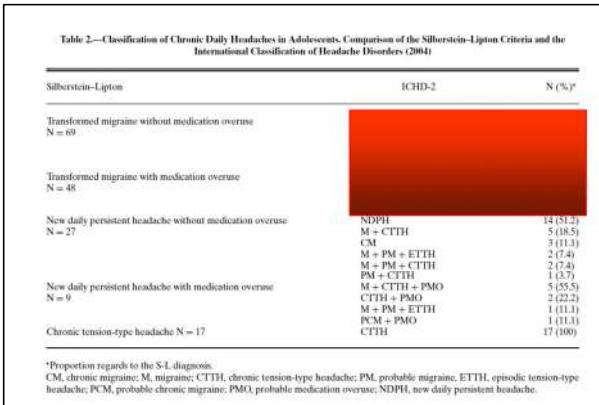


Table 2.—Classification of Chronic Daily Headaches in Adolescents. Comparison of the Silberstein-Lipton Criteria and the International Classification of Headache Disorders (2004)

Silberstein-Lipton	ICHD-2	N (%)*
Transformed migraine without medication overuse N = 69		
Transformed migraine with medication overuse N = 48		
New daily persistent headache without medication overuse N = 27	NDPH	14 (51.2)
	M + CTTH	5 (18.5)
	CM	3 (11.1)
	M + PM + ETTH	2 (7.4)
	M + PM + CTTH	2 (7.4)
	PM + CTTH	1 (3.7)
New daily persistent headache with medication overuse N = 9	M + CTTH + PMO	5 (55.5)
	CTTH + PMO	2 (22.2)
	M + PM + ETTH	1 (11.1)
	PCM + PMO	1 (11.1)
Chronic tension-type headache N = 17	CTTH	17 (100)

*Proportion regards to the S-L diagnosis.
CM, chronic migraine; M, migraine; CTTH, chronic tension-type headache; PM, probable migraine, ETTH, episodic tension-type headache; PCM, probable chronic migraine; PMO, probable medication overuse; NDPH, new daily persistent headache.

170명의 만성매일두통환자들 중 87.4%이 변형편두통에 해당함. ICHD-2만성편두통은 14.1%, (Bigal et al, 2005, *Headache*)

ICHD-3 만성편두통 진단기준

A. 진단기준 B와 C를 충족하며 3개월을 초과하여 최소한 한 달에 15번 발생하는 두통(긴장형두통 그리고/또는 편두통과 유사한)
B. 1.1 무조짐편두통 진단기준 B-D를 충족 그리고/또는 1.2 조짐편두통 진단기준 B와 C를 충족하는 발작이 최소한 5번 있었던 환자에서 발생
C. 3개월 동안 한 달에 8일 이상은 다음 한 가지를 충족함:
   1. 1.1 무조짐편두통의 진단기준 C와 D
   2. 1.2 조짐편두통의 진단기준 B와 C
   3. 발생 당시 환자가 편두통으로 판단하였으며, 트립탄이나 에르고트제제로 증상이 완화됨
D. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

만성편두통의 치료원칙

1. 급성기치료
   -> 삽화편두통 급성기 치료와 동일, 약물과용주의
2. 대부분이 편두통 예방치료의 대상
   -> 예방치료
3. 동반이환 치료
   -> 불면증, 근막통증, 불안, 우울, 만성피로
4. 이차 만성매일두통은 원인치료
   -> 약물과용 중단.

- 현재 무작위 이중맹검으로 만성매일두통 또는 예방치료에 효과가 입증된 약물은?

Topiramate
Valproate
Gabapentin
Tizanidine
Botulinum toxin

Amitriptyline
Atenolol
Fluoxetine
Memantine
Zonisamide
Pregabalin

편두통 예방치료약물

	삽화편두통	만성편두통
베타차단제 (propranolol)	O	?
칼슘통로차단제 (flunarizine)	O	?
ACE 억제제 (Lisinopril)	O	?
ARB (Candesartan)	O	?
Topiramate	O	O
Valproate	O	O
Gabapentin	O	O
SSRI (fluoxetine)	O	△
TCA	O	△
Botulinum toxin	X	O
Tizanidine	?	O
Coenzyme Q10	O	?
Riboflavin	O	?
Magnesium	O	?

만성편두통

1. 만성편두통은 만성매일두통의 가장 흔한 원인이다.
2. ICHD-3 진단기준은 원발 만성매일두통 (3개월 이상 1달에 15일 이상 두통 지속) 중 편두통 또는 트립탄/에르고트에 반응하는 두통이 8일 이상 지속되는 경우로 정의된다.
3. 만성편두통은 만성통증상태로 효과가 입증된 약물이 삽화편두통과 차이가 있다.

증례 2(i)

- 55 세 여성
- 6개월전부터 한쪽 머리가 매일 아픔

두통특성
- 한쪽머리만 두통이 있음
- 두통으로 인해 일상생활이 불가능할 정도로 심한 두통이 있음.
- 발작기간에는 술을 마시면 두통이 심하게 나타난다.
- 두통은 거의 매일 나타나며 주로 잠이 들고 나서 1시간 뒤에 발생한다.

증례 2(ii)

두통이 있을 때는

- 두통은 하루에 1-2회 약 1-2시간 동안 나타난다.
- 특별한 발생 시간대는 없다.

- 두통이 있을 때 결막충혈과 눈물이 난다.
- 콧물, 코막힘도 동반된다.
- 안구 축동이나 눈꺼풀 떨어짐은 없다.
- 두통이 있을때 같은 쪽으로 발한이나 홍조가 나타나지는 않는다.
- 두통으로 인해 안절부절하지 못하고 초조하다.
- 특별한 신경학적 이상은 없다.

ICHD-3 군발두통 진단기준

A 진단기준 B-D를 충족하며 최소한 5번 발생하는 발작
B 편측 안와, 안와위 그리고/또는 측두부의 심도 또는 매우 심한 통증이 (치료하지 않을 경우15-180분간 지속됨
C 다음 중 한 가지 또는 두 가지
1. 두통과 동측으로, 다음의 증상 또는 증후 중 최소한 한 가지:
a) 결막충혈 그리고/또는 눈물 b) 코막힘 그리고/또는 콧물
c) 눈꺼풀부종 d) 이마와 얼굴의 땀
e) 동공수축 그리고/또는 눈꺼풀처짐
2 안절부절 못 하고 초조한 느낌
D 군발기 중 절반이 넘는 기간 동안 이틀에 1번에서 하루 8번 사이의 발작빈도
E 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

ICHD-3 β에서 자율신경 증상 중 1) 이마와 얼굴의 홍조; 2) 귀의 충만감은 ICHD-3에서 삭제됨

증례 2(iii)

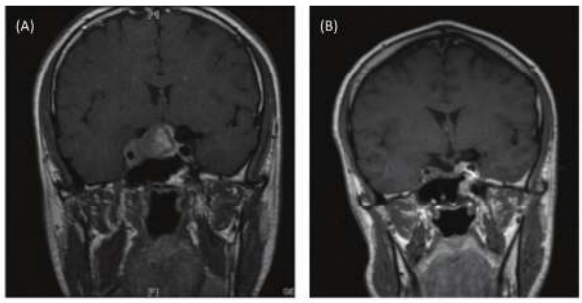
치료를 위해

- GONB스테로이드 injection (Betamethasone 4ml[16mg] + 2% lidocaine 1ml)
- Verapamil 320mg/day +리튬 300mg/day

->두통은 일부 호전됨. 약물치료에도 불구하고 심한 두통이 2-3일에 1회 정도 발생,
-> zolmitriptan투여하여 호전.

- Verapamil 480mg/day+리튬 600mg/day + 멜라토닌 4mg/day 투여

-> 두통은 소실되었지만, 2개월 이상의 치료에도 약물을 중단하면 증상이 재발됨.



Large pituitary adenoma : elevation of prolactin level : 54,700 mU/L (normal 50-400)
-> cabergoline 0.5mg twice/week for 3 months (A)
-> tumor volume reduction and headache free after tapering cluster headache medications (B)

삼차자율신경두통(TAC)

- 3.1 군발두통
- 3.2 돌발반두통
- 3.3 SUNHA (SUNCT + SUNA)
- 3.4 지속반두통

- 자주 발생하는 것은 아니다
- 특징적이 삼차신경의 자율신경계증상이 동반
- 증상이 TAC끼리 일부 겹친다
- -> 군발두통: 15-180분, 돌발반두통: 2-30분, SUNCT: 1-600초
- 돌발반두통, 지속반두통은 특징적으로 인도메타신에 반응

이차 TAC의 원인들

혈관성이상
- 윌리스환동맥류
- 중대뇌동맥 경색
- 두정부동정맥기형
- 콜레겐혈관질환

종양
- 전두엽 종양
- 추체능선수막종(petrous ridge meningioma)
- 뇌하수체미세선종
- 귀밑샘표피유사전이(Parotid epidermoid metastasis)
- 해면정맥동수막종
- 안정신경절신경종(sella ganglionueroma)
- 거대프로락틴선종
- 판코스트종양

기타
- Intracranial hypertension
- 눈대상포진
- 폐암
- Maxillary cyst
- Essential thrombocytosis

이차 TAC

- 시상하부가 TAC의 핵심 부위 ->
  군발두통/ SUNCT -> 통증과 같은쪽,
  돌발반두통 -> 통증과 반대쪽
- 시상하부를 침범하는 다양한 질환 -> TAC와 같은 증상이 나타난다.

-> 이차 TAC라도 약물에 반응하는 경우가 많다.
-> 항상 이차 TAC가능성에 유의. 뇌MRI고려

군발두통

1. 군발두통 진단기준은 ICHD-3에서 일부 변동이 있다.
2. 다양한 원인에 의해 이차 군발두통이 발생한다. 특히 시상하부 및 그 주위 병변에 의해 잘 발생한다.
3. 이차 군발두통은 급성기 약물과 예방약물에 반응하기도 하므로 유의하여야 한다.

증례 3(i)

- 65세 남성
- 3일전부터 3-5분에 1회 정도 콕콕 찌르는 두통이 발생함

과거력
- 20대 때부터 두통-> 구역을 동반한 두통
- 50대 때부터는 두통이 자주 없음.

두통특성
- 오른쪽에 1초 정도 지속되는 두통이 나타남.
- 위치는 오른쪽 측두부
- 피부병변은 없음.
- 안면의 운동 및 감각은 정상

(ii)

- 20대 때부터 구역을 동반한 심한 두통이 1달에 1-2회 주로 월경기간에 발생함.
- 50세에 폐경후 두통은 경도로 구역 동반없이 1-2달에 1회 정도 나타남.
- 환자는 뇌질환 가능성에 대해 걱정하고 있음.

ICHD-3 원발찌름두통 진단기준

A. 진단기준 B-D를 만족하는 저절로 발생하는 단발 혹은 연속되는 찌름 두통
B. 각각의 찌름은 수 초 미만 지속됨
C. 찌름은 하루에 1회 이상의 불규칙적인 빈도로 재발함.
D. 뇌자율신경 증상을 동반하지 않음
E. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

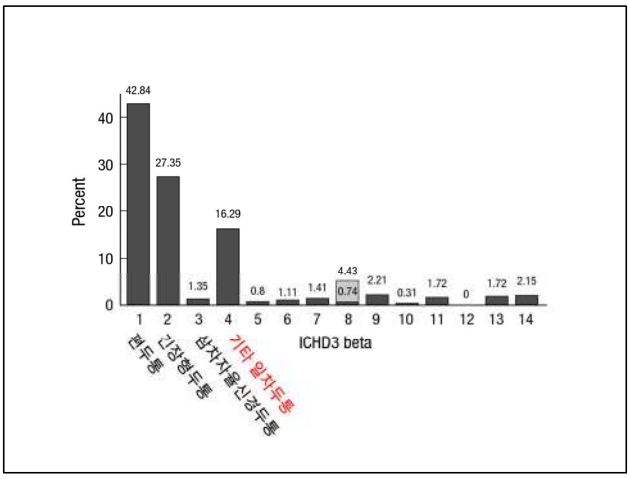
- ICHD-2에서는 삼차신경의 V1에 국한되었다가 ICHD-3에서는 머리의 어느 부분에 발생하는 구분없이 진단할 수 있다.
- ICHD-1, ICHD-2에서는 인도메타신에 잘 반응한다는 코멘트가 있었으나, ICHD-3에서는 사라짐.

http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.1.106 • J Korean Med Sci 2016; 31: 106-113

Comprehensive Application of the International Classification of Headache Disorders Third Edition, Beta Version

Table 2. Distribution of 10 common primary headache subtypes diagnosed at first-visit headache clinics by frequencies

ICHD-3β code	Classification of primary headache disorders	No. (%)
1.1	Migraine without aura	400 (12.2)
4.7	Primary stabbing headache	179 (11.0)
2.4	Probable tension-type	147 (9.0)
1.3	Chronic migraine	143 (9.0)
2.2	Frequent episodic tension-type headache	128 (7.9)
1.5	Probable migraine	112 (6.9)
2.3	Chronic tension-type headache	98 (6.0)
2.1	Infrequent episodic tension-type headache	72 (4.4)
1.2	Migraine with aura	42 (2.6)
4.10	New daily persistent headache	26 (1.6)



Paroxysmal stabbing headache in the multiple dermatomes of the head and neck: a variant of primary stabbing headache or occipital neuralgia? (Cephalalgia, 2007)

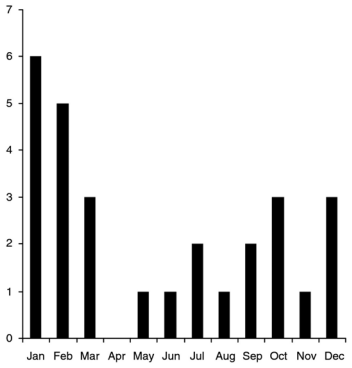
Table 1 Clinical characteristics of a stabbing headache in the multiple dermatomes

Sex (*n*)	M = 7, F = 21	Total = 28
Age (years)	22–86	(52.5 ± 9.14)
Preceding infection* (*n*)		7 (25.0%)
Laboratory evidence of inflammation† (*n*)		5 (17.9%)
Stressful conditions‡ (*n*)		6 (21.4%)
Past history of similar attack (*n*)		13 (46.4%)
History of migraine§ (*n*)		6 (21.4%)
Time to recovery (days)		0–30 (10.7 ± 7.7)
≈7 days (*n*)		9 (32.1%)
8< recovery time ≤14 days (*n*)		11 (39.3%)

Table 2 Nature of stabbing headache in subgroups

	T & C (*n* = 7)	T → C (*n* = 6)	C → T (*n* = 5)	Multi-C (*n* = 10)	Total (*n* = 28)
Range of duration	1–5 s	1–2 s	1–2 s	1–2 s	1–5 s
Frequency	5.0 ± 4.5	4.2 ± 4.9	8.0 ± 7.0	6.2 ± 6.2	5.8 ± 0.6
Per day	(1–14)	(1–14)	(3–20)	(1–20)	(1–20)
VAS	8.0 ± 1.2	6.0 ± 0.9	7.6 ± 0.9	7.4 ± 0.8	7.3 ± 1.2
	(6–9)	(5–7)	(7–9)	(6–9)	(5–9)
Unilateral	Right: 7	Right: 0	Right: 2	Right: 4	21 (75.0%)
	Left: 2	Left: 3	Left: 2	Left: 3	
Bilateral	0	3	1	3	7 (25.0%)

짧게 찌르는 양상으로 발생하는 두통은 머리와 목의 여러 부위에 발생하며, 부위에 따라 크게 야 양상의 변화는 없다.



RESEARCH ARTICLE Open Access

Field testing primary stabbing headache criteria according to the 3rd beta edition of International Classification of Headache Disorders: a clinic-based study

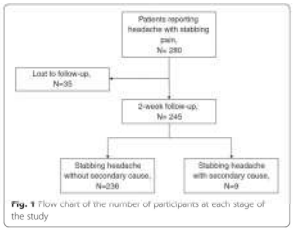


Fig. 1 Flow chart of the number of participants at each stage of the study

- 2주 뒤 내원한 245명중
- 이차 찌름두통은 9명 (3.7%)
- 이 중 벨마비가 2명 (0.8%), 대상포진이 7명 (2.9%)

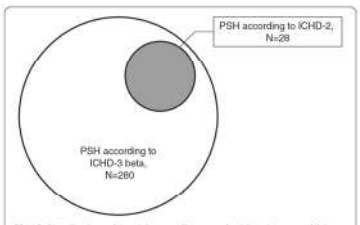


Fig. 2 Distribution of participants diagnosed with primary stabbing headache at the initial visit according to ICHD-3 beta and ICHD-2 criteria. PSH: primary stabbing headache; ICHD-2: the second edition of the international classification of headache disorders; ICHD-3 beta: the third beta edition of the international classification of the headache disorders

Table 1 Clinical characteristics of patients with stabbing headache according to ICHD-3 beta criteria at the initial and follow-up visit

	All patients[a] (N = 280)	Primary stabbing headache[b] (N = 236)	Secondary stabbing headache[b] (N = 9)	P-value
Gender				
Male	103 (36.8 %)	89 (37.7 %)	5 (55.5 %)	0.280
Female	177 (63.2 %)	147 (62.3 %)	4 (44.4 %)	
Mean age	51.4 ± 13.3	50.6 ± 13.4	54.6 ± 14.1	0.385
Fixed location		230 (97.5 %)	9 (100 %)	0.628
Pain lateralization				
Unilateral	278 (99.3 %)	234 (99.2 %)	9 (100.0 %)	0.781
Bilateral	2 (0.7 %)	2 (0.8 %)	0 (0.0 %)	
Location of pain				
V1 region	27 (9.6 %)	22 (9.3 %)	1 (11.1 %)	0.857
V2 region	28 (10.0 %)	27 (11.4 %)	1 (11.1 %)	
V3 region	8 (2.9 %)	7 (3.0 %)	0 (0.0 %)	
All trigeminal regions	63 (22.5 %)	55 (23.3 %)	2 (22.2 %)	0.940
Lesser occipital nerve region	129 (46.1 %)	109 (46.2 %)	4 (44.4 %)	
Greater occipital nerve region	80 (28.6 %)	64 (27.1 %)	3 (33.3 %)	
Great auricular nerve	6 (2.1 %)	6 (2.5 %)	0 (0.0 %)	
All upper cervical regions	217 (77.5 %)	181 (76.7 %)	7 (77.8 %)	0.891
Multiple locations	2 (0.7 %)	2 (0.8 %)	0 (0.0 %)	0.782
Visual Analog Scale for pain intensity	4.6 ± 1.6	4.5 ± 1.6	6.8 ± 1.6	<0.001
Onset to hospital visit interval (days)	4.0 ± 3.7	4.0 ± 3.9	5.1 ± 2.4	0.341
Improvement at follow-up visit		226 (95.8 %)	5 (55.5 %)	<0.001
Duration of improvement (days) among responders		3.2 ± 1.9	4.8 ± 1.5	0.000
Preceding infection	21 (7.5 %)	21 (8.9 %)	0 (0.0 %)	0.083
Stressful event	61 (21.8 %)	48 (20.3 %)	4 (7.7 %)	0.083
Allodynia	53 (18.9 %)	45 (19.1 %)	2 (22.1 %)	0.814

[a]Assessed at initial visit
[b]Assessed at follow-up visit
ICHD-3 beta: the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. V1: ophthalmic branch of trigeminal nerve; V2: maxillary branch of trigeminal nerve; V3 mandibular branch of trigeminal nerve

원발찌름두통

1. 원발찌름 두통은 신경과 외래에서 흔히 관찰되는 원발 두통질환이다.
2. ICHD-2에서는 삼차신경의 첫번째 분지에 국한에서 발생해야 하나, ICHD-3에서는 발생구역이 국한되지 않는다. 삼차신경의 첫번째 분지에서 발생한 원발 찌름 두통과 다른 부분에서 발생하는 찌름두통과 큰 차이가 없다.
3. 대부분 자연적으로 소실된다.
4. 소수에서 (4%)에서 이차적인 원인에 의해 찌름두통이 나타난다.

증례중심학습: 치매

류 선 영
가톨릭대학교 대전성모병원 신경과

Case-Based Learning: Dementia

Seon-Young Ryu, M.D.
Department of Neurology, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea,

In Korea, the prevalence of dementia is estimated to be 10.2% in 2017. With the fastest aging speed, the prevalence of dementia is expected to be increased two times every 20 years. Accoordingly, the government is trying to implement the national dementia strategies and support research fund to overcome the dementia. In this lecture, we will review the common cases of dementia or mild cognitive impairment encountered in the outpatient clinic, and think it over how to apply recently changed policies on managing the patients.

Key Words: Dementia, Mild cognitive impairment

서론

우리나라의 2012년 전국치매역학조사 결과에 따르면, 65세 이상 노인의 치매 유병률은 10.2%로 환자수는 72만 5천명(2017년)으로 추산된다. 이러한 치매 유병률은 급속한 고령화로 매 20년마다 약 2배씩 증가하여 2050년에는 271만명, 노인의 치매 유병률이 15.1%에 이를 것으로 전망된다.

이에 발 맞추어 정부에서도 치매 극복을 위한 제도적 뒷받침 및 연구개발 지원 사업을 모색하고 있다. 최근 치매 진료와 관련하여 신경인지기능검사 급여화, 중증치매 산정특례 적용, 경도인지장애 환자에서 뇌MRI의 급여 확대 등이 진료 현장에서 체감하는 변화들이다.

본 강의에서는 외래에서 흔히 볼 수 있는 치매 및 경도인지장애 환자들의 증례들을 검토하고, 최근 변화된 치매 정책을 환자 진료 및 관리에 어떻게 적용할 지 고민해 보고자 한다.

Seon Young Ryu
Department of Neurology, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 64 Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon 34943, Republic of Korea
Tel: +82-42-220-9010, Fax: +82-42-257-4485, E-mail: streamline@catholic.ac.kr

증례 1

73세 여자(고졸 학력)가 기억력 저하를 주소로 신경과 외래에 내원하였다. 젊어서부터 영리하다는 소리를 많이 들었는데 올해(약 10개월 전) 들어 더욱 정신이 없다고 하였다. 특히 돈 관리에서 머리 회전 속도가 느려진 것 같고, 예를 들어 예전에는 전세금 내 줄 시기를 미리 준비해서 차질 없이 주었는데 지금은 해당 날짜를 기억하지 못 해서 제때 주지 못하거나 돈을 주고도 제대로 잘 준 것인지 확신이 서지 않을 때가 많다고 했다. 내원일 아침에는 주민등록증을 남편에게 주었다고 하는데 생각이 안 났다고 하였다. 배우자에 의하면 일상 생활에 지장은 없으나 물건을 어디에 두었는지 기억하지 못 해서 찾는 경우가 잦아졌다고 했다. 환자는 치매 가족력이 있어서 치매에 대한 부담감이 있으며, 남편의 지병으로 항시 건강에 대한 불안감이 있었다. 과거력에서 6년 전 오른쪽 갑상선 절제술 후 synthyroxine 50 mcg을 복용 중이었고, 고지혈증이 있었다. K-MMSE 점수는 27점(세단어 회상 0점), Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5점(Sum of box 1.5), Korean Instrumental ADL (K-IADL) 0.18점, 단축형 Geriatric Depression Scale (GDS)은 5/15점이었다. 혈액검사에서 특이 소견은 없었고, 아포지단백E(APOE) 유전형검사에서는 ε3/ε4형을 가지

고 있었다.

경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)는 다양한 임상경과를 보이기 때문에 향후 치매로 이행할 위험이 높은 군을 조기에 선별하는 것이 중요하다. 뇌 MRI에서 내측 측두엽 위축 또는 해마 부피 감소, SPECT나 PET에서 측두-두정엽 부위의 대사나 관류 저하, APOE ε4 유전형, 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)의 biomarker 양성 소견을 보이는 경우에 향후 치매로 이행할 위험이 높은 것으로 알려져 있다.[1]

증례 2

72세 여자(고졸 학력) 환자가 MRI 검사 후 발음 장애, 보행 불균형, 자려고 하는 모습 보여 전날 본원 응급실에 내원하였고, 추가적인 평가 위해 신경과 외래를 방문하였다. 환자는 5년 전부터 타병원에서 치매로 약물 복용 하였으나 1달 전부터 복용하지 못 하다가, 다시 개인의원에서 약을 처방 받아 어제 처음 복용(donepezil 5 mg, quetiapine 25 mg, lorazepam 1 mg) 후 MRI 검사를 하였다고 하였다. 응급실 내원 전에 발생한 증상은 점차 회복 되었고 외래 내원 시에는 호전된 상태였다. 치매 증상은 1시간 전에 밥 먹은 것도 기억하지 못 하고, 전날 본원 응급실에 내원한 것을 전혀 모르고 있었다. 집 근처에서 조금 멀리 가면 길을 잃어 버려서 경찰이 자주 찾아 주기도 하였고, 화도 잘 낸다고 하였다. 전기 밭솥으로 밥 하는 것과 청소는 하지만 나머지 일상 생활은 전혀 못 하는 상태라고 하였다. 신경학적 진찰에서 특이 소견은 없었고, 전날 시행한 뇌MRI에서 급성 뇌병변은 없었고 경도의 허혈성 뇌병변, 뇌 위축(특히 양측 측두엽), 왼쪽 근위부 경동맥의 경도 협착이 관찰되었다. K-MMSE는 9점, CDR 2점(sum of box 10), 단축형 GDS 7점, K-IADL 1.7점, Barthel ADL Index 20점, Neuropsychiatric Inventry 89/144점이었다. Neuropsychiatric Inventory는 89/144점 이었다.

중등도 · 중증 알츠하이머치매의 약물 치료는 콜린에스테라아제억제제(Cholinesterase inhibitors, ChEIs), NMDA 수용체 길항제(Memantine)를 투여할 수 있고, 이외에 ChEIs와 Memantine 병용 요법, 고용량 ChEIs (donepezil 23 mg, rivastigmine patch 15 cm^3)을 고려할 수 있다. 그리고 행동심리증상이 심한 경우 비약물요법외에 약물치료도 고려할 수 있다. 행동심리증상 중 망상, 환각, 초조, 공격성, 불안, 우울, 수면 장애 등은 약물 치료로 도움을 받을 수 있으나, 약물을 사용하는 경우 부작용의 발현을 염두에 두고 가능하면 최소 용량으로 시작해 서서히 늘리고 단독 약물치료를 원칙으로 한다. 주로 신경이완제, 항우울제, 진정수면제, 항뇌전증약 등을 사용한다.[2]

증례 3

49세 여자(대졸 학력)가 2-3년 전부터 시작된 기억력 저하를 주소로 신경과 외래에 내원하였다. 3년전 심한 스트레스 후 증상이 발생했고, 들었던 얘기가 전혀 기억이 안 나고 물건을 어디에 두었는지도 기억이 없다고 하였다. 전직 은행원이었는데 계산 능력도 저하되어 몇 년 전에 모임의 총무였으나 숫자들이 뒤엉키는 기분이 들어서 이임을 했다고 했다. 딸에 의하면 숫자 개념이 떨어지고 약속을 자주 잊어 버린다고 했다. 과거력 및 가족력에서 특이 사항은 없었다. K-MMSE 24점(지남력 각각 1점, 계산 2점, 세단어 회상 2점 감점), CDR 0.5점(sum of box 3.5), K-IADL 0.3점, 우울척도(GDS) 11/30점 이었다. 혈액검사에서 이상 소견은 없었고, APOE ε3/ε4 유전형을 가지고 있었다.

조발성치매(early-onset dementia)는 65세 이전에 치매가 발병한 경우를 말한다. 가장 흔한 원인은 AD (early-onset Alzheimer's disease, EOAD)이며, 이외 전두측두엽치매(frontotemporal dementia), 혈관성인지장애, 레비소체치매(Dementia with Lewy bodies) 등의 신경퇴행성질환을 포함하며 다양한 질병들도 고려해야 한다. EOAD는 가장 흔한 조발성 신경퇴행성질환으로, 만발성알츠하이머병(late-onset AD)에 비해 두정엽 위축이 더 심하고 해마 부피 감소는 덜 하며, 인지기능검사에서 기억력 재인 과제 및 의미 기억은 더 좋은 수행은 보이지만 집중력, 전두엽 · 집행 기능, 관념실행증(ideomotor apraxia), 시공간 기능에서 더 저하된 소견을 보인다고 알려져 있다.[3]

증례 4

57세 남자(대학원졸 학력)가 2-3년 전부터 발생한 기억력 저하로 외래에 내원하였다. 환자는 특히 단어가 잘 생각나지 않고 대화를 해도 금방 이해가 안 된다고 하였다. 이전에 살던 장소나 동 등이 기억이 잘 안 나고, 가끔 아들, 딸 이름이 기억이 안 나기도 하였다. 바둑을 즐기는데 바둑실력도 떨어졌다고 했다. 과거력에서 39세에 신장이식(거부반응으로 4년 후 다시 이식)후 내과 통원 치료한 병력이 있

었다. 처음 내원 시에는 신경인지기능검사를 시행하지 못하였고, 6개월 후 다시 내원하여 검사를 하였다. 재내원 시에도 여전히 기억력 저하가 심하다고 하였고, 말을 하고 싶어도 단어가 생각나지 않아 말을 못 하겠다고 하였다. 예전에 만났던 사람들의 이름이나 목소리 등이 전혀 기억이 나지 않고, 슈퍼를 운영하는 데 배추가 어디 있냐고 하면 잘 몰라서 알아서 찾아 가라고 한다고 하였다. 그리고 대화 내용을 잘 기억하지 못 하니까 사람들을 만나는 것이 싫다고 하였다. 매일 하는 운전은 아직 하고 있다고 하였다. K-MMSE는 24점(세 단어 회상 0점, 계산 2점), CDR 1점(sum of box 6), K-IADL 1.4점, 단축형 SGDS는 4점이었다. 뇌MRI에서 왼쪽 앞쪽 측두엽 위축 소견을 보였다.

전두측두엽치매는 알츠하이머병에 이어 조발성치매의 두 번째로 흔한 원인이다. 전두측두엽치매는 behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia (nfvPPA), semantic variant PPA (svPPA)의 3가지 임상증후군으로 분류되며, 질병의 초기 단계에 행동(bvFTD), 집행기능(bvFTD; nfvPPA), 언어기능(nfvPPA; svPPA)의 장애가 주된 특징이고, 각각의 임상증후군에 따라 unique imaging signature를 보여 준다(frontal: bvFTD and nfvPPA; temporal: svPPA). PPA 중 svPPA는 명칭실어증(anomia)과 object knowledge의 소실 및 앞쪽 측두엽의 비대칭적인 위축이 특징이며, nfvPPA는 왼쪽 peri-sylvian 위축과 expressive or motor speech의 장애가 특징이다.[4]

References

1. Albert M, DeKosky S, Dickson D, Dubois B, Feldman H, Fox N, et al. "The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement* 2011;7:270–279.
2. 대한치매학회. *치매 임상적 접근*. 2nd ed. 아카데미아, 2012.
3. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin* 2017;35:263–281.
4. Karageorgiou E, Miller B. Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. *Semin Neurol* 2014;34:189–201.

Metals in brain : Copper



윤 진 영
삼성서울병원 신경과학교실

Jin-young Youn, M.D, Ph.D
Department of Neurology, Samsung Medical Center

Copper is an essential element for cellular function, but free copper is extremely toxic and can produce irreversible cellular damage. Therefore, both excessive copper and copper deficiency could be fatal for human life. Additionally, copper metabolism is also reported to be associated with various neurodegenerative diseases.

Wilson disease (WD) is a rare autosomal recessive disorder of copper accumulation and copper toxicity. The mutations of *ATP7B* gene lead to a failure of copper excretion in the bile transport that results in accumulation of copper primarily in the liver, the brain and the cornea. In terms of neurological symptoms, patients could show various clinical features including tremor, dysarthria, cognitive decline, dystonia, swallowing difficulty, gait disturbance, drooling, chorea, seizure. None of the laboratory parameters alone allows a definite diagnosis of WD even though typical findings are low serum ceruloplasmin, high 24 hour urine copper, high hepatic copper content and Kayser-Fleischer rings. Direct DNA sequencing did confirm WD in 98% of the Korean patients (Two mutations were detected in 70% and one mutation in 28% of the patients with characteristic biochemical and clinical findings). The treatment option for the first choice of WD is still a matter of debate. Because of frequent side effects and initial neurologic deterioration of penicillamine therapy, less toxic trientine or zinc has gradually replaced penicillamine over the past few years.

Menkes disease (MD) is a lethal multi-systemic disorder of copper metabolism related to *ATP7A* gene mutation. ATP7A is an energy dependent transmembrane protein, which is involved in the delivery of copper to the secreted copper enzymes, thus *ATP7A* gene mutations result in progressive neurodegeneration and connective tissue disturbances from copper deficiency. Clinical features range from mild occipital horn syndrome to intermediate and severe forms of classical Menkes disease which involves multiple organ systems such as brain, lung, gastrointestinal tract, urinary tract, connective tissue, and skin. A cure for the disease does not exist, but very early copper-histidine treatment may correct some of the neurological symptoms.

Jinyoung Youn
Department of Neurology, Samsung Medical Center
Neurology, Samsung Medical Center, Ilron-ro 81, Seoul, Republic of Korea
Tel : +82-2-3410-0245
Fax: +82-2-3410-0055
E-mail : genian@skku.edu



이 서 영
강원대학교 의학전문 대학원 신경과

Practical issues in pharmacologic treatment of epilepsy

Seo-Young Lee, MD
Department of Neurology, Kangwon National University College of Medicine

Treatment of epilepsy needs to be decided based on individual risk-benefit assessment. In case of the first unprovoked seizure, recurrence rate of seizure is overall 50% within two years. Therefore, the risk of recurrence and adverse effect of antiepileptic drugs should be weighed to decide the initiation of antiepileptic drugs. Choice of antiepileptic drugs needs to be determined on the basis of seizure factor with regard to the effectiveness and patient factor such as age, sex, and comorbidity with regard to the harm of antiepileptic drugs. This review aimed to provide a practical guide for epilepsy treatment to clinicians.

Key Words: epilepsy, seizure, antiepileptic drugs

본 장에서는 뇌전증 치료를 할 때 자주 접하게 되는 고민되는 상황들에 대해 **대처하는 방법을 안내하고** 근거를 제시하려고 한다.

첫 번째 경련 또는 드문 경련

경련을 했다고 찾아왔는데, 단 한번 경련을 했거나, 수년에 한 번씩 경련을 하는 경우가 드물지 않다. 의사는 치료를 해줘야 한다는 강박을 갖기 쉽지만, 경련이 재발할 것인지 불확실한 상황에서 매일 약을 먹게 할 것인지도 고민스럽고, 투약을 하면서도 효과가 있는 것인지 자신할 수도 없다. 또한 뇌전증이라는 진단 후 환자가 겪을 수 있는 낙인, 보험 가입의 문제 등도 간과할 수 없다.

유발성 또는 비유발성 경련 이러한 경우 우선적으로 확인할 것은 유발성 (provoked) 경련인지 또는 촉발 (precipitating) 요인이 있는지 이다. 대체로 비유발성 경련이 반복적으로 생길 때 뇌전증으로 진단한다. 유발성 경련 (provoked seizure)은 급성 증후성 경련 (acute symptomatic seizure)와 같은 의미로 쓰이기도 하며, 열, 전신 질환, 대사성 질환, 중독 또는 금단 등의 상황이나, 급성 뇌질환- 뇌염, 뇌졸중, 뇌손상, 뇌수술 등-과 관련하여 생기는 경련을 말한다[1]. 뇌전증 환자 중 특정 상황에서 경련이 잘 생기는 경우가 있는데, 수면 박탈이나 피로, 자극적인 빛, 월경, 술, 약제 등이 흔한 촉발 요인이다.

유발성 경련 (급성 증후성 경련)의 경우, 경련이 반복되면 항경련제를 단기적으로 투여할 수 있으나, 회복 후에도 장기적으로 항경련제를 투여할 필요는 없다. 촉발 요인이 있는 드문 경련의 경우 촉발 요인을 피하는 것이 우선적이다. 그러나, 인과 관계가 모호하거나 전적으로 관련되지는 않기도 하고, 피할 수 없는 요인들도 있어, 직업, 촉발 요인 등 개인별로 장기적 항경련제 복용 여부를 결정해야 한다.

재발률은 어느 정도 일까? 비유발성 경련의 경우, 2년 내 재발율은 40-52%로 보고되었다. 재발의 80-90%가 2년 내에 생기므로, 대체로 반수에서는 평생 재발이 없다고 볼 수 있다 [2]. 뇌질환과 관련된 급성 증후성 경련은 기저 질환에 따라 다르다. 외상성 뇌손상 후 조기 경련 (early seizure)이 있었던 사람에서 지연성 경련 (late seizure)가 생기는 경우

Seo-Young Lee, MD
Department of Neurology, Kangwon National University College of Medicine 200-722 Hyoja 2 dong, Chunchon, Gangwon-do, Republic of Korea
Telephone : +82-33-258-2413
Fax : +82-33-257-4636
E-mail : leeseoyoung@kangwon.ac.kr

는 30% 정도로, 조기 경련이 없었던 사람에 비해 재발 위험은 1.4배 높지만, 비유발성 경련에 비해서는 오히려 낮은 편이다.[3]

재발을 높이는 위험인자는 무엇인가? 신경학적 원인, 간질양 뇌파 가 일관되게 재발의 위험을 높였다[4]. 부분 경련의 경우 재발률이 높지만, 신경학적 원인이 동반되는 경우가 많기 때문이며, 이 요인을 배제하면 그 관계가 연구마다 다양하였다. 재발율은 위험요인이 전혀 없을 때 20-30%, 모든 위험요인이 있을 때 70-80%였다.[5] 간질중첩증 (status epilepticus) 도 추후 뇌전증의 위험을 높이는 것으로 보고되었다.[6] 하루 동안 여러 번의 경련이 있는 경우는 한번의 경련과 예후에 있어 큰 차이가 없는 것으로 알려졌다.[2]

치료가 예후를 바꾸는가? 경련 자체가 경련을 촉발한다거나 kindling에 대한 가설이 있지만, 사람에서는 증명되지 않았다. 미리 항경련제를 투약을 하는 것이 장기 예후에는 큰 영향이 없었다. 다만, SUDEP의 위험성에 대해서는 상담이 필요하다. 그러나, SUDEP은 난치성 간질에서 주로 일어나며, status가 아닌 드문 경련에서는 일어나는 일이 거의 없으므로, 반복적 경련이 확인 된 후에 투약을 한다고 해서 비난 받을 이유는 없다. [5]

항경련제의 선택

1. 여성

여성은 이환 기간 중에 사춘기, 임신, 폐경 등의 변화를 겪게 되므로 특별히 신경 써야 한다. 뇌전증 자체도 생식력에 영향을 줄 수 있으나, 항견련제가 갖는 영향에 유의해야 하는데, 항경련제 자체의 임신 중 기형 유발 가능성뿐 아니라, 효소 유도/억제를 통한 성호르몬, 피임약에 대한 영향도 문제가 된다. 뇌전증 여성에서 배란이상이나 성호르몬 이상이 정상보다 빈발하는데, 특히 polycystic ovary syndrome은 valproate가 관련된 것으로 알려졌다.[13]

경구 피임약은 효소 유도 항경련제와 병용할 경우 2-4배의 용량을 복용해야 한다. 항경련제를 복용하는 환자의 피임 방법으로는 Mirena coil과 같은 자궁내 장치가 더 권유된다.[14]

뇌전증 환자에서 임신, 출산으로 인한 위험, 기형발생은 모두 2배 가량 높은 것으로 보고되었다.[15] [16] 기형발생은 주로 항경련제와 관련된 것으로 보이며, valproate가 가장 위험이 높다. Lamotrigine은 기형발생 위험을 유의하게 높이지 않는 것으로 보고되었고, 다른 항경련제는 연구마다 이견이 있거나, 자료가 부족하다.[17][18] Generalized tonic clonic seizure도 임산부와 태아에 악영향을 주며, non-convulsive seizure는 외상 외의 뚜렷한 영향이 보고되지 않았다.[13] Folate는 일반인에서 기형율을 낮추는 효과가 확인되었으므로,[19] 뇌전증 환자에서도 마찬가지로 복용하는 것이 좋다. 이러한 점들은 임신 계획 중에 미리 고려하여 치료를 변경하고 안정 된 후 임신을 하는 것이 좋다.

항경련제를 복용하더라도 모유 수유는 권장된다. 태반을 통한 전달보다 모유를 통한 항경련제의 전달이 대체로 적으며, Benzodiazepine이나 barbiturate가 신생아의 졸음을 증가시키기는 것 외에 부작용이 보고된 바는 없다. 졸음이 유발되는 경우는 모유와 분유를 번갈아 먹인다.[13]

2. 동반 질환이 있는 경우

간질환이 중등도인 경우는 항경련제 조절이 필요 없다. 심한 간질환이 있는 경우, valproate는 간독성이 있으므로 피하는 것이 좋고, phenobarbital, benzodiazepine 등 진정제는 간성 뇌증을 유발할 수 있으므로 주의해야 한다. 간으로 대사되는 비율이 적고 단백결합이 적은 gabapentin, vigabatrin, topiramate, zonisamide, levetiracetam과 같은

치료 지침 Absence나 myoclonus와 같이 간과하기 쉬운 증상들을 확인해야 한다. EEG가 소아, 성인 모두에서 권장된다. CBC, Sodium 등을 포함한 기본적인 blood lab과 Chest X-ray, ECG에서 QT prolongation 등이 없는지 확인해보는 것이 좋으며,[7][8] 임상적으로나 EEG에서 IGE로 생각되는 경우 외에는 Brain MRI를 하는 것이 좋다. [9] 소아에서는 blood lab과 brain imaging을 처음 경련을 한 모든 환자에서 권유하지는 않는다. [5] 영국에서 한 연구에서는 첫 번째 경련 후 15%만이 투약을 받았다.[10] 성인에서는 첫 경련 후 재발의 위험이 높거나 경련으로 인한 위험이 큰 환자들에서 투약을 고려한다.[11] 임산부에서는 되도록 2nd trimester까지 투약을 늦추며,[8] 소아에서는 대부분의 전문가들이 첫 경련으로 항경련제를 투여하지는 않는다.[5]

1년 이상의 간격을 둔 빈도가 낮은 재발성 경련의 경우 어떻게 치료할 지에 대해서는 증거가 충분하지 않다. 증상이 경미할 경우 투약하지 않을 수도 있고, 피할 수 있는 확실한 촉발 인자가 있는 경우, 이를 피하는 것을 우선적으로 해볼 수 있다.[12]

약들이 적당하다.[20]

신장 질환의 경우, 약의 신장 대사의 비율과 단백 결합 정도에 따라 용량의 조절이 필요하다. Carbamazepine, valpoate, phenytoin은 대부분 간으로 대사되므로 용량 조절이 필요 없다. Valproate, phenytoin은 단백결합이 되지 않은 형태가 다소 증가할 수 있다. Phenobarbital, gabapentin, topiramate, levetiracetam은 용량을 줄여야 하고, 투석 후에는 추가로 투여해야 한다. Zonisamide, oxcarbazepine는 감량이 필요하며, 투석에 의해 약물 제거가 이뤄지는지는 잘 알려지지 않았다. Lamotrigine는 신부전에 의해 반감기가 길어지고, 투석에 의해 일부 제거되어, 용량 조절은 필요 없다.[21] 혈액 투석에 비해 복막 투석의 효과는 예상하기 어려워, 약물 농도 검사가 중요하다.[20] (Table 1)

Psychiatric disease가 있는 경우 levetiracetam, topiramate을 피하는 것이 좋다. Depression이 있는 경우 lamotrigine이 도움이 될 수 있고, lamotrigine과 함께 valproate, carbamazepine는 mood stabilizing 효과가 있다. Pregabaline은 항불안 효과가 있다.[22]

편두통이 동반된 경우 valproate, topiramate가, 신경성 통증의 경우 carbamazepine, gabapentin, pregabalin이 동시에 치료 효과를 가질 것이다.

비만이 있는 경우, valproate 은 피하는 것이 좋고, topiramate, zonisamide가 도움이 될 수 있다. Carbamazepine, gabapentin, pregabaline 등도 체중 증가를 가져 올 수 있

Table 1. Metabolism and excretion of antiepileptic drugs

	Protein binding	Elimination			Dose adjust		Adverse effect on kidney
		Liver	Renal	Hemodialysis	Renal disease	Hemodialysis	
Valproate	90	98	2	20% reduction	(increased unbound form)	(supplementary dose)	(Acute tubular necrosis)
Carbamazepine	75	99	1	NA	NA		Antidiuretic effect/ hyponatremia/ (Acute tubular necrosis)
Oxcarbazepine (active metabolite, MHD)	40	99	1 (25%)	Unknown	(decrease- MHD)		
Phenytoin	90	95	5	2~10%	(increased unbound form)	(supplementary dose)	
Benzodiazepine	85	>90	<5	Unknown	NA (MDZ, CDZ: CCr<10: decrease)	better if administer after HD	
Lamotrigine	55	90	10	20% reduction	(decrease)	(better if administer after HD)	
Phenobarbital	45	75	25	reduction	CCr<10, decrease	**supplementary dose**	
Zonisamide	40	65	35	50% reduction	CCr<20, decrease	**better if administer after HD**	Nephrolithiasis
Topiramate	15	35	65	reduction	Decrease dose or increase interval depending on CCr	supplementary dose	Nephrolithiasis
Levetiracetam	<10	0	100	reduction		supplementary dose	
Gabapentin	0	0	100	Largely removed		supplementary dose	worsens myoclonus
Pregabalin			>90				

Table 2. Hematologic adverse effects of antiepileptic drugs

	Aplastic anemia	Agranulocytosis	Mild leukopenia	Thrombocytopenia	Megaloblastic anemia (folate deficiency)
Phenobarbital	(-)	* (rare)	* (rare)	*	*
Phenytoin	*	*	** (dose dependent)		*
Valproate	(-)	(-)	*	** (dose dependent)	
Carbamazepine	**	**	** (dose dependent)	*	*
Oxcarbazepine	(-)	(-)	* (rare)	* (rare)	
Lamotrigine	*	(-)	* (rare)	*	
Zonisamide	* (rare)	* (rare)	* (rare)	*	
Topiramate	(-)	(-)	* (rare)	*	
Levetiracetam	(-)	(-)	not known	*	
Gabapentin	(-)	(-)	* (rare)	* (rare)	
Pregabalin	(-)	(-)	* (rare)		

다.[23] 신장 결석이 있는 경우 topiramate, zonisamide를 투여하지 않는 것이 좋다.

약과 관련된 과민반응이 있었던 환자에서 lamotrigine은 피하는 것이 좋고, valproate, gabapentin, topiramate, levetiracetam, benzodiazepine은 cross-reactivity가 낮으므로 비교적 안전하다[24].

병합 요법

약동학적 (pharmacokinetic), 약역학적 (pharmacodynamic) 측면, 부작용의 profile을 감안하여야 한다. 예를 들어 Valproate +lamotrigine은 좋은 조합에 해당하는데, valproate가 lamotrigine의 농도를 높여주는 역할을 할 뿐 아니라, 약역학적으로도 상승작용이 있다고 생각된다. Carbamazepine+ lamotrigine은 추천되지 않는 조합으로, carbamazepine이 lamotrigine의 농도를 낮출 뿐 아니라 어지러움이 더 잘 생긴다.[25] Topiramate+zonisamide도 신장결석, 체중 감소, 언어장애, 발한 장애 등 부작용이 비슷해 부적절한 조합이다.

약물 부작용의 모니터링

항경련제의 부작용으로 발진, 어지러움, 졸림, 떨림과 같이 쉽게 발견되는 것도 있으나, 우울감, 성격 변화, 언어 장애, 체중 변화, 탈모, 신장 결석, 발열 등은 환자가 부작용으로 인식하지 못하는 경우가 많아, 주치의가 약제에 따른 부작용을 염두에 두고 진료 시 주기적으로 확인해야 한다. 또한 골수억제, 간독성, 저나트륨혈증과 같은 부작용은 심해지기 전에는 무증상일 수 있다. 그렇다면, 규칙적인 혈액검사를 통한 부작용의 모니터링이 필요할까? 일단, 약을 쓰기 전에 기저 상태는 알아두는 것이 좋다. 약물 선택에도 도움이 되고, 추후 부작용이 생겼을 때 비교할 수 있기 때문이다. 항경련제를 투여한 이후 혈액 검사에 대한 합의된 지침은 없다.[2627,] 2,3세대 항경련제는 골수억제나 간독성은 드물어 대체로 모니터링이 필요하지 않다. 1세대 항경련제를 복용하는 환자에서 일상적인 모니터링을 했을 때, 간효소 증가나 10%가량에서 관찰되는데,[28] Carbamazepine, Phenytoin의 경우 효소 유도 효과 때문으로 생각되며, Valproate의 경우에도 2-3배의 간효소 상승이나 암모니아 상승은 흔히 발견되는 용량 의존적인 반응이다.[29] ALT가 약물 사용 전에 비해 3배이상, bilirubin이 2배 이상 오르면 간독성을 의심하고 항경련제를 교체하는 것이 좋다.[30]1세대 항경련제의 경우 백혈구 감소도 10 %에서 관찰되는데,[28] 백혈구 〈3000, 혈소판 〈100K 미만일 때 주의해야 하며, 해당 항경련제를 줄이거나 끊을 것을 고려한다.[27] (Table 2) 골수억제나 간독성은 특발성으로 생각하지만 기전을 정확히 모르고, 발생기 시기도 반드시 초반은 아니다. 저나트륨혈증은 Carbamazepine과 Oxcarbazepine에서 특히 잘 생기는데, Oxcarbazepine은 골수억제나 간독성은 Carbamazepine에 비해 대체로 덜 일으키는데 반해, 저나트륨증은 더 많이 일으킨다. Na 〈128를 의미 있는 저나트륨혈증으로 보며, 각각 7%, 22%에서 생기며, 증상이 생기는 것은 50% 정도로 보고된다.[31] 경미한 저나트륨혈증은 물 제한으로도 되지만, 심한 감소는 약을 줄이거나 끊어야 한다.[32] 골수 억제, 간독성, 저나트륨증이 용량의존적인가에 대해서는 보고마다 다르다. (Table3)

Table 3. Monitoring for adverse effects of antiepileptic drugs

	CBC	LFT	Other laboratory test	Clinical, specific
Valproate	*	*		Alopecia
Carbamazepine	*	*	Na (, ECG)	
Oxcarbazepine			Na	
Lamotrigine	(*)	(*)		
Phenytoin	*	*	(ECG)	Cerebellar atrophy, polyneuropathy, cosmetic changes
Phenobarbital	(*)	(*)		
Zonisamide			bicarbonate (stone), (renal funtion)	Hypohidrosis
Topiramate			bicarbonate (stone), (renal funtion)	Glaucoma, hypohidrosis
Levetiracetam				
Gabapentin				Edema
Vigabatrin				Visual field loss
Pregabalin				

References

1. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Epilepsia 1993;34:592-6.
2. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. Epilepsia 2008;49 Suppl 1:13-8.
3. Langendorf FG, Pedley TA, Temkin NR. Posttraumatic Seizures. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
4. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. Lancet Neurol 2006;5:317-22.
5. Camfield P, Camfield C. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence. Epilepsia 2008;49 Suppl 1:40-4.
6. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. Ann Neurol 1998;44:908-12.
7. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2007;69:1996-2007.
8. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. Epilepsia 2008;49 Suppl 1:45-9.
9. Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. Epilepsia 2008;49 Suppl 1:19-25.
10. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. Lancet 1990;336:1271-4.
11. Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. Postgrad Med J 2009;85:667-73.
12. Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? Epilepsia 2008;49 Suppl 9:3-6.
13. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. Epilepsia 2005;46 Suppl 9:117-24.
14. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. Epilepsia 2006;47:1419-22.
15. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. Neurology 1992;42:149-60.
16. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. Lancet Neurol 2005;4:781-6.
17. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. Curr Med Res Opin 2005; 21:693-701.
18. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:193-8.
19. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. Lancet 2001;358:2069-73.
20. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Ryvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. Neurology 2006;67:S28-33.
21. Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav 2003;4 Suppl 2:S2-12.
22. Brodtkorb E, Mula M. Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. Neurology 2006;67:S39-44.
23. Azar NJ, Abou-Khalil BW. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. Semin Neurol 2008;28:305-16.
24. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. Epilepsia 2007;48:1223-44.
25. Sander JW. The use of antiepileptic drugs--principles and practice. Epilepsia 2004;45 Suppl 6:28-34.
26. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. Neurology 1991;41:961-4.
27. Wyllie E, Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. Epilepsia 1991;32 Suppl 5:S74-9.
28. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Lammers MW, Meinardi H, Renier WO. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? Acta neurologica Scandinavica 1997;95:248-52.
29. Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. Semin Neurol 2008;28:317-27.
30. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. Acta neurologica Scandinavica 2008;118:281-90.
31. Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. Epilepsia 2017;58:1227-33.
32. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. Epilepsia 1994;35:181-8.

Sleep disorders

조 규 호
연세대세브란스병원

case 1: 반복적인 의식소실을 주소로 내원한 38세 남자

M/38

C.C : 일시적인 의식소실 ("필름이 끊긴다")
Onset : 2014년 가을

P/Hx
- HTN/DM/Tbc/hepatitis (+/-/-/-)
- **Pituitary prolactinoma** → Endo : Dostinex(cabergoline), Adipex(phentermine)
- Dyslipidemia

S/Hx
- Alcohol (-) Smoking (-)
- Occupation : 건설 현장 업무

171cm 126kg BMI 43.09
(2006년 110kg)

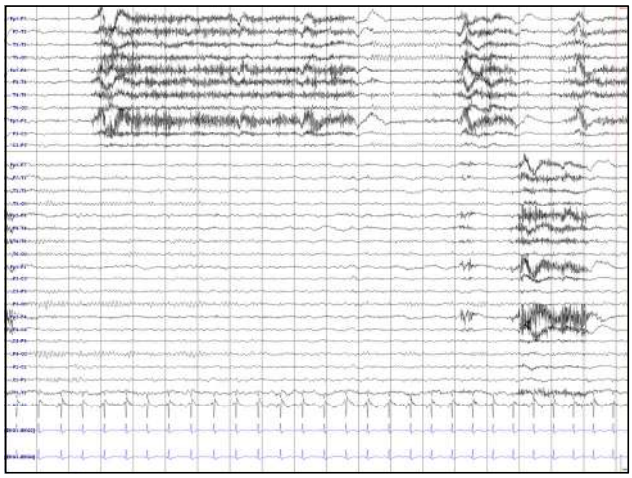
Brief Hx.

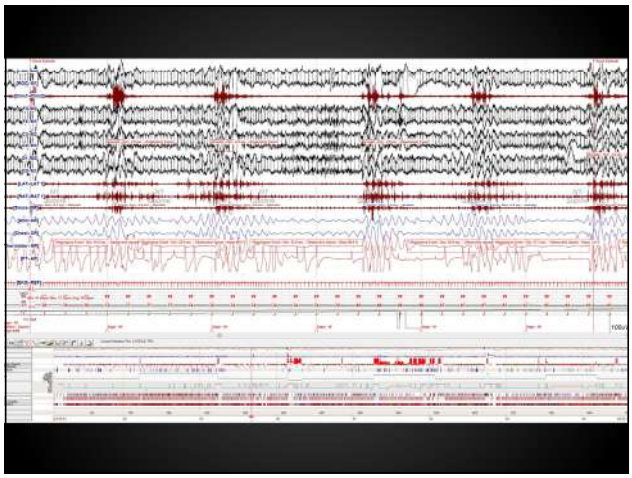
2011년 시야장애 주소로 Pituitary prolactinoma 진단.
2014년 가을 부터 잠깐씩 의식소실 발생함. (2-3회/달)
2015년 7월부터 빈도 증가. (1회/1일)
→ 주로 오전 11시~오후 4시경
→ 거의 항상 일할 때 (서 있을때 주로) 생긴다
→ 앉아 있을 때는 고개 숙인 자세. 서있다가 쓰러질 뻔함.
→ 주변에서 보았을 때 잘 알아채지 못하고 가끔은 왜 서서 졸고 있냐고 할 때도 있음.

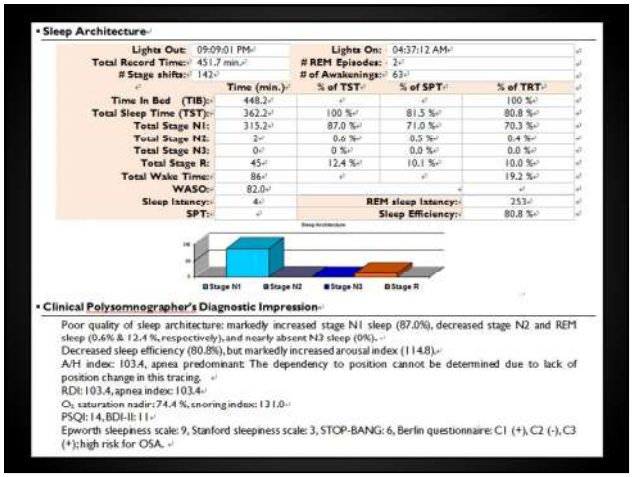
2015.9.10 운전하다가 의식 소실. 5-10초. 전봇대에 부딪히기 직전 의식 차렸음.
2015.09.18 OPD 내원.
2015.9.21-23 신경과 입원함.

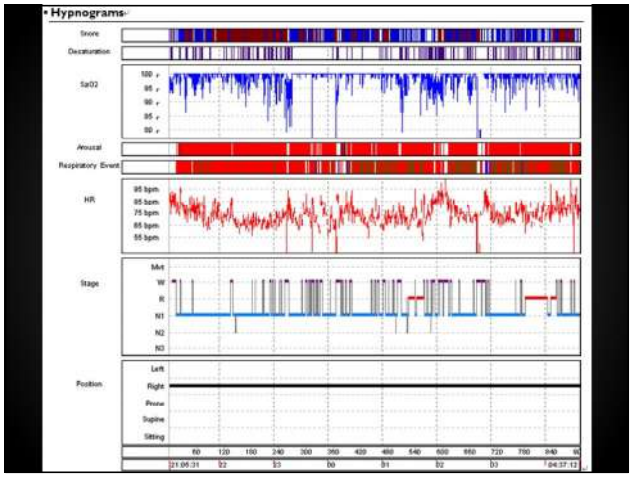
Video-EEG monitoring

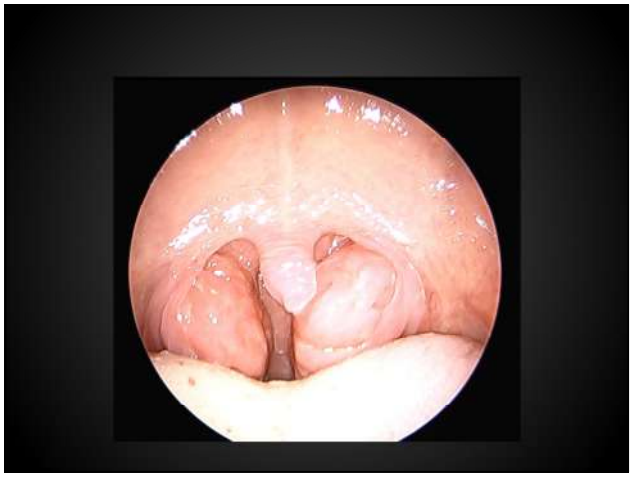


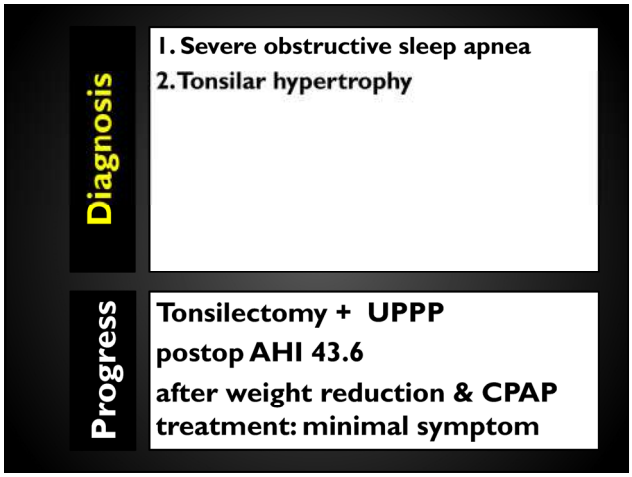





• Sleep Architecture
Lights Out: 09:09:01 PM
Total Record Time: 451.7 min
Stage shifts: 142
Lights On: 04:37:12 AM
REM Episodes: 2
of Awakenings: 63
Time (min.) | % of TST | % of SPT | % of TRT
Time In Bed (TIB): 448.2 | | | 100 %
Total Sleep Time (TST): 362.2 | 100 % | 81.5 % | 80.8 %
Total Stage N1: 315.2 | 87.0 % | 71.0 % | 70.3 %
Total Stage N2: 2 | 0.6 % | 0.5 % | 0.4 %
Total Stage N3: 0 | 0 % | 0.0 % | 0.0 %
Total Stage R: 45 | 12.4 % | 10.1 % | 10.0 %
Total Wake Time: 86 | | | 19.2 %
WASO: 82.0
Sleep latency: 4
REM sleep latency: 253
SPT:
Sleep Efficiency: 80.8 %
Stage N1 Stage N2 Stage N3 Stage R
• Clinical Polysomnographer's Diagnostic Impression
Poor quality of sleep architecture: markedly increased stage N1 sleep (87.0%), decreased stage N2 and REM sleep (0.6% & 12.4 %, respectively), and nearly absent N3 sleep (0%).
Decreased sleep efficiency (80.8%), but markedly increased arousal index (114.8).
A/H index: 103.4, apnea predominant: The dependency to position cannot be determined due to lack of position change in this tracing.
RDI: 103.4, apnea index: 103.4
O2 saturation nadir: 74.4 %, snoring index: 131.0
PSQI: 14, BDI-II: 11
Epworth sleepiness scale: 9, Stanford sleepiness scale: 3, STOP-BANG: 6, Berlin questionnaire: C1 (+), C2 (-), C3 (+); high risk for OSA.


• Hypnograms
Snore
Desaturation
SaO2
Arousal
Respiratory Event
HR
Stage
Position
Left
Right
Prone
Supine
Sitting




Diagnosis
1. Severe obstructive sleep apnea
2. Tonsilar hypertrophy
Progress
Tonsilectomy + UPPP
postop AHI 43.6
after weight reduction & CPAP
treatment: minimal symptom

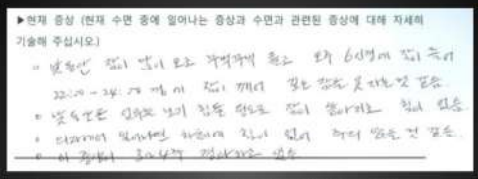
Episodic alterations of consciousness

	EDS	CPS	Syncope
Onset	Usually gradual(min)	Sudden	Variable(sec-min)
Warning	Yes; sleepiness	Yes; aura	Yes; dizziness, diaphoresis, nausea, blurred vision
Duration	5-10min	Usually < 5min	10sec-5min
Postictal	No	Possible	No
Age at onset	<30; Narcolepsy >50; Sleep apnea	Variable	Variable
Long-term course	Chronic	Usually chronic, nonprogressive	Variable
Special identifying features	Sitting, Repetitive activity ↑ "microsleep" with automatism	Focal neurologic abnormality	Usually no motor activity

case 2: 지나친 주간 졸음을 주소로 내원한 52세 남자

세브란스 병원 신경과 조규호

Brief history



- **Past history: paroxysmal atrial fibrillation, S/P RFCA (Nov 2012)**
- **Smoking: 20 pyrs, quit 1 month ago, alcohol: social**
- **Caffeinated beverage: coffee 1~2 cups**
- **PSQI 21, BDI-II: 15**
- **ROS on PSG**
  - 아침 기상시 담요 어지러져 있음 (+) ; suspicion of parasomnia
  - Snoring (+) sleep apnea (-)
  - Daytime Sleep attack (+) – 업무 수행중, 회의중, 컴퓨터 작업중
  - Sleep paralysis (+)
  - Cataplexy triggered by emotions (-)
  - Hypnagogic hallucination (-)

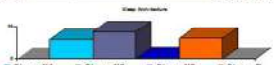
Brief history

- 2014년 10월부터 앉기만 하면 잠이 들었음
- 일하는, 운전 도중 의식을 잃듯이 잠에 빠짐
  - 일상생활을 못할 정도
- 2014년 11월 8일 입원하여 수면다원 검사 및 다수면잠복기 검사

Medical history: Recurrent paroxysmal AF **BMI:** 24.7

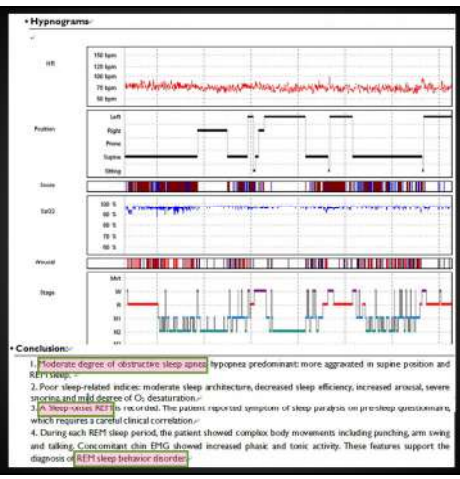
• Sleep Architecture

Lights Out:	10:22:19 PM	Lights On:	05:13:19 AM	
Total Record Time:	413.5 min	# REM Episodes:	4	
# Stage shifts:	162	# of Awakenings:	25	
	Time (min.)	% of TST	% of SPT	% of TRT
Time In Bed (TIB):	411			100 %
Total Sleep Time (TST):	358.5	100 %	87.4 %	87.2 %
Total Stage N1:	103	28.7 %	25.1 %	25.1 %
Total Stage N2:	145.5	40.6 %	35.5 %	35.4 %
Total Stage N3:	0	0 %	0.0 %	0.0 %
Total Stage R:	110	30.7 %	26.8 %	26.8 %
Total Wake Time:	52.5			12.8 %
WASO:	31.5			
Sleep latency:	1	REM sleep latency:		0
SPT:		Sleep Efficiency:		87.2 %

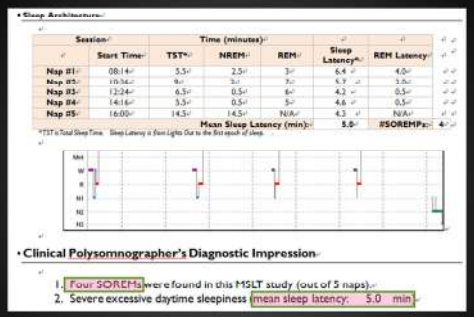


• Clinical Polysomnographer's Diagnostic Impression

Moderate quality of sleep architecture: increased stage N1 sleep (28.7%), decreased stage N2 and slightly increased REM sleep (40.6% & 30.7 %, respectively), and nearly absent N3 sleep (0%).
Decreased sleep efficiency (87.2%), and increased arousal index (36.3).
AHI index: 18.9, hypopnea predominant: more aggravated in supine position and REM sleep.
RDI: 19.9
O_2 saturation nadir: 86.7%, snoring index: 0
Epworth sleepiness scale: 24, Stanford sleepiness scale: 7, BDI-II: 12, STOP-BANG: 4, Berlin questionnaire: C1 (+) C2 (+); high risk for sleep apnea, RBD-Screening questionnaire: 7



Video



Brief history (2)
- Second admission

- 11월 9일 (수면다원 검사 및 퇴원 다음날) 턱을 떨면서 의식을 잃는 event, 반복되어 응급실로 내원
  - 하루 십 수 차례
  - 1분~20분 지속
  - 깨워도 깨워지지 않음
  - 앉거나 누워 있으면 발생
- Brain MRI, SPECT, FDG PET; not remarkable
- Routine chemistry, adrenal function, thyroid function, CSF study; not remarkable

Cataplexy in Narcolepsy

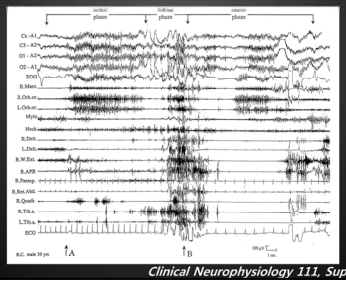
- Second most common symptom of narcolepsy[1,2]
- Pathognomonic for narcolepsy[1]
- Sudden and transient loss or reduction of muscle tone[1]
- Triggered by strong emotions[1]
  - Laughter, elation, surprise, anger
- Typically partial or localized (~75%)[2,3]
- Usually short duration[1]
- Frequency varies widely[1]
- Narcolepsy with cataplexy can be socially disabling and isolating[1]



1. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders*. 2nd ed.; 2005.
2. Overeem S et al. *Sleep Med*. 2011;12(1):1-22.
3. Ahmed I, Thorpy M. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):371-381.

cf) **EEG finding during cataplexy:**

- falling phase, characterized by a rhythmic pattern of suppressions and enhancements of muscular activity, leading to the fall; atonic phase, characterized by complete muscle atonia
- EEG: persistence of background alpha activity



Clinical Neurophysiology 111, Suppl. 2 (2000) S120-S128

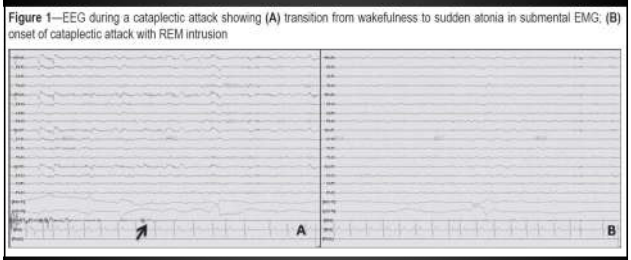


Figure 1—EEG during a cataplectic attack showing **(A)** transition from wakefulness to sudden atonia in submental EMG; **(B)** onset of cataplectic attack with REM intrusion

Journal of Clinical sleep medicine 2014;10(2):207

HLA DQ & DR Genotyping

HLA-DQ	serologic	DQ7,DQ6
	allelic(low)	DQB1*03,DQB1*06
	allelic(high)	

cf. HLA-DQB1*06:02 allele
sensitivity ~95%
Normal population 10~35%
↑ risk for narcolepsy 200 fold

HLA-DRBI	most-DRBI*	DRB1*12:02,DRB1*15:01
	less-DRBI*	DRB1*12:01,DRB1*15:04
	less-DRBI*	
	less-DRBI*	
	less-DRBI*	
	less-DRBI*	
	less-DRBI*	

Progress

- IVIg (11/12~11/16) 치료 하였고 Efexor 37.5mg, penid 1T 투약 후 증상 호전되어 퇴원함.
- 2014년 12월 3일 외래
  - Depression 동반되어 Efexor 증량 (75mg)
- 2014년 12월 29일 외래
  - 졸린 것 많이 호전
  - Cataplexy 없음
  - RBD-like symptom은 간간히 있음

Summary

- **Old-age onset narcolepsy sx.**
  - severe daytime somnolence, cataplexy
  - sleep paralysis (report on questionnaire)
- **"Status cataplecticus"**
  (a dozen of cataplexy attack per day)
- Symptom and Test results are consistent with Narcolepsy **except for**
  - (1) the duration of symptom
  - (2) other neurologic disorder (??)



Summary

Narcolepsy– Diagnostic Criteria ICSD3

- 347.00 (G47.4) Narcolepsy Type I (Narcolepsy with Cataplexy):
  Excessive sleepiness for 3 months
  At least 1 of the following:
  1. Cataplexy, and
     on MSLT, MSL <8 mins >2 SOREMPs
     (one SOREMP may be on the preceding night's PSG)

  OR

  2. CSF CSF hypocretin-1 levels <110 pg/ml or 1/3 rd the baseline normal levels, and
     on MSLT MSL <8 mins >2 SOREMPs
     (one SOREMP may be on the preceding night's PSG)

  In children actigraphy is required before the MSLT.
- 347.00 (G47.419) Narcolepsy Type 2. (Narcolepsy without cataplexy)
  Positive polysomnography/ multiple sleep latency test are met, but
  No cataplexy is present

Hypersd... medical... or subs... (previously reported) causes of secondary narcolepsy: Head trauma, infection, head trauma, tumor, multiple sclerosis ...use,

Status Cataplecticus as Initial Presentation of Late Onset Narcolepsy

Samhita Panda, DM, Neurology
Department of Sleep Medicine and Neurophysiology, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India

Narcolepsy, one of the important causes of hypersomnia, is an under diagnosed sleep disorder. It has a bimodal age of onset around 15 and 35 years. It is characterized by the tetrad of excessive daytime sleepiness, cataplexy, hypnagogic/ hypnopompic hallucinations, and sleep paralysis. Cataplexy is by far the most predictive feature of narcolepsy. Status cataplecticus is the occurrence of cataplexy repeatedly for hours or days, a rare presentation of narcolepsy. This report describes an elderly gentleman with late onset narcolepsy in the sixth decade of life presenting with initial and chief symptom of status cataplecticus.

Keywords: Narcolepsy, cataplexy, status cataplecticus, head drop, late-onset
Citation: Panda S. Status cataplecticus as initial presentation of late onset narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2014;10(2):207-209.

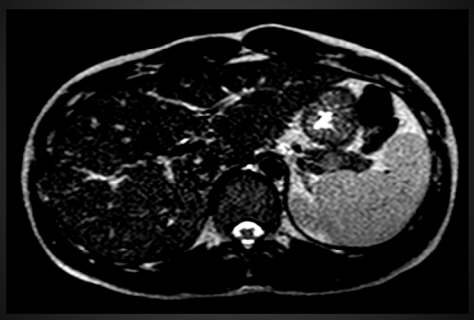
case 3: 지나친 주간 졸음을 주소로 내원한 17세 남자

- 고등학생
- C.C
  - Hypersomnolence and unconscious wandering for 10 months
- Present illness
  - 10개월 전
    - 운동을 많이 하거나, 잠을 잘 못자면 이후 20시간 가량의 과수면을 하게 됨. 한두 달마다 한번씩 반복됨.
  - 4개월 전
    - 수련회 참석 때문에 수면 부족 (< 4hr sleep/night for 2days)상태에서 버스에서 내린 후 버스 정류장에서 100미터 이상 떨어진 곳에서 배회하고 있는 것을 행인이 발견함. 어떻게 그곳까지 오게 됐는지 기억 못하고, 부모님에게 보호자의 연락처를 알려주었다고 하는데, 이 또한 기억을 못함. 비슷한 일이 한번 더 발생.
  - 1주일 전
    - 학교에서 기합을 받은 후 36시간 가량 자다가 GTCS를 하여 인근 병원 ER 방문
  - 5일 전
    - 아침식사 거른 상태로, 등교 하던 중 길가 난간을 붙잡은 채 "졸려, 졸려"를 반복하고 있는 채로 발견돼 인근 병원 ER 방문
  - 본원 내과 진료 → 신경과 consultation

Evaluations

- Brain MRI & Routine scalp EEG
  - Normal
- Fasting blood sugar: 29mg/dl
- insulin 7.37 μU/ml (≥6 μU/ml)
- C-peptide 2.39 nmol/L (≥0.2 nmol/L)
- Proinsulin 224 pmol/L (≥5 pmol/L)

Abdominal MRI



Abdominal CT & MRI
mass in the pancreas, R/O insulinoma

Treatment & Prognosis

- Surgery
  - Pathology: insulinoma
- 이후 과수면, 주간 졸림증, wandering사라짐.

Hypoglycemia

- Sweating, dizziness
- Confusion, coma, abnormal behavior, seizure
- Hemiparesis, aphasia, etc.
- Various neurologic symptoms

Hypoglycemia d/t insulinoma

Table 1. Other Diagnoses Given to 38 Patients before the Diagnosis of an Insulinoma*

Diagnoses	Number	(%)
Psychiatric diagnosis	3	(8)
Neurologic diagnosis	39	(64)
Cerebrovascular accident/transient ischemic attack	8	(14)
Epilepsy	23	(39)
Tumor	3	(5)
Others	4	(7)
Other diagnoses		
Prediabetes mellitus/diabetes mellitus	3	(5)
Myocardial infarction	1	(2)
Alcohol intoxication	5	(8)
"Functional" hypoglycemia	3	(5)

* Data were not available for 1 patient.

Table 3. Relationship of Symptoms to Meals, Activity, and Stress in 39 Patients with Insulinomas

Time of Symptoms	Number	(%)
Before meals	16	(27)
After exercise/exertion	16	(27)
After meals	12	(20)
No pattern	10	(17)
Skipping meals	9	(15)
Mornings	8	(14)
Nocturnal	8	(14)
Afternoons	3	(5)
Not stated	2	(3)
Stress/emotion	2	(3)

* Some patients had symptoms at more than a single time or set of circumstances.

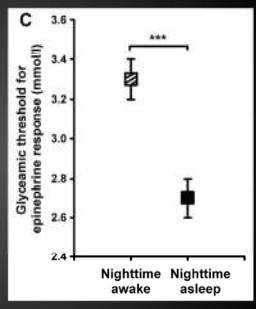
Table 2. Symptoms in 39 Patients with an Insulinoma

Symptom	Number	(%)
Neuroglycopenic		
Symptoms		
Confusion	49	(83)
Personality changes	38	(64)
Dizziness/ataxia	34	(58)
Weakness	33	(56)
Loss of consciousness	32	(54)
Blurring of vision	27	(46)
Amnesia	24	(41)
Dysarthria	18	(31)
Somnolence	18	(31)
Convulsions	16	(27)
Headache	12	(20)
Diplopia	11	(19)
Paresthesias	10	(17)
Coma	7	(12)
Paresis	6	(10)
Autonomic		
Diaphoresis	41	(69)
Tremulousness	14	(24)
Palpitations	7	(12)
Shortness of breath	2	(3)
Other		
Self reported relief of symptoms with food	42	(71)
Weight gain	23	(39)
Hunger	8	(14)
Weight loss	7	(12)
Abdominal pain	3	(5)
Abdominal mass	1	(2)

Am J Med 1999;106:307-310.

Sleep & Hypoglycemia

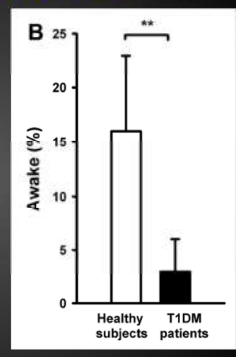
- 55% of severe hypoglycemic episodes occur during nighttime sleep. While asymptomatic in most cases.
  - Nocturnal hypoglycemia: 27-78% in type 1 DM
- Sleep weakens the neuroendocine defense → nocturnal hypoglycemia



Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 24 (2010) 801–815

Sleep & Hypoglycemia

- Hypoglycemia triggers awakening in nocturnal hypoglycemia in healthy subjects, type 1 DM frequently fail to awake in the presence of low plasma glucose levels
- Little is known about the frequency of and responses to nocturnal hypoglycemia in type 2 DM



Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 24 (2010) 801–815

염증성 말초신경병

김 종 국
동아대병원

Inflammatory peripheral neuropathy

Jong-Kuk Kim
Department of Neurology, Peripheral Neuropathy Research Center, Dong-A University College of Medicine, Busan, 49201, Korea

Inflammatory peripheral neuropathy is the collective name that includes broad spectrum of diseases with autoimmunity, infection or even unknown mechanisms. The most representative is infectious neuropathy such as poliomyelitis or leprosy but, they were eradicated or lost chance to spread in modern society. Nowadays, autoimmune neuropathy such as Guillain-Barré syndrome (GBS) is the most important subtype of inflammatory neuropathy and it also includes chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with its variants, paraproteinemic neuropathy and in broad concepts, vasculitic neuropathy. The most important characteristic of inflammatory neuropathy is that it is treatable disease even it occupies small percentage from whole peripheral neuropathy. Though there are limited option for choice, immunotherapy such as intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and steroid was proved to be effective in the treatment of GBS or CIDP, and it will be a noticeable difference from other kinds of peripheral neuropathy. In this field, there were several new discoveries in GBS during the last 2 decades including anti-ganglioside antibodies and their pathophysiologic mechanism to peripheral nerves. However, there are still many problems in some type of GBS and CIDP remained to be solved. These will be the important tasks and goals left to us.

Key Words: Inflammatory neuropathy, Guillain-Barré syndrome, Ganglioside, Antibody, Treatment

Case-based learning: 후천특발전신무한증

박 기 홍
경상대학교병원 신경과

Case-based learning: acquired idiopathic generalized anhidrosis

Kee-Hong Park, MD
Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Republic of Korea

Acquired idiopathic generalized anhidrosis (AIGA) is characterized by an acquired impairment in total body sweating despite exposure to heat or exercise. This is apparently a heterogeneous group occurring with an acute or insidious onset with no major dysfunction other than anhidrosis, for which the pathogenesis remains unknown. Severe cases may result in heatstroke. However, some patients complain only tingling sense or urticaria, which may lead to underdiagnosis. Cases of AIGA will be discussed with literature review.

Kee Hong Park
Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea
Tel: +82-55-750-9785
Fax: +82-55-755-1709
Email: khparknr@gmail.com

수술중신경계감시 중 얻어진 모니터링 결과들이 다양할 경우의 해석



윤 병 남
인제대학교 의과대학, 서울백병원 신경과

Case-Based Learning III
INM (Intraoperative Neurophysiologic Monitoing)
How should we interpret when the monitoring modalities (ex SEP, MEP) are inconsistent or complex?

Byung-Nam Yoon
Department of Neurology, Inje College of medicine, Seoul-Paik Hospital, Seoul, Korea

Intraoperative neurophysiologic monitoring (INM) is mainly used for preventing injury of neural tissues and finding specific neural elements during surgery. The strength of INM is that it provides real-time recognition of functional impairment, when still reversible, can prevent permanent postoperative neurologic deficits. INM employs a wide variety of modalities such as motor evoke potentials (MEP), somatosensory evoked potentials (SEP), electroencephalography, electromyography, brainstem auditory evoked potentials, and visual evoked potentials. Correct and prompt interpretation of changes in waveforms of recorded potentials is very important for successful INM. most cases. Sometimes we encounter that the results of monitoring modalities are inconsistent with each other. For example, MEP is normal but only SEP is abnormal or MEP abnormal and SEP normal. In this session, we will discuss the inconsistent or complex of INM results.

Key Words: Intraoperative neurophysiologic monitoring, monitoring, motor evoked potentials, somatosensory evoked potentials, interpretation

정보의 바다에서 살아남기–학술업무 실용 팁

신 용 욱
울산대학교 의과대학 정신과학교실

Surviving in a Sea of Information:Practical Tips for Scholarly Works

Yong-Wook Shin, M.D.,Ph.D.
University of Ulsan College of Medicine. Dept. of Psychiatry, Asan Medical Center

With the development of computer technology and internet, amount of information created in recent decades surpasses the number made in past thousands of years.
To survive in this sea of information, we should understand coding, by which we could collect, produce, and analyze the data on the internet in various ways for our scholarly works.
The current workshop consists of an introductory session about how to search and scrap information, how to analyze neuroimaging data using open sources including R and AFNI, and how to manage laboratory works using Git and GitLab.

Key Words: internet, RAFNI, MySQL, JavaScript, PHP

Yong-Wook Shin
University of Ulsan College of Medicine
Dept. of Psychiatry, Asan Medical Center
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05535 South Korea
tel: 02-3010-3413
fax: 02-485-8381
email: shaman_korea@mac.com

Lysosomal Dysfunction and Neurodegenerative Diseases: Focusing on the Roles of Zinc and cAMP

고 재 영
서울아산병원

Lysosomal Dysfunction and Neurodegenerative Diseases: Focusing on the Roles of Zinc and cAMP

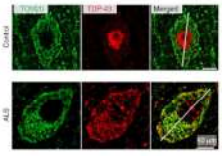


Jae-Young Koh
University of Ulsan College of Medicine
Asan Medical Center
Seoul, Korea

Common key pathology of neurodegenerative diseases

- **Accumulation of protein aggregates**

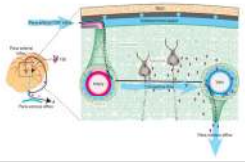
AD: Aβ, p-tau
PD: DLBD: α-synuclein
FTD: p-tau, TDP-43
ALS: TDP-43, SOD1, p-tau
HD: huntingtin
CJD: prion



Is there a common denominator mechanism for these diseases?

Balance between generation and clearance of protein aggregates

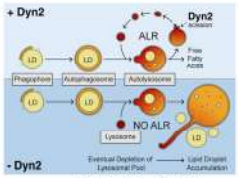
- Generation mechanism may be particular to each disease
- Defects in clearance may be shared by these diseases
  - Autophagy/Lysosomes
  - Exosomes: endosome/lysosome-related vesicles, may be important in extracellular accumulation and transcellular propagation
  - Extracellular degradation (IDE, neprilysin, etc)
  - Bulk clearance of extracellular wastes from the brain: glymphatic system (AQ4-dependent): diurnal variation → possible relevancy to sleep-dependence of Aβ accumulation? (Roh et al., Sci Transl med, 2012; Rainey-Smith et al., Tran L| Psychiatry, 2018))



Lysosomes

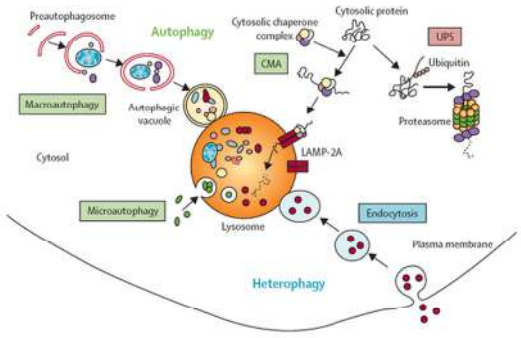
- Discovered by Christian de Duve (Nobel prize 1974)
- The bulk clearance system in a cell
- Spherical vesicles (0.2-0.8 μm) containing acid hydrolases (>70)
- Enzymes are tagged with mannose-6-phosphate for delivery to lysosomes
- Inside pH, 4.5-5.0 (like stomach): vATPase (proton pump)
- Formation from ER and endosomes and reformation from autolysosomes (ALR)





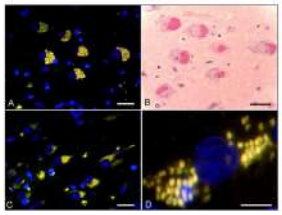
Schulze et al., JCB, 2013)

Lysosome-centered degradation of proteins and organelles: autophagy (self-eating) and endocytosis

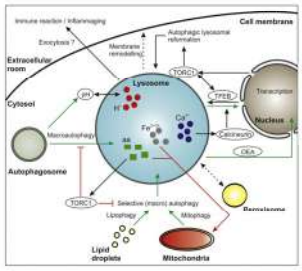


Aging and lysosomal dysfunction

1) aging causes lysosomal dysfunction
2) Longevity-extending conditions converge on lysosomes



Lipofuscin accumulation in aged human brain
Gray and Woulfe, 2005

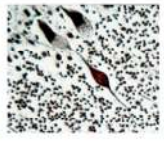


Carmona-Gutierrez et al., Ageing Res Rev, 2016

Lysosomal dysfunction causes neurodegeneration:
lysosomal storage disorders (LSD) including neuronal ceroid lipofuscinosis

LSD	DEFECTIVE ENZYME	NEUROLOGICAL FEATURES
SPHINGOLIPIDOSES • GM1 and GM2 gangliosidosis • Niemann-Pick disease (NPC) • Gaucher disease • Others	Lysosomal hydrolases [i.e. *Hexosaminase A* in GM2; *Sphingomyelinase* in NPC; *Glucocerebrosidase* in Gaucher disease]	Progressive neurological regression, seizures, spasticity,
MUCOPOLYSACCHARIDOSES • MPS-III • Others	Glycosaminoglycan cleaving enzymes	Mental retardation, behavioural disturbances and hyperactivity
GLYCOPROTEINOSES • Mucolipidosis • Others	Glycoprotein cleaving enzymes [*N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase* in Mucolipidosis I]	Mental impairment, speech impairment, spasticity, neuroaxonal dystrophy
NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS • Batten disease • Others	Lysosomal proteins (e.g. proteases) [i.e. *CLN3 in Batten*]	Visual failure, epilepsy, decline in motor and cognitive skills
MULTIPLE SULFATASE DEFICIENCY	Sulfatase modifier	Rapid neurological deterioration



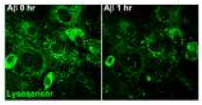


Some lysosome-related genes/proteins involved in other neurodegenerative diseases

- Deletion of the **progranulin** gene in patients with frontotemporal lobar degeneration or Parkinson disease (Rovelet-Lecrux et al., Neurobiol Dis, 2008)
- **Cathepsin D** gene and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study and meta-analysis (Schurr et al., Neurobiol Aging, 2011)
- Excessive burden of **lysosomal storage disorder gene variants** in Parkinson's disease (Robak et al., Brain, 2017): CtsD, GBA1 etc.
- Mutated **cathepsin F** in adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis and FTD (der Zee et al., Neurol Genet, 2016)
- **CLN3** protein regulates lysosomal pH and alters intracellular processing of Alzheimer's amyloid-beta protein precursor and cathepsin D in human cells (Mol Genet Metab, 2000)
- ----------

Some pathologic proteins of neurodegenerative diseases and lysosomal functions

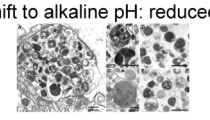
- Aβ inhibits lysosomal function: a vicious cycle?
- TMEM106B (FTD risk factor): impairs lysosomal acidification (Busch et al., Hum Mol Genet, 2016)
- TDP-43 (FTD, ALS) loss of function: autophagosome-lysosome fusion defect (Xia et al., EMBO J, 2016)
- Mutant presenilin-1: impairs lysosomal acidification
- α-synyclein inhibits its own degradation (Bourdenx et al., Front Neuroanat, 2014)



How to overcome lysosomal dysfunction?

<u>Two common abnormalities</u>

1. Failed fusion between autophagosome/endosome and lysosome ("arrested autophagy): accumulation of wastes in autophagosomes and endosomes
2. Shift to alkaline pH: reduced degradation

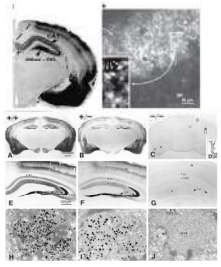


<u>As possible therapeutics, we focused on</u>

1. zinc signaling
2. cAMP (PDE inhibitors)

Zinc in Brain

- **A large amount of zinc in brain**
  - 100–150 μM in grey matter
  - Most zinc is protein-bound
  - 10–20% in synaptic vesicles of glutamatergic terminals (free, labile or loosely-bound): ZnT3-dependent
  - After intensive synaptic activity, extracellular zinc concentrations may reach μM levels
  - Zinc transporters: ZIPs and ZnTs
  - Zinc influx: ZIPs, PrPc, CAK channels, VGCC, NMDA channels, Na-K exchangers
  - Intracellular zinc release: zinc proteins such as metallothioneins (Mt3), organelles (ER, lysosomes, mitochondria)



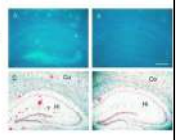
Cole et al., ***PNAS***, 1999

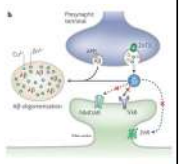
Physiological roles

- Modulation of NMDA-R, GABA-R etc.
- Synaptic plasticity: BDNF/Trk, Src etc.
- Neurogenesis
- Others

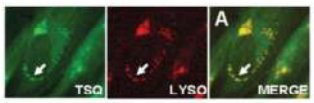
Zinc and Alzheimer's disease (AD)

- Zinc promotes aggregation of Aβ (Bush et al., Science, 1994)
- Zinc in plaques and tangles of mice and humans (Lee et al., J Neurosci 1999; Suh et al., Brain Res 2000)
- Synaptic zinc and AD (Lee et al., PNAS 2002)
- Zinc chelators reduces Aβ pathologies (Cherny et al., Neuron 2001; Lee et al., Neurobiol Aging 2004)
- Trapping of zinc in plaques may result in zinc stasis and synaptic dysfunction (Sensi et al., Nat Rev Neurosci, 2009)
- Other effects of zinc in AD or other neurodegeneative diseases?

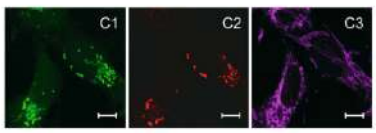




Possible roles of zinc in autophagy/lysosomal degradation? First clue: Free zinc in lysosome (zincosome)

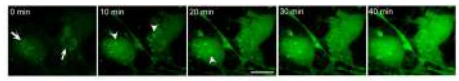


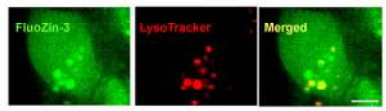
Varea et al. (2006) *Gila* **54**:304-315



Muylle et al. (2006) *BioMetals* **19**:437-450

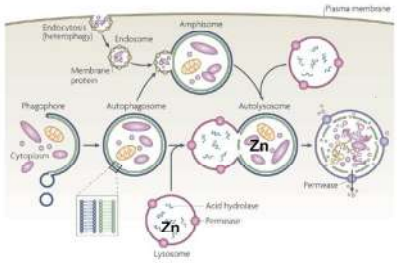
Dynamic changes of free zinc in lysosomes



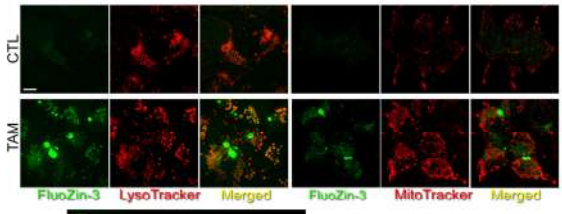


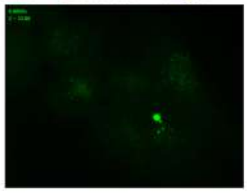
Hwang et al., J Neurosci, 2008

Lysosomal zinc levels change: what is the functional role?



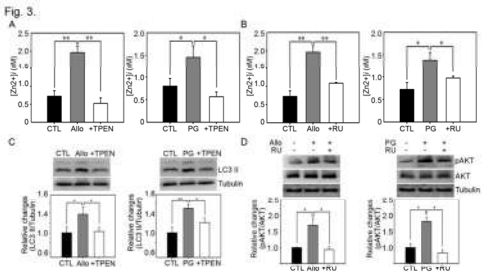
Increases in lysosomal free zinc in autophagy (tamoxifen in MCF7 cells)





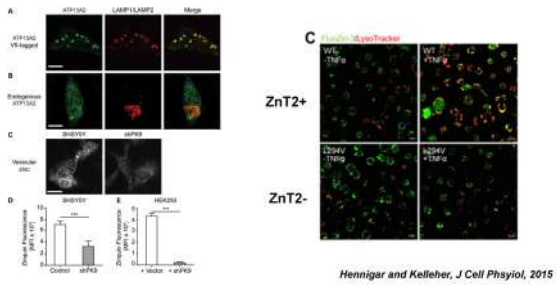
Hwang et al., Biometals, 2010

Essential role for lysosomal zinc in autophagy flux (neurosteroids)



Kim et al., Neurochem Int 2012

Possible zinc transporters for zinc entry into lysosomes: PARK9, ZnT2, ZnT4 and others?



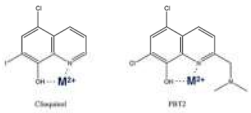
Hennigar and Kelleher, J Cell Physiol, 2015

Kong S M et al. Hum. Mol. Genet. 2014

What may be the physiological significance of free zinc changes in lysosomes?

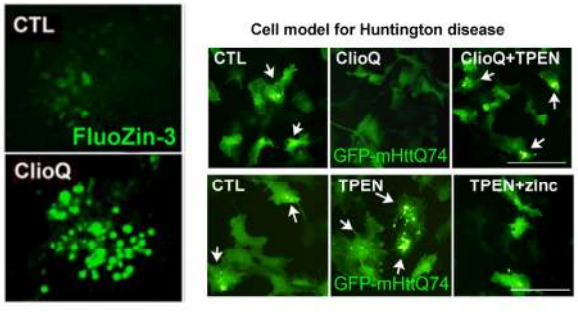
- Does zinc promote lysosomal degradation?
- Would increasing lysosomal zinc with zinc ionophores be an effective measure to promote degradation of abnormal proteins such as Aβ?
- Other measures to enhance lysosomal functions?

Zn-Clioquinol



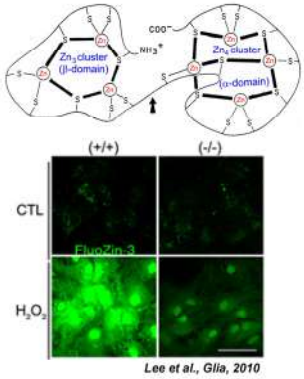
- Zinc chelator with stability constant 8.8 (high nM range)
- Membrane-permeant
- Can function as a zinc ionophore: delivers zinc across membranes
- Used as topical antimicrobial (antibacterial, antifungal)
- Used in Japan as oral anti-amebic drug → subacute myelo-optic neuropathy (SMON)
- Clioquinol-derived PBT2 was tried as anti-AD drug
- Increases zinc in lysosomes

Zn-clioquinol increases lysosomal free zinc and augment the clearance of protein aggregates



Park et al., Neurobiol Dis, 2011

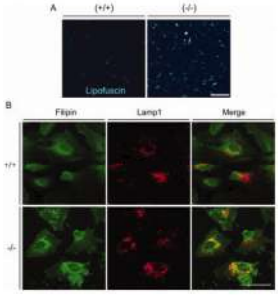
Where does zinc come from? Perhaps metallothionein-3 (Mt3)



Mt3 is mainly expressed in CNS
Mt3 is downregulated in AD brains
(Uchida et al., Neuron, 1991)

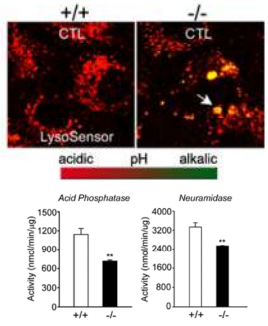
Lee et al., Glia, 2010

The absence of Mt3 causes "arrested autophagy": accumulation of lipofuscin and cholesterol derivatives in lysosomes



Lee et al., Glia, 2010

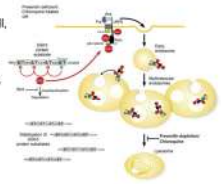
Mt3-null state alters lysosomal pH in astrocytes



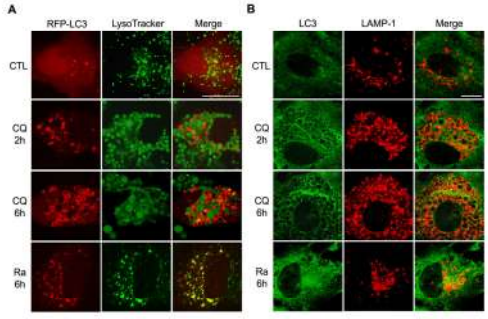
Lee et al., Glia, 2010

The absence of Mt3 or deficiency in lysosomal zinc → Arrested autophagy: a contributing mechanism in aging and neurodegenerative diseases?

- Mt3 is downregulated in AD (Uchida et al., Neuron, 1991)
- Autophagy failure as the key mechanism in AD (Nixon and Yang, Neurobiol Dis 2012)
- Presenilin-1 regulates v-ATPase delivery to lysosomes. PS-1 mutation results in lysosomal alkalinization and arrested autophagy (Lee et al., Cell, 2010)
- Autophagy failure in Alzheimer's disease and the role of defective lysosomal acidification (Wolfe et al., Eur J Neurosci, 2013)

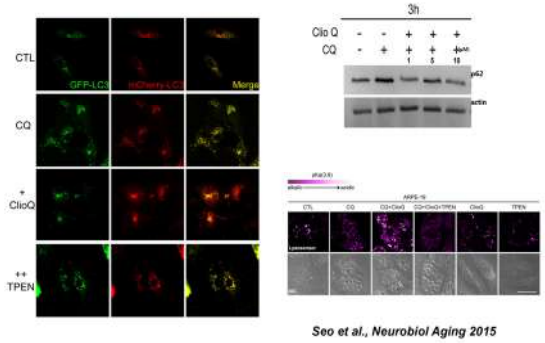


A cell model for arrested autophagy: Chloroquine



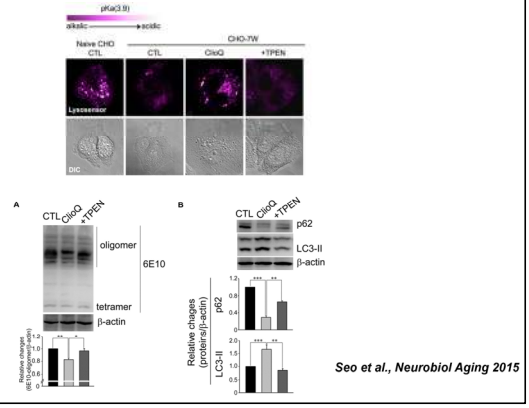
Yoon et al., IOVS, 2010

Delivering zinc to lysosomes (Zn-Clioquinol) can overcome choloroquine-induced arrested autophagy



Seo et al., Neurobiol Aging 2015

mPS1-mAPP expressing cells: Zn-clioquinol reacidifies lysosomes and reduces accumulation of Aβ



Seo et al., Neurobiol Aging 2015

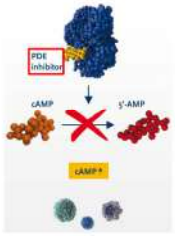
cAMP, autophagy, and lysosomal pH

cAMP induces autophagy via a novel pathway involving ERK, cyclin E and Beclin 1

LYSOSOMAL ALKALIZATION AND DYSFUNCTION IN HUMAN FIBROBLASTS WITH THE ALZHEIMER'S DISEASE-LINKED PRESENILIN 1 A246E MUTATION CAN BE REVERSED WITH CAMP

PDE inhibitors and autophagy

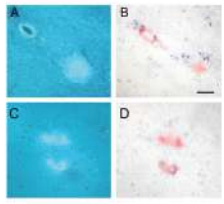
PDE inhibitors



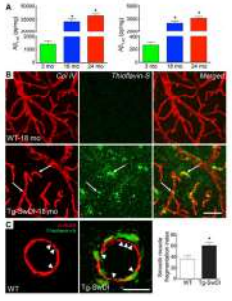
inhibitors	company	indication	BBB permeability	target
Vinpocetine	Richter Gedeon Nyrt.	vasodilation	Yes	PDE1
BCA909	BioCrea	N/A	Yes	PDE2
Cilostazol	Otsuka Pharmaceutical	antiplatelet	Yes	PDE3
Ibudilast	MediciNova Inc.	vasodilation	Yes	PDE4
Sildenafil	Pfizer	vasodilation	Yes	PDE5
Zaprinast	N/A	N/A	N/A	PDE6
BRL-50481	GlaxoSmithKline	N/A	N/A	PDE7
Dipyridamole	Lannett Company Inc.	antiplatelet	No	PDE8
N/A	N/A	N/A	N/A	PDE9
Papaverine	American Regent Inc	vasodilation	N/A	PDE10

BOTH 1 2 3 10 11
cAMP 4 7 8
cGMP 5 6 9

Cerebral amyloid angiopathy, zinc, and pericytes

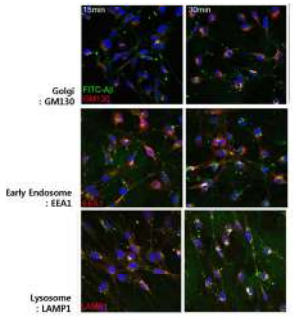


Friedlich et al., J Neurosci, 2004

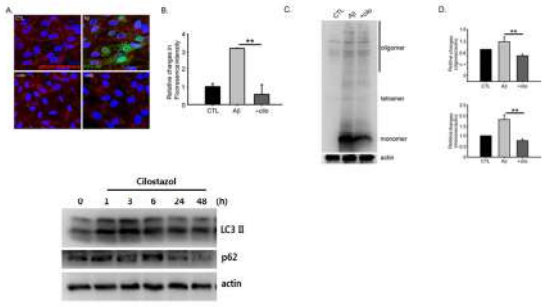


Park L et al. Stroke. 2014

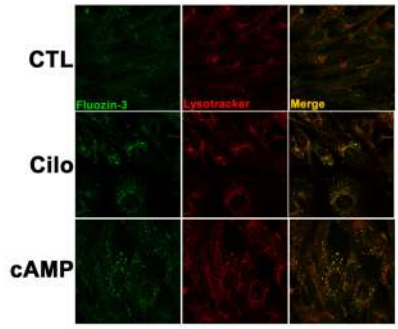
Aβ uptake and its accumulation in endosomes and lysosomes of pericytes



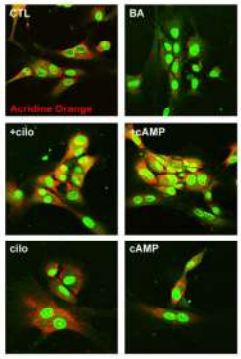
Cilostazol (PDE3 inhibitor) activates autophagy and reduces Aβ burden in pericytes



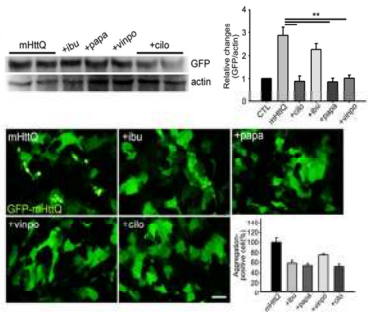
Cilostazol and cAMP increase zinc in lysosomes



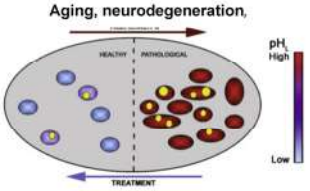
Cilostazol and cAMP restore lysosomal acidity



PDE inhibitors reduce huntingtin aggregates in astrocytes



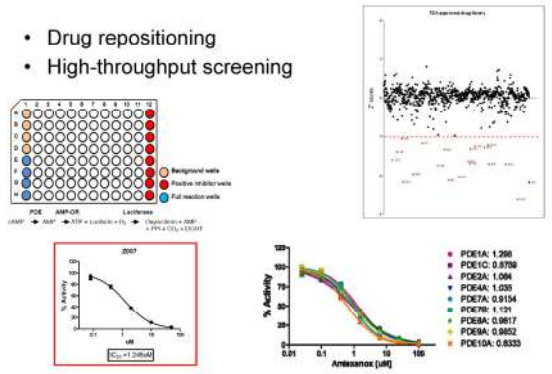
Zinc and cAMP (PDE inhibition) may acidify lysosomes and boost lysosomal degradation



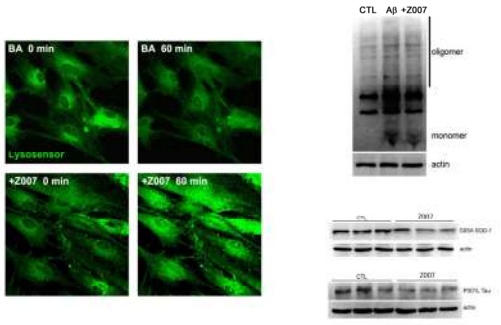
Zn, cAMP

A strategy to find new PDEi

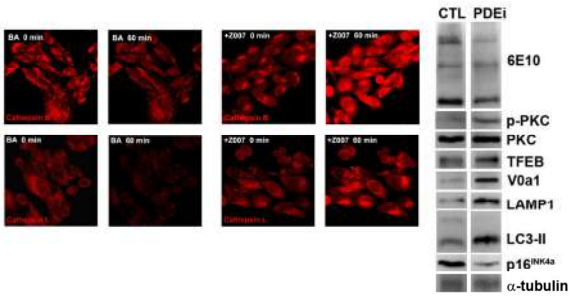
- Drug repositioning
- High-throughput screening



New PDEi (Z007) restores lysosomal acidity and reduces protein aggregates



Z007 restores cathepsin B and D activities



Conclusion and questions

- Zn and MT3 positively regulate lysosomal functions
- Increases in intracellular (lysosomal) free zinc (e.g. clioquinol) may help enhance autophagic degradation
- PDE inhibition (increases in cAMP) may facilitate lysosomal degradation through lysosomal acidification, partly by increasing free zinc

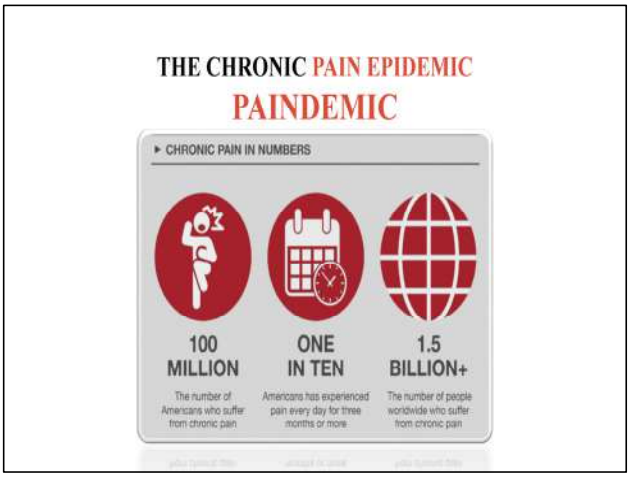
- ***Therapeutic potentials in aging and neurodegenerative diseases?***

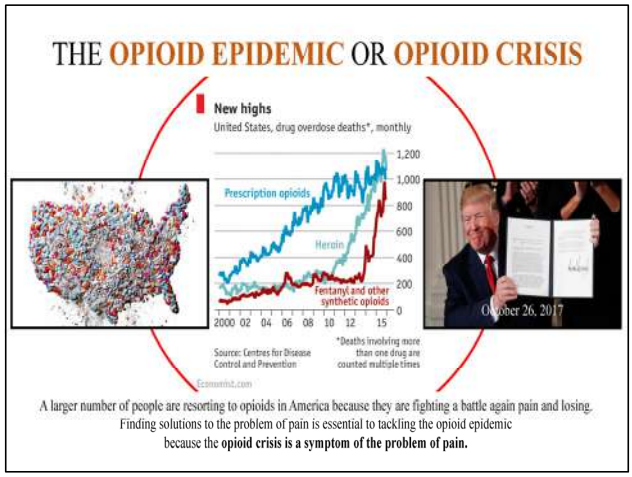
Emotional aspect and mindfulness solution

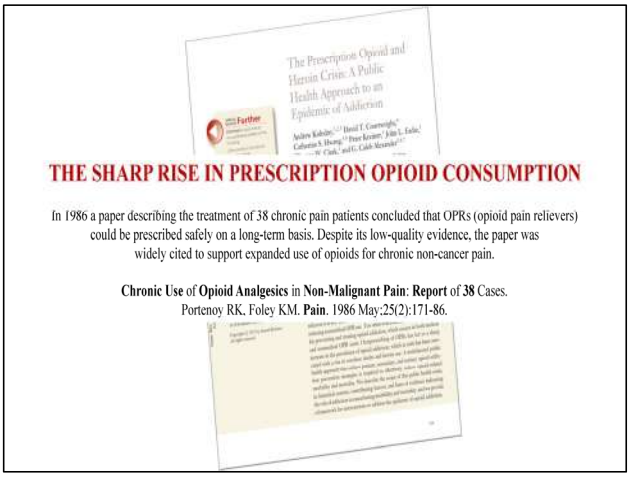
안 성 기
더필잎요양병원 신경과

Seong-Gi An, MD
Department of Neurology, Thephilip Hospital, Incheon, Korea







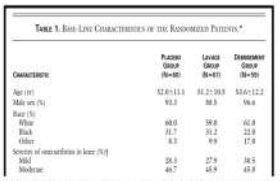




FADS IN THE TREATMENT OF LOW BACK **PAIN**

Deyo RA. **N Engl J Med. 1991** Oct 3;325(14):1039-40.

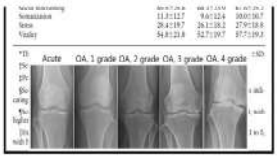
The **history** of medical care for **low back pain** – one of the most common causes of morbidity and absenteeism in the United States – involves **serial fashions** in **diagnosis** and **therapy**.



A CONTROLLED TRIAL OF **ARTHROSCOPIC SURGERY** FOR **OSTEOARTHRITIS** OF THE KNEE

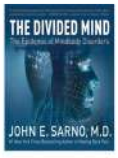
Moseley JB, et al. **N Engl J Med. 2002** Jul 11;347(2):81-8.

No Better Than Placebo Procedure

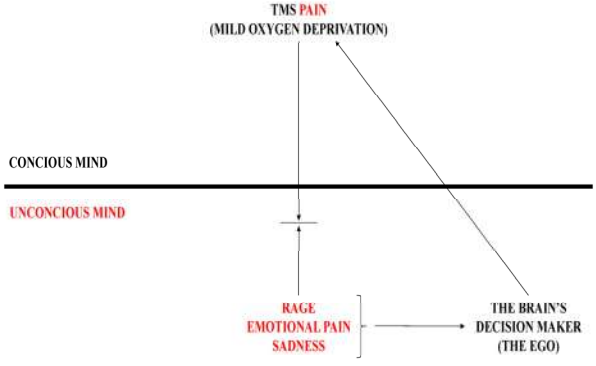


*In the last thirty-five years, **three** have been so often **misdiagnosed** that their incidence has reached **epidemic proportion**.*

Chronic Pain from Back, Neck, Shoulder, and Limbs
Fibromyalgia
Carpal Tunnel Syndrome

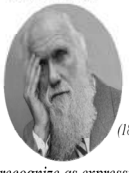


THREE MINDBODY EPIDEMICS



*The Expression of the **Emotions** in Man and Animals.*

Darwin, C. (1872)



(1809 – 1882)

*...certain actions, which we recognize as expressive of certain states of mind, are the direct result of the constitution of the nervous system, and have been from the first independent of the will, and, to a large extent, of habit... **Out present subject is very obscure**, but, from **its importance**, **must be discussed** at some length; and it always is advisable to perceive clearly **our ignorance**.*

- Charles Darwin (1872)



International Association for the Study of Pain's definition:

*"Pain is an **unpleasant** sensory and **emotional** experience associated with **actual** or **potential** tissue damage, or **described** in terms of such damage."*

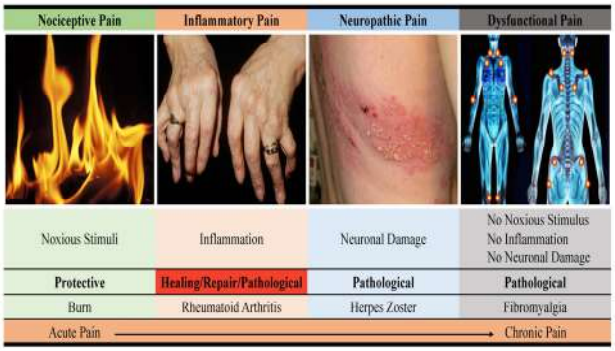
Pain. 1979;6(3):247–8.



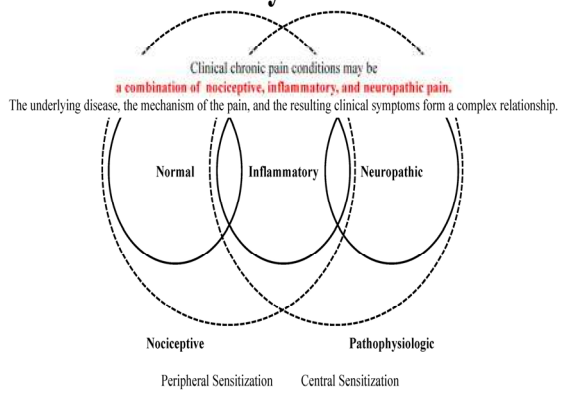


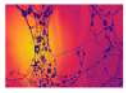


Four Major Pain Syndromes



Pain Syndrome





Peripheral Sensitization (**Irritable Nociceptors**) & Central Sensitization (Use-dependent **Synaptic Plasticity**)

Adaptive		Maladaptive	
Nociceptive	**Inflammatory**	**Dysfunctional**	**Neuropathic**
Osteoarthritis	*Rheumatoid Arthritis*	*Fibromyalgia*, Irritable Bowel Syndrome, Interstitial Cystitis	Peripheral or Central Nerve Damage

Maladaptive** in the sense that the pain **neither protects nor supports healing and repair

Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

A Life free of Pain

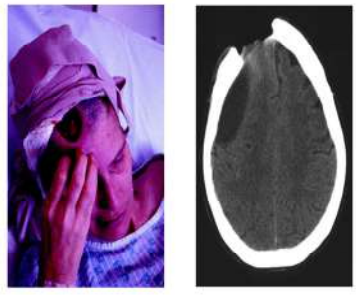
vs.

A Pain for Existence

Imagine a life free of pain.
How would it be—calm, fearless, serene? Would you feel invulnerable, invincible?

Loss of nociception, as in hereditary disorders associated with **congenital insensitivity to pain** (Cox et al. 2006, Indo 2001), leads to repeated injury and **inadvertent self mutilation**, illustrating the highly adaptive function of nociceptive pain.





Intractable Postherpetic Itch and **Cutaneous Deafferentation** after **Facial Shingles.**
Oaklander AL[1], Cohen SP, Raju SV. Pain. 2002 Mar;96(1-2):9-12.

Pain translates objective sensory information
into a subjective percept, which signals **threat** and thereby
fulfills **vital protective functions**.

Cereb Cortex. 2015 Nov;25(11):4407-14

However, pain can also occur
as an ongoing percept without obvious sensory information.
In such chronic pain states,
pain no longer serves a protective function, but represents
a pathological condition with devastating effects on **quality of life**.

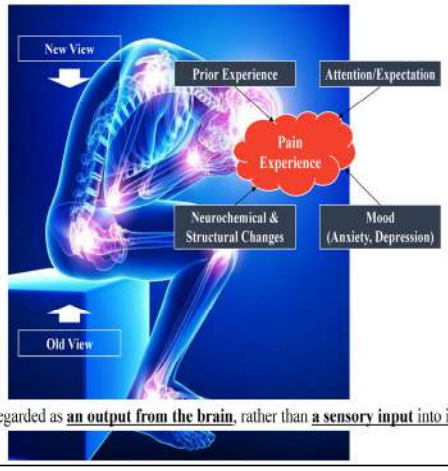
Cereb Cortex. 2015 Nov;25(11):4407-14

PHANTOM LIMB SYNDROME

The amputation or deafferentation of a limb or another body part
is usually followed by **a global feeling** that the **missing limb is still present** (**phantom limb awareness**),
as well as **specific sensory and kinaesthetic sensations** (**phantom sensations**). These non-painful
phantom phenomena are reported by **almost all amputees**.

Phantom limb pain (50-80% of amputees), or phantom pain,
belongs to a group of **neuropathic pain** syndromes that is characterized by pain
in the amputated limb or pain that follows partial or complete deafferentation. **Residual limb (or stump) pain** and non-painful residual limb phenomena are sensations in the still-present body part
adjacent to the amputation or deafferentation line.





Pain is in fact regarded as **an output from the brain**, rather than **a sensory input** into it.

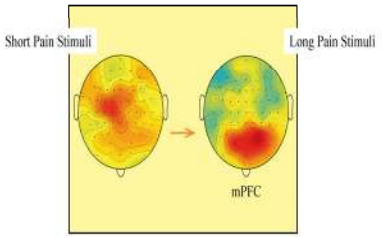
The perception of pain depends on
bottom-up-mediated factors like **stimulus intensity** and
top-down-mediated factors like **expectations**.

Pain. 2015 Feb;156(2):289-96

Pain In The Brain

*Switches From **Sensory** To **Emotional Processes***

Over Time



If pain persists over a prolonged period of time,
the associated brain activity shows that it changes from **a pure perception process** to **a more emotional process**

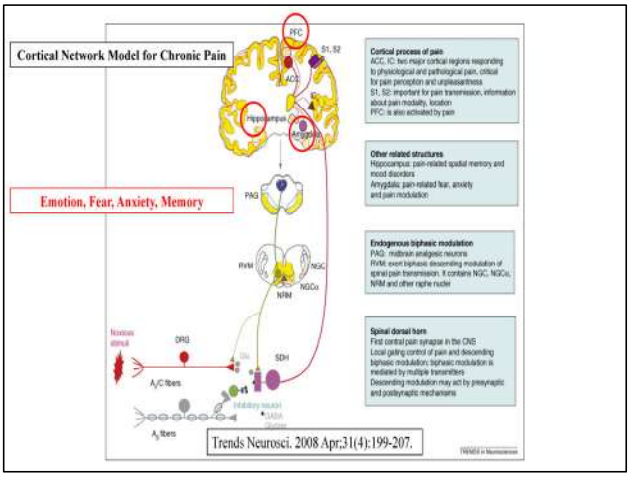
Cereb Cortex. 2015 Nov;25(11):4407-14

Ongoing pain particularly engages the **medial prefrontal cortex**, which has been interpreted as **a shift** away from **sensory** to **emotional processes** when pain is ongoing for months and years..

J Neurosci. 2006 Nov 22; 26(47):12165-73
J Neurosci. 2011 Sep 28; 31(39):13981-90
Brain. 2013 Sep; 136(Pt 9):2751-68
Cereb Cortex. 2015 Nov:25(11):4407-14

This **mPFC activity** was strongly related to intensity of CBP, and the region is known to be involved in **negative emotions**, **response conflict**, and **detection of unfavorable outcomes**, especially in relation to the **self**.

J Neurosci. 2006 Nov 22; 26(47):12165-73



Pain is an **integrative phenomenon** that results from dynamic interactions between **sensory** and **contextual** (i.e., **cognitive**, **emotional**, and **motivational**) processes.

Trends Cogn Sci. 2017 Feb;21(2):100-110

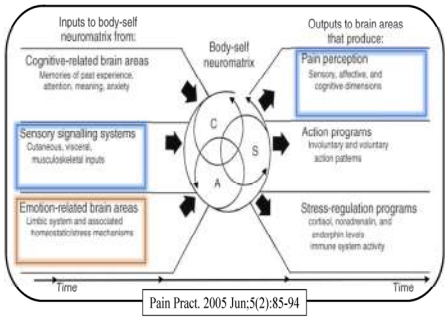
1965
FROM THE **GATE** TO THE **NEUROMATRIX**

Melzack R[1]. Pain. 1999 Aug;Suppl 6:S121-6.



BODY-SELF NEUROMATRIX THEORY OF PAIN

Factors that contribute to the patterns of activity generated by the body-self neuromatrix, which is comprised of **sensory** (S), **affective** (A), and **cognitive** (C) neuromodules. The output patterns from the neuromatrix produce the multiple dimensions of pain experience, as well as concurrent homeostatic and behavioral responses.



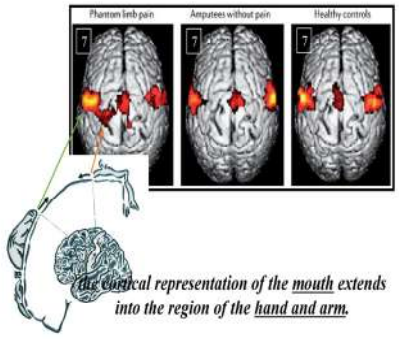
Pain Pract. 2005 Jun;5(2):85-94

CHRONIC PAIN

Sensation – Emotion – Memory – Story



PAIN AND PLASTIC BRAIN



Phantom Limb Pain: A Case of Maladaptive CNS Plasticity?
Nat Rev Neurosci. 2006 Nov;7(11):873-81.

What Are Emotions?

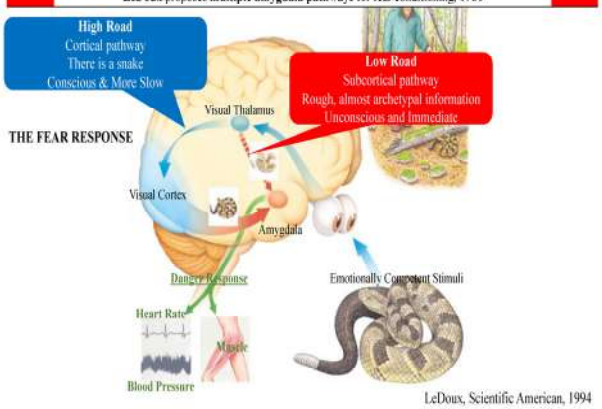
Emotion, Memory and the Brain

by Joseph E. LeDoux

Unconscious Mind
Evolutionary Conserved Mind
Core Link between Body and Mind

Historical Milestones in Understanding the Emotional Brain. Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):583-9

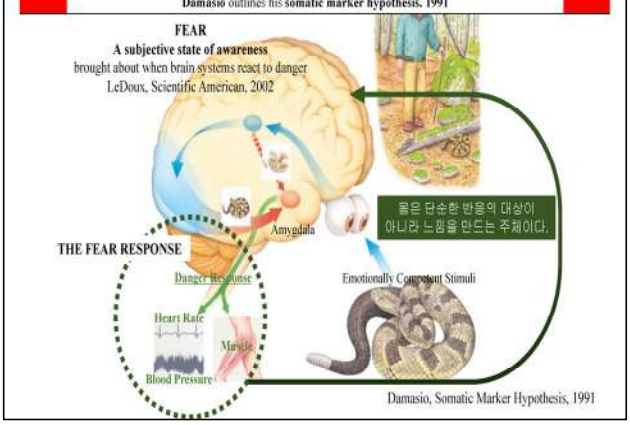
LeDoux proposes **multiple amygdala pathways** for fear conditioning, 1986



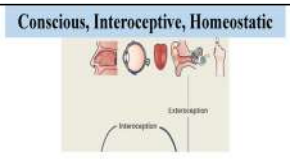
LeDoux, Scientific American, 1994

Historical Milestones in Understanding the Emotional Brain. Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):583-9

Damasio outlines his **somatic marker hypothesis. 1991**



Damasio, Somatic Marker Hypothesis, 1991



Feelings (of emotion) are **Mental Experiences** of **Body States**

Feelings signify **physiological need** (for example, hunger),
tissue injury (ex, pain), **optimal function** (ex, well-being), **threats** to the organism (ex, fear or anger)
or **specific social interactions** (ex, compassion, gratitude or love).



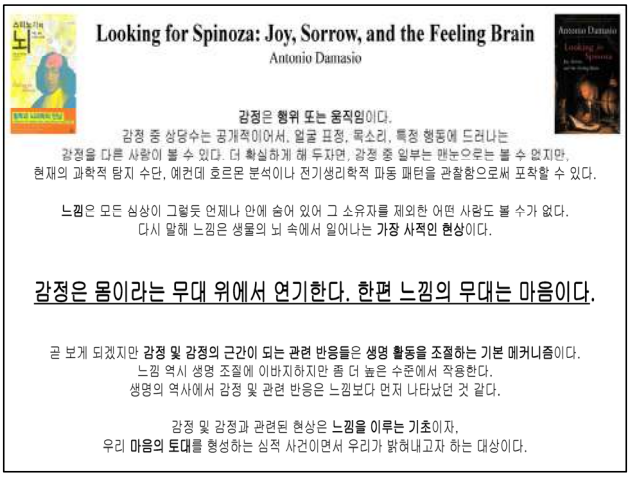
The Nature of Feelings: Evolutionary and Neurobiological Origins.
Damasio A[1], Carvalho GB. Nat Rev Neurosci. 2013 Feb;14(2):143-52.

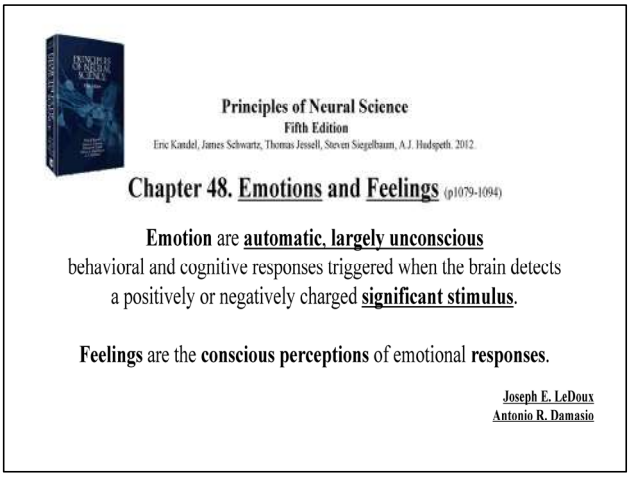
Feelings constitute a crucial component of the mechanisms of **life regulation**, from **simple** to **complex**.
Nat Rev Neurosci. 2013 Feb;14(2):143-52.

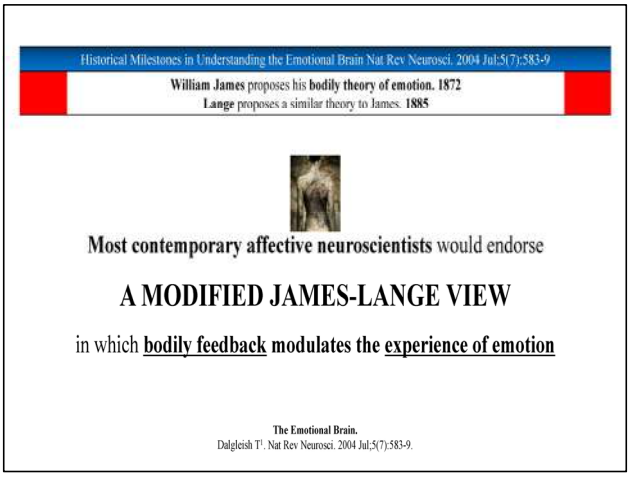
LEVELS OF LIFE REGULATION

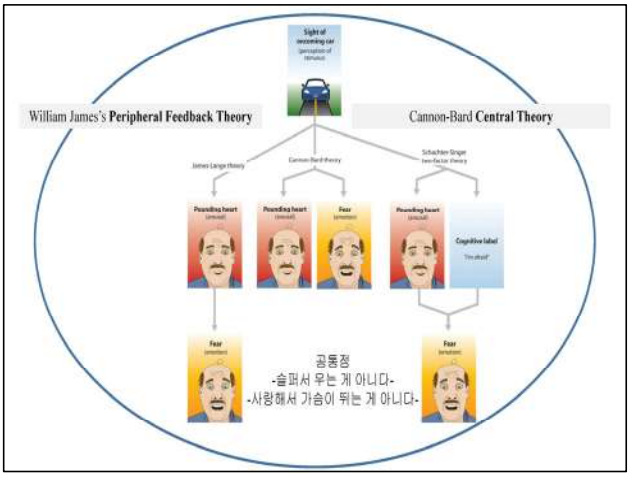
HIGH REASON	**Complex, flexible,** and **customized plans of response** are formulated in **conscious images** and may be executed as **behavior**.
FEELINGS	**Sensory patterns** signaling pain, pleasure, and emotions **become images**.
EMOTIONS	**Complex, stereotyped patterns of response**, which include secondary emotions, primary emotions, and background emotions.
BASIC LIFE REGULATION	**Relatively simple, stereotyped patterns of response**, which include **metabolic regulation**, **reflexes**, the **biological machinery** behind what will become pain and pleasure, drives and motivations.

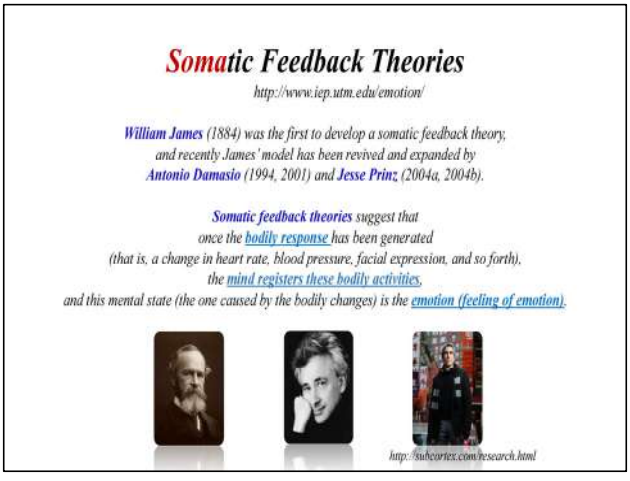
Antonio Damasio, The Feeling of What Happens, 2004, table 2.1, p55

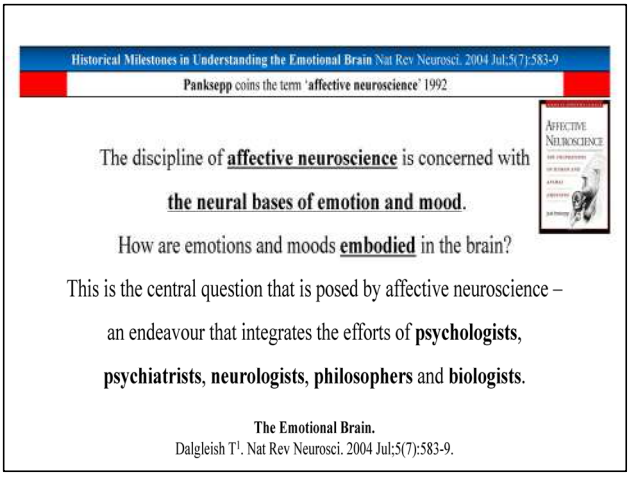

Looking for Spinoza: Joy, Sorrow, and the Feeling Brain
Antonio Damasio
감정은 행위 또는 움직임이다.
감정 중 상당수는 공개적이어서, 얼굴 표정, 목소리, 특정 행동에 드러나는
감정을 다른 사람이 볼 수 있다. 더 확실하게 해 두자면, 감정 중 일부는 맨눈으로는 볼 수 없지만,
현재의 과학적 탐지 수단, 예컨데 호르몬 분석이나 전기생리학적 파동 패턴을 관찰함으로써 포착할 수 있다.
느낌은 모든 심상이 그렇듯 언제나 안에 숨어 있어 그 소유자를 제외한 어떤 사람도 볼 수가 없다.
다시 말해 느낌은 생물의 뇌 속에서 일어나는 가장 사적인 현상이다.
감정은 몸이라는 무대 위에서 연기한다. 한편 느낌의 무대는 마음이다.
곧 보게 되겠지만 감정 및 감정의 근간이 되는 관련 반응들은 생명 활동을 조절하는 기본 메커니즘이다.
느낌 역시 생명 조절에 이바지하지만 좀 더 높은 수준에서 작용한다.
생명의 역사에서 감정 및 관련 반응은 느낌보다 먼저 나타났던 것 같다.
감정 및 감정과 관련된 현상은 느낌을 이루는 기초이자,
우리 마음의 토대를 형성하는 심적 사건이면서 우리가 밝혀내고자 하는 대상이다.


Principles of Neural Science
Fifth Edition
Eric Kandel, James Schwartz, Thomas Jessell, Steven Siegelbaum, A.J. Hudspeth. 2012.
Chapter 48. Emotions and Feelings (p1079-1094)
Emotion are automatic, largely unconscious
behavioral and cognitive responses triggered when the brain detects
a positively or negatively charged significant stimulus.
Feelings are the conscious perceptions of emotional responses.
Joseph E. LeDoux
Antonio R. Damasio


Historical Milestones in Understanding the Emotional Brain Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):583-9
William James proposes his bodily theory of emotion. 1872
Lange proposes a similar theory to James. 1885
Most contemporary affective neuroscientists would endorse
A MODIFIED JAMES-LANGE VIEW
in which bodily feedback modulates the experience of emotion
The Emotional Brain.
Dalgleish T[1]. Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):583-9.


William James's Peripheral Feedback Theory
Cannon-Bard Central Theory
공통점
-슬퍼서 우는 게 아니다-
-사랑해서 가슴이 뛰는 게 아니다-


Somatic Feedback Theories
http://www.iep.utm.edu/emotion/
William James (1884) was the first to develop a somatic feedback theory,
and recently James' model has been revived and expanded by
Antonio Damasio (1994, 2001) and Jesse Prinz (2004a, 2004b).
Somatic feedback theories suggest that
once the bodily response has been generated
(that is, a change in heart rate, blood pressure, facial expression, and so forth),
the mind registers these bodily activities,
and this mental state (the one caused by the bodily changes) is the emotion (feeling of emotion).
http://subcortex.com/research.html

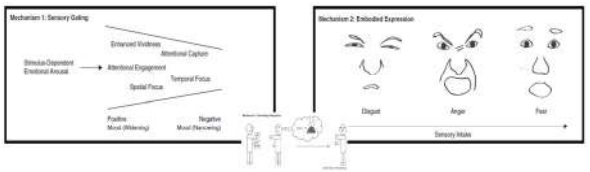

Historical Milestones in Understanding the Emotional Brain Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):583-9
Panksepp coins the term 'affective neuroscience' 1992
The discipline of affective neuroscience is concerned with
the neural bases of emotion and mood.
How are emotions and moods embodied in the brain?
This is the central question that is posed by affective neuroscience –
an endeavour that integrates the efforts of psychologists,
psychiatrists, neurologists, philosophers and biologists.
The Emotional Brain.
Dalgleish T[1]. Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):583-9.

Evidence from this approach suggests at least **three major functions of emotion**:

Sensory Gating, Embodying Affect,
and Integrating Knowledge toward Goal Resolution.

These functions appear to be **universal** and **automatically activated**, yet also moderated by conscious representation and regulatory efforts.

Emotions: Form follows Function.
Farb NA, Chapman HA, Anderson AK. Curr Opin Neurobiol. 2013 Jun;23(3):393-8.

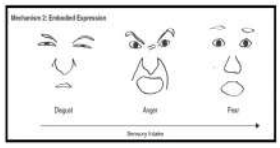


First, emotions have a sensory gating function, regulating the **breadth** and **focus** of **attention**.

Second, emotions have an expressive function,
creating **observable, embodied representations of internal states.**

Finally, emotions have a knowledge integration function, distilling complex representations into concrete action tendencies that facilitate goal resolution.

Embodiment of emotion is **constitutive of emotional experience**
rather than a **downstream expressive byproduct.**
Curr Opin Neurobiol. 2013 Jun;23(3):393-8.



EMBODYING EMOTION

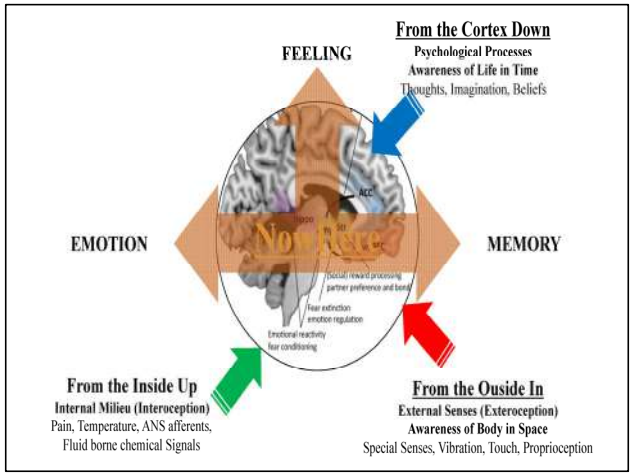
Niedenthal PM[1]. Science. 2007 May 18;316(5827):1002-5

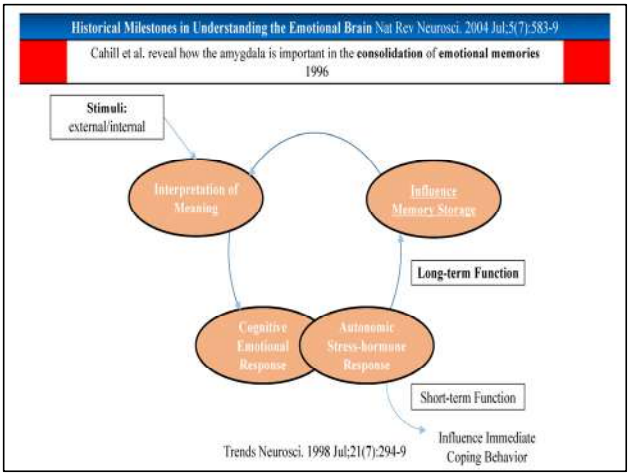
The theories of embodied cognition
*suggest that **perceiving and thinking about emotion***
*involve **perceptual, somatovisceral, and motoric reexperiencing***
***(collectively referred to as "embodiment") of the relevant emotion in one's self**.*

The embodiment of emotion, when induced in human participants
*by **manipulations of facial expression and posture** in the laboratory,*
causally affects how emotional information is processed.

정서는 환경이 요구하는 바와
신체 반응을 일치하도록 하기 위한 방편으로 진화해 왔다.
정서 경험은 피와 땀으로 이루어져 있다.

통증에 감정이 개입되는 순간... 통증은 기억으로 변한다.





Historical Milestones in Understanding the Emotional Brain. Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):583-9

Cahill et al. reveal how the amygdala is important in the **consolidation** of **emotional memories**
1996

Stress Hormones and Amygdaloid Complex
as key, interacting modulators of **memory consolidation** for **emotional events**

TABLE I. Evidence for the crucial role of the basolateral amygdala in memory modulation

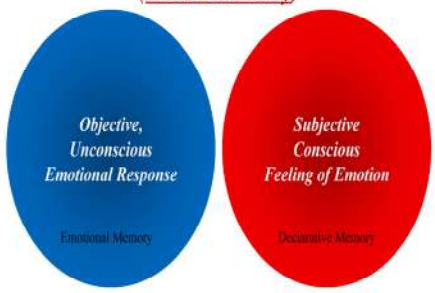
Procedure	Basolateral amygdaloid nucleus	Central amygdaloid nucleus	Refs
Lidocaine infusion post-learning	Modulates memory	No effect	54
Infusions of glucocorticoid agonist or antagonist into AC nuclei	Modulates memory	No effect	34
Lesions of AC nuclei, systemic dexamethasone	Blocks modulation	No effect	32
Lesions of AC nuclei, adrenalectomy	Blocks modulation	No effect	30
Lesions of AC nuclei, infusion of glucocorticoid agonist or antagonist into hippocampus	Blocks modulation	No effect	35
Lesions of AC nuclei, systemic diazepam	Blocks modulation	No effect	53
Infusion of beta-blocker into AC nuclei, systemic dexamethasone	Blocks modulation	No effect	55

Trends Neurosci. 1998 Jul;21(7):294-9

(Emotional) Memories of Disturbing Experiences Form Deep Within Our Brains (LeDoux)

…. & *Body*

(Somatic Memory)



Body Memory

슬프다.
억울하다.

Mind Memory

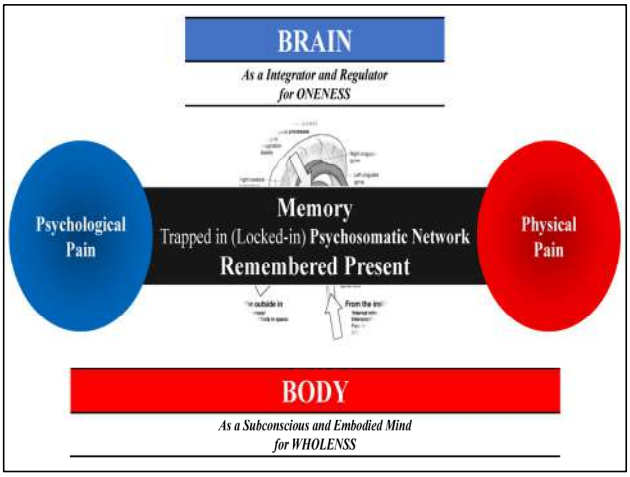
The Psychosomatic Network: Foundations of Mind-Body Medicine.

Pert CB, Dreher HE, Ruff MR. Altern Ther Health Med. 1998 Jul;4(4):30-41

Research in the 1980s uncovered
ubiquitous neuropeptide-receptor distribution in brain structures
associated with **emotional processing**, and throughout **many organ systems**. This finding supported **neuropeptides as biochemical substrates of emotion**, and the **neuropeptide-receptor network as a parasynaptic system** crossing traditional brain-body boundaries. The medical relevance of these findings was affirmed by **psychoneuroimmunology** research: neuropeptides help to regulate immunocyte trafficking, there is bidirectional communication between nervous and immune system components, immunocytes produce neuropeptides, and nerve cells produce immune-associated cytokines.



Emotional expression is also
a marker for psychospiritual vitalization,
and further research should evaluate **links** between **energy-based models** of health and **neuropeptide-receptor-based models** under the rubric of an informational paradigm.



모든 현재는
과거의 선물이며, 미래의 원인이다.

몸은 마음을 만들고, 마음은 몸에 저장된다.
기억(회상)은 몸 속에 저장된 마음을 다시 깨우는 일이다.



BODY POSTURE FACILITATES RETRIEVAL OF AUTOBIOGRAPHICAL MEMORIES

Dijkstra K[1], Kaschak MP, Zwaan RA. Cognition. 2007 Jan;102(1):139-49.

We assessed **potential facilitation of congruent body posture on access to and retention of autobiographical memories** in younger and older adults.
…
We discuss these findings in the context of theories of embodied cognition.







EMBODIED MOOD REGULATION:

the Impact of Body Posture on Mood Recovery, Negative Thoughts, and Mood-congruent Recall.

Veenstra L., Schneider IK, Koole SL. Cogn Emot. 2016 Sep 14:1-16.

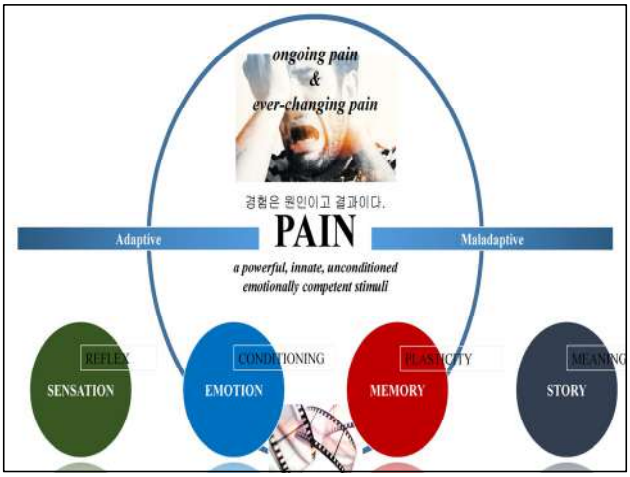
Stooped posture (compared to straight or control postures) led to less mood recovery in the negative mood condition, and more negative mood in the neutral mood condition. Furthermore, stooped posture led to more negative thoughts overall compared to straight or control postures. In Experiment 2 (n = 122), all participants underwent a negative mood induction, after which half received cognitive reappraisal instructions and half received no instructions. Mood-congruent cognitions were assessed through autobiographical memory recall. Again, stooped (compared to straight) position led to less mood recovery. Notably, this was independent of regulation instruction.

These findings demonstrate for the first time
that **posture plays an important role** in **recovering** from **negative mood.**

Chronic Pain

Antalgic Gait and Posture





ALTERNATIVE MANAGEMENT OF CHRONIC PAIN



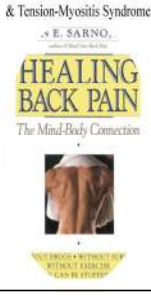
John E. Sarno
& Tension-Myositis Syndrome

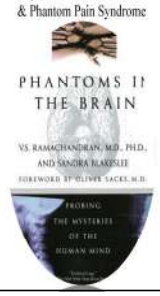


Vilayanur S. Ramachandran
& Phantom Pain Syndrome



Bessel van der Kolk
& Post-Traumatic Stress Disorder









Physicians should avoid
the **pitfall** of attributing **chronic pain symptoms**
to **structural aberrations**, even when detected on CT and/or MR imaging, or electrodiagnostic studies.

Most patients with **chronic pain** suffer from
a psychosomatic disorder, in which **emotional phenomena** bring about real, not factitious, physical symptoms with suffering.

Originally "tension-myositis syndrome",
Now "musculoskeletal mind-body syndrome (MMS)"

Arch Phys Med Rehabil. 2003 Mar;84(3 Suppl 1):S76-80

Brainstem Nuclei, Basal Forebrain, Amygdala
Create
Unconscious Emotional States Requiring Physical Symptoms
Leading to
Hypothalamic Activation
Leading to
Activation of

Autonomic-Peptide System	Immune-Peptide System	Endocrine-Peptide System
Musculoskeletal Mind-Body Syndrome (MMS)	Allergies	Eating Disorders
GI Disorders	Frequent Infection	Neurasthenia (CFS)
GU Disorders	Skin Disorders	Others
Tension, Migraine Headaches	*Others*	
Others		

A Model for the Sequence of Events in Psychosomatic Disorders
Rashbaum IG, Sarno JE. Arch Phys Med Rehabil. 2003 Mar;84(3 Suppl 1):S76-80

A psychodynamically based
psychosomatic chronic pain diagnostic and therapeutic construct

The Pathophysiology of Musculoskeletal Mind-Body Syndrome

Repressed Unconscious Emotions (eg, Rage)

↓

Abnormal Autonomic Nervous System Activity

↓

Regional Ischemia (Mild)

↓

Oxygen Deprivation (Mild)

Muscle Pain · Nerve Pain · Paresthesias · Paresis · Tendon Pain

Embodiment

Rashbaum IG, Sarno JE. Arch Phys Med Rehabil. 2003 Mar;84(3 Suppl 1):S76-80

PSYCHOEDUCATIONAL TREATMENT

This includes **patient education** about the physiologic and psychologic components of the disorder. Patients are instructed to **repudiate the structural explanation(s) for their pain and to acknowledge** and accept the mind-body process.

Physical activity should be resumed as quickly as possible, and patients are advised to **discontinue treatments such as spinal manipulation and physical therapy** because they tend to reinforce erroneously a structural causation for the chronic pain.

Support meetings are conducted for patients who remain symptomatic to review concepts and express thoughts and feelings.

About 20% of mind-body syndrome patients require **short-term, dynamic, analytically oriented psychotherapy** to understand fully the unconscious conflicts.

Rashbaum IG, Sarno JE. Arch Phys Med Rehabil. 2003 Mar;84(3 Suppl 1):S76-80

Sarno followed 109 consecutive patients from 1983 to 1986 who had at least 1 lumbosacral herniated disk confirmed by CT, **88%** of whom were **pain free and fully functional**, **10%** of whom reported **some improvement** in symptoms and function, and **2%** of whom reported **no improvement**.

Sarno JE. The mind-body prescription: healing the body, healing the pain. New York: Warner Books; 1998.

There have been no experimental studies on the **effect of vision on phantom sensation**. We used a mirror to **resurrect** the **phantom** visually in order to explore intersensory effects.





Touching The Phantom Limb

Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Nature. 1995 Oct 12;377(6549):489-90.



patient	age	pathology	location	time of testing
K.S.	73	car accident crush injury	left arm 3 cm above elbow	2 years after amputation
J.P.	31	self inflicted amputation	to right forearm 3 cm below elbow	3 months after amputation
R.L.	56	melanoma infiltrating brachial plexus	right upper limb disarticulation at shoulder 1 year after onset of melanoma	2 months after amputation
P.N.	48	arm crushed in car accident	left hand 8 cm below elbow	7 months after amputation
R.T.	55	sarcoma infiltrating ulnar nerve	left arm 6 cm above elbow	7 months after amputation
P.N.N.	40	airplane propeller cut off arm	right arm above elbow	8 years and 3 months after amputation
D.B.	23	car accident, crush injury	left arm, disarticulation of shoulder	5 years after amputation
D.S.	28	brachial plexus avulsion	left above elbow amputation 1 year after avulsion	9 years after amputation
		train accident		

1. In six patients, when the normal hand was moved, so that the phantom was perceived to move in the mirror, it was also felt to move; i.e. kinesthetic sensation emerged in the phantom.
2. Repeated practice led to **a permanent 'disappearance' of the phantom arm** in patient D.S. and the hand became telescoped into the stump near the shoulder. **(First known case of an 'amputation' of a phantom limb.)**
3. Using an optical trick, impossible postures – e.g. extreme hyperextension of the finger – could be induced visually in the phantom. In one case this was felt as a transient 'painful tug' in the phantom.
4. Five patients experienced involuntary **painful 'clenching spasms' in the phantom hand** and in four of them the spasms were **relieved when the mirror was used to facilitate 'opening' of the phantom hand**; opening was no possible without the mirror.
5. In three patients, touching the normal hand evoked precisely localized touch sensation in the phantom. Interestingly, the referral was especially pronounced when the patients actually 'saw' their phantom being touched in the mirror.

Synaesthesia in Phantom Limbs induced with Mirrors
Proc Biol Sci. 1996 Apr 22;263(1369):377-86

LEARNED PARALYSIS AND MIRROR VISUAL FEEDBACK

No Neuron
: Passive ROM Feedback



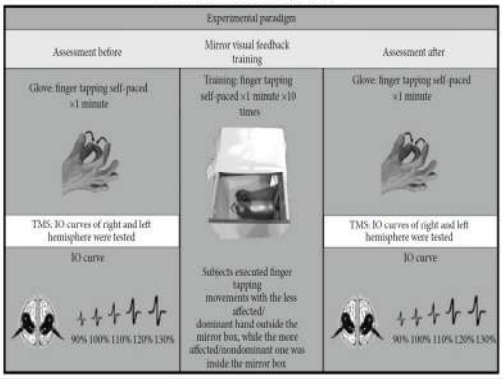
No Arm
: Mirror Visual Feedback

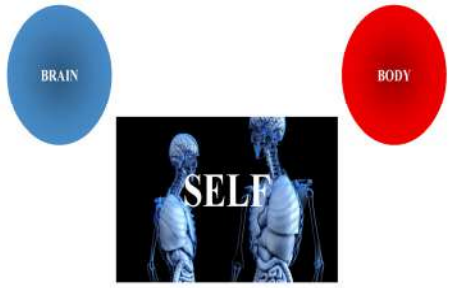
PHANTOM LIMBS AND **PLASTIC BRAINS**

Five patients experienced involuntary **painful 'clenching spasms' in the phantom hand** and in four of them the spasms were **relieved when the mirror was used to facilitate 'opening' of the phantom hand**; opening was no possible without the mirror. Proc Biol Sci. 1996 Apr 22;263(1369):377-86

Mirror Visual Feedback to Improve Bradykinesia in Parkinson's Disease.
Bonassi G, Pelosin E, Ogliastro C, Cerulli C, Abbruzzese G, Avanzino L. Neural Plast. 2016;2016:8764238.

12 PD Patients & 12 Healthy Controls





SOMATIC FEEDBACK & SOMATIC MEMORY

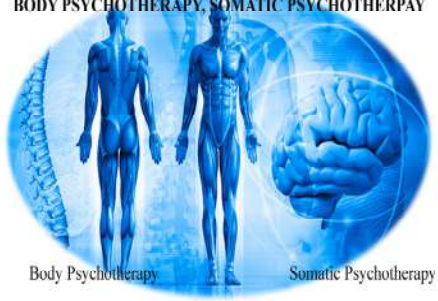
Trauma is much more than a story about what happened long ago.
The **emotions** and **physical sensations** that were imprinted during trauma are **experienced** as disruptive physical reactions **in the present**. (p 205)





There are 3 ways to palliate or reverse the damage trauma causes:
1. Top down, by talking
2. Medications that shut down inappropriate alarm reactions
3. **Bottom up**, that allow **the body** to have experiences that contradict **helplessness** and **rage**. (p 3)

TRAUMA &
SOMATIC EXPERIENCING,
BODY PSYCHOTHERAPY, SOMATIC PSYCHOTHERPAY



Body-oriented Psychotherapy

Body psychotherapy
always refers to ***a psychotherapeutic framework****,*
aiming at ***enhanced self-awareness****,* ***behavior modification*** *or*
insight-oriented psychological problem solving*.*

Yoga as An Adjunctive Treatment for Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial
van der Kolk BA[1], et al. J Clin Psychiatry. 2014 Jun;75(6):e559-65.

Sixty-four women with chronic, treatment-resistant PTSD

Yoga significantly reduced PTSD symptomatology,
with effect sizes comparable to well-researched psychotherapeutic and psychopharmacologic approaches.
Yoga may improve the functioning of traumatized individuals by helping them to tolerate physical and sensory experiences associated with **fear** and **helplessness** and to increase **emotional awareness** and **affect tolerance**.

A Randomized Controlled Study of Neurofeedback for Chronic PTSD.
van der Kolk BA, et al. PLoS One. 2016 Dec 16;11(12):e0166752.

52 individuals with chronic PTSD

Compared with the control group NF produced **significant PTSD symptom improvement** in individuals with chronic PTSD, as well as in affect regulation capacities. NF deserves further investigation for its potential to ameliorate PTSD and to improve affect regulation, and to clarify its mechanisms of action.

Somatic Experiencing for Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Outcome Study.
Brom D[1,2], Stokar Y[3], Lawi C[3], Nuriel-Porat V[1], Ziv Y[1], Lerner K[4], Ross G[3]. J Trauma Stress. 2017 Jun;30(3):304-312..

This study presents the **first known randomized controlled study**
evaluating the effectiveness of somatic experiencing (SE), an integrative body-focused therapy
for treating people with posttraumatic stress disorder (PTSD). There were 63 participants meeting DSM-IV-TR full criteria for PTSD included. Baseline clinical interviews and self-report measures were completed by all participants, who were then randomly assigned to study (n = 33) or waitlist (n = 30) groups. Study participants began 15 weekly SE sessions, whereas waitlist participants waited the same period, after which the second evaluation was conducted. All participants were evaluated a third time after an additional 15 weeks, during which time the waitlist group received SE therapy.
Pretreatment evaluation showed no significant differences between groups.
Mixed model linear regression analysis showed significant intervention effects for posttraumatic symptoms severity (Cohen's d = 0.94 to 1.26) and depression (Cohen's d = 0.7 to 1.08) both pre-post and pre-follow-up. This randomized controlled study of SE shows **positive results indicating SE may be an effective therapy method for PTSD**.
Further research is needed to understand who shall benefit most from this treatment modality.

"There Is More Wisdom
In Your Body
Than In Your Deepest Philosophy."

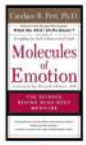
Friedrich Nietzsche (1844 – 1900)





Your Body Is Your Subconscious Mind

Candace Pert (1946 – 2013)



Body-Mind & Body-Brain

Embodiment and Chronic Pain: Implications for Rehabilitation Practice
Bullington J[1]. Health Care Anal. 2009 Jun;17(2):100-9. doi: 10.1007/s10728-008-0109-5.

Throughout the Western world people turn towards the health care system
seeking help for a variety of psychosomatic/psychosocial health problems. They become
"patients" and find themselves within a system of practises that conceptualizes their bodies as "objective" bodies,
treats their ill health in terms of the malfunctioning machine, and compartmentalizes their lived experiences
into medically interpreted symptoms and signs of underlying biological dysfunction.
The aim of this article is to present an alternative way of describing ill health and rehabilitation using
the philosophy of Maurice Merleau-Ponty in order to deepen our understanding of the rehabilitation process.
I will explore how **the experience of chronic pain** ruptures **the natural connection between body and world** and
how the rehabilitation process can be understood as **the re-insertion of the body into the flow of experience**,
where **the body "disappears" into its natural silence** in order to allow the world to once again unfold.

The experience of chronic pain places the painful body in focus,
resulting in a diminished articulation of both self and world. Persons with illness suffer
not only from the physical aspects of pain and discomfort but also from **a loss of identity where one feels alienated and detached from things that used to give meaning to ones life**. Rehabilitation must
not only address the **material (medical) body** but also **the diminished sense of self**
as well as **the retreat from the world outside of the painful body**.

사랑의 기억을 지우는 게 아니라 덮어쓰기 이다.

Extinction is **an active learning process**.
Such learning could be situated in connections between
the **prefrontal cortex** and the **amygdala**.

동증의 기억을 어떻게 지울 수 있을까?



만성통증을 호소하는 환자들과 어떻게 시작할 것인가?

공감이 연민이 될 수 있도록
...

EMPATHY
εν (en, "in") + πάθος (pathos, "suffering")

Accumulating evidence has put forward
the view that there are at least **two different routes**
to put us in the shoes (the mind) of the other person. One route
is to **share** the other person's **feelings** in **an embodied manner**, known as
empathy (note that **a similar embodied simulation** was first observed in the
domain of motor actions in the monkey and human brain). The other route is
to cognitively infer about the state of the other person, known as 'theory of
mind', 'mentalizing', 'mindreading, or 'cognitive perspective taking'.

Curr Opin Neurobiol. 2008 Apr;18(2):153-8

EMPATHY

εν (en, "in") + πάθος (pathos, "suffering")



Pictures



Pain No Pain

via an embodied manner

(a similar embodied simulation)

Curr Opin Neurobiol. 2008 Apr;18(2):153-8



Empathy describes the process of **sharing feelings**, that is,
resonating with someone else's feelings, regardless of valence (**positive**/**negative**), but
with the explicit knowledge that the **other person is the origin of this emotion**.

COMPASSION
a complementary social emotion
eficited by witnessing the suffering of others and is rather
associated with feelings of concern and warmth,
linked to the **motivation to help**.

EMPATHIC DISTRESS
in contrast to compassion,
an alternative outcome of empathy,
may be **detrimental to the experiencer**
as well as **to the suffering other**.



Current Opinion in Behavioral Sciences 2017, 19:1–6

우리의 모든 **행동을 활성화하는 근본적인 힘**은 바로 **정서**이다.

현대 정신의학자들은 정서를 다루기는 하지만 갖다 버려야 할 귀찮은 대상으로 보고 있다.



그러나 **정서**는 **우리의 삶**이다.

정서는 **유기체의 언어**이다.





펄스의 게슈탈트 심리치료

(The Gestalt Approach & Eye Witness to Therapy. Fritz Perls. 1973)

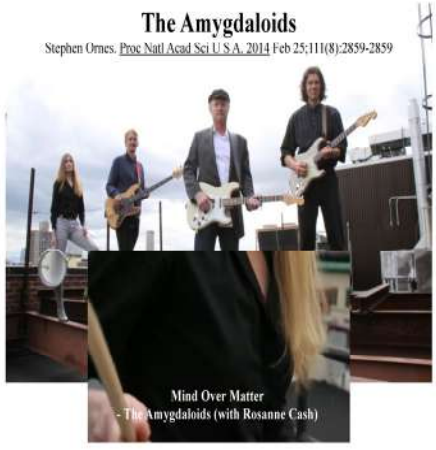
Friedrich (Frederick) Salomon Perls (1893 –1970)

The core of the **Gestalt Therapy** process is **enhanced awareness** of
sensation, perception, **bodily feelings**, **emotion**, and **behavior**, in the **present moment**.
Relationship is emphasized, along with contact between the self, its environment, and the other.

https://en.wikipedia.org/wiki/Fritz_Perls

The Amygdaloids

Stephen Ornes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Feb 25;111(8):2859-2859



PAIN as a psychosomatic disease

강 도 형
서울대병원 정신건강의학과

PAIN
as a psychosomatic disease

Do-Hyung Kang, M.D., Ph.D.

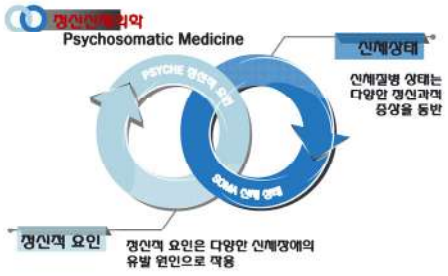
Seoul National University
College of Medicine



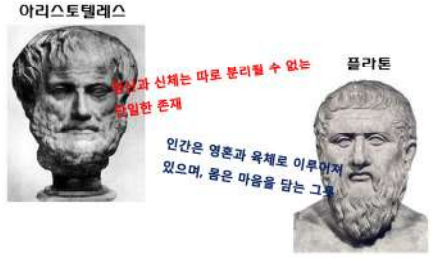
SNUH 서울대학교병원

Communication

- Doctors focus on the more familiar territory of physical symptoms stemming from organic pathology
  - ✓ "medicalization"
- Patients use somatic symptoms to communicate their distress
  - ✓ "somatization"
- When a somatizing patient meet a medicalizing doctor?!
- Stigma relating to psychiatric disorder



몸과 마음에 대한 견해



Rene Descartes



데카르트(Rene Descartes) :
: 몸과 마음은 독립된 실체 [이원론]

- ***Substance dualism***: two different things, mind and body
- **Property dualism**: Only one kind of thing, but human beings and animals have certain properties that are not physical—mental properties

- Argument for Dualism:
  I have a mind. My mind is not my body. I have a body.
  Therefore, I have both a mind and a body,
  which are distinct from one another.

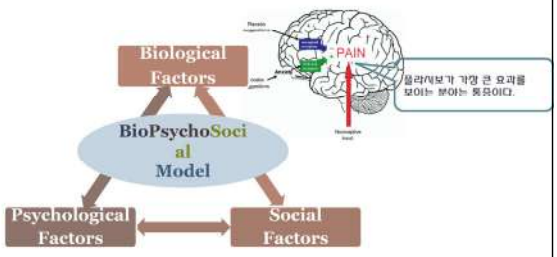
Baruch Spinoza



스피노자(Baruch Spinoza)
: 마음과 몸은 동일한 실체 [일원론]

- 마음과 몸은 서로 평행하며 서로 연관되어 있는 절차로서, 마치 한 물체의 양면처럼 모든 측면에서 서로를 모방한다.
  - ✓ 인간의 마음은 인간의 몸에 대한 관념 또는 인식
  - ✓ 우리는 인간의 마음이 몸과 하나로 결합되어 있다는 사실뿐만 아니라 몸과 마음의 결합의 본성에 대해 이해하게 된다.
- 몸이 마음에서 비롯되었다는 전통적인 개념의 토대를 침식해 들어갔을 뿐만 아니라 그러한 개념에 반대되는 개념을 지지하게 될 발견을 위한 토대를 마련했다.

Biopsychosocial approach (현재)



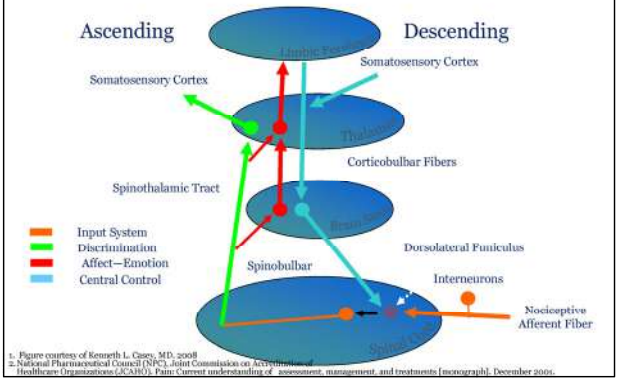
과학과 정신(뇌)의 복합적 산물
뇌의 여러 부분이 상호작용하는 과정
어느 때는 쾌락이고 어느 때는 통증인가?

The Definition of Pain

- Pain, according to the IASP
  - ✓ "An *unpleasant* sensory and *emotional* experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage"[1]
- Pain as disease
  - ✓ Chronic pain is not simply acute pain that lasts longer.
  - ✓ It is a disease process with different mechanisms[2]
  - ✓ Understanding of the mechanisms or pathophysiology of chronic pain can guide optimal treatment[3]

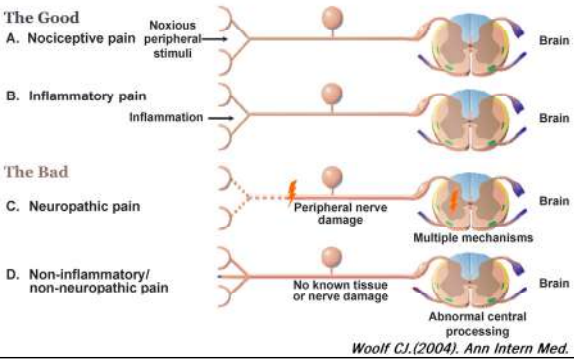
[1]Merskey H, et al.(1994). Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed.
[2]Woolf CJ.(2004). Ann Intern Med.
[3]Baron R.(2006). Nat Clin Pract Neurol.

An Overview of Ascending and Descending Pain Pathways



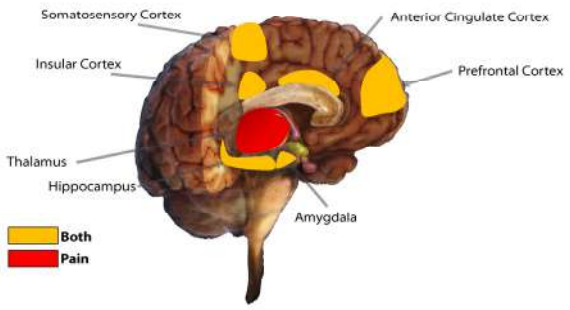
1. Figure courtesy of Kenneth L. Casey, MD, 2008.
2. National Pharmaceutical Council (NPC). Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO). Pain: Current understanding of assessment, management, and treatments [monograph]. December 2001.

Multiple Types of Pain

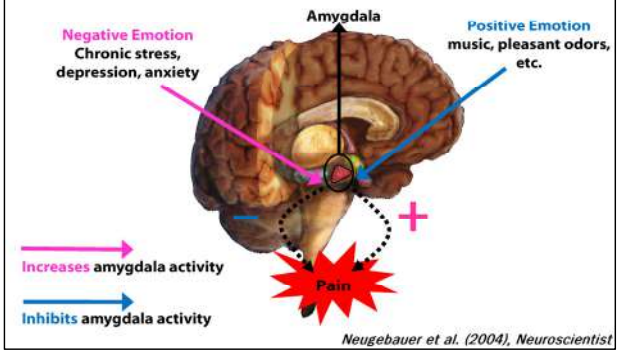


Woolf CJ.(2004). Ann Intern Med.

Pain & emotion linkage

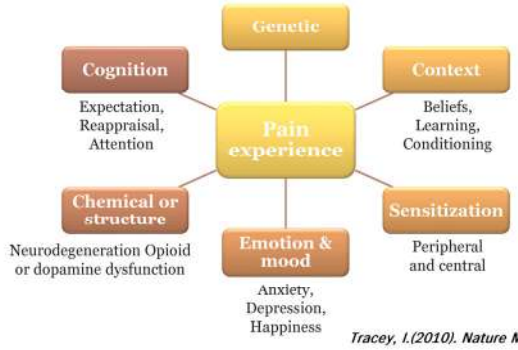


The Amygdala as a Primary Modulator



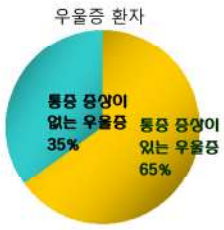
Neugebauer et al. (2004), Neuroscientist

Various Factors Influence the Pain Experience



Tracey, I.(2010). Nature Medicine.

우울증 환자에서 통증 빈도

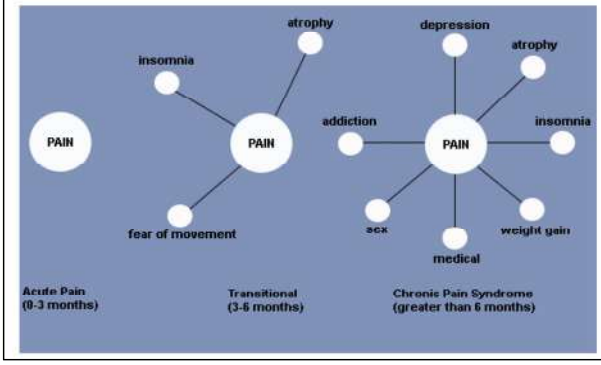


우울증 환자에서의
통증의 발현 빈도

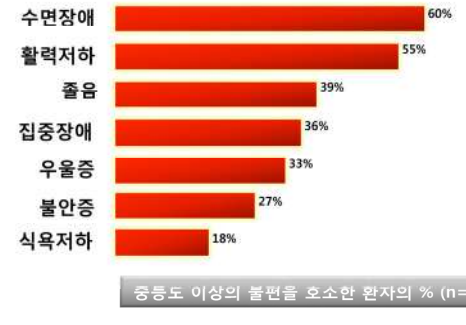
- Studies addressed both depression and painful symptoms, including:
  - Headache
  - Neck pain
  - Extremity/joint pain
  - Chest pain
  - Pelvic pain
  - Abdominal pain
  - General pain

Bair MJ, et al.(2003). Arch Intern Med.

Acute vs Chronic pain



Chronic Pain and Comorbidities



Meyer-Rosberg, K et al.(2001). Eur J Pain.

Chronic Pain & Suicide (1)

Pain and suicidal thoughts, plans and attempts in the United States

Mark A. Ilgen, Ph.D.[1,2,3,*], Kara Zivin, Ph.D.[1,2], Ryan J. McCammon, A.B.[1], Marcia Valenstein, M.D.[1,2]

Pain and Risk of Completed Suicide in Japanese Men: A Population-Based Cohort Study in Japan (Ohsaki Cohort Study)

Nobutaka Kikuchi, MD, PhD, MS, Kaori Ohmori-Matsuda, MD, PhD, Taichi Shimazu, MD, PhD, Toshimasa Sone, MS, Masako Kikuzaki, MS, Naoki Nakaya, PhD, Shinichi Kuriyama, MD, PhD, and Ichiro Tsuji, MD, PhD

Chronic Pain & Suicide (2)

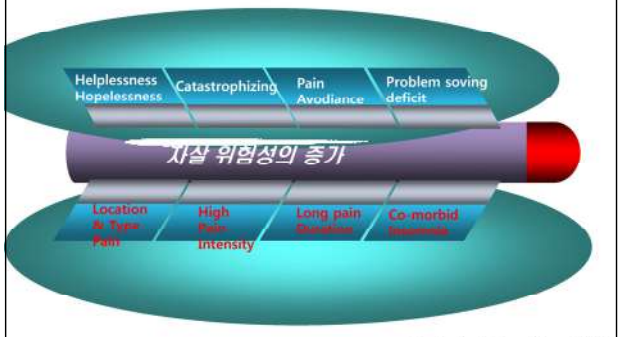
Table 3 Relative risk of respondent groups for reporting recent frequent suicidal ideation (current active suicide ideation) (N = 2,204)

Category	Total N	Percent Yes	Relative Risk	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Healthy community non-patients (reference group)	1,329	3.16	1.00	—	—
Community patients	158	6.96	2.20	1.16	4.19
Patients in rehabilitation	717	6.11	2.57	1.76	3.75
Patients in rehabilitation without pain	110	10.91	3.45	1.87	6.36
Patients in rehabilitation with acute pain	326	5.83	1.84	1.09	3.13
Patients in rehabilitation with chronic pain	341	9.38	2.97	1.9	4.63
Patients in rehabilitation with worker compensation	264	8.33	2.64	1.6	4.34
Patients in rehabilitation with personal injury	82	7.32	2.32	1.01	5.29
Patients in rehabilitation with litigation	109	11.06	3.50	2.14	5.74
Patients in rehabilitation with worker compensation					
With acute pain	86	4.65	1.47	0.54	4.01
With chronic pain	154	10.39	3.29	1.9	5.71
Patients in rehabilitation with personal injury					
With acute pain	39	7.69	2.43	0.79	7.51
With chronic pain	37	8.11	2.57	0.83	7.9
Patients in rehabilitation with litigation					
With acute pain	51	13.73	4.34	2.05	9.19
With chronic pain	192	10.61	3.36	1.68	5.98

Non-interpretable values are not presented for some subgroups.
CI = confidence interval.

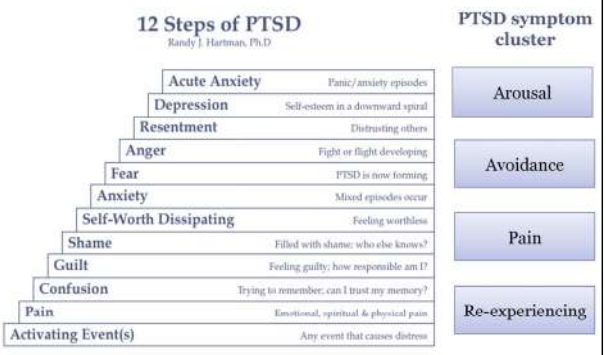
Fishbain et al,(2009). Pain Med.

만성통증에서 자살 위험성



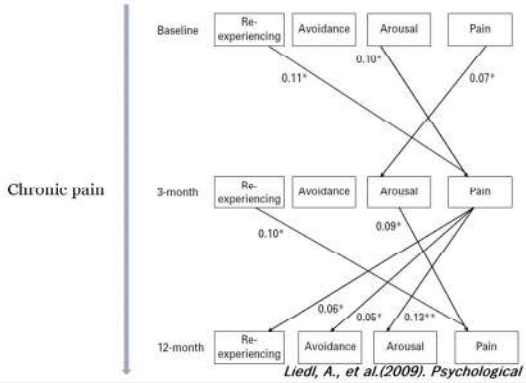
Psychological medicine, 2006

Relationship between Chronic Pain and PTSD



Liedl, A., et al.(2009). Psychological Medicine.

Chronic pain over time with PTSD symptoms



Liedl, A., et al.(2009). Psychological Medicine.

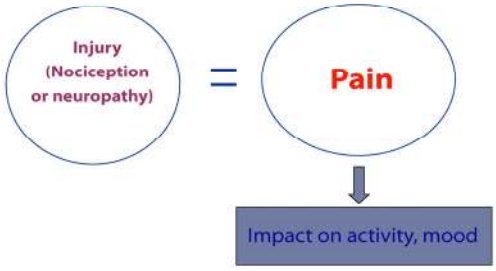
Box 1. Predictors of psychiatric comorbidity (especially depressive, anxiety, or somatoform disorders) in patients who have physical symptoms

Unexplained symptom after the clinician's initial assessment
Multiple symptoms
- Three or more unexplained symptoms
- Pain symptoms in two or more regions of the body
- Multiple functional somatic syndromes

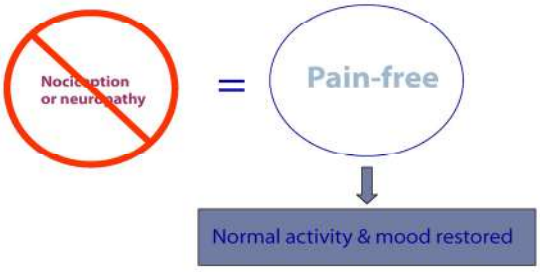
Chronic or recurrent symptoms
Frequent health care use (clinic or emergency department visits; hospitalizations)
Medication history
- Polypharmacy (especially for symptoms)
- Failure to respond to multiple medication trials for the same symptom
- Intolerance of multiple medications ("nocebo" effect)
- Difficult encounter (as perceived by clinician)

Number of S4 predictors
- Stress in past week
- Symptom count high (>5 on the Patient Health Questionnaire 15-symptom checklist)
- Self-rated health is low (fair to poor)
- Severity of symptom is high (>5 on a 10-point scale where 0 is none and 10 is unbearable)

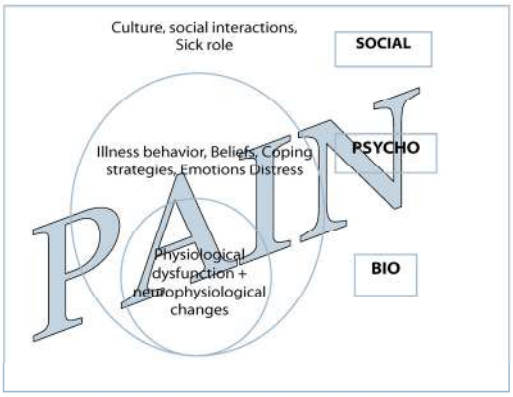
"Traditional" Biological model of pain



Treatment implications?



Bogduk (2004), Med J Aust



가장 힘들었던 것?

"나의 통증을 알아주지 않는다!"



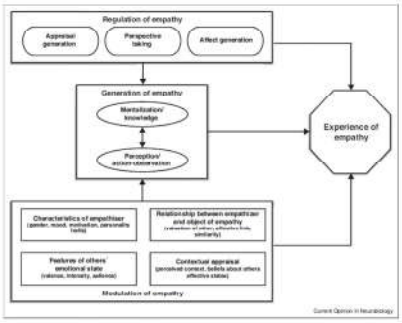
통증의 비극 1
:통증은 다른 사람과 온전히 공유할 수 없다.

"통증은 내게는 언제나 새롭지만
지인들에게는 금세 지겹고 뻔한 일이 된다"
(알퐁스 도데)

Empathy

- From the Greek empatheia
- Feeling or expressing emotion for another and thus the ability to understand the experience of another individual via cognitive and affective processing

Factors involved in the generation, modulation, and regulation of empathic experience and their relationship



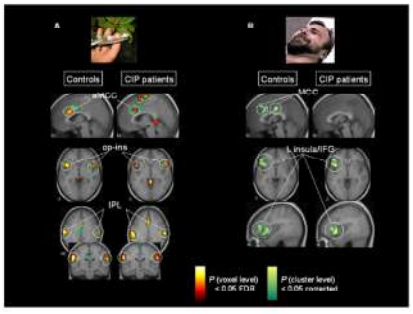
Current Opinion in Neurobiology, 2012

Empathy for pain



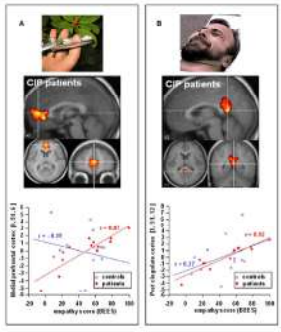
Current Opinion in Neurobiology, 2012

Can we share a pain we never felt?



Neuron, 2009

Can we share a pain we never felt?



Neuron, 2009

노력하면 공감할 수 있다!

Neuron
Previews

Emotional Pain without Sensory Pain—Dream On?

David Borsook[1,*] and Lino Becerra[1]
[1]Pain and Analgesia Imaging Neuroscience Group, Brain Imaging Center, McLean Hospital, Belmont, MA 02478, USA
[*]Correspondence: dborsook@partners.org
DOI 10.1016/j.neuron.2009.01.003

통증의 비극 2
: 통증은 주관적이다

- 통증은 자극이 개인적이다.
- 정상적인 신경 체계를 가진 사람은 누구나 통증을 느낀다.
- 그러나 누구나 통증을 느낄 수 있다는 보편성은 일반적 상황에서는 통증으로 고통 받는 이를 더욱 소외시킨다.
- "통증을 경험하는 사람이 통증이라고 말하는 것이 통증" (마고 매캐프리)

진단시 생기는 문제들

		Objective Findings: Present	Objective Findings: Absent
Subjective complaints	Present	"Ideal" disease ☺	Undiagnosed disease/ somatoform
	Absent	Occult disease / denial/ stoicism	No disease ☺

Heterogeneity of somatoform disorder

	Characteristics	Etiology
Somatization disorder	MUS	Descriptive
Pain disorder	MUS	Psychological
Undifferentiated somatoform disorder	MUS	Descriptive
Conversion disorder	MUS	Psychological
Hypochondriasis	Health worry	Descriptive
Body dysmorphic disorder	Rumination	Descriptive

"The existing category of somatoform disorders may be regarded to have failed"
1.The terminology is unacceptable to patients
2. The category is inherently dualistic
3. Somatoform disorders do not form a coherent category
4. Somatoform disorders are incompatible with other cultures
5. There is ambiguity in the stated exclusion criteria
6. The subcategories are unreliable
7. Somatoform disorders lack clearly defined thresholds
8. Somatoform disorders cause confusion in disputes over medical-legal and insurance entitlements

Mayou et al. 2005, AJP

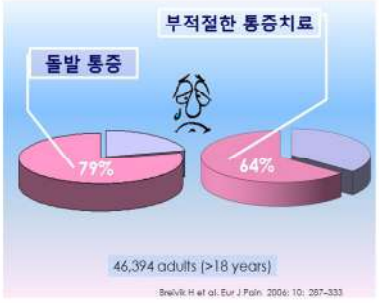
통증의 비극 3
: 참는 것이 미덕이다?

'참을 수 있고, 참아야 하는' 통증?

통증에 대한 은유



통증에 대한 조절



마약성 진통제?



Conclusion

The nature of **PAIN**

What we do know, or think we know



What we do not know

Pain is multifactorial phenomenon



인간의 통증 현상을 통각(nociception; 유해자극), 통증(pain), 고통(suffering), 통증행위(pain behavior)의 4가지로 구분하였다(Flor & Turk, 2011).

- Differentiation of psychogenic and somatogenic pain is neither theoretically nor clinically useful
- Chronic pain is always a multifactorial event both somatic and psychological contributions to varying degree

Pain - current view

- **Pain is an end-product** of many interacting processes in the nervous system (including the brain).
- **The relationship between injury and pain** is quite variable.
- **Knowledge of cause of pain** is not sufficient to tell us how much pain a person will have or its impact.
- **Diagnosis** (eg. "Lumbar Discogenic Pain") is a poor guide to prediction of disability (Caragee et al, Spine Journal, 2005)

만성통증환자의 치료

"JUST ACCEPTING"

Thank you for your attention!



통증치료에서 영양과 운동의 역할

오 지 영
건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Nutrition and Exercise for Pain Management

Jee-young Oh
Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine

Physicians often overlook the nutrition and exercise when they manage the patients with chronic pain, though they are frequently asked questions from them. Considerable clinical observation and scientific research have revealed the important role of nutrition, diet, yoga, and exercise in chronic pain management.
Dietary supplements, that are easily available and serving clinical evidence for pain management, include vitamin D, vitamin B12, omega-3 oils, magnesium, curcumin, and ginger. Besides, gluten or grain free diet, vegan diet, oxalate free diet have been reported to be helpful in reducing pain.
Appropriate nutritional intervention and education for regular exercise would improve overall physical status in chronic pain patients, and should be included in the pain management.
This lecture will provide clinical and scientific evidence for Hippocrates' quote "Let food be thy medicine."

Key Words: Diet, Exercise, Nutrition, Pain, Integrative medicine

Jee-young Oh, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Konkuk University Medical Center
120-1 Neungdong-no, Gwangjin-gu, Seoul, 05030 Korea
Tel: +82-2-2030-7564
Fax: +82-2-2030-5169
E-mail: serein@kuh.ac.kr

양압치료 효과와 대상환자 선택

양 광 익
순천향의과대학 천안병원 신경과교실

The Effect and Indication of Positive Airway Pressure Therapy

Kwang-Ik Yang
Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep disorder characterized by repetitive upper airway collapse during sleep with consequent oxygen desaturation, frequent arousals, and sleep fragmentation. OSA significantly increases the risk of cardiovascular diseases, stroke, and death. In addition, OSA leads to neurocognitive consequences including excessive daytime sleepiness, reduced cognitive performance, and increased risk for motor vehicle and work accidents. Optimal treatment of OSA is necessary in order to prevent these consequences of OSA. Positive airway pressure (PAP) therapy is the mainstay of treatment for OSA in adults. PAP may be delivered in continuous (CPAP), bilevel (BPAP), or autotitrating (APAP) modes. CPAP is indicated for the treatment of moderate to severe OSA (Standard) and mild OSA (Option). CPAP is also indicated for improving self-reported sleepiness (Standard), improving quality of life (Option), and as an adjunctive therapy to lower blood pressure in hypertensive patients with OSA (Option). So we need the comprehensive evaluation of patients at high risk for OSA such as followings; obese, those with congestive heart failure, atrial fibrillation, treatment refractory hypertension, type 2 diabetes, stroke, nocturnal dysrhythmias, pulmonary hypertension, high-risk driving populations, and those being evaluated for bariatric surgery.

Key Words: Obstructive sleep apnea, Positive airway pressure, Indication.

서론

폐쇄수면무호흡증후군(Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS)은 수면 중 상기도에 완전 또는 부분적 폐쇄가 반복적으로 나타나 공기 흐름 제한, 산소포화도 감소, 잦은 각성을 유발하여 다양한 야간 또는 주간 증상이 생기며 국제수면장애분류(International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) 진단 기준에 의해 진단한다(표 1).[1] 수면다원검사에서 호흡장애지수[respiratory disturbance index (RDI) = (무호흡 + 저호흡 + 호흡노력각성)의 횟수/수면 시간]가 5 이상이면서 이와 관련한 증상이 있는 경우로 정의한다. 관련증상에는 주간졸림, 피로, 자고 나도 개운치 않은 불면증과 같은 증상, 코골이 및 수면무호흡의 관찰이 포함되며, 이 중 하나만 있으면 진단할 수 있다. 또한, 환자에게 관련증상이 없어도 수면호흡장애지수가 15 이상이면 폐쇄수면무호흡장애로 정의한다. 폐쇄수면무호흡 정도는 수면다원검사를 통한 시간당 무호흡-저호흡 발생 횟수(Apnea-Hypopnea Index, AHI)에 따라 정상(AHI 〈 5), 경도(5 ≤ AHI 〈 15), 중등도(15 ≤ AHI 〈30), 중증(AHI ≥ 30)으로 나눈다. RDI와 혼용하여 사용하기도 한다. OSA 유병률은 진단 방법, 진단 기준, AHI 기준에 따라 다양하다. 수면다원검사를통한 AHI ≥ 5 인 경우 남자 17 – 26%, 여자 9 – 28% 이며[2-5] 한국 성인에서는 남자 27%, 여자 17%를 보였다.[6] 더욱이 저항고혈압, 심혈관질환에서는 높은 유병율을 보였지만 여전히 진단 및 치료율이 낮다.[7, 8 8] OSA를 치료 받지 않은 경우 의미있는 심혈관질환, 뇌졸중, 사망

Kwang Ik Yang, MD, PhD
Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital,
31 Soonchunhyang 6 gil, Dongnam-gu, Cheonan, Chungnam, South Korea (31151)
Phone number: +82 (41) -570-2290
Fax number: +82 (41) 592-3810
E-mail: neurofan@schmc.ac.kr

Table 1. Diagnostic criteria of OSA: (A and B) or C

A. The presence of one or more of th following:
1. The patient complaints of sleepiness, nonrestorative sleep, fatigue, or insomnia symptoms
2. The patient wakes with breath holding, gasping, or choking
3. The bed partner or other observer reports habitual snoring, breathing interruptions, or both during the patinet's sleep
4. The patient has been diagnosed with hypertension, a mood disorder, cognitive dysfunction, coronary artery disease, stroke, congestive heart failure, atrial fibrilation, or type 2 diabetes mellitus

B. PSG or OCST demonstrates:
1. 5 ≥ obstructive respiratory events* per hour of sleep during a PSG or hour of monitoring (OCST)

OR

C. PSG or OCST
1. 15 ≥ obstructive respiratory events* per hour of sleep during a PSG or hour of monitoring (OCST)

*obstructive respiratory events (obstructive and mixed apneas, hypopneas, or respiratory effort related arousals [RERAs]), OSA: obstructive sleep apnea, OCST: out of center sleep test

위험이 증가한다.[9, 10 10] 뿐만 아니라 주간졸림, 인지기능 저하, 졸음운전 및 안전 사고 증가를 일으킨다.[11, 12 12] 고로 이런 문제를 예방하기 위해선 OSA 진단 및 적절한 치료가 필수적이다. 적절한 OSA 치료는 삶의 질 개선과 더불어 이러한 동반 질환의 발생을 낮출 수 있다.[13, 14 14] OSA는 만성 질환으로 접근해야 하며 장기간 관리 및 다양한 치료법이 적용된다.[14] 이에는 OSA를 악화 시킬 수 있는 요소들을 피하는 행동 조절, 중재적 치료로서 구강장치 및 양압기, 수술적 접근이 제시된다. 본문에서는 이중 양압치료의 효과와 대상 환자 선택을 다루고자 한다.

본문

1. 양압기(Positive airway pressure, PAP)

양압을 발생하는 기계로부터 압력이 튜브 및 마스크를 통해 상기도로 전달 됨으로써 상기도가 막히는 것을 방지하는 방법이다. 1981년 Sullivan 등 이 처음으로 고안한 지속양압기(continuous positive airway pressure, CPAP)는 부피가 상당히 크고 무거우며 시끄러웠다. 하지만 이후 양압기가 지속적으로 발전하여 과거 보다 작고 가벼우며 소음 면에서도 조용해졌다. 현재 폐쇄수면무호흡의 대표적 치료법이다. 양압기는 압력을 전달[15]하는 방법에 따라 4 가지 종류가 있다. 지속적으로 한가지 고정된 양압을 전달하는 CPAP, 호기 양압 (Expiratory PAP, EPAP)과 이 보다 높은 압력인 흡기 양압 (Inspiratory PAP, IPAP)의 다른 두 양압을 전달하는 bilevel positive airway (BPAP), 자동적으로 CPAP, BPAP (IPAP/EPAP)을 조절하는 자동양압기(auto-titrating positive airway pressure, APAP)가 있으며, 마지막으로 울혈성 심부전 환자에게서 관찰 될 수 있는 체인-스톡스 호흡 (Cheyne-Stokes breathing) 같은 중추수면무호흡 (central sleep apnea)에 적용 할 수 있는 adaptive servo-ventilation (ASV)은 자동적으로 압력 이외 적당한 환기 (ventilation)를 유지 시켜준다.[16]

2. 양압기 치료 효과

양압기 사용이 주간졸림 개선, 혈압강하, 인슐린 민감도 개선, 고혈압 및 심혈관계 질환 감소, 뇌경색 환자의 신경학적 증상 개선, 교통사고 발생 감소에 효과를 보인 다양한 무작위대조군 연구가 있다. 주간졸림 개선 및 혈압 강하에 대한 4 주간 무작위대조군 연구에서 Epworth Sleepiness Scale (ESS) 을 통한 주간 졸림은 sub-therapeutic 수준의 압력에서도 개선을 보였지만 다중수면잠복기검사(multiple sleep latency test, MSLT)에서는 개선을 보이지 않았다. 하지만 therapeutic 압력 수준의 양압 치료에서는 ESS 및 MSLT에서 의미 있는 개선을 보여 주었다.[17] 이는 양압기 사용이 주간졸림에 대한 위약 효과 외에 객관적인 졸림 개선에 효과가 있음을 시사하였다. 또한 적정 압력 양압기 사용군에서 의미 있는 24시간 평균 혈압 감소를 보였다(2.5 vs. -0.8 mmHg, p=0.013).[18] 50명 내당능 장애를 동반한 중등도 및 중증 (AHI 15 이상) 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 CPAP 사용군과 sham CPAP 사용군을 비교한 무작위대조군 연구에서 8주 째 2-시간 경구혈당내성 및 인슐린 민감도를 통한 내당능 변화에서 CPAP 사용 치료 후 내당능 장애의 호전을 보이지는 않았다. 하지만 AHI 30 이상 폐쇄수면무호흡 환자에서는 sham CPAP 사용군과 비교하여 CPAP 사용군에서 인슐린 민감도가 13.3% 호전(P〈0.001), 2-시간 인슐린 수치가 28.7% 감소(P=0.002)를 보였다.[19] 54명 관상동맥협착을 동반한 AHI 15 이상 폐쇄수면무호흡 환

Table 2. Patient at high risk for OSA

obesity (BMI > 35)
congestive heart failure
atrial fibrillation
refreatory hypertension
type 2 diabetes
nocturanl dysrhythmia
stroke
pulmonary hypertension
high risk driving populatons
preoperative for bariatirc surgery

OSA: obstructive sleep apnea

Table 3. Questions about OSA in routine health maintenance evaluations.

Is the patient obese?
Is the patient retrognathia?
Does the patient complain of daytime sleepiness?
Does the patient snore?
Does the patient have hypertension?

OSA: obstructive sleep apnea

자를 대상으로 평균 86.5개월 동안 심혈관질환으로 인한 사망, 급성관상동맥증후군, 심부전 발생 등을 추적 관찰한 전향 연구에서 CPAP 사용한 군에서 의미 있는 감소를 보였다(hazard ratio 0.24; p 〈 0.01).[20] 24명 심부전을 동반한 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로, 12명 약물 치료와 함께 CPAP 치료를 병행한 군에서는 1개월 후 현저한 주간 수축기 혈압 저하(126 ± 6 mmHg vs. 116 ± 5 mmHg, P=0.02), 심박수 저하(68 ± 3 vs. 64 ± 3 BPM, P=0.007), 좌심실 구혈율 호전(25.0 ± 2.8 to 33.8 ± 2.4%, P〈0.001)을 보였지만 약물 치료만 시행한 군에서는 상기 지표들의 유의한 변화가 없었다.[21] 723명 주간졸림을 호소하지 않은 AHI 20 이상 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 고혈압과 심혈관질환 발생을 평균 4년 추적 관찰한 무작위대조군 연구에서 CPAP 사용군에서 유의한 감소를 보이지 못했지만 하루 4시간 이상 사용한 군만 분석하였을 때는 유의한 감소를 보였다(p=0.04).[22] 이는 폐쇄수면무호흡 환자에게 하루 4시간 이상 사용을 권장하는 근거가 될 수 있다. AHI 20이상의 뇌경색 환자를 대상으로 71명 CPAP 사용군, 치료하지 않은 69명 대조군을 2년간 관찰 연구에서 뇌졸중 1개월 후 신경학적 호전을 보인 환자는 CPAP 사용군에서 유의하게 높았으며(Rankin Scale 90.9 vs. 56.3% p〈0.01), 심혈관질환 발생까지 시간도 CPAP 치료군에서 길게 나타났지만(14.9 vs. 7.9 개월, p=0.044), 생존율과 삶의 질에서는 두 군간 차이를 보이지 않았다.[23] 264명 정상, 377명 단순 코골이, 403명 경증 및 중등도 폐쇄수면무호흡, 235명 중증 폐쇄수면무호흡, 372명 CPAP 사용하는 폐쇄수면무호흡 환자군을 대상으로 치명적 및 비치명적 심혈관질환 발생(발생건/100명/년)을 평균 10.1년 관찰 연구에서 중증 폐쇄수면무호흡 환자군에서 높은 치명적 발생(1.06 per 100 person-year)과 비치명적 발생(2.13 per 100 person-year)를 보여 다음과 같은 군에 비해 유의하게 높았다; 정상군(0.3, p=0.012; 0.45, p〈0.0001), 단순 코골이(0.34, p=0.0006; 0.58, p〈0.0001), 경증 및 중등도 폐쇄수면무호흡(0.55, p=0.02; 0.89, p〈0.001), CPAP 치료군(0.35, p=0.008; 0.64, p〈0.001). 다변량 분석에서 중증 폐쇄수면무호흡 군에서 높은 심혈관질환 발생률을 보였다(치명적: OR 2.87, 95% CI 1.17-7.51, 비치명적: OR 3.17, 95% CI 1.12-7.51). 또한 CPAP 사용군을 포함한 다른 군에서는 의미 있는 치명적 및 비치명적 심혈관 질환 발생을 보이지 않았다.[10] 급성 뇌경색 환자를 대상으로 APAP 사용군 31명과 대조군 24명을 대상으로 무작위대조군 연구에서 APAP 사용군에서 30일 후 유의한 NIH Stroke Scale (NIHSS) 개선을 보였다

Table 4. comprehensive sleep history in a patient suspected of OSA

witnessed apnea
snoring
gasping/choking at night
excessive sleepiness not explained by other factors
nonrefreshing sleep
total sleep amount
sleep fragmentation/maintenance insomnia
nocturia
morning headaches
decreased concentration
memory loss
decreased libido
irritability

OSA: obstructive sleep apnea

Table 5. Physical examination suggesting the presence OSA

neck circumference (> 17 inches in men, > 16 inches in women)	
body mass index ≥ 30 kg/m2	
modified Mallampati score of 3 or 4	
retrognathia	
lateral peritonsillar narrowing	
macroglossia	
tonsillar hypertrophy	
elongated/enlarged uvula	
high arched/narrow hard palate	
nasal abnormalities	(polyps, deviation, valve abnormalities, turbinate hypertrophy)
overjet	

OSA: obstructive sleep apnea

(-3.0 vs. -1.0; P=0.03).[24] 210명 폐쇄수면무호흡 환자에서 교통사고 발생(교통사고/명/년)이 대조군에 비해 높았으며 (0.18 ± 0.29 vs. 0.06 ± 0.17, p 〈 0.001), CPAP 사용군과 대조군을 3년 추적 관찰 연구에서 CPAP 사용군에서 교통사고 발생이 유의하게 감소하였지만(0.18 ± 0.29 -〉 0.06 ± 0.17, p〈0.001) 같은 기간 대조군에서는 교통사고 발생률의 변화가 없었다(0.06 ± 0.17 -〉 0.07 ± 0.18, p=NS). 따라서 두 군간 교통사고 발생 변화는 유의한 차이가 있었다(p〈0.001).[25]

3. 양압기 적응증

AASM의 권고 사항은 다음과 같다. CPAP 적응증은 1) 중등도 내지 중증 폐쇄수면무호흡 (Standard), 2) 경증 폐쇄수면무호흡 (Option), 3) 주간 졸음을 호소하거나 주간 삶의 질을 향상을 위한 경증 이상의 폐쇄수면무호흡 (Standard), 4) 고혈압이 동반된 폐쇄수면무호흡에서 혈압 조절을 위한 부수적 요법 (Option) 등이다. CPAP 사용에 높은 압력이 필요하고 이로 인해 호기 시 불편함을 느끼는 경우 및 중추저환기가 나타나면 BPAP을 적용 할 수 있다 (Guideline). BPAP은 주간 고탄산혈증을 동반한 제한폐질환 및 저환기증후군에 적용 할 수 있다(Option). APAP을 사용하는 경우는 1) 중등도 및 중증 폐쇄수면무호흡 환자에서 CPAP 사용을 위한 고정 압력을 얻기 위해 수면다원검사 감시하에서 시행(Guideline), 2) 동반 질환 없는 중등도 및 중증 폐쇄수면무호흡 환자에서 CPAP 사용을 위한 고정 압력을 얻기 위해 수면다원검사 감시 없이 사용 할 수 있다 (Option). APAP을 사용하는 경우는 효과 및 안전, 순응도를 정기적 관찰 하도록 하고 폐쇄수면무호흡 증상이 해결

되지 않으면 검사실에서 수면다원검사 감시하에서 양압 적정을 하도록 권고한다(Standard).[26] AASM에서는 다음과 같은 경우 추천하지 않는다(Standard). 1) 폐쇄수면무호흡 진단 목적, 2) 울혈심부전, 만성폐쇄폐질환, 폐쇄수면무호흡 및 기타 질환에 의해 수면 중 동맥내 산소포화도 저하되는 경우, 3) 중추수면무호흡, 4) 분할수면검사(split night study).[26]

4. 대상환자 선택

양압기 선택을 위해선 적절한 OSA 진단이 필요하다. 이를 위해 일반건강검진 대상자, OSA 위험군(표 2), OSA 증상을 호소하는 환자를 중심으로 병력청취가 중요하다. 일반건강검진 대상자에게 OSA 선별 설문(표 3), OSA가 의심되는 경우 포괄적인 수면설문(표 4)과 신체 진찰(표 5)로 시작한다.[14] 이후 정확한 진단을 위한 검사실내 수면다원검사가 표준이다(표 6).[27]

결론

OSA는 고혈압 및 심혈관질환, 뇌졸중, 인지기능저하, 졸음운전과 같은 안전사고의 원인이 되며 양압기가 대표적 치료 방법이다. 많은 연구들에서 양압기 사용이 이러한 동반질환 및 폐해를 감소시키는 효과를 보여 준다. 일반건강검진에서 OSA 선별설문 및 위험대상자에게 포괄적 수면설문과 진찰이 OSA 진단의 시작으로 관심이 요구된다. 더불어 만성질환 감소 및 주간 삶의 질 향상이라는 양압기 효과에 대한 이해를 통해 OSA 치료의 중요성을 제시하는 바이다.

REFERENSES

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-613.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-1235.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:144-148.
5. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:685-689.
6. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1108-1113.
7. Costa LE, Uchoa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. Heart 2015;101:1288-1292.
8. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R,

Table 6. Summary of recommendations for diagnostic testing for adult OSA

Recommendation statement	Strength of recommendation
Clinical tools, questionnaires or prediction algorithms not be used to diagnose OSA in adults, in the absence of PSG or HSAT.	Strong
PSG, or HSAT with a technically adequate device, be used for the diagnosis of OSA in uncomplicated adult patients presenting with signs and symptoms that indicate an increased risk of moderate to severe OSA.	Strong
If a single HSAT is negative, inconclusive or technically inadequate, PSG be performed for the diagnosis of OSA.	Strong
PSG, rather than HSAT, be used for the diagnosis of OSA in patients with significant cardiorespiratory disease, potential respiratory muscle weakness due to neuromuscular condition, awake hypoventilation or suspicion of sleep related hypoventilation, chronic opioid medication use, history of stroke or severe insomnia.	Strong
If clinically appropriate, a split-night diagnostic protocol, rather than a full-night diagnostic protocol for PSG be used for the diagnosis of OSA	Weak
When the initial PSG is negative, and there is still clinical suspicion for OSA, a second PSG be considered for the diagnosis of OSA.	Weak

OSA: obstructive sleep apnea, PSG: polysomnography, HSAT: home sleep apnea test

Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens 2001;19:2271-2277.
9. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005;353:2034-2041.
10. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005;365:1046-1053.
11. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. N Engl J Med 1999;340:847-851.
12. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. Sleep 2016;39:1211-1218.
13. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. Sleep 2006;29:381-401.
14. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263-276.
15. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981;1:862-865.
16. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2008;4:157-171.
17. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. Lancet 1999;353:2100-2105.
18. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet 2002;359:204-210.
19. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. Sleep 2012;35:617-625b.
20. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. Eur Heart J 2004;25:728-734.
21. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2003;348:1233-1241.
22. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Jama 2012;307:2161-2168.
23. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2011;37:1128-1136.
24. Bravata DM, Concato J, Fried T, Ranjbar N, Sadarangani T, McClain V, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. Sleep 2011;34:1271-1277.
25. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. Thorax 2001; 56:508-512.
26. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep 2008;31:141-147.
27. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:479-504.

양압치료의 실제 처방

신 원 철
강동경희대병원

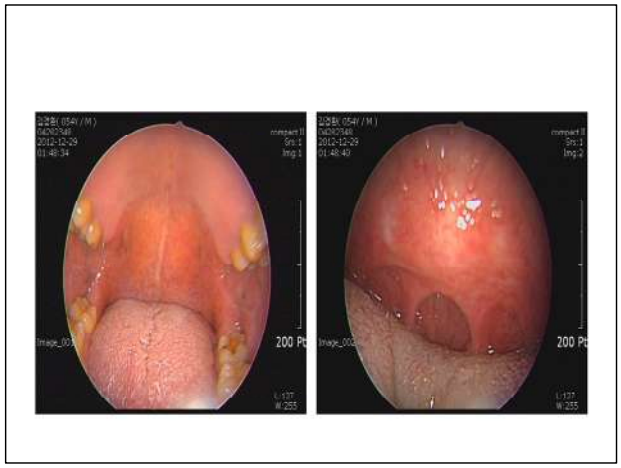


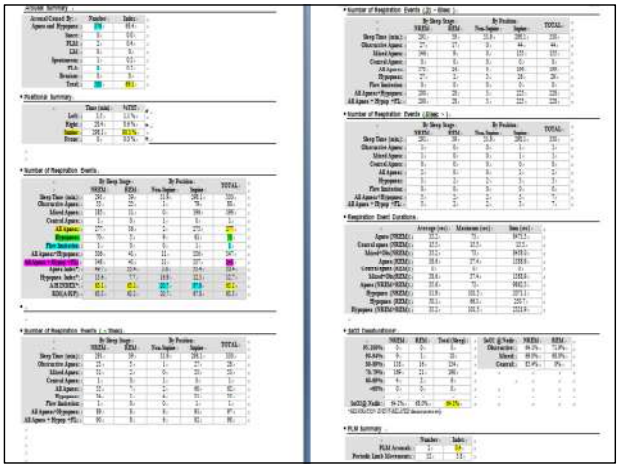
증례 ;55세 남자

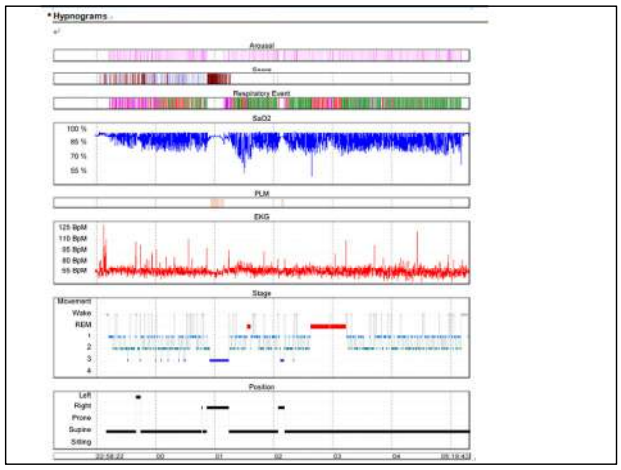
- CC: 낮에 존다./1년전부터
- snoring : 20년전부터
- sleep apnea : 5년전부터
- 수면
  - 10;30 - 12;00 취침.
  - 1분이내로 잠듬.
  - 아침 5;30 - 6;00 기상.
  - 중간에 2번 정도 깸. / 화장실 , 숨이 막혀서 깸.
  - 자고 나면, 개운하지 않음.
  - dry mouth (+) in the morning
  - EDS (++)
  - 졸음 운전 (-)
- 20년 전 코골이 수술..
- 혈압약과 아스피린; 5년 전

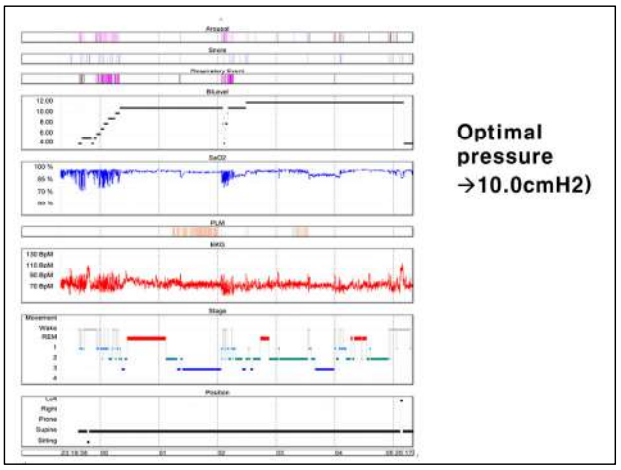
사회력>
- 담배 ; 작년 5월 금연
- 술 : 주 1회 , 주량. 소주 2병..

- Wt ; 100kg.
- 1년동안 10kg.









Diagnosis & Treatment for OSA



CPAP 처방

- **CPAP trial for 2 week**

- **Machine : S9**
- **Nasal mask; nasal mask or nasal pillow mask, full face mask**
- **Pressure range : 11.0cmH2O**
- **C-flex or EPR: level 1**
- **Ramp time : 5min**

CPAP treatment in OSA

- first line treatment for **moderate to severe OSA**
- almost 100% effective when used regularly but adherence with treatment poses problems for many patients

- reduces objective daytime sleepiness
- improves some measures of cognitive performance
- reduces depression
- reduces cardiovascular mortality and morbidity
- reduces the risk of motor vehicle crashes
- improves perceptions of quality of life
- reduces healthcare utilization

CPAP

- **Predictors of adherence to CPAP therapy**
- severity of OSA
- degree of daytime sleepiness
- socioeconomic status
- level of patient understanding of the therapy
- Type of mask used

◆ Nonadherent with CPAP : 46-83%

The basic requirements of PAP therapy

- Staff who are appropriately trained
- A choice of CPAP equipment sufficient to meet individual patient needs
- A CPAP initiation service which provides patients with adequate information and education to instill confidence in their treatment.
- A CPAP follow-up service which comprises an appropriate number of follow-up contacts and the opportunity for patients to access the service on an as-needed basis.
- An infrastructure that enables timely and efficient communication with sleep clinics and referring doctors about their patients

PAP시작 전 환자 교육

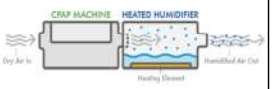
- 수면다원 검사결과와 병의 중등도를 설명한다.
- 수면무호흡증의 발생기전을 설명한다.
- 병의 자연경과와 관련된 질환을 설명한다.
- 위험인자, 악화인자를 설명한다.
- 수면무호흡증 치료방법들의 장단점을 설명한다.
- 치료를 통해서 얻을 수 있는 증상개선을 설명한다.
- 치료에 있어 환자가 해야 할 역할과 목표를 설정한다.
- 치료하지 않았을 경우에 나타날 수 있는 결과에 대해 설명한다.
- 증상개선을 평가하고 PAP사용에 대한 주기적인 점검에 대해서 설명한다.

Equipment/Therapy Interventions

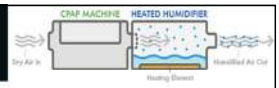
- PAP modalities: CPAP, auto-titrating or bilevel PAP
- Heated humidification to relieve nasal dryness, running nose, nose bleeds
- Hose or tube
- Refit interface ; mask – nasal, oronasal, nasal pillow
- Comfort features
  - Ramp
  - Quieter blower
  - Battery backup
  - Expiratory pressure relief







Humidifier



- Cold pass-over : Increase in nasal resistance
- Heated humidification :
  - Air passing over the heated water adds moisture and humidifies the delivared air
  - Turbulnce induced in the chamber help pick up humidity



Mask의 선택

- PAP치료 성공에 매우 중요한 단계
- 고려해야 할 점
  - 얼굴의 형태에 맞는 mask의 선택
  - Mouth breathing 여부
  - 폐쇄공포증의 여부
  - 압력이 높은 경우 air leak의 가능성 여부
  - 피부의 민감도와 알러지
- Mask fitting : 다양한 종류의 마스크를 착용해서 적절한 종류를 선택하는 과정

Interfaces

1. Mouthpeice
2. Nasal mask
3. Oronasal (full- face) mask
4. Nasal pillow
5. Helmet

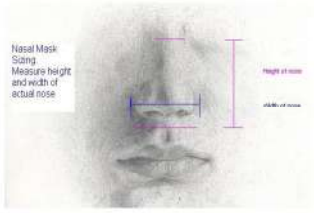


Nasal Mask



Nasal Mask

- first interface tried for PAP titration and treatment
  - Comfortable seal around the nasal bridge
  - Air leak into eye
  - Mouth breathing : dryness or arousal



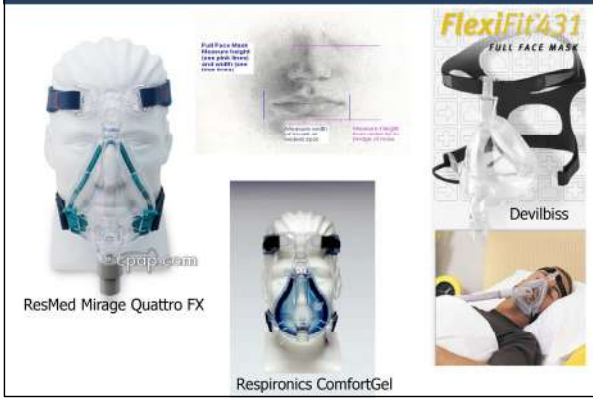
Oronasal mask



- for patients with significant nasal congestion and predominant oral breathing or those with a large mouth leak during sleep
- seal over a large area
  - difficulty in some patients (especially, in edentulous patients)
- Higher Tx pressure than nasal mask due to higher leak or higher residual apnea-hypopnea index
- Claustrophobia or difficuty obtaining a mask seal
- Hybrid masks ; use nasal pillows or a nasal cradle combined with a portion of the mask covering the mouth ma



Full Face Mask



Nasal Pillows



Nasal pillow mask.



- 2 nasal inserts
- alternative to nasal masks because they are smaller and have less contact with the face
- equally effective in treating mild and moderate, and severe sleep apnea
- Minimizing side effects such as claustrophobia, pressure sores, and air leak into the eyes
- useful in patients with mustaches or edentulous patients who have no dental support for the upper lip



- too small a pillow size ; leak → overtightened
- complain that the pressure feels much higher (nasal mask → pillow)
- can cause more nasal problems, particularly when a CPAP greater than 12 cm H2O is used



PAP mask

Interface	Advantages	Disadvantages
Nasal	Less risk of aspiration Easier secretion clearance Less claustrophobia Easier speech May allow patient to eat Easy to fit and secure Less dead space	Mouth leak Higher resistance through nasal passages Less effective with nasal obstruction Nasal irritation and rhinorrhea, nasal congestion Mouth dryness Air leak into eyes a potential problem
Oronasal	Better control of mouth leak More effective with mouth-breathers, particularly during acute application of NPPV	More dead space Claustrophobia More risk of aspiration More difficulty in speaking and eating Asphyxiation if ventilator malfunctions
Nasal pillows	Patients with claustrophobia Intractable air leak into eyes with a nasal mask Difficult obtaining a seal over upper nasal bridge with a nasal mask No upper teeth or mustache makes obtaining a seal with a nasal mask difficult	Sensation of higher pressure in some patients Nasal irritation (saline gel may help) May not be tolerated in patients requiring high pressure

Claustrophobic reactions to CPAP

- **Almost one-third of sleep apnea patients endorse CPAP-related claustrophobia and may lead to treatment abandonment.**
- **CPAP-related claustrophobia was perceived as one of the largest deterrents to CPAP therapy.**
- **claustrophobia is composed of two "core" fears:**
  - **fear of restriction**
  - **fear of suffocation.**

Claustrophobic reactions to CPAP

- ***Exposure therapy*** (Mask desensitization)
  - **indicated for individuals with sleep apnea who are unable to tolerate CPAP devices due to anxiety reactions.**
- **CONTRAINDICATIONS :unstable psychiatric symptoms (substance use, post-traumatic stress disorder, suicidal/homicidal ideation, psychosis), inability to maintain a therapeutic relationship, or economic/domiciliary instability**
- **Nasal pillow masks are often better tolerated**

Air leak

- experienced by up to 50% of nasal CPAP users
- *Unintentional leaks may be caused by mouth opening or a poorly fitting mask.*
- Higher PAP pressure

→drop in mask pressure leading to suboptimal treatment
→severe dryness
→repeated arousal from noise or eye irritation
➔ poor compliance.

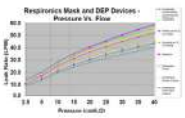




Air Leak

- **Intentional leak**
  - controlled leak from the port on mask interfaces that washes out CO_2 and prevents rebreathing.
  - The intentional leak of all interfaces increases as pressure increases.

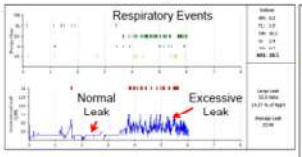




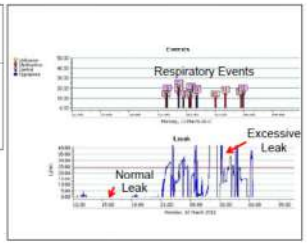
- **Unintentional leak**
  - Mouth leak
    - Pressurized air escaping via the mouth when a nasal mask is used
  - Mask leak
    - Pressurized air escaping between the mask and the face when a nasal mask or full-face/oronasal mask is used.
  - **A sudden increase in leak without a pressure change** should alert the technologist to a possible increase in mask/mouth leak.

Excessive Leak May Affect PAP Efficacy

Philips Respironics



Resmed



Leak

- Leak is mask and pressure dependent
  - Fisher Paykel reports total leak
  - Resmed reports unintentional leak
  - Philips typically reports total leak (most of the time)
- Approach to abnormal Leak
  - Check circuit for leaks
- Tubes, mask, connections
  - Change/refit mask or nasal pillow insert size

Leak

- Don't use nasal pillows with pressures > 12 cm H2O
- Determine if mouth breathing is an issue
- Mask type change may alter effective pressure
  - Reduce pressure
  - Consider alternative therapy

Mouth breath

- by habit or because of nasal obstruction
- Switch from a nasal mask to an oronasal mask
- Chin-up strap



- Intensive medical treatment of nasal congestion
- Adequate humidification ; Drying of the nasal mucosa can increase nasal resistance
- Slightly lowering of pressure

Facial pain

- dental or periodontal pain(15% to 20%) ; mainly caused by direct pressure of the device on the gums
- ➔ nasal pillow mask
- Skin irritation or a rash
- CPAP mask liners that provide a soft layer between the face and CPAP mask cushion (prevent leak and irritation)
- Cloth PAP mask
- Gel nasal pad



Nasal congestion

- dry or irritated nasal passages, which can be caused by the use of nasal pillows

→saline nasal gel

- If nasal congestion worsens over the night on PAP treatment

→ clue that the patient may benefit from more humidification.

CPAP adherence

- **Adherence failure**
  - use of CPAP for less than 4 h / night on 70% of nights and or lack of symptomatic improvement
  - Internationally 5-50% of OSA reject CPAP treatment option or discontinue use within the first week
  - 12 to 25% of the remaining patients may be expected to have discontinued its use at 3 years

- **Provision of CPAP involves more than simply selling a CPAP device and mask**
  - **Education**
  - **Support and ongoing care including the monitoring of treatment adherence**
- **This is often a shared responsibility between the patient, the sleep physician, the sleep clinic and organization which provides CPAP equipment**

양압치료 추적관리 및 관리

김 후 원
조선대병원

양압치료 추적관찰 및 순응도 측정

조선대병원 신경과
김후원

양압기 치료 순서

1. 양압치료 대상 환자 선택
2. PAP 기기의 선택 ; CPAP, APAP, BiPAP
3. CPAP pressure titration
4. 환자교육, 처방내용, mask fitting
5. 양압 치료 추적관찰 및 순응도 측정

양압치료 대상 환자 선택

- CPAP 적응증
  - Standard: Moderate to severe OSA; AHI>15
  - Optional
    - Symptomatic Mild OSA
    - Improving quality of life
    - decreasing BP in drug0resistant hypertensive OSA
- Autopap 적응증
  - CPAP intolerant moderate to severe OSA
  - 동반질환(CHF, COPD, central aponea syndrome, hypoventilation syndrome)이 없는 moderate to severe OSA환자에서 titration study없이 사용할 때
- BIPAP 적응증
  - CPAP intolerant OSA
  - 고압이 필요하여 환자가 내쉬기 힘들 때

Pressure Titration

- Decision of control of the patient's obstructive respiration
  - low (preferably <5 per hour) RDI
  - a minimum sea level SpO2 above 90%
  - a leak within acceptable parameters
- Grading of titration
  - Optimal titration
    - RDI<5/hr for at least 15 minutes
    - Including supine REM sleep
    - not continually interrupted by spontaneous arousals or awakenings
  - Good titration
    - RDI ≤10 or 50% decrease if baseline RDI<15
    - Including supine REM sleep
    - not continually interrupted by spontaneous arousals or awakenings
  - Adequate titration
    - overnight RDI ≤10 per hour but does reduce the RDI by 75% from baseline especially in severe OSA patients
    - Optimal or good titration criteria without supine REM sleep

양압기 치료의 목표

- 수면무호흡증의 발생을 방지
  - 기준: RDI<5
- 수면무호흡증과 관련된 증상의 개선 또는 제거
  - 주간과다졸림증
  - 피로, 무기력
  - 주의 집중력, 의욕, 기억력 감퇴
- 수면무호흡증과 관련된 장기합병증의 예방
  - 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 대사증후군
  - 허혈성 심장질환의 예방
  - 뇌졸중의 예방
  - 알츠하이머 치매 위험도 감소

장기간 사용 여부의 확인 순응도; Compliance

- Criteria of minimum compliance
  - at least four hours a night
  - for five nights a week.
- Failure rate: 29-83%, reported
- The patient's age, sex, and socioeconomic status have been ruled out as having some bearing on compliance.
- The patient's feelings of stress, anger, anxiety, or depression did not affect CPAP compliance.

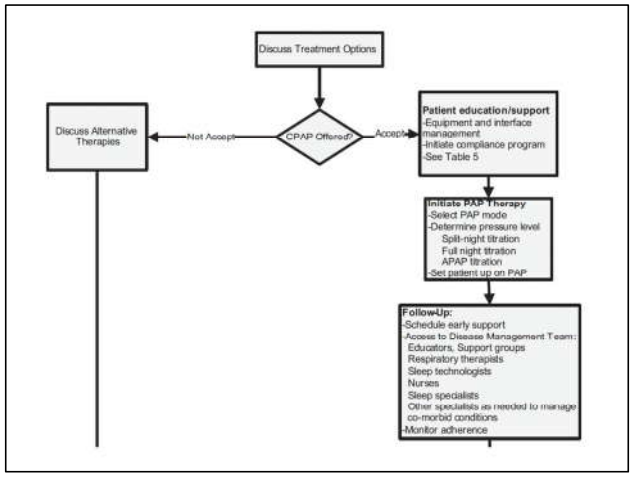
Factors affecting compliance

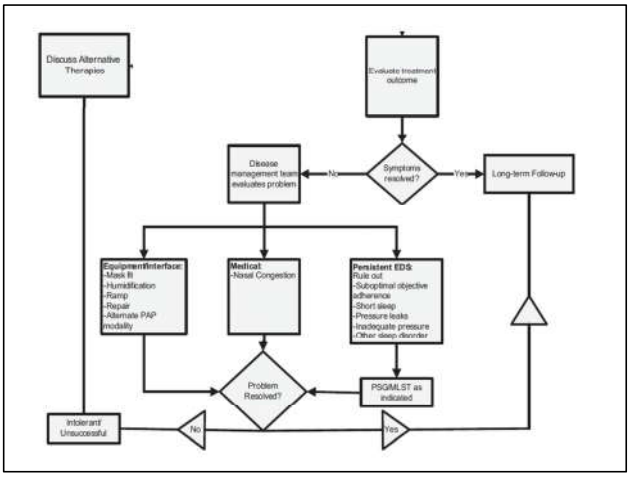
- A higher AHI tend to be more compliant
- Compliance tends to be less
  - Those who do not understand the health-related problems of apnea
  - Those who refuse CPAP during titration
  - Those who complain of claustrophobia
  - Those patients who are self-conscious and reluctant to wear the CPAP interface in the presence of their sleeping partner
- Side effects and problems with the patient-CPAP system
  - nasal drying, increased congestion, sneezing, rhinorrhea, sinusitis, conjunctivitis, claustrophobia, pressure sores on the bridge of the nose, difficulty exhaling, allergic reaction to the materials in the mask, air swallowing with gastric distension, machine noise, and skin creases the next morning.

http://www.sleepreviewmag.com

Improving CPAP Compliance

1. Early and ongoing education
2. Rapid initiation of CPAP therapy; titration in split study or rapid titration schedule.
3. Immediate individual follow-up
4. Monitoring compliance and efficacy
5. Long-term support and trouble-shooting
6. Mask fit and choice of interface
7. Nasal congestion, steroids/antihistamines
8. Humidification
9. Choosing the right device
10. Group support





Followup Schedules

1. Early Followup (24-48 hours, 1 week, 2 weeks)
2. Ongoing Followup (6 weeks, 6 months)
3. One-Year Followup

https://www.sleepresolutions.com/blog/what-happens-during-a-cpap-followup

Checking-up Issues

1. **Compliance**: how well you are following your CPAP therapy program
2. **Adherence**: how well you are "sticking to it," and any issues that may be preventing you from doing so
3. **Mask Fit**: how well your CPAP mask works for your unique needs
4. **Communication**: giving honest feedback on all aspects of your CPAP therapy program, including your perceptions about the equipment, your body's responses, etc.

Early Follow-up

- Within 24-48 hours, using phone calls
- Mask comfort issues.
  - Is your mask comfortable?
  - Are you feeling any chafing?
  - Are you having trouble keeping it on while sleeping?
- Equipment issues.
  - Is the air pressure too weak or too strong?
  - Do you wake up with dry nostrils, mouth, or throat?
  - Is the length of tubing interfering with your sleep?
  - Is the noise of the CPAP distracting?
- Medical issues.
  - Are you feeling more rested?
  - Has your daytime sleepiness improved?
  - Are you still snoring or suffering sleep apnea, where you stop breathing?
- Miscellaneous issues
  - Does your bed partner have any concerns or questions?

At the 1-week follow-up

1) Attempt switching the size, style, or type of mask you are using
2) Adding or removing padding;
3) Changing to a different model of CPAP/Bipap machine
4) Other non-equipment recommendations on subjects
   - Good sleep hygiene habits
   - Attendance at support groups
   - Desensitization techniques to wearing a mask
   - Tips for falling asleep, and extending sleep
   - Suggestions on how family/bed partners may assist

Ongoing Follow-ups

- At 2-week, 6-week, and 6-month
- Check up of machine records, removable memory chip
  - evaluation of machine effectiveness and compliance
- Checkup issues
  - Proper cleaning of PAP unit and accessories
  - Checking for fit of mask
  - Equipment and supply replacement recommendations
  - Weight gain, weight loss, alcohol usage while using your CPAP

Yearly Follow-up

- Any physical changes that may require a new mask
- Maintenance check on your CPAP equipment, ensuring it is functioning properly
- Information about new equipment, including masks and CPAP machines
  - Machine warranty: 20,000 hours, over 5years

수면다원검사 재검이 필요한 경우

- 증상이 사라지지 않을 때
  - 주간졸림증이 양압기로 해결되지 않으면 수면 무호흡증이 Narcolepsy나 idiopathic hypersomnia와 동반되었을 가능성이 있음.
- 생활패턴이나 건강상의 변화가 있을 때
  - 최근의 급격한 체중의 감소나 증가
  - 다른 내과적 질환이 나타날 때: 뇌졸중, 심근경색증, 심부전증
- 증상이 다시 나타날 때
  - 코를 다시 골기 시작할 때
  - 수면 중 헐떡거림, 숨막히는 증상, 숨이 멈추는 증상이 생길 때
  - 다른 무호흡증 주간 증상이 나타날 때: 아침 두통, 피로감, 집중력저하, 기억감퇴, 우울감, 감정이 날카로워질 때

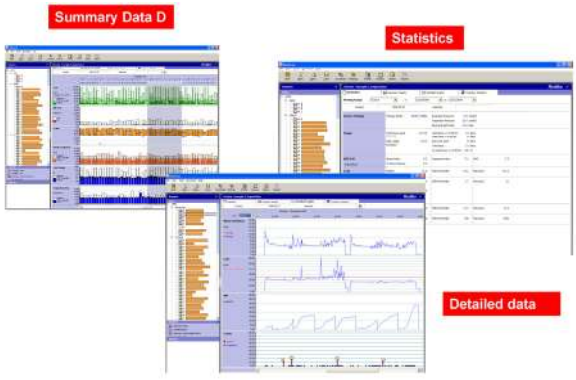
http://www.alaskasleep.com/

CPAP기기의 사용 데이터 확인

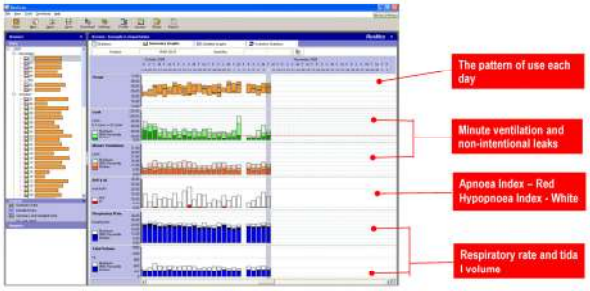
- Resmed
  - ResScan
- Phillips
  - EncorePro 2
- Fisher & Paykel
  - InfoSmart™



Three main screens give an overview of the data

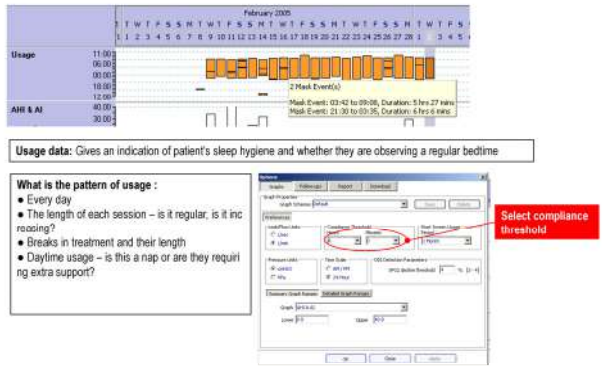


Summary Data

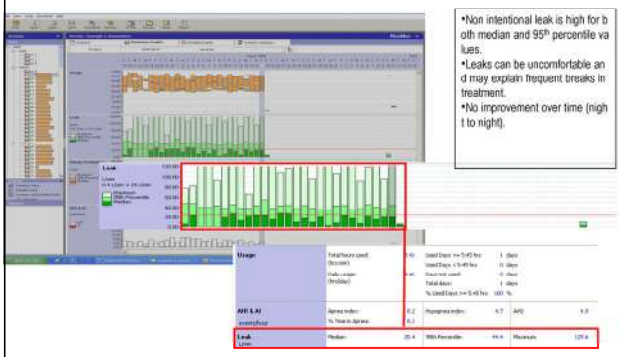


Usage data: Gives an indication of patient's sleep hygiene and whether they are observing a regular bedtime
Minute ventilation: Allows clinician to see whether the patient is having variations in minute ventilation, either inter or i ntra night.
Leak: An acceptable leak is one where the 95th centile remains <24l/min and the median leak <12 L/min.
AHI.AI: The residual apnoea hypopnoea index

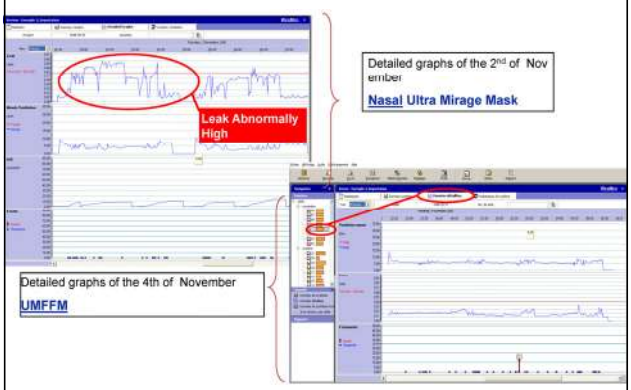
What is the usage?



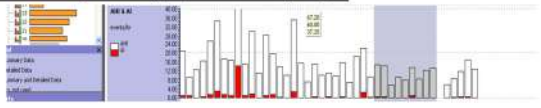
Mouth Leak: Summary and statistics Data



Mouth Leak correction. Fitting a full fac e mask



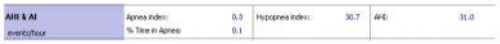
What is the Apnoea Hypopnoea index (AHI)?



•The apnea index during treatment i s represented by the red bar.
•The Apnea Hypopnoea index (AHI) during treatment is represented by t he top of the white bar.
•The hypopnoea index during treat ment can be calculated by subtracti ng the apnoea index from the AHI.

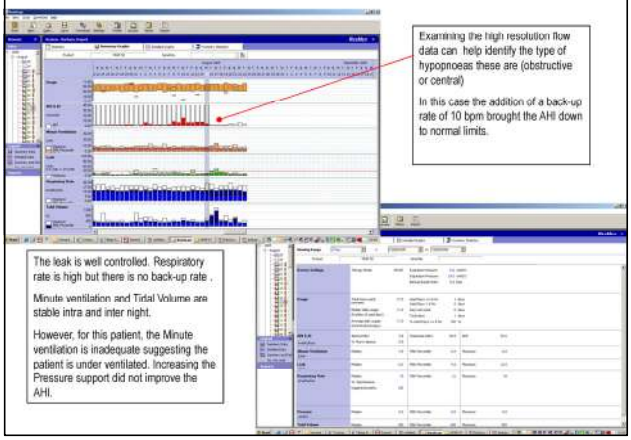
The AHI should be as low as possible to ensure that adequate ventilation is ta king place with the minimum of respiratory disturbance.
- AHI <5/hour is considered acceptable.
- AHI 5-15 is considered moderately abnormal,
- AHI >15 is severely abnormal.

The detailed data will help to show the distribution between apnoea and hypop noea events, the periods when these events occur, the amount of non intentio nal leak and the level and stability of the minute ventilation during these event s. Over time, the event index should remain stable or reduce.



An apnoea is when the respiratory flow decreases by more than 75% for at least 10 seconds.
A hypopnoea is when the respiratory flow decreases to 50% for at least 10 seconds.
The Apnoea Index (AI) and Apnoea Hypopnoea Index (AHI) is calculated by dividing the total number of events that occ urred by the total number of mask on hours.

High AHI – Poor inspiratory effort or lack of respiratory drive



Examining the high resolution flow data can help identify the type of hypopnoeas these are (obstructive or central)

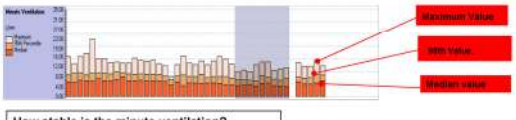
In this case the addition of a back-up rate of 10 bpm brought the AHI down to normal limits.

The leak is well controlled. Respiratory rate is high but there is no back-up rate .

Minute ventilation and Tidal Volume are stable intra and inter night.

However, for this patient, the Minute ventilation is inadequate suggesting the patient is under ventilated. Increasing the Pressure support did not improve the AHI.

What is the minute ventilation?



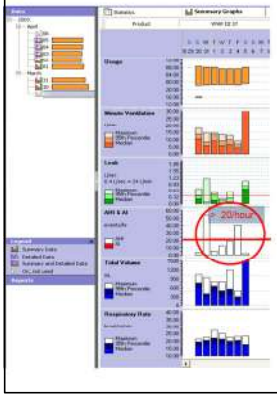
How stable is the minute ventilation?

- Look at the overall level of the calculated minute ventilation. Is this appropriate for the patient, given their weight, height and age? Ideally the minute ventilation and frequency should be within normal limits, and the minute ventilation should be stable.
- The gap between the median minute ventilation value and the 95th percentile gives a picture of how stable the minute ventilation is. The larger the gap, the less stable the minute ventilation





Raised Hypopnoea Index

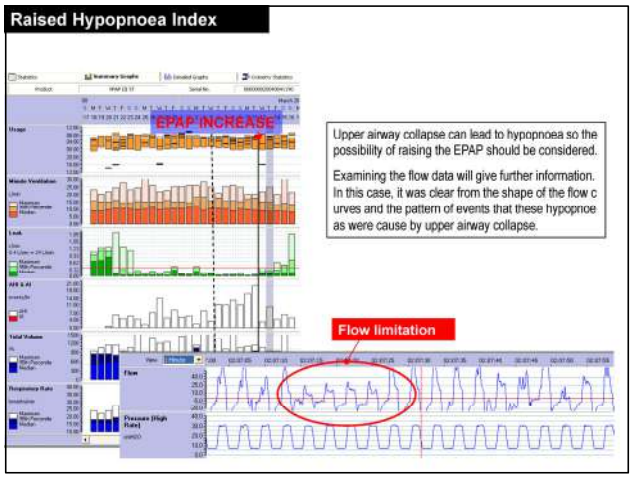


It should be remembered that a hypopnoea is logged if there is a 50% drop in previous flow. If previous flow has been high, then a hypopnoe a may not necessarily be due to hypoventilation.

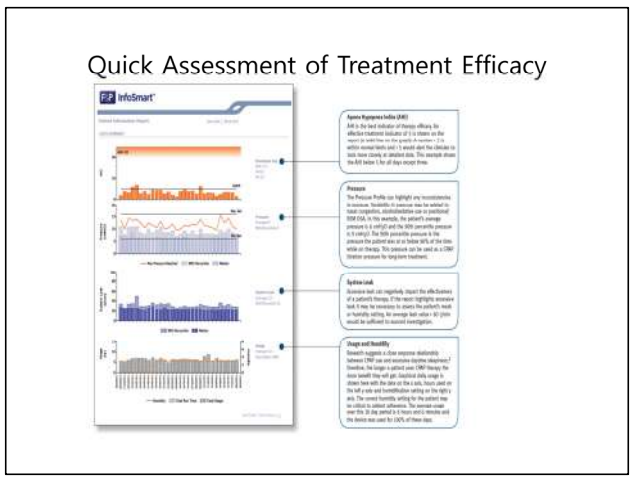
The patient's minute and tidal volume should be checked. Is it stable? Is it within normal limits for this patient?

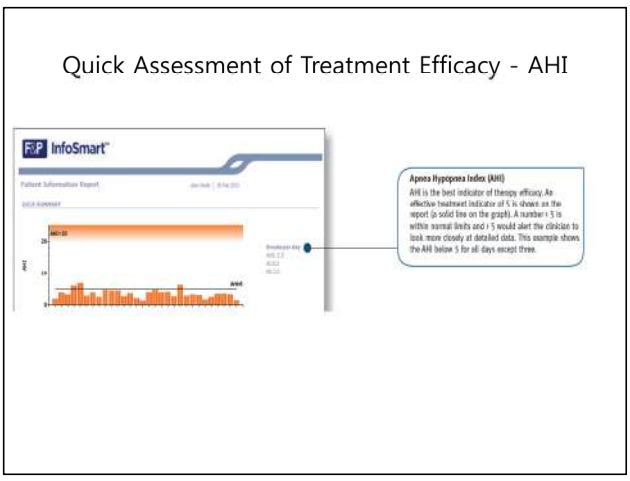
An Saturation probe should be used to check for desaturations during the hypopnoeas and the patient's general well-being assessed.

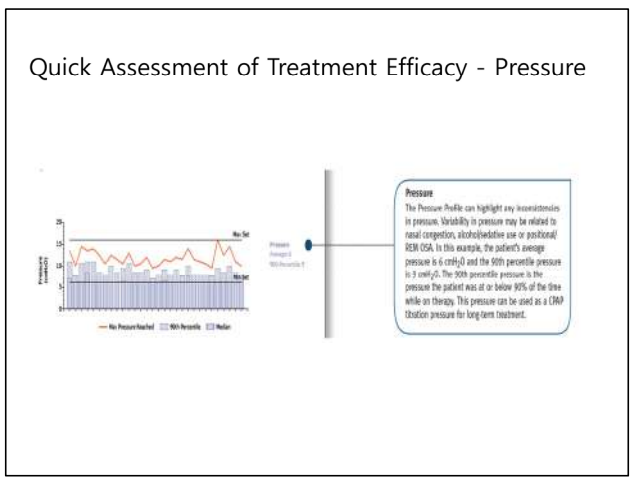


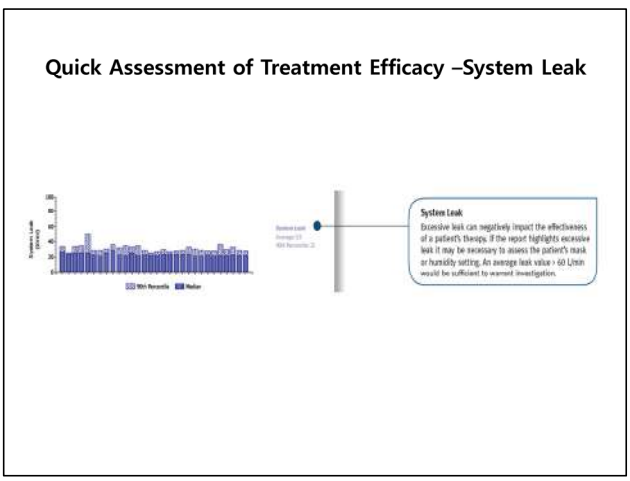

Raised Hypopnoea Index
EPAP INCREASE
Upper airway collapse can lead to hypopnoea so the possibility of raising the EPAP should be considered.
Examining the flow data will give further information. In this case, it was clear from the shape of the flow c urves and the pattern of events that these hypopnoe as were cause by upper airway collapse.
Flow limitation


Interpreting InfoSmart™ Reports
Multiple data transfer options
InfoSmart™ Web
InfoGSM™
InfoUSB™
InfoUSB™
InfoView™
Data download via GSM network
Data download via the Internet
Data download via InfoUSB
Data download via the display screen of the F&P ICON+

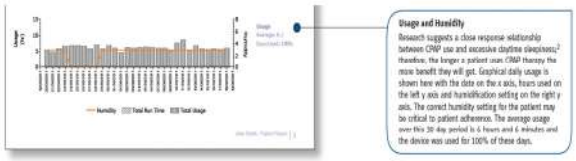

Quick Assessment of Treatment Efficacy
InfoSmart™


Quick Assessment of Treatment Efficacy - AHI
InfoSmart™
Apnea Hypopnea Index (AHI)
AHI is the best indicator of therapy efficacy. An effective treatment indicator of 5 is shown on the report (a solid line on the graph). A number > 5 is within normal limits and > 5 would alert the clinician to look more closely at detailed data. This example shows the AHI below 5 for all days except three.

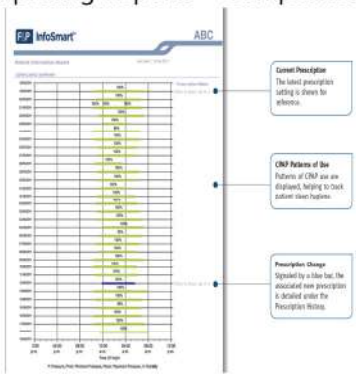

Quick Assessment of Treatment Efficacy - Pressure
Pressure
The Pressure Profile can highlight any inconsistencies in pressure. Variability in pressure may be related to nasal congestion, alcohol/sedative use or positional/REM OSA. In this example, the patient's average pressure is 6 cmH2O and the 90th percentile pressure is 9 cmH2O. The 90th percentile pressure is the pressure the patient was at or below 90% of the time while on therapy. This pressure can be used as a CPAP titration pressure for long-term treatment.


Quick Assessment of Treatment Efficacy –System Leak
System Leak
Excessive leak can negatively impact the effectiveness of a patient's therapy. If the report highlights excessive leak it may be necessary to assess the patient's mask or humidity setting. An average leak value > 60 L/min would be sufficient to warrant investigation.

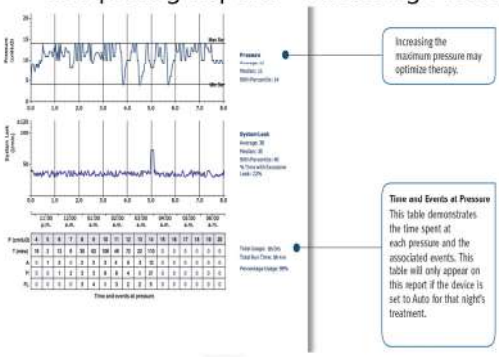
Quick Assessment of Treatment Efficacy – Usage &Humidity



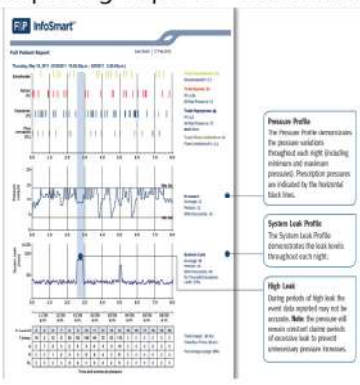
Interpreting Reports – Compliance Summary



Interpreting Reports – Assessing Pressure



Interpreting Reports – Leak Managerment



The Encore Report
Read and adapt treatment

Philips Korea Sleep & Respiratory Care

Report Details
Observations/Compliance Report



- Patient information
- Device settings (mode / Flex / humidifier)
- The daily hours of usage are shown by the vertical bars:
  - Green (duration of therapy ≥ than that prescribed)
  - **Black** (blower on, but no patient breath detected)
  - **Red** (duration of therapy < than that prescribed)
- Profiles of P90 and PAverage for the therapy sessions over time period

Report Details
Patterns of Usage

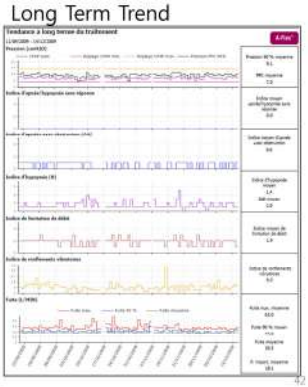


Total hours of usage is shown in hours:mins (ex. 4:07)

- The time in the left hand column indicates the total amount of time the patient was connected to the device
- The time in the right hand column indicates the total amount of time the blower was on

Poor night: 4:48 / 7:53
= Approximately for 3h05, the blower was on, but the device was not detecting patient breath

Report Details
Long Term Trend

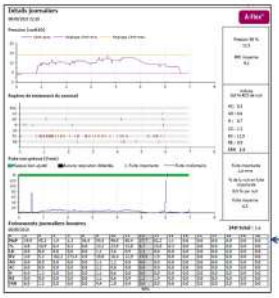


Trends over long term, for a specific period as indicated :

- Pressure profile, settings and pressure change , P90
- Average indices for residual events: CSR, CA, OA, H, RE, FL, Sn, AHI
- % of time in large leak is important!

Evaluates a change in the patient's clinical status

Report Details
Daily details & statistics



Details of data recorded throughout one night/usage:

- Pressure profile & prescription window
- Average pressure, P90
- Residual events/hr: CSR, CA, OA, H, RE, FL, Snore, AHI
- Mask leak, % time in large leak
- Leak profile
- Daily events per hour table
- Events/pressure: visible or not, depending of the settings (Settings tab calculation)

Report Details
Summary report



The last page summarises the data for the usage period. Statistics include:

- ✓ Compliance
- ✓ Therapy
- ✓ Significant leakage values per day
- ✓ Residual average AHI

허혈뇌졸중 환자에서 수술 전후 항혈전제 관리



구 자 성
가톨릭대학교 서울성모병원 신경과

Perioperative management of antithrombotic therapy in ischemic stroke patients

Ja-seong Koo M.D., PhD
Department of Neurology, Seoul St Mary's Hospital, Catholic University of Korea

Surgery or invasive procedures can increase the risk of stroke. Perioperative stroke is a stroke which occur pre-, intra-, and post-operative period and most common in 7 days after surgery or procedure. Perioperative stroke is not common but it's importance is increasing as relatively high mortality and medico-legal dispute. In general, the incidence perioperative stroke is less than 1% in non-cardiovascular surgery. In patients with previous stroke, the risk of perioperative cardiovascular events is high in 6 – 12 months after the index stroke. The associated risk appears stable yet still increased compared with patients with no prior stroke. Most patients with previous stroke are taking antithrombotics and the risk of intra- and postoperative bleeding is increased in the presence of antithrombotic medications, while interruption of medications may increase the risk of perioperative cardiovascular events. Therefore, physicians are confronted routinely with the dilemma of whether to request that patients modify or discontinue the use of antithrombotic medications before surgery or invasive procedures. Most current recommendations favor the performance of minor surgery or procedures under continued antithrombotic therapy. When doing more invasive procedures or surgery carrying high risk of bleeding, antiplatelets or warfarin are discontinued for 5 – 7 days prior surgery. Patients taking novel oral anticoagulants (NOACs; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) are recommended to discontinue NOACs for 24 hours before surgery or procedure. It should be recommended to start antithrombotics on the next day after surgery or procedure.

Key Words: perioperative, stroke, antiplatelet, anticoagulation, surgery

수술 또는 침습적 시술 전후에 발생하는 뇌졸중을 perioperative stroke이라 하며 예후가 좋지 않고 의료분쟁의 위험도 있어 의사들이 가장 우려하는 합병증 중의 하나이다. 과거 보고에 의하면 perioperative stroke의 급성기 사망률은 16 ~ 46%로 일반 뇌졸중보다 평균 2배 가량 높으며 특히 뇌졸중의 과거력이 있는 경우에는 60%로 매우 높게 보고한 연구도 있다.[1] 수술이나 시술은 그 자체로 뇌졸중 위험을 높일 수 있고 특히 뇌졸중 과거력이 있는 환자의 경우 그 위험이 더 높다. 또한 수술 시 과다 출혈을 피하기 위해서 뇌졸중 환자 대부분이 복용하고 있는 항혈전제를 중단하게 되며 이에 따른 뇌졸중 재발 위험에 대한 우려 때문에 수술 전 뇌졸중 발생 위험 및 항혈전제 관리에 대한 신경과 자문이 많이 늘고 있다

본 글에서는 perioperative stroke 전반에 대해 살펴보고 수술 전 위험도 평가 및 항혈전제 관리 방법에 대해 정리해 보고자 하였다.

Jaseong Koo, M.D., PhD.
Department of Neurology
Seoul St Mary's Hospital, Catholic University of Korea
222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul, 06591, Korea
TEL: +82-2-2258-6074
Fax: +82-2-599-9686
E-mail: nrkoomh@chol.com

Perioperative stroke의 정의

Perioperative stroke은 용어 그대로 수술 중 및 수술 후 발생하는 뇌졸중 뿐 아니라 수술 전 발생하는 경우도 포함

한다. 따라서 수술 전 준비 단계, 특히 항혈전 약물을 미리 중단한 상태에서 발생한 뇌졸중도 해당하나, 실질적으로는 수술 중 혹은 수술 후 발생한 뇌졸중에 대해서만 조사한 연구가 대부분이다. 한편 수술 중에는 마취 등의 이유로 뇌졸중 발생 여부를 인지하기 어렵기 때문에 수술 후 24시간 이내에 인지된 경우를 수술 중 뇌졸중으로 별도 구분하는 경우도 있다. 결론적으로 perioperative stroke은 대부분 수술 시작 이후 발생한 뇌졸중을 의미하며 수술 후 언제까지를 기준으로 할 지에 대해서는 연구마다 많은 차이고 있지만 대부분 수술 후 3일 - 30일 이내에 발생한 뇌졸중을 포함시키고 있다.[1]

Perioperative stroke 발생 위험 및 위험인자

수술 자체가 뇌졸중 위험을 높이는 지에 대한 연구는 쉽지도 연구도 소수에 불과하다. Wong 등이 보고한 환자-대조군 연구에서는 뇌졸중이 없는 대조군에 비해 뇌졸중 환자들에서 발병 전 30일 이내 수술 받은 경우가 3.9배 높은 것으로 보고하였다.[2] 최근 허혈뇌졸중 또는 일과성허혈발작 전향등록체계를 분석한 결과에서는 수술 후 최대 90일까지 뇌졸중 위험에 영향을 주는 것으로 보고하여 기존의 관례적인 30일 이내보다 더 길게 영향을 줄 있다고 주장하였다.[3] 수술 후 뇌졸중 발생 위험은 기본적으로 수술 종류(부위와 범위)에 따라 많은 차이가 있다. 따라서 위험도 평가 측면에서는 다른 장기의 동맥 경화 유병 가능성이 높고 수술 과정 자체로 직접적인 뇌졸중 발생 위험이 있는 '심혈관계 수술'과 상대적으로 그 위험이 낮다고 생각되는 '일반 수술'(general surgery)로 나누어 평가한다. 반면 항혈전제 관리 측면에서는 출혈 위험이 높은 대수술(major surgery)과 그렇지 않은 소수술(minor surgery)로 구분하여 제시하는 경우가 일반적이다.

일반 수술 시 perioperative stroke

일반 수술 시 perioperative stroke은 80% 이상이 수술 후 대개 7일 이내에 발생하며[1,4] 발생 위험은 뇌졸중의 과거력 유무에 따라 많은 차이가 있다. 뇌졸중 과거력이 없는 경우 0.2 ~ 0.5% 정도이며 과거력이 있는 경우에는 2.9%로 보고되었다.[1,5] 또한 과거력이 있는 경우 뇌혈관 협착이 있으면 뇌졸중 위험이 더 높아 증상성 협착의 경우 50%이상 경동맥 협착이 있는 경우에는 3.6%, 추골-기저 동맥 협착이 있는 경우에는 6.0%로 보고되었다.[6,7] 수술의 종류도 뇌졸중 발병 위험에 영향을 주는데, 말초혈관 수술의 경우 0.8 ~ 3.0%, 두경부 수술 시에는 4.8%까지 보고되었다.[1,8] 다만 이 연구들이 대부분 10년 이상 전에 보고된 연구들이기 때문에 이후 수술 법과 뇌졸중 예방치료 기술의 향상을 고려할 때 최근의 뇌졸중 발생 위험은 이보다는 다소 낮지 않을 까 기대한다. 위험 인자에 대한 조사의 경우 Mayo Clinic에서 시행한 환자-대조군 연구 결과에 의하면 뇌졸중 과거력(adjusted OR 14.70) 및 만성폐쇄폐질환(adjusted OR 10.04) 등이 주요 위험인자이었고 그 외에 고령, 고혈압, 말초혈관질환, 심장병, 심방세동, 수술의 종류 등도 위험인자로 조사되었다.[1] 고령의 경우 65세 이하의 경우 0.2~0.3% 인 반면 80세 이상에서는 3.4%로 10배 이상 급격히 증가하였으며 고혈압은 3~4배, 말초혈관질환은 8배 가량 뇌졸중 위험을 높이는 요인이었다.[1] 수술의 종류와 관련해서는 수술 자체 보다는 동반된 혈관 질환 및 나이의 영향이 큰 것으로 추정되나 두경부 수술의 경우 과도한 목 신전에 의한 혈관 압박 및 손상이 뇌졸중을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었다.[8] 일반 수술 시 뇌졸중 발생하는 기전은 매우 다양하여 마취 및 수술 중 출혈 등으로 인한 혈압 저하, 수술 시 조직 손상에 따른 과응고 상태, 수술 후 탈수, 침상 안정 혹은 항혈전 약물의 중단에 의한 반동성 과응고 상태, 수술 중 부적절한 체위 또는 물리적 압박에 의한 혈관 압박 혹은 혈관 박리, 수술 후 심방세동 혹은 급성 심근경색 발생에 의한 색전증 등 여러 가지 요인들이 뇌졸중을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었다.[1] 이러한 원인들을 뇌졸중 발생 기전에 따라 구분하면 크게 저관류, 혈전-색전증 및 과응고 상태 등으로 나누어 볼 수 있는데 색전증에 의한 뇌경색이 가장 흔한 것으로 생각된다.[1,9] 색전증의 원인도 다양한데, 심방 세동, 수술 후 급성 심근경색, 대동맥 동맥 경화 등이 주요 원인이며 그 외에도 내시경적 시술이나 혈관 내 시술과 관련된 공기 색전증, 골관절 수술 시 지방 색전증 및 기이 색전증(paradoxical embolism) 등도 원인으로 보고되었다.[1,9] 또한 앞서 언급한 바와 같이 수술 시 두경부의 과도한 신전이나 압박 등에 의한 혈관 박리나 경동맥 혹은 추골 동맥으로부터의 색전증도 원인이 될 수 있다.[1,9] 반면 저관류에 의한 뇌졸중은 흔치 않으며 수술 후 저혈압과 관련에 대한 보고도 논란이 있다.[5,10]

관상동맥우회로 수술 시 peri-operative stroke

관상동맥우회로(coronary artery bypass graft, CABG) 수술에 있어 마취와 수술 기법에 많은 발전이 있었음에도 불구하고 뇌졸중은 가장 흔한 신경계 합병증 중 하나이다. 과거의 연구에 의하면 CABG 수술 후 뇌졸중 발생 빈도는 약 2 ~ 9 % 이며[11] 이는 8 ~ 10%의 뇌졸중 발생율을 보이는 판막 수술에 비하면 낮은 편이나[12], 일반 수술에 비하면 상당히 높으며 특히 CABG 수술과 승모판 치환술을 함께 한 경우 11.5%의 높은 발생율을 보고한 경우도 있다.[13] 이 중 한 연구에 의하면 수술 중 뇌졸중은 5% 미만이었고 약 42%가 수술 후 1일째, 20%가 수술 후 2일째에 발생하여 전체 뇌졸중의 2/3가 수술 후 2일 이내에 발생하였으며 이후 날짜가 지나면서 점차 발생 빈도가 감소하여 대부분 10일 이내에 발생하였다.[14] 또한 이 연구에서 출혈뇌졸중은 1%에 불과하였고 전체 뇌졸중의 62%가 색전뇌경색이었으며 저관류에 의한 뇌경색은 8.8%에 불과하였다.[14] 색전 뇌경색의 경우 그 원인은 매우 다양한데, 수술 중 혹은 수술 직후에 발생하는 경우는 수술 중 심장 혹은 대동맥 조작에 의해 유발된 색전이거나 심폐우회펌프(cardiopulmonary bypass pump)로부터의 색전에 의한 것으로 생각되며 그 이후 발생하는 경우는 수술 후 부정맥(심방세동) 혹은 심근경색 및 수술 중 조직 손상에 따른 과응고 현상에 의한 색전증으로 생각된다.[9] 저관류에 의한 뇌졸중의 경우 수술 후 1일 이내에 상대적으로 좀 더 흔한 것으로 보고되었는데 이는 수술 중 저혈압, 혈역학적 불안정 등에 의한 것으로 추정되며 그 이후 발생하는 저관류 뇌졸중은 수술 후 탈수나 출혈 등에 의한 것으로 추정된다.[9,14]

CABG 수술 시 뇌졸중 발생의 주요 위험인자들은 고령, 뇌졸중 과거력, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 신부전, 경동맥 협착, 말초혈관질환, 긴 심폐우회시간(prolonged cardiopulmonary bypass time), 대동맥 중상경화 등 매우 많은 인자들이 보고되었는데[11-13] 주요 요인 및 위험도를 표-1에 정리하였다. 뇌졸중 과거력이 있는 경우 CABG 수술 관련 뇌졸중 위험은 8.7%로 보고된 바 있으며 경동맥 협착의 경우 증상 유무에 따라 달라지는데, 무증상 잡음만 있는 경우에는 perioperative stroke과 유의한 연관성이 없었고 50% 이상의 무증상 협착의 경우에도 뇌졸중 위험은 3% 정도로 협착이 없는 경우와 크게 다르지 않으나 증상성 협착의 경우 8.7%로 위험이 높은 것으로 보고되었다.[15, 16] 그러나 한 가지 고려해야 할 사항은 경동맥 협착이 있는 환자에서 발생한 뇌졸중이라 하더라도 뇌졸중의 원인이 반드시 경동맥 협착에 의한 것은 아니라는 점이다. 경동맥 협착이 있다는 사실은 곧 대동맥에도 동맥경화가 동반되었을 가능성 높아 이로 인한 색전 발생 가능성도 있으며 이와 관련하여 경동맥 협착 환자에서 발생한 CABG 수술 시 뇌졸중의 약 60%는 다른 원인에 의한 뇌졸중이라는 주장도 있다.[15] 수술 방법에 대해서는 심폐우회시간이 114분 이상일 경우 뇌졸중 발병의 OR이 2.36으로 증가한다는 보고도 있어 또 하나의 중요한 요인 중의 하나로 생각된다.[17] 반면 대동맥 클램프 및 심폐우회술이 필요한 on-pump 방법에 비해 그렇지 않은 off-pump 방법이 뇌졸중 합병 위험을 줄일 수 있는지에 대해서는 연구 결과들마다 차이가 있어 아직 확실하지는 않다.[11] 추가적으로 심장 질환 여부도 중요한 데 최근의 심근경색 혹은 협심증 병력이 있을 경우 뇌졸중 위험이 3배 이상 증가하며 앞서 언급 한 바와 같이 판막 치환술 등을 함께 시행할 경우 역시 뇌졸중 위험이 증가한다.[11] 심방세동은 CABG 수술 합병증 중 하나로 수술 후

표-1 관상동맥우회로수술 시 perioperative stroke 위험인자12,13

위험인자	위험도 (odds ratio)
나이*	1.52
뇌졸중 과거력	1.91 ~ 3.55
대동맥 죽상경화	3.01
심폐우회시간**	1.27
고혈압	1.27
당뇨병	1.31 ~ 1.37
신기능 저하	2.03
말초혈관질환	1.39 ~ 1.59
흡연	1.62

* OR for every 10 years of age

** OR for every 1 hour of Cardiopulmonary bypass time

약 20 ~ 40%에서 발생하며 특히 고령의 남자, 우측관상동맥 질환 환자들에서 잘 생기는 것으로 알려져 있으며 perioperative stroke을 3-4배 증가시키는 것으로 알려져 있다.[11,13]

수술 전 평가 및 관리

수술 전 평가의 목적은 perioperative stroke의 위험 요인을 파악하여 교정 가능한 요인은 적절한 조치를 취함으로써 뇌졸중 위험을 최소화 하는 것이다. 꼭 필요한 수술이라면 수술에 동반하는 뇌졸중 위험에 대해 수술 의사 및 환자에게 사전 설명을 충분히 할 필요가 있으며 반드시 해야할 필요가 없는 선택적 수술이라면 뇌졸중 위험을 알려 줌으로써 수술 여부 또는 수술 시기의 결정에 도움을 줄 수 있다. 이를 위해서는 수술의 종류와 환자가 가지고 있는 perioperative stroke의 위험 요인 들, 즉 나이, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 혈관질환, 심장병 및 부정맥 여부를 고려하여 판단하여야 하는데, 앞서 기술한 바와 같이 다양한 임상 상황에서 각 환자 별 구체적 위험도를 제시하기가 거의 불가능하다는 점이 현실적인 한계이다. 다만 뇌졸중 환자의 경우, 특히 선택적 수술 혹은 시술이라면 그 적절한 시점에 대해서 조언 해 줄 필요가 있으며 특히 항혈전를 중단해야할 지, 중단한다면 얼마나 중단할 필요가 있는 지는 좀 더 구체적으로 알려 줄 필요가 있다.

1. 허혈뇌졸중 발생 후 수술 시점

허혈뇌졸중 환자가 수술을 받을 경우 발병 후 언제가 적절할 지에 대해 신뢰할 만한 근거로는 2014년 발표된 연구가 거의 유일하다.[18] 덴마크에서 전국적인 코호트를 이용하여 2005-2011년 사이에 선택적인 비심장수술을 받은 20세 이상 성인 482,283명을 대상으로 분석한 자료에 의하면 뇌졸중 과거력이 없는 환자에서 수술 후 30일 이내 허혈뇌졸중 발생은 0.1%, 주요심혈관질환 발생은 0.4%로 이전에 보고된 결과와 유사하였다. 반면 허혈뇌졸중 환자의 경우 perioperative stroke 발생은 2.9%로 30배 가까이 높았고, 이를 발병 후 3개월 이내, 3개월- 6개월, 6개월-12개월, 12개월 이후 등으로 구분하였을 때 perioperative stroke 발생은 각각 11.9%, 4.5%. 1.8%, 1.4% 를 보여 허혈뇌졸중 발생 후 초기에 매우 높았고 주요심혈관질환 발생도 전체적으로는 5.5%, 발병 후 경과시점에 따라서는 17.7%, 7.2%. 4.1%. 3.4%로 허혈뇌졸중 발병 후 초기에 매우 높다가 이후 시간 경과에 따라 급격이 줄어드는 결과를 보였다.[18] 뇌졸중의 과거력이 없는 환자들을 기준으로 허헐뇌졸중 환자들에서 perioperative stroke 발생 위험도(odds ratio)는 16.24배 높았고 이를 허혈뇌졸중 후 경과 시기에 따라 구분하였을 때 67.60(〈3개월), 24.02(3개월-6개월), 10.39(6개월-12개월), 8.17(〉12개월)을 보여 허혈뇌졸중 발생 후 3-6개월 이내 수술 시 perioperative stroke의 위험히 특히 매우 높음을 보여주었다.[18] 또한 항혈전제 또는 스타틴 약물을 복용하지 않고 있는 경우 각각을 복용하고 있는 경우에 비해 유의하게 높아 뇌졸중 후 항혈전제 혹은 스타틴 약물 복용 여부가 perioperative stroke 발생 위험에도 영향을 줌을 보여 주었다.[18] 반면 수술의 종류(저위험 수술, 중간위험, 고위험수술)에 따른 perioperative stroke의 위험은 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.[18] 허혈뇌졸중 환자들만을 대상으로 뇌졸중 후 수술시기의 중앙값(665일)을 기준으로 뇌졸중 발생 후 경과 시간에 따른 perioperative stroke 위험의 변화를 분석하였을 때 뇌졸중 후 9개월까지는 perioperative stroke의 위험이 유의하고 높았고 이후에는 큰 차이를 보이지 않아, 저자들은 가능하면 뇌졸중 발생 후 9개월 이상 경과 후 수술 할 것을 제안하였다.[18]

2. 수술 전 항혈전제 중단

뇌졸중 이차 예방을 위한 항혈전제 복용을 중단할 경우 뇌졸중 재발 위험이 증가한다는 점은 상식적으로 판단할 수 있다. 아스피린 중단 후 뇌졸중이 발생한 환자들을 대상으로 한 환자-대조군 연구에 의하면 아스피린 중단 시 뇌졸중 위험이 3배 이상 증가하며 특히 관상동맥 질환을 가진 환자들에서 그 위험이 높다고 보고된 바 있다.[19] 아스피린과 디피리다몰 병용요법과 클로피도그렐 단독 요법의 뇌졸중 이차 예방에 대한 연구인 PRoFESS 연구의 사후 분석 결과에 의하면 항혈소판 약물 중단 시 7일 이내 뇌졸중 재발위험(incidence ratio)는 각각 5.0-5.7배 높았으며 30일 이내 재발 위험은 2.2-3.2배 높았고 30일 이내 주요심혈관질환 발생 위험은 5.3-5.5배 높아 일시적인 항혈전제 중단의 위험성을 보여주었다.[20] 따라서 수술 혹은 시술로 인해 항혈전제 중단이 필요한 경우 중단에 따른 뇌졸중 재발 위험과 지속 복용 시 출혈위험을 저울질 하여 판단하여야 한다. 하지만 아쉽게도 이에 필요한 객관적 자료는 아직 매우 부족하다. 항응고제와 관련한 한 연구에 의하면 혈전-색전 고위험 환자들을 대상으로 중등도 항응고 치료(INR 1.8-2.1)를 유지하며 슬관절/고관절 치환 수술 시행한 결과

큰 문제가 없었다.[21] 항응고 치료의 유지 방법에 따른 혈전-색전증의 발생 위험을 체계적으로 조사하여 정리한 (systematic review) 결과에 의하면 경구 항응고제를 계속 유지한 경우 0.4%, 헤파린 정맥 투여로 전환한 경우 0%, 그냥 중단한 경우 0.6%의 색전-혈전증 발생율을 보였으며 주요 출혈 위험은 치과 치료의 경우 0.2%, 기타 관절 천자, 백내장 수술 및 위내시경 혹은 대장 내시경(생검 시행 유무에 상관 없이)의 경우에는 모두 0% 이었다.[22] 치과 치료 또한 많은 뇌졸중 환자들이 상담 문의하는 경우이며 이 역시 소수의 후향적 혹은 소규모의 전향적 연구 밖에 없지만 대부분 아스피린 혹은 와파린 복용이 발치를 포함한 소규모 수술에서 심각한 출혈 위험을 유의하게 높이지는 않는 것으로 보고가 되었고 따라서 항혈전제를 중단하지 않도록 권고하고 있다.[23-25] 2013년 미국신경과학회에서는 수술 시술 시 항혈전제의 중단 여부에 대한 진료 지침을 발표한 바 있어 참고할 만 하다. 이 진료지침에서는 기본적으로 항혈전제 중단이 뇌졸중을 포함한 심뇌혈관질환 발생 위험을 높일 수 있다는 판단 하에 항혈전제 복용 지속 시 각 수술 혹은 시술의 출혈위험을 구분하고 있으며 출혈위험이 높지 않거나 다소 출혈 위험이 높아도 그 정도가 미미할 경우 항혈전제 복용을 중단하지 말 것을 권고하고 있다.[26][표-2] 다만, 이러한 권고는 아스피린과 와파린에 해당하는 사항으로 다른 항혈소판제나 항혈소판제 병용의 경우에도 동일하게 적용하는 것에 대해서는 주의를 요하며, 한편 와파린 중단의 경우 가교치료(bridging therapy)가 필요할 지에 대해서는 확실하지가 않고 와파린을 7일 이상 중단 시 특히 혈전-색전 위험이 높다는 점을 언급하고 있다.[26] 2009년부터 사용되기 시작한 Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant (NOAC)의 복용 조절은 수술의 종류와 신기능 및 약물 종류에 따라 차이를 두고 권고하고 있다. 유럽의 권고안에 따르면 신장 배설이 80%를 차지하는 다비가트란의 경우 정상 신기능에서 저위험 수술에서는 24시간, 고위험 수술에서는 48시간 이상 중단을 권고하며 신기능 저하에 따라 12-24시간씩 중단 기간을 늘릴 것을 권고한다.[27] 리바록사반, 아픽사반 및 에독사만의 경우 저위험 수술은 24시간, 고위험수술은 48시간 이상 중단을 권고하고 중증 신기능장애의 경우에는 각 36시간 및 48시간 이상 중단을 권고한다.[27] 이 내용을 표-3에 정리하였다.[표-3] 다만 출혈 위험이 미미하거나 국소지혈로 충분히 가능할 경우에는 약물 중단 없이 하되 혈중 약물 농도가 최저치인 시점 (마지막 약물 복용 후 12-24시간 후) 할 것을 권하며, 수술 후 약물 재 시작 시기는 저위험 수술은 6-8시간 이후,

표-2 항혈전제 복용 지속에 따른 출혈 위험도 구분[20]

Effect on clinically important bleeding risk and confidence in evidence	Aspirin	Warfarin
Highly likely not to increase bleeding risk	Dental procedures	Dental procedures
Likely not to increase bleeding risk	Invasive ocular anesthesia Cataract surgery Dermatologic procedures TRUS-guided prostate biopsy Spinal/epidural needle procedures Carpal tunnel syndrome surgery	Dermatologic procedures (small risk) Invasive ocular anesthesia
Possibly does not increase bleeding risk	Vitreoretinal surgery EMG Transbronchial biopsy Colonoscopic polypectomy Upper-gastrointestinal endoscopic biopsy Sphincterotomy Ultrasound-guided biopsies	EMG Prostate procedures Inguinal herniorrhaphy Endothermal ablation of the saphenous vein
Insufficient evidence to determine whether bleeding risk is increased or not increased	TURP	Ophthalmologic procedures (other than anesthesia)
Possibly increases bleeding risk		Colonoscopic polypectomy
Likely to increase bleeding risk	Orthopedic hip procedures	

Abbreviations: TRUS 5 transrectal ultrasound; TURP 5 transurethral resection of the prostate.

표-3 수술 전 NOAC 약물 관리[27]

	Dabigatran		Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risl
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
CrCl 50-80 mL/min	≥36h	≥72h	≥24h	≥48h
CrCl 30-50 mL/min	≥48h	≥96h	≥24h	≥48h
CrCl 15-30 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥36h	≥48h

NOAC: Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant
Low risk: endoscopy with biopsy, prostate/bladder biopsy, catheter angiography
High risk: spinal/epidural procedure, abdominal/thoracic surgery, liver/kidney biopsy, major orthopedic surgery, ESWL

고위험 수술은 48-72시간 이후를 권고하고 있다.[27]

3. 기타 일반적 관리

수술 중 혈압 관리에 대해서 역시 자료가 매우 부족하나 CABG 수술 환자들을 대상으로 한 일부 연구에서는 수술 중 혈압을 높게(mean arterial pressure 80 ~ 100 mmHg) 유지하는 것이 낮은 경우보다 좋다고 보고되었으며[28] 또 다른 연구에 의하면 환자의 수술 전 혈압 수준으로 유지하는 것이 뇌졸중 발생 및 사망률을 줄여주는 것으로 보고되었다.[29] 수술 후 탈수가 되지 않도록 주의하여야 하며 혈전증 예방을 위해 가능한 빨리 활동을 격려할 필요가 있다. 수술 전 중단한 항혈전제의 재투여가 너무 늦어지지 않도록 주의하여야 하며 수술 직후부터 최소 수일간은 뇌졸중 재발을 의심할 수 있는 이상 징후나 증상은 없는 지 잘 관찰할 필요가 있다.

스타틴을 수술 전 투여하였을 경우 위약 대조군에 비하여 심장 질환 발생율이 줄어들었다는 연구결과도 참고할 만하다.[30]

맺음말

뇌졸중의 과거력과 함께 항혈전제를 복용하면서 수술 혹은 시술이 필요한 상황이 급격히 늘어나면서 수술 전 혹은 수술 후 뇌졸중 발생 위험에 대한 의료진의 부담과 이와 관련된 의료 분쟁의 위험도 많이 높아졌다. 수술 후 뇌졸중 등 발생 위험을 최소화 하기 위해서는 수술 혹은 시술의 필요성과 위급성, 적절한 시점, 항혈전제의 조정 등에 대해 환자 및 수술 또는 시술 담당 의사와 충분한 논의를 통해 결정하는 것이 필요하다.

References

1. Kam PC, Calcroft RM. Peri-operative stroke in general surgical patients. Anaesthesia 1997;52:879-883.
2. Wong GY, Warner DO, Schroeder DR, Offord KP, Warner MA, Maxson PM, et al. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke. Anesthesiology. 2000;92:425-32.
3. Grau AJ1, Eicke M, Burmeister C, Hardt R, Schmitt E, Dienlin S. Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Is Increased up to 90 Days after Non-Carotid and Non-Cardiac Surgery. Cerebrovasc Dis 2017;43:242-249
4. Limburg M, Wijdicks EF, Li H. Ischemic stroke after surgical procedures: clinical features, neuroimaging, and risk factors. Neurology 1998;50:895-901.
5. Landercasper J, Merz BJ, Cogbill TH, Strutt PJ, Cochrane RH, Olson RA, et al. Perioperative stroke risk in 173 consecutive patients with a past history of stroke. Arch Surg 1990;125 :986-989.
6. Evans BA, Wijdicks EF. High-grade carotid stenosis detected before general surgery: is endarterectomy indicated? Neurology 2001;57:1328-1330.
7. Blacker DJ, Flemming KD, Wijdicks EF. Risk of ischemic stroke in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis undergoing surgical procedures. Stroke 2003;34:2659-2663.
8. Nosan DK, Gomez CR, Maves MD. Perioperative stroke in patients undergoing head and neck surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:717-723.
9. Selim M. Perioperative stroke. N Engl J Med 2007;356: 706-713.
10. Hart R, Hindman B. Mechanisms of perioperative cerebral infarction. Stroke 1982;13:766-773.
11. Dafer RM. Risk estimates of stroke after coronary artery bypass graft and carotid endarterectomy. Neurol Clin 2006;24:795-806.
12. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. Ann Thorac Surg 2003;75:472-478.
13. John R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose EA,

Smith CR, et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2000;69:30-35; discussion 35-36.
14. Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. Stroke 2003;34:2830-2834.
15. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;23:283-294.
16. Blacker DJ, Flemming KD, Link MJ, Brown RD, Jr. The preoperative cerebrovascular consultation: common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery. Mayo Clin Proc 2004;79:223-229.
17. Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CA, Malenka DJ, Reeves AG, Weintraub RM, et al. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2003;76:428-434; discussion 435.
18. J ø rgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Berger SM, Christiansen CB, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. JAMA 2014;312:269-277
19. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. Neurology 2004;62:1187-1189.
20. Weimar C, Cotton D, Sha N, Sacco RL, Bath PM, Weber R, et al. Discontinuation of antiplatelet study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: results from the PRoFESS study. Cerebrovasc Dis 2013;35;538-543
21. Larson BJ, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. Chest 2005;127:922-927.
22. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med 2003;163:901-908
23. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. J Am Dent Assoc. 2003;134:1492-1497.
24. Wahl MJ. Dental surgery and antiplatelet agents: bleed or die. Am J Medicine 2014;127:260-267
25. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013;116:709-716
26. Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2013;80:2065–2069
27. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Eurospace. 2015 ;17:1467-507
28. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1302-1311; discussion 1311-1304.
29. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT. Intraoperative blood pressure. What patterns identify patients at risk for postoperative complications? Ann Surg 1990;212:567-580.
30. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. J Vasc Surg 2004;39:967-975; discussion 975-966.

급성기 뇌졸중의 혈관내 치료에서 치료 가능한 시간 범위의 확장: 6시간을 넘어서



서 정 화
인제대학교 부산백병원 신경과

Extending treatment window for endovascular therapy of acute stroke: beyond 6 hours

Jung-Hwa Seo
Department of Neurology, Inje University College of Medicine, Busan Paik Hospital, Busan, Korea

Recanalization using endovascular thrombectomy in ischemic stroke patients with large artery occlusion is effective in improving clinical outcome and reducing morbidity. This effect of endovascular thrombectomy is definite in patients within 6 hours after the onset of ischemic stroke. Recently, two reports have published about the impact of endovascular thrombectomy that is performed over 6 hours after the onset. Two reports used clinical-diffusion mismatch or diffusion-perfusion mismatch for patient selection, respectively. And the endovascular thrombectomy for ischemic stroke 6 to 16 hours or 6 to 24 hours after onset showed in better functional outcomes than standard medical therapy.

Key Words: Guidelines, Stroke treatment, Endovascular thrombectomy, time window

서론

혈관내치료(Endovascular treatment)는 6시간이내에 발생한, 뇌혈관의 폐색을 동반한 급성 뇌경색 환자의 표준치료로 자리 잡았다. 현재의 진료 지침을 따르면, 급성 뇌경색 환자에게 혈관내치료를 시행할지 결정하기 위한 중요한 두가지 기준은 폐색 여부와 시간이다. 즉, 전방순환계의 폐색이 동반된 뇌경색이며, 증상 발생 후 6시간이내, 혹은 발생으로부터 혈관내치료의 시작까지 6시간 이내라면, 혈관내치료의 대상이 될 수 있다. 특히 시간의 경우, 발병에서부터 재개통까지의 시간이 30분이 지체될 때마다, 좋은 임상적 결과(90-day modified Rankin: 0–2)를 보일 가능성이 15%이 감소하는 것으로 보고되어, 뇌경색 발생 후 재개통까지의 시간을 단축하는 것이 매우 중요한 요소로 생각되고 있다.[1]

한편으로 뇌경색 발생 후 6시간이 지난 경우에도 확산관류불일치(Diffusion-perfusion mismatch)나 임상확산불일치(clinical diffusion mismatch)를 근거로 혈관내치료를 시행하는 경우가 있었다. 폐색된 뇌혈관영역의 적절한 곁순환(collateral circulation는)은 재개통없이도 조직의 생존을 유지하는데 기여하는 것으로 알려져 있어, 폐색된 뇌혈관영역의 허혈 반음영 부위(ischemic penumbra)의 곁순환 상태에 따라 혈관내치료가 가능한 시간이 연장할 수 있음을 시사하였다. 이와 관련하여, 최근 관류영상 등을 이용하여 대상 환자를 선정한 DAWN 연구와 DEFUSE-3 연구가 발표되었고, 혈관내 치료의 치료가능시간이 발생 후 24시간까지 확대될 수 있음을 보여주었다.

Jung Hwa Seo, MD
Department of Neurology, Inje University College of Medicine, Busan Paik Hospital, Bokji-ro 75, Busanjin-gu, Busan, 614-735, Korea
Tel: 82-51-890-8768
Fax: 82-51-895-6367
E-mail: jhseo34@gmail.com

본론

1. 발생 후 6시간 이내의 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색의 치료

IV-TPA는 1995년 NINDS 연구를 통하여 입증된 이후로,

2008년의 ECASS-3 연구를 통하여 증상 발생 후 4.5 시간까지 사용가능 시간이 연장되었다. 그러나, IV-TPA 단독 사용으로는 주요한 뇌혈관이 폐색된 급성 뇌경색 환자를 대상으로는 치료 효과가 제한적인 경우가 많았다.

2015년에 발표된 MR CLEAN[2]과 ESCAPE[3], EXTEND-IA[4], SWIFT PRIME[5], REVASCAT[6]등의 5개 연구들은 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색 환자에서 IV-TPA만 단독 사용하는 것 보다, 또는 급성기의 표준치료만 시행하는 것보다는, 시간을 지체하지 말고 추가로 혈관내치료를 시행하는 것이 혈관의 재개통 및 임상결과에서 우월함을 일관되게 보여주었다. 위의 결과를 토대로, 2015년 부분 개정된 미국심장학회/뇌졸중학회의 조기 치료 가이드라인[7] 및 2016년에 발표된 한국 혈관내 재개통 치료에 관한 진료지침[8]에서 뇌경색 발생 6시간 이내의 경우에 폐색된 뇌혈관의 재개통을 위한 혈관내치료를 시행하도록 권고하고 있다.

2. 발생 후 6시간이 지난 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색의 치료

뇌혈관의 폐색을 동반한 급성 뇌경색의 경우, 폐색된 혈관을 조기에 재개통하는 것이 환자의 기능적 회복을 향상시키고 사망률을 감소시키는 데 가장 중요한 인자이다.[9] 2015년에 발표된 5개 연구의 메타분석연구에서 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색 환자는 증상 발생 후 7시간 18분까지는 혈관내치료를 받는 것이 통상적인 약물치료만 받는 것보다 유의하게 이득이 있음을 보여주었으나, 이런 효과는 시간이 경과할수록 감소하였다.[10]

2017년 말에 발표된 DAWN 연구에서는 마지막 정상(last been known to be well) 시간을 기준으로 뇌졸중 발생 후 6시간에서 24시간이내의 환자를 대상으로 혈관내치료의 효과를 연구하였다. 80세를 기준으로 환자를 나누었고, 뇌경색의 크기(infarction volume) 기준과 증상의 중증도 기준을 적용하여 3가지 그룹의 기준에 부합하는 환자를 임상확산불일치가 있는 환자로서 연구에 포함하였고, 이들을 대상으로 혈관내치료를 시행하는 것이 통상적인 약물치료만 하는 것 보다 90일째 임상적 예후가 더 좋음을 입증하였다.[11]

곧 이어 발표한 DEFUSE-3 연구는 마지막정상시간을 기준으로 발생 후 6시간에 16시간까지의 뇌경색 환자 중에서 뇌경색의 크기보다 관류 영상의 허혈 크기(volume of ischemic tissue)가 1.8배 이상으로 큰 환자를 대상으로 혈관내치료의 이득을 연구하였고, 수정랜킨 척도를 이용한 점수의 분포가 통상적인 약물치료 그룹보다 혈관내치료 그룹에서 유의하게 좋은 결과를 보였다.[12]

2018년에 발표된 AHA/ASA의 급성기 뇌졸중 치료에 대한 진료지침에서 증상 발생 후 6시간에서 16시간이내의 전방순환계의 혈관폐색을 동반한 환자에서 DAWN 연구나 DEFUSE-3 연구의 환자 선정기준을 만족하면, 동맥내 혈전제거술을 시행하도록 하였고, 16시간에서 24시간이내의 환자인경우 DAWN 연구의 환자선정기준을 만족하면 동맥내 혈전제거술을 시행하도록 권하였다.[13]

3. DAWN 연구와 DEFUSE-3 연구에서의 환자 선정 기준

DEFUSE-3 연구의 환자 선정 기준은 아래와 같다.

1) 발생으로부터 6시간에서 16시간이내
2) 혈관영상에서 내경동맥 혹은 중대뇌동맥 근위부 폐색
3) 초기 뇌경색 부피가 70mL 미만
4) 뇌경색부피 대 관류저하 영역의 부피의 비율(mismatch ratio)이 1.8이상
5) 허혈 반음영의 부피가 15mL 이상

DAWN 연구의 환자 선정 기준은 아래와 같다.

1) 발생으로부터 6시간에서 24시간 이내
2) 혈관영상에서 내경동맥 혹은 중대뇌동맥 근위부 폐색
3) 뇌경색부피와 임상적 신경학적 결손 간의 불일치가 있는 아래의 3가지 그룹에 해당
   A. 80세이상, NIHSS 10 점 이상, 뇌경색 부피가 21ml 이하
   B. 80세미만, NIHSS 10 점 이상, 뇌경색 부피가 31ml 이하
   C. 80세미만, NIHSS 20 점 이상, 뇌경색의 부피가 31-51ml

두 연구에서 모두 혈관내치료를 받은 그룹이 통상적인 약물치료만 받은 그룹에 비하여 90일의 수정 랜킨 척도가 더 호전되는 결과를 보였다.

4. 발생 후 6시간이 지난 경우, 동맥내 혈전제거술의 대상 환자 선정을 위한 영상검사

2015년에 관련 진료지침이 개정되었고, 발생 후 6시간이내인 경우, 혈관내치료의 결정을 위해 관류영상 검사 등은 권고되지 않았다. 그러나, 2018년의 개정된 진료지침에 따르면, 발생 후 6시간에서 24시간의 전방순환계의 혈관폐색을

동반한 뇌경색환자에서, 혈관내치료의 시행여부를 결정하기 위해 확산강조영상와 MR이나 CT의 관류영상을 시행하도록 권고하였다.[13]

결론

2017년과 2018년에 발표된 두 연구의 결과는 허혈 반음영의 크기를 적절하게 측정할 수 있다면, 더 많은 뇌경색 환자가 혈관내치료를 받을 수 있으며, 통상적 약물치료 대비 더 좋은 임상적 결과가 나타날 수 있음을 보여주었다. 이런 결과는 통상적으로 치료 가능 시간범위인 발생 후 6시간이 경과하더라도, 개별 환자의 곁순환의 정도, 허혈 반음영의 크기 등을 반영하여, 혈관내치료가 도움이 되는 환자를 결정할 수 있음을 보여주는 것이다. 또한 곁순환 및 허혈 반음영의 크기는 개별 환자마다 차이가 클 수 있으므로, 경우에 따라서는 16시간 및 24시간이 경과 한 후에도 혈관 재개통을 위한 혈관내치료가 시도될 수 있는 이론적 근거가 될 수 있을 것이다.

References

1. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13:567-574.
2. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20.
3. Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, et al. Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology. Int J Stroke 2015;10:429-438.
4. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015;372:1009-1018.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. Int J Stroke 2015;10:439-448.
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2296-2306.
7. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015;46:3020-3035.
8. Hong KS, Ko SB, Yu KH, et al. Update of the Korean Clinical Practice Guidelines for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. J Stroke 2016;18:102-113.
9. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. Stroke 2007;38:967-973.
10. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA 2016;316:1279-1288.
11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018;378:11-21.
12. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018;378:708-718.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018;49:e46-e110.

열린타원구멍이 있는 허혈뇌졸중 환자 관리

허 성 혁
경희대학교병원 신경과학교실

Management of ischemic stroke patients with patent foramen ovale

Sung-Hyuk Heo, MD, PhD
Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

The relationship between patent foramen ovale (PFO) and ischemic stroke has been proven especially in some thromboembolic (embolic stroke of undetermined source [ESUS]) conditions. Technical advances in PFO diagnosis, scoring systems such as the Risk of Paradoxical Embolism (RoPE), and the emergence of endovascular device closure were developed within previous decades. However, the efficacy and safety of endovascular device closure has been controversial. Recently, three randomized, open-label trials, Gore REDUCE, CLOSE, and RESPECT, showed the risk of stroke was lower with PFO closure than with medical treatment alone. This paper reviews the current understanding of the diagnosis and treatment options in patients with PFO and ischemic stroke.

Key Words: Patent foramen ovale; ischemic stroke; paradoxical embolism, closure

서론

열린타원구멍(patent foramen ovale, PFO)은 난원공개존 등의 이름으로도 불리우며 비교적 흔한 선천성 심장 질환이다. 주로 젊은 나이에서 발생하는 원인불명 (cryptogenic)의 허혈 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작의 주요 원인 질환으로 지금까지의 국내외 가이드라인에서는 특별한 이유가 없는 한 열린타원구멍 닫힘 (PFO closure) 치료나 항응고제 치료보다는 항혈소판제 투여를 권고하고 있다.[1-4] 하지만, 최근 장기간의 추적관찰을 진행한 무작위배정 임상시험 결과 열린타원구멍 닫힘 치료 후 항혈소판제 투여를 한 환자들에서 항혈소판제 치료만 시행한 환자군과 비교하여 허혈 뇌졸중의 재발율이 낮아 열린타원구멍 치료의 패러다임에 변화가 있을 것으로 예상된다. [5-7]

Sung Hyuk Heo, MD, PhD
Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital 23, Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Republic of Korea
Tel: +82-2-958-8446 HP: 82-10-2503-7311
Email: shheo73@khu.ac.kr

본론

1. 역학

난원공 (foramen ovale)은 모든 태아에서 좌우 심방 사이의 벽에 존재하는 구멍으로 정상적으로는 영아기에 닫혀야 하나 그 이후에도 닫히지 않고 남아있는 경우가 있다 (Figure 1). 1984년에 발표된 부검 연구에 의하면 전체 인구에서 대략 27.3%에서 열린타원구멍이 있는 것으로 발표된 바 있으며, 나이가 들수록 유병률은 약간씩 줄어드나 열린타원구멍의 크기는 커지는 것으로 보고되었다.[8] 또한, 55세 이하의 원인불명 허혈 뇌졸중 환자를 분석한 연구에서는 열린타원구멍의 유병률이 46%로 보고되었다.[9] Lechat 등이 열린타원구멍과 뇌졸중의 관련성에 대하여 처음 보고된 것은 1988년으로, 이후에 발표된 환자-대조군 연구의 메타분석에서는 55세 이하의 뇌졸중 환자들 중 열린타원구멍, 심방중격동맥류 (atrial septal aneurysm), 열린타원구멍과 심방중격동맥류가 같이 있는 경우 뇌졸중 발생의 위험이 더 높았다.[10, 11]

열린타원구멍이 뇌졸중의 주요 위험인자인가에 대해서는 아직까지 논란이 있으나, 전체 허혈 뇌졸중의 약 25%를 차지하는 원인불명 허혈 뇌졸중의 대부분이 명확하게 밝혀지지

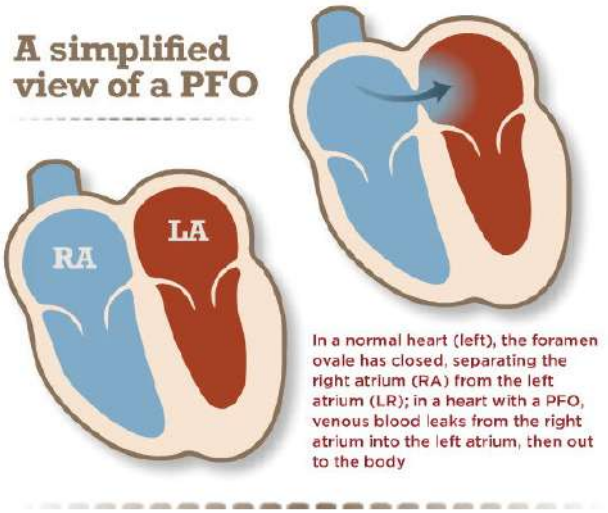


Figure 1. Schematic view of patent foramen ovale from the American Heart Association. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/CardiovascularConditionsofChildhood/Patent-Foramen-Ovale-PFO_UCM_469590_Article.jsp.

않은 색전성 뇌졸중 (embolic stroke of undetermined source [ESUS])으로 생각되는데, 열린타원구멍이 그 원인이 되는 경우가 ESUS 환자의 약 40%를 차지할 것이라는 보고가 있다.[11]

2. 열린타원구멍의 진단

다양한 검사를 통해 열린타원구멍과 우좌단락 (right-to-left shunt)를 확인할 수 있는데, 그중 경식도 심초음파 (transesophageal echocardiography)가 표준검사 (gold standard)이다. 경식도 초음파 검사를 통해 열린타원구멍의 고위험 여부를 판단하는데 필요한 열린타원구멍의 크기, 심방중격동맥류의 동반여부 등을 확인할 수 있으며, 폐내단락 (intrapulmonary shunt) 여부도 확인 가능하다.[12] 하지만, 급성기 뇌졸중 환자에서는 의식저하, 흡인성 폐렴의 위험, 출혈 위험, 신체장해로 인한 협조의 어려움 등으로 시행이 어려운 경우도 있다. 생리식염수를 이용한 두개경유초음파 감시 (agitated saline transcranial Doppler monitoring)를 통해서도 정맥내로 주입한 미세색전신호를 두개내에서 확인하여 우좌단락 여부를 진단할 수 있다. 두개경유초음파는 경식도 심초음파와 비교해 비교적 안전하고 간단하며, 민감도와 특이도는 유사하다.[13] 최근의 연구에 의하면 심장전산화단층촬영혈관조영술 (cardiac computed tomography angiography, CCTA)을 이용해도 열린타원구멍을 정확하게 진단할 수 있다.[14]

3. 뇌졸중 발병원인으로서의 열린타원구멍

열린타원구멍은 TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 분류에서 심장색전의 중등도 위험인자이다.[15] ESUS 환자에서 열린타원구멍이 발견되는 경우 1/3

Table 1. RoPE score calculator[17]

Characteristic	points	RoPE score
No history of hypertension	1	
No history of diabetes	1	
No history of stroke or TIA	1	
Nonsmoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age, y		
18-29	5	
30-39	4	
40-49	3	
50-59	2	
60-69	1	
≥70	0	
Total score (sum of individual points)		
Maximum score (a patient < 30y with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, nonsmoker, and cortical infarct)		10
Minimum score (a patient ≥70 y with hypertension, diabetes, prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)		0

은 우발적으로 동반되는 것으로 특정한 상황에서 뇌졸중의 원인으로 작용하게 된다.[16] ESUS 환자에서 발견된 열린타원구멍이 뇌졸중의 원인인지 아니면 그냥 동반된 상황인지를 판별하여 치료방침을 정하는 것이 매우 중요한데, 환자의 나이, 전통적인 위험인자, 뇌졸중의 분류 등을 함께 고려하게 된다. 환자의 임상양상, 뇌영상의 특징 등을 고려하여 Kent 등은 Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) 점수를 개발하였다 (Table. 1).[17] 이 점수가 높을수록 ESUS 환자에서 열린타원구멍과의 관련성이 높아진다.

또한, ESUS 환자에서는 열린타원구멍 외에 대동맥궁 죽상경화 (aortic arch atheroma), 발작성 심방세동 (paroxysmal atrial fibrillation) 등 몇몇 주요 동반 질환에 대한 평가와 감별이 중요하다. 이 두 질환과 비교하여 열린타원구멍이 있는 환자에서는 혈관위험인자가 적거나 없는 경우가 많고, 후순환 뇌경색인 경우가 더 많은 차이가 있다.[18, 19] 하지만, 열린타원구멍의 크기, 심부정맥혈전증, 심방중격동맥류와 뇌경색 병변과의 관련성에 대해서는 아직까지 논란이 있다.[4]

4. 열린타원구멍의 치료

ESUS가 발생한 경우, 즉 심부정맥혈전증, 폐색전증, 기침이나 발살바조작이 뇌졸중 발생직전에 동반되면서 우좌단락이 있는 경우 모순색전증 (paradoxical embolism)을 생각할 수 있다. 하지만, 이전 연구에서 심한 우좌단락이 뇌졸중 재발과의 관련성이 없다는 발표가 있었고, 또한, 심부정맥혈전증이 열린타원구멍이 있는 ESUS 환자에서 발견되는 확률이 매우 낮았다.[4, 20]

Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)는 열린타원구멍 환자에서 아스피린과 와파린의 효과를 비교한 무작위 대조연구로, 전체 630명의 허혈 뇌졸중 환자 중 203명 (33.8%) 그리고 265명의 ESUS 환자 중 98명 (39.2%)에서 열린타원구멍이 발견되었다.[21] 평균 24개월간 두 군을 추적관찰 하였을 때, 두 치료군에서 허혈 뇌졸중 재발률 및 사망률에 유의한 차이가 없었다 (p=0.49; HR 0.52 [95% CI, 0.16-1.67]; 2년 발생률 16.5% vs. 13.2%).

ESUS 환자에서 열린타원구멍 닫힘 시술의 효과를 연구한 세 개의 무작위배정 임상시험 결과가 몇 년 전에 발표되었는데 (the Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale [CLOSURE I], the Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment [RESPECT], the Clinical Trial Comparing Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism [PC Trial]) 세 연구 모두 약물치료와 비교하여 닫힘 시술의 우월성을 입증하는데 실패하였고, 특히 CLOSURE I 연구에서는 새롭게 발생한 심방세동의 위험이 닫힘 시술을 시행한 군에서 유의하게 많았다.[22-24] 이러한 실패는 부적절한 환자 선택 (색전성 뇌경색을 시사하는 피질 경색 환자가 적고 일과성허혈발작 환자가 다수 포함), 높은 시술 실패율 (10% 이상)과 기구 차이 (StarFlex vs. Amplatzer), 잘못된 연구 설계 (눈가림 해제 [unblended] 및 선택 비뚤림 [selection bias]), 낮은 뇌졸중 재발률을 고려한 추적관찰 기간 설정 등이 결과에 부정적인 영향을 주었을 것으로 비판받았다.[4]

최근 Patent Foramen Ovale Closure or Antigoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence (CLOSE), Gore REDUCE 연구와 RESPECT 연구의 장기간 추적관찰 연구결과가 발표되었는데 세 연구 모두 뇌졸중의 발생률이 닫힘 시술을 시행한 군에서 약물치료군에 비해 의미있게 낮았다 (CLOSE 닫힘시술군 0% vs. 항혈소판제 치료군 6.0%, hazard ratio 0.03 [95% CI, 0.00-0.26]; Gore REDUCE 닫힘시술군 1.4% vs. 항혈소판제 치료군 5.4%, hazard ratio 0.23 [95% CI, 0.09-0.62]; RESPECT 닫힘시술군 3.6% vs. 항혈소판제/항응고제 치료군 5.8%, hazard ratio 0.55 [95% CI, 0.31-0.999]). 또한, CLOSE 연구에서 항혈소판제 치료군과 항응고제 치료군 사이에 통계적으로 유의한 결과의 차이는 없었다.[5] CLOSE와 Gore REDUCE 연구는 이전 연구와 달리 MRI에서 명확한 ESUS가 있고, 우좌단락이 확인된 환자만을 대상으로 하였고, 평균 3년 이상 장기간 추적관찰을 진행하였으며, 일차종결점 (primary outcome)에서 닫힘시술군의 대조군으로 항혈소판제 투여군만을 대상으로 하였다. 다만, Helex Septal Occluder와 Cardioform Septal Occluder 기구를 사용한 Gore REDUCE와 Interventional Cardiology Committee에서 승인받은 기구는 모두 사용가능했던 CLOSE 연구 (절반 정도의 환자에서 Amplatzer PFO occlude 사용) 모두 4.6-6.6%의 환자에서 시술후 새롭게 발생한 심방세동이 진단되었고 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 많았다.[5, 7] 이러한 임상시험

결과에 따라 ESUS 환자에서 환자의 나이, 열린타원구멍의 크기, 심방중격단락의 동반 여부 등을 통해 닫힘 시술 여부를 결정하는 것이 필요하며 조만간 진료지침 등이 변경될 것으로 예상된다. 다만, 근거가 조금 약한 개방 연구 (open label study)라는 점, 새롭게 발생하는 심방세동의 합병증 등을 고려할 필요가 있다.

열린타원구멍을 가진 허혈 뇌졸중환자에서 약물치료로 아스피린과 항응고제의 이차예방효과의 우열을 결정하기에는 관련근거가 부족하다.[1, 21] PICSS에서 양군의 주요 출혈 발생률은 비슷했으나 경미한 출혈의 발생은 아스피린군보다 와파린군에서 많아 합병증 측면에서 항혈소판제를 좀 더 우선해서 고려하기도 하였으나, CLOSE 연구에서는 통계적 유의성은 없으나 항혈소판제 치료군에 비해 항응고제 치료군의 결과가 더 좋은 경향을 보이고 있어 ESUS 환자를 대상으로 진행중인 Dabigatran Etexilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source [RE-SPECT ESUS] 연구와 Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source [NAVIGATE ESUS] 연구 결과에 따라 ESUS 환자에서 비비타민 K 억제 항응고제 (Non-vitamin K Oral anticoagulants, NOACs)를 사용하는 약물치료와 닫힘 시술과의 우월성 비교가 앞으로 더 필요할 것으로 예상된다.[4]

결론

열린타원구멍은 ESUS 환자에서 중요한 위험인자이다. 이 경우 경식도 심초음파 등을 통한 우좌단락의 정도와 열린타원구멍의 크기, 환자의 나이, 심방중격단락 등 임상적인 상황을 고려하여 치료방침을 정해야 한다. 열린타원구멍 닫힘 시술이 장기적으로 뇌졸중 예방에 도움이 될 수 있으나, 심방세동 발생 등의 부작용을 고려하여 아직 신중하게 결정할 필요가 있다.

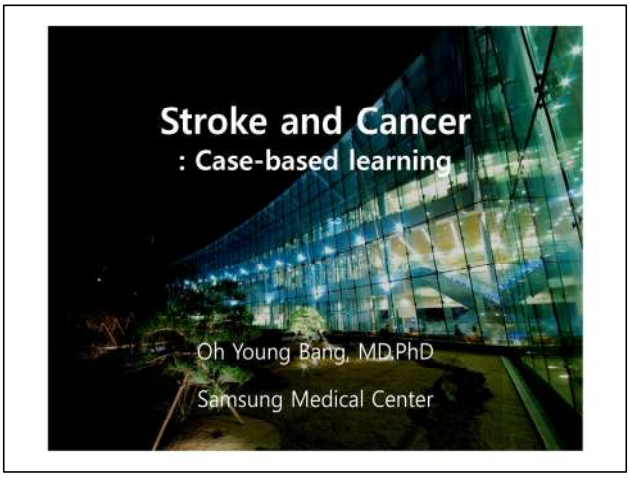
REFERENCES

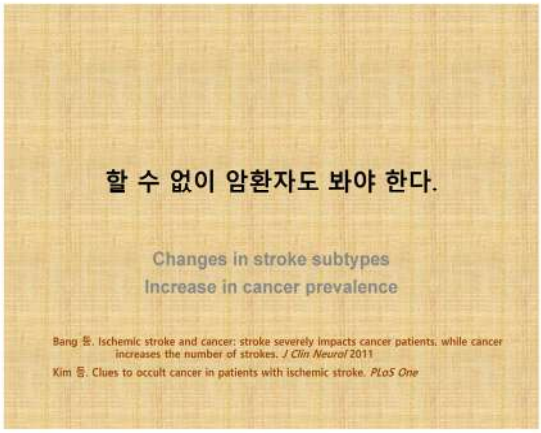
1. The writing group of clinical practice guideline for stroke. Clinical practice guideline for stroke, 2nd ed. Seoul: Clinical Research Center for Stroke 2012.
2. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-2236.
3. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter) Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;87:815-821.
4. Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, Kim SJ, Kim JW. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. Journal of stroke 2015;17:229-237.
5. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. The New England journal of medicine 2017;377:1011-1021.
6. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. The New England journal of medicine 2017;377:1022-1032.
7. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. The New England journal of medicine 2017;377:1033-1042.
8. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clinic Proceedings; 1984: Elsevier: 17-20.
9. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial Septal Aneurysm. Stroke 2002;33:706-711.
10. Lechat P, Mas J, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. New England Journal of Medicine 1988;318:1148-1152.
11. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology 2000;55:1172-1179.
12. Abushora MY, Bhatia N, Alnabki Z, Shenoy M, Alshaher M, Stoddard MF. Intrapulmonary shunt is a potentially unrecognized cause of ischemic stroke and transient ischemic attack. Journal of the American Society of Echocardiography 2013;26:683-690.
13. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. Cerebrovascular diseases 2000;10:490-496.
14. Kim YJ, Hur J, Shim C-Y, et al. Patent foramen ovale: diagnosis with multidetector CT—comparison with transesophageal echocardiography. Radiology 2009;250:61-67.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute

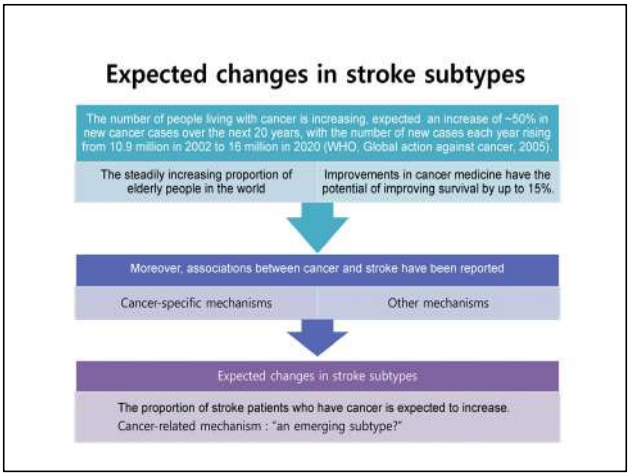
Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.
16. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? Stroke 2009;40:2349-2355.
17. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology 2013;81:619-625.
18. Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. Stroke 2013;44:3350-3356.
19. Kim BJ, Kim N-Y, Kang D-W, Kim JS, Kwon SU. Provoked right-to-left shunt in patent foramen ovale associates with ischemic stroke in posterior circulation. Stroke 2014;45:3707-3710.
20. Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. Stroke 2008;39:3131-3136.
21. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation 2002;105:2625-2631.
22. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. New England Journal of Medicine 2012;366:991-999.
23. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. New England Journal of Medicine 2013;368:1092-1100.
24. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. The New England journal of medicine 2013;368:1083-1091.

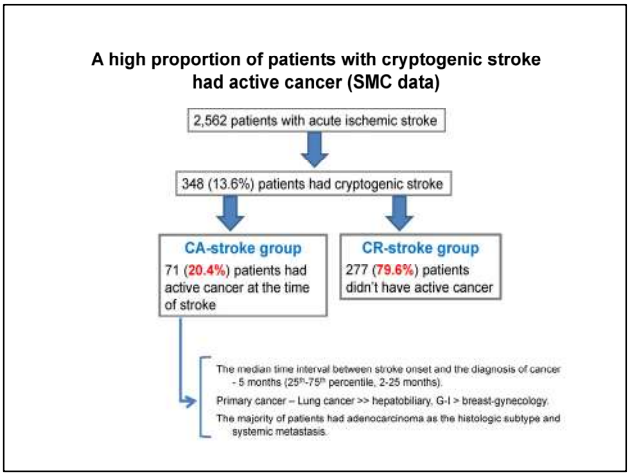
Stroke and cancer : Case-based learning

방 오 영
삼성서울병원









National-wide follow up studies

Sweden *[Zoller B. Eur J Cancer 2012]*

- The risk of ischemic stroke during the 1st 6 months after cancer diagnosis was 1.6, and decreased thereafter, but remained relatively constant after 6 months over time.

Denmark *[Erichsen R. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013]*

- The incidence of stroke was increased in colorectal cancer.
- Excess risks attenuated over time and were no longer beyond 1 year.

U.S.A. *[Navi BB. Ann Neurol 2015]*

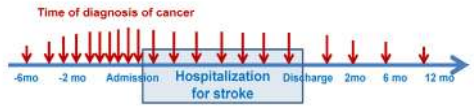
- The incidence of stroke was increased in most cancer types.
- Excess risks attenuated over time and were no longer beyond 1 year.

Taiwan *[Chen PC. Stroke 2011]*

- The incidence of stroke was 1.5 times higher in the lung cancer.
- The risk of stroke is at the highest after the diagnosis of lung cancer.

Stroke as the first manifestation of concealed cancer

- Thrombosis is the second leading cause of death in cancer patients *[Pruemer J. Am J Health Syst Pharm 2005]*
- Up to 10% of previously undiagnosed malignancies will present with thrombosis *[Lee AY. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2006]*
- Work up of hidden malignancy in patients with cryptogenic stroke and suspected coagulopathy revealed hidden malignancies. *[Kwon HM. J Neurol Sci 2007] [Kim, Bang. et al. PLoS ONE 2012]*



[Kim, Bang. et al. PLoS ONE 2012]

심지어는 암이 발견되기 전에 뇌졸중으로

- Thrombosis is the second leading cause of death in cancer patients [68]
- Up to 10% of previously undiagnosed malignancies will present with thrombosis [69].

68 Pruemer J. Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis. Am J Health Syst Pharm 2005; 62:S4–S6.

69 Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2006:438–443.

Kwon HM, Kang BJ, Yoon BW. Stroke as the first manifestation of concealed cancer. J Neurol Sci 2007;258:80-83

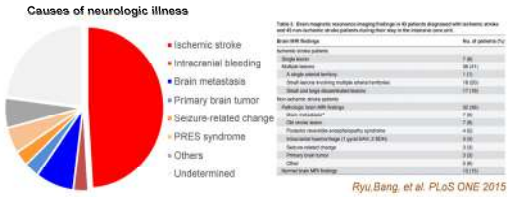
Stroke often underdiagnosed in cancer patients

Data of cancer center ICU

88 patients underwent brain MRI for altered mental status in 55 (63%), hemiparesis in 28 (32%), and seizure in 20 (23%).

Usual practice in oncology: CE-MRI → add DWI

In critically ill patients with cancer, cancer-related stroke is much more prevalent than other causes of neurological involvement, including metastasis.



Ryu,Bang. et al. PLoS ONE 2015

암환자에서 뇌졸중이 의심될때 여러가지 감별해야 한다.

Cancer-unrelated stroke (conventional mechanism)
Cancer-related (coagulopathy) stroke
Cancer treatment-related stroke
Stroke mimic conditions

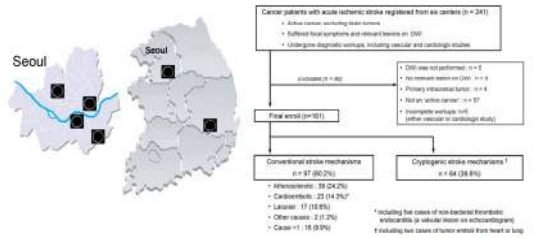
Kim 등. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke* 2010

Stroke in Cancer patients : Cancer-related mechanism?

- The characteristics of stroke in cancer patients were largely unknown.
- Previous studies reported that the stroke patterns and vascular risk factors in cancer patients were not significant different when compared with the non-cancer population (Zhang et al., 2006) (Chaturvedi et al., 1994) (Zhang et al., 2007).
- On the contrary, others reported that embolism not including cardiac origin was the most common cause of ischemic stroke in cancer patients (Cestari et al., 2004).

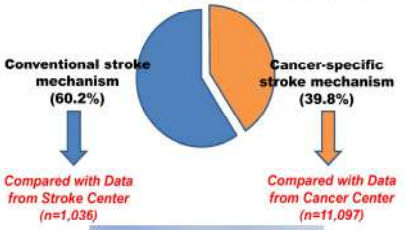
Stroke in Cancer Patients without Conventional Mechanisms: A Multicenter Study

Objective : to assess the prevalence and characteristics of stroke involving mechanisms possibly related to cancer.



Kim, Bang, et al. Stroke 2010

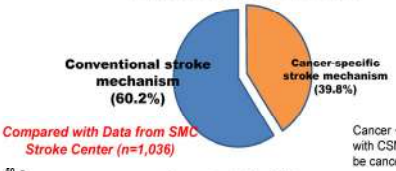
Characteristics of Stroke & Cancer

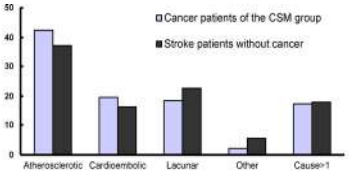




Kim, Bang, et al. Stroke 2010

Stroke mechanisms





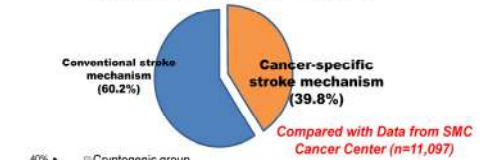
Cancer + stroke patients with CSMs were unlikely to be cancer-related origin

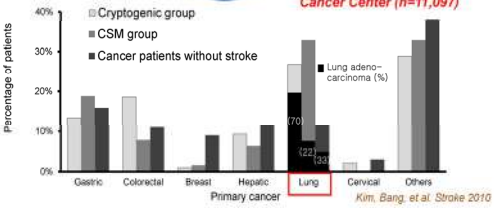
← the mechanisms of stroke in those patients were not different from stroke patients without cancer.

← These patients should be treated according to the stroke subtypes, such as atherosclerotic, lacunar, etc.

Kim, Bang, et al. Stroke 2010

Characteristics of Cancer





Kim, Bang, et al. Stroke 2010

Characteristics of Cancer

Factors to be considered

1. Primary cancer & pathologic type
   - Adenocarcinoma, especially lung cancer *[J Am soc Echocardiogr 2000;13:878-881] [Neurology 2004;62:2025-2030]*
   - *NBTE is reported most commonly in patients with adenocarcinoma, esp. mucin-producing carcinomas of the lung or GI, and lymphoma*
2. Extent of tumor
   - 30.4-47% had metastatic disease *[Acta Neurol Scand 2006;114:378-383]*
   - 52% in cancer-related stroke and 18% in stroke with incidental cancer *[Kim, Bang, et al. Stroke 2010]*
3. Active cancer

   Definition) *[NEJM 2003;349:146-153]*
   1. Within 6 months after diagnosis of cancer
   2. Any cancer treatment, recur or metastasis

Characteristics of Stroke

- DWI pattern of multiple vascular territories and D-dimer >1.11 g/mL were independently associated with the cryptogenic group.

	CSM group (n=92)	Cryptogenic group (n=69)	Odds for cryptogenic group	
			OR (95%CI)	*P*
Risk factor profiles				
Age	70.4±9.9	63.0±11.0		
Hypertension	58 (63.0%)	21 (30.4%)		
Diabetes	26 (28.3%)	8 (11.6%)		
Ischemic heart disease	8 (11.6%)	7 (13.0%)		
Distant metastasis	21 (24.4%)	32 (54.2%)		
DWI patterns				
Single vascular territory	77 (79.4%)	19 (29.7%)	Reference	
Multiple vascular territories	20 (20.6%)	45 (70.3%)	**11.16 (3.74–33.28)**	**<0.001**
Laboratory findings				
D-dimer levels of 1.11 g/mL	29 (39.7%)	45 (81.8%)	**10.55 (3.29–33.84)**	**<0.001**

The AUC for cancer-related stroke according to the presence of DWI pattern of multiple vascular territories or D-dimer levels of >1.11 μg/mL was 0.781 (95% CI, 0.715-0.838).

Kim, Bang, et al. Stroke 2010 Bang, J Clin Neurol 2011

Characteristics of Stroke

The clinical, radiological, & laboratory findings may help to identify patients with cancer-related stroke mechanisms.

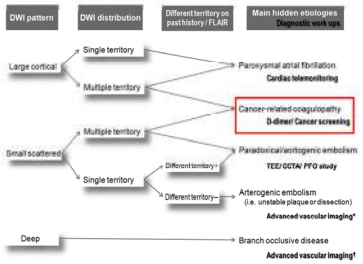
1. DWI patterns of multiple lesions involving multiple arterial territories.
2. Laboratory findings suggesting coagulopathy,
   - D-dimer level (a plasmin-derived degradation product of cross-linked fibrin)

D-dimer levels	Vascular territory involved	
	Multiple	Single
>1.11 (μg/ml)	Conventional 9.8% Cryptogenic **56.4%**	Conventional 3.9% Cryptogenic **25.5%**
≤1.11	Conventional 15.7% Cryptogenic 10.9%	Conventional **70.6%** Cryptogenic 7.3%

Kim, Bang, et al. Stroke 2010

Characteristics of Stroke

Evaluation of cryptogenic stroke



Bang, et al. Stroke 2014.

- Among subjects with cryptogenic stroke and no cancer at the time of stroke
  - 22 patients with D-dimer over the cut-off values.
  - 10 patients had multiple lesions in multiple vascular territories on DWI
- We underwent workup for hidden malignancy during hospitalization, and occult cancer was ultimately found in all the patients.

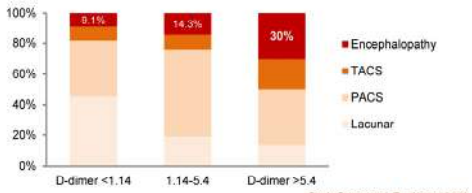
No.	Sex	Age	D-dimer levels (μg/mL)	DWI pattern (territory)	Occult cancer	Primary cancer type	Systemic metastasis	Adeno-carcinoma
1	F	65	2.43	Single	-			
2	M	69	2.51	Single	-			
3	M	70	2.58	Single	-			
4	M	50	2.63	Single	-			
5	M	68	2.87	Single	-			
6	F	76	2.97	Single	-			
7	M	72	3.09	Single	-			
8	F	78	3.09	Single	-			
9	F	79	3.11	Single	-			
10	F	65	3.24	Multiple	Yes	Lung	No	Yes
11	M	76	3.61	Single	-			
12	F	48	4.83	Multiple	Yes	Lung	No	Yes
13	F	72	7.33	Single	-			
14	F	90	8.21	Multiple	Yes	G-I	Yes	No
15	F	71	10.48	Multiple	Yes	Lung	No	No
16	F	68	13.40	Multiple	Yes	G-I	Yes	No
17	F	69	15.88	Multiple	Yes	Lung	Yes	Yes
18	M	71	16.41	Multiple	Yes	G-I	Yes	Yes
19	F	68	17.89	Single	-			
20	M	75	25.20	Multiple	Yes	G-I	Yes	Yes
21	M	61	60.00	Multiple	Yes	G-I	Yes	Yes
22	F	61	66.89	Multiple	Yes	Hepatobiliary	Yes	Yes

Kim, Bang, et al. PLoS ONE 2012

Characteristics of Stroke

- Early identification of stroke in cancer patients – Very rare
  Mostly out of therapeutic time window (even several days)

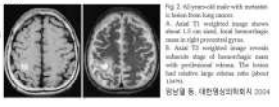
← Stepwise or progressive deficits rather than abrupt onset.
← Reasons for consultation : encephalopathy > focal deficits.



Seok, Bang, et al. Eur Neurol 2012

Stroke mimic conditions

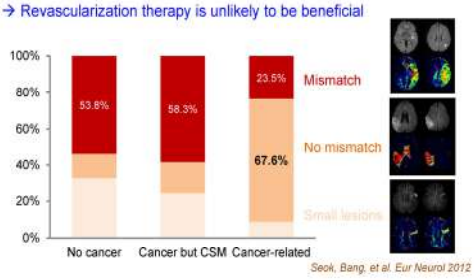
- Metastasis로 오인되기도
  - 이는 atypical presentation을 보여 stroke을 의심하지 않고 post-stroke parenchymal enhancement를 보이는 것을 metastasis로 오인하는 경우
  - 암환자에서는 가급적 official reading을 받도록
    - In Johns Hopkins hospital, 11 (4.9%) of 224 patients discharged with a diagnosis of brain tumor were initially thought to have had a stroke. *[J Neuro-oncol 1999]*
- DDx point
  - Sx: focal Sx with step-wise progression > seizure or headache
  - Ring enhancement vs. petechial hemorrhage and enhancement in stroke
  - Brain swelling by vasogenic edema:
    - edema > hemorrhage in size
    - spared gray-white matter margin
  - MR spectroscopy for NAA, lactate peak



Characteristics of Stroke

- Patients with cancer-related stroke were more likely to have no mismatch pattern (p=0.015)

→ Revascularization therapy is unlikely to be beneficial



Seok, Bang, et al. Eur Neurol 2012

암환자에서의 stroke work ups

Work ups for stroke mechanisms
Work ups for coagulopathy

Suk 등. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2010
Kim 등. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS ONE* 2012
Kim 등. Tissue factor-bearing microparticle in cancer patients with acute ischemic stroke.
Bang 등. Cancer cell-derived extracellular vesicles are associated with coagulopathy causing ischemic stroke via tissue factor-independent pathway. *PLoS ONE* 2016

Work ups for stroke in cancer patients

- MRI
  - Diffusion (& perfusion if applicable) MRI
  - Enhanced MRI to r/o metastasis (get official reading)
  - MRA
- Cardiac work ups
  - TTE
  - TEE (often contraindicated)

TEE for rule out NBTE를 고려할 수도 있으나, 암환자에 검사를 시행하는데 있어서 어려움이 있으며 (bleeding prone by coagulopathy, poor condition), 또한 NBTE 역시 coagulopathy의 일종으로 치료가 동일해 굳이 감별해야 하는지에 대해 회의적이다.

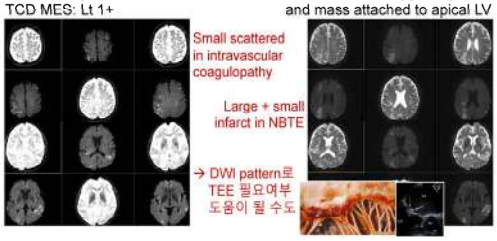
- Laboratory test for coagulopathy
  - **TCD microembolic signal detection**
  - **D-dimer monitoring**

Locally-advanced bladder TCC

s/p RCx/IC (2014-7-9), pT3aN2Mx
metastasis to Lt thigh and liver
s/p RT 55 Gy (2015-12-21 ~ 2016-1-26)

1st stroke (2016-9-11)
N/E: Anomic aphasia
Auditory/tactile extinction
Rt. VFD
TEE: no vegetation
TCD MES: Lt 1+

2nd stroke (2016-9-17)
N/E: Sensory aphasia
Gerstmann syndrome
TTE: irregular-shaped mass like lesions at AoV suggesting NBTE and mass attached to apical LV



Small scattered in intravascular coagulopathy

Large + small infarct in NBTE

→ DWI pattern로 TEE 필요여부 도움이 될 수도

Mechanisms underlying stroke in cancer patients

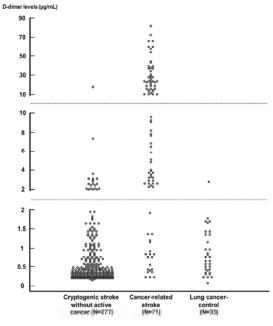
Cancer-unrelated	Conventional stroke mechanisms Atherosclerosis, cardioembolic, lacunar, etc.
Cancer-related	Coagulopathy : m/c (adenocarcinoma) Intravascular coagulation non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE) Cerebral venous thrombosis, paradoxical embolism by Tumor cell (esp. adenocarcinoma)-derived cytokines or microparticles Tissue factor and cancer procoagulants Cytokines such as TNF-α, interleukins Tumor occlusion : rare Tumor embolism (lung or cardiac [i.e. myxoma]) Intravascular lymphoma (B-cell lymphoma), hyperviscosity (leukemia) Direct tumor-related : rare (metastasis or CNS tumor) Vessel compression or infiltration
Treatment-related	Chemotherapy causing coagulopathy (leukemia, breast cancer, etc) such as cisplatin, methotrexate, l-asparaginase, bevacizumab Radiation or surgery causing vascular stenosis (head & neck cancer, lymphoma) Medical comorbidities, such as fungal infection or infective endocarditis

Ischemic stroke and hematologic malignancy

Mechanism	Pathology	Clinical setting
1. Coagulopathy		
NBTE	Cardiac valvular lesions Arterial thrombosis with infarct	Adenocarcinoma (esp. mucin-producing lung/GI-), lymphoma
DIC	Arterial thrombosis with infarct	Leukemia, breast cancer
Unknown	SSS thrombosis	Leukemia, lymphoma, solid tumor
2. Direct tumor-related		
Skull or dural metastasis	SSS compression or infiltration	Lung or breast cancer, neuroblastoma, lymphoma
Leptomeningeal metastasis	Arterial thrombosis or spasm	Glioma, solid tumor
Parasellar tumor	Arterial thrombosis or invasion	Meningioma
3. Tumor-occlusion		
Intravascular lymphoma	Obstruction of arterial vessels	Lymphoma (Large B-cell > T-cell)
Hyperviscity	Obstruction of arterial vessels	Leukemia
Tumor embolism	Embolic infarct	Lung or cardiac tumor
4. Treatment-related		
Chemotherapy (Cisplatin, MTX, L-asparaginase)	SSS thrombosis Arterial thrombosis with infarct	Leukemia, breast cancer
Radiation-induced	ICA stenosis or thrombosis	Head & neck cancer, lymphoma
Carotid blow-out SD	Carotid ligation with infarct	Head & neck cancer after treatment
5. Infection		
Fungal sepsis	Embolic infarct, Vasculitis	Leukemia, BM transplant



D-dimer level was significantly higher in patients with Cancer-related-stroke than those without canceror Cancer without stroke (both $p<0.001$).



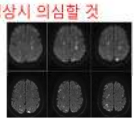
D-dimers are generated when the endogenous fibrinolytic system degrades fibrin, and related to hypercoagulabilty.

D-dimer level is a direct measure of activated coagulation.

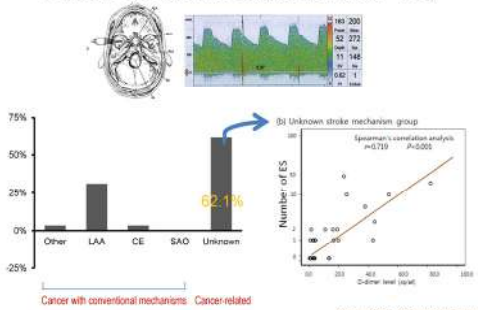
Kim, Bang, et al. PLoS ONE 2012

Hypereosinophilia SD

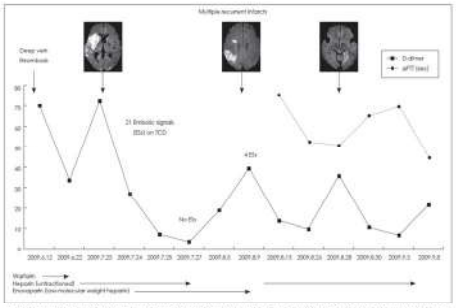
- Leukoproliferative disorder originally described in 1975
- 3 defining features
  1. blood eosinophilia of ≥1500/μL present for more than six months
  2. no other apparent etiologies for eosinophilia, such as parasitic infection or allergic disease
  3. signs and/or symptoms of eosinophil-mediated end-organ dysfunction
- Cancer-related coagulopathy 의심되는데 D-dimer 정상시 의심할 것
- Work ups
  - Bone marrow
  - PDGFRA, PDGFRB, FGFR
  - JAK2 (to exclude Myeloproliferative neoplasm)
  - Chromosome study (DDX. Acute eosinophilic leukemia, CML..)



TCD microembolic signals were detected in cancer-related stroke patients than those with other mechanisms and were associated with a higher D-dimer level or multiple number of lesions on DWI (both $p<0.001$).



Seok, Bang, et al. Ann Neurol 2010



A typical example case showing fluctuating levels of embolic signals and D-dimer that were directly related to the anticoagulation. A 59-year-old woman was diagnosed with bile-duct adenocarcinoma with metastasis and received chemotherapy. She had started anticoagulation for DVT, but stopped due to hemorrhoid bleeding. After that, she developed right hemiplegia. DWI revealed multiple infarcts involving multiple territory, suggesting emboli. TCD revealed embolic signals. During hospitalization, recurrent infarcts with clinical deterioration occurred twice while her D-dimer levels were ≥15 μg/dL. D-dimer levels (red line) were inversely correlated with prothrombin time (aPTT; green line).

Seok, Bang, et al. Ann Neurol 2010

D-dimer

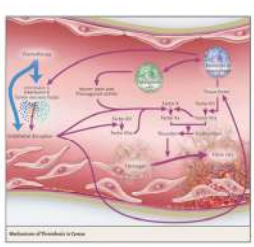
- D-dimers are generated when the endogenous fibrinolytic system degrades fibrin, and related to hypercoagulabilty.

  J of Thromb & Haemost 2006;4:1253-1258
- D-dimer level is a direct measure of activated coagulation and is used in many previous studies as a measure of hypercoagulabilty.
  - PE, DVT, and DIC
- Treatment of cancer, cancer itself, and stroke itself cause the elevated D-dimer levels.
  - In several large series of patients with cancer, an elevated D-dimer can be identified in 30.5 to 90% depending on whether metastatic disease was present or not.
- **Therefore, It can be difficult to attribute a stroke definitively to hypercoagulability based on D-dimer alone.**

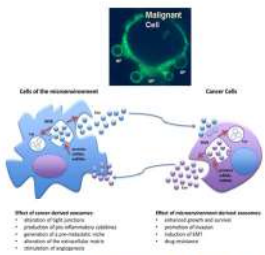
Neurology 2004;62:2025-2030
Semin Thromb Hemost. 1999;25:167-172

D-dimer is a non-specific marker and It can be difficult to attribute a stroke definitively to hypercoagulability based on D-dimer alone.

Cancer cells secrete extracellular vesicles (EVs) as well as soluble factors associated with coagulopathy

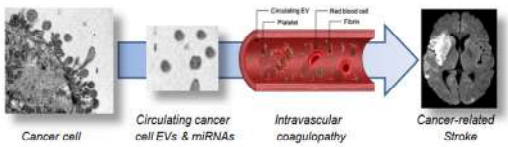


Bick RL, N Engl J Med 2003;349:109-11



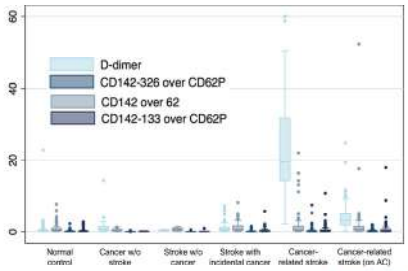
Neviani & Fabbri, Front. Med. 2015

Cancer Cell-derived EVs are associated with Coagulopathy causing Ischemic Stroke via Tissue Factor-independent way



Cancer cell-derived EV levels could add information to D-dimer

D-dimer levels are nonspecific and may change with therapy



Bang, et al. PLoS ONE, 2016

암환자에서의 acute and preventive treatment strategies

Treatment should focus on correction of the coagulopathy rather than revascularization therapy.

Suk 등. Clinical presentation and ischemic zone on MRI in cancer patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol, 2012*

Lee 등. Clinical presentation and ischemic zone on MRI in cancer patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol, 2012*

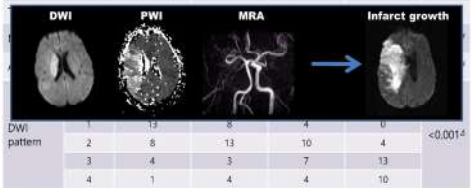
Jang 등. Comparison of enoxaparin and warfarin for secondary prevention of cancer-associated stroke. *J Oncol 2015*

Acute Treatment

- The use of thrombolytics within the therapeutic time window is not contraindicated in cancer patients under the current guidelines for acute stroke therapy.
- However, the response to thrombolysis may differ between stroke patients with and without cancer.
  1. Patients with the target mismatch profile ↓
  2. Outside therapeutic time window (progressive > sudden onset) ↑
  3. Life expectation ↓
- Strategies for stroke treatment in cancer patients should focus on correction of the coagulopathy rather than recanalization.

MRI and TCD

	D-dimer Quartile (Coagulopathy)				*P*
	Q1	Q2	Q3	Q4	
MRA-DWI mismatch	10 (66.7%)	13 (61.9%)	7 (31.8%)	6 (23.1%)	0.001[a,b]
PWI-DWI mismatch	8 (61.5%)	11 (64.7%)	11 (55.0%)	7 (30.4%)	0.035[a,b]
DWI pattern	1	13	8	4	0	<0.001[c]
	2	8	13	10	4	
	3	4	3	7	13	
	4	1	4	4	10	



[a] Pearson Chi-Square test
[b] Linear-by-linear association test
[c] Fisher's Exact test
[d] Small artery disease or posterior circulation infarction patients were excluded

Acute Treatment

- Current standard for treatment for VTE in cancer patients
  - Long-term low molecular weight heparin (LMWH)
  - Non-vitamin K antagonists (NOACs)
- For cancer-related stroke – No established standard
  - UF-heparin
  - Fondaparinux (**Arixtra™**)
  - LMWH
    - Enoxaparin (1mg/kg sc. q12h)
    - Dalteparin (200 unit/kg sc. qd)

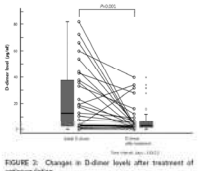
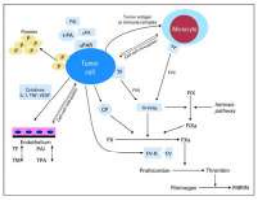


FIGURE 2: Changes in D-dimer levels after treatment of anticoagulation.

NCCN guideline 2013

Chronic Management

- Duration of anticoagulation
  - Minimum 3 months
  - Indefinite anticoagulation, if active cancer or persistent risk factor
- LMWH is preferred over warfarin
  - NOACs (in case with DVT)
  - Warfarin has limitations
    1. Direct stimulation of cancer procoagulant to Factor X
    2. INR prolongation in advanced cancer
    3. Drug interaction with chemoagent
    4. Inability to monitor INR in advanced cancer
    5. High GI bleeding risk

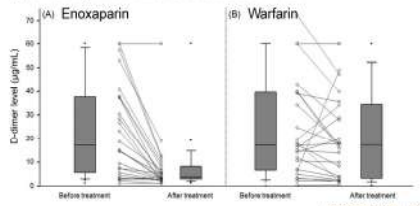


Kuderer NM, J Clin Oncol 2009

LMWH vs. Warfarin

- Data of 79 patients with cryptogenic stroke with active cancer
- Blood samples for measuring the initial and follow-up D-dimer levels were collected at admission and a median of 8 days after admission, respectively.

Figure. Changes in D-dimer levels after treatment:



Jang, Bang, Kim. J Onocol 2015

LMWH vs. Warfarin

- Data of 79 patients with cryptogenic stroke with active cancer
- During the mean follow-up period of 4.9 months, recurrent strokes were noted in only 1 (3.4%) patient treated with enoxaparin and in 8 (16.0%) patients treated with warfarin.
- Time to recurrence was usually within 2 months of the initial event, and most patients had D-dimer levels that were >10μg/mL and an INR >2.0.

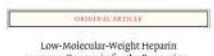
Multiple regression analysis: Independent predictors of D-dimer ≥10 μg/mL.

	Estimated OR (95% CI)		*P*
	Univariable	Multivariable	
Treatment			
Enoxaparin	Reference	Reference	
Warfarin	6.72 (1.92-23.58)	12.95 (2.89-57.94)	0.001
Systemic metastasis	6.96 (0.80-60.53)	18.73 (1.69-207.48)	0.017
Adenocarcinoma	3.58 (0.86-14.87)	2.41 (0.43-13.44)	0.314

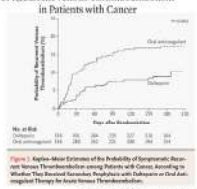
Jang, Bang, Kim. J Onocol 2015

2013 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Updates

For long term anticoagulation, LMWH for at least 6 months is preferred because of improved efficacy over VKAs. VKAs are an acceptable alternative for long-term therapy if LMWH is not available.


ORIGINAL ARTICLE

Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer



NEJM 2003;349:146-153

Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study

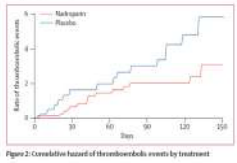


Figure 2: Cumulative hazard of thromboembolic events by treatment

Lancet Oncol 2009; 10: 943–9

Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy for the Treatment of Acute Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

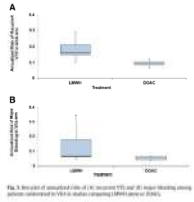
LMWH should be used for the treatment of acute cancer-associated thrombosis.

Our results are consistent with the current recommendations favoring the use of LMWH monotherapy for the treatment of cancer-related thrombosis

NOACs can't be recommended until trials comparing NOAC vs. LMWH are conducted

Therefore, the available data show that NOACs hold promise in the treatment of cancer-associated thrombosis but are underpowered for demonstrating superiority or non-inferiority against VKA, a regimen known to be inferior to LMWH.

Considering that cancer patients enrolled in the NOAC studies have a lower risk of recurrent VTE and major bleeding than those in LMWH trials. they were selected to be more like non-cancer patients in the DOAC studies



M. Carrier et al. / Thrombosis Research 134 (2014) 1214–1219

NOAC use

- NOAC use to prevent recurrent venous thromboembolism

Cancer patients in EINSTEIN-DVT/PE



Lancet Haematol. 2014;1:e37–46

Limited evidences from RCTs of NOAC in cancer patients

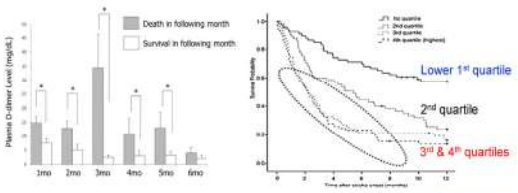
- In phase III trials, all 4 NOACs were noninferior and probably safer than conventional therapy (LMWH followed by warfarin).
- A proportion ranging between 2.5% and 9.4% of patients included in the Phase III trials with NOACs had cancer

JACC 2016;67:1941-55

Importance of effective correction of hypercoagulability in survival

Successful correction of hypercoagulability was protective for 1-year survival in anticoagulated patients in the 3-4th quartiles of pretreatment D-dimer levels (adjusted HR 0.26, 95% CI 0.10–0.68, p=0.006).

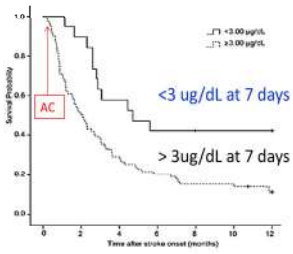
Stroke severity was not independently associated with mortality.

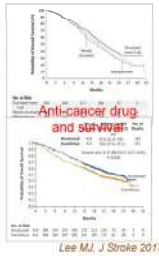


Lee MJ. J Stroke 2017

Importance of effective correction of hypercoagulability in survival

After AC, patients showing rapid improvement in coagulation level
(defined as <3 ug/dL at 7 days)
→ Better survival, especially within 1 year after stroke Dx





Lee MJ. J Stroke 2017

Conclusions and Perspectives

- Stroke with cancer-specific mechanisms occurred in large number in cryptogenic stroke.
  - With the increase in the number of people living with cancer, this type of stroke could become one of the prevalent stroke subtypes in the future.
- The characteristics of cancer-related stroke are very distinct from those of conventional stroke.
  - Embolism caused by cancer-related coagulopathy is the main mechanism underlying cancer-related stroke.
  - The characteristics of cancer-related stroke are very distinct from those of conventional stroke.
  - Laboratory findings (especially, D-dimer and TCD microembolism) and DWI lesion patterns were helpful in the differentiation of stroke mechanisms and also valuable in monitoring the effects of treatment in cancer patients.

- Anticoagulant use may be helpful particularly in patients where coagulation abnormality is the principle mechanism of stroke
  - Considering the characteristics of the presenting symptoms (i.e., encephalopathy), the ischemic zone assessed by MRI (i.e., relative lack of ischemic penumbrae), and a higher rate of recurrent embolism, treatment should focus on correction of the coagulopathy rather than revascularization therapy.
  - Longitudinal follow up data are needed to identify proper anticoagulants in those patients
  - Like DVT, further studies are needed for the standard of care for treatment of stroke and specific biomarkers for coagulopathy
- Although many new beginnings have been made in the field of cancer-associated thrombosis in the past decade, much learning awaits.

뇌전증에 대한 비디오-뇌파검사의 진단적 수율

김 근 태
계명대학교 의과대학 신경과학교실

Diagnostic yield of video-electroencephalography monitoring for epilepsy

Keun-Tae Kim, M.D
Department of Neurology, Keimyung University College of Medicine

Time-locked simultaneous video-electroencephalography monitoring (VEM) may be used for the diagnosis of a seizure disorder, classification or quantification of seizures, and surgical localization. Little has been published on the yield of VEM, but the available studies have consistently confirmed that the diagnostic accuracy and utilization are superior to routine electroencephalography. The clinical indication of VEM has been suggested recently, and VEM is increasingly being used worldwide.

Key Words: epilepsy, seizure, video-electroencephalography monitoring, epilepsy monitoring unit

서론

뇌전증에 대한 정의는 뇌전증 국제 연맹(International League Against Epilepsy, ILAE)이 제안한 개념이 통용되고 있다. 일종의 만성질환으로서, 비유발성 발작(unprovoked seizure)이 반복적으로 발생하는 임상적 증후군이다. 여기서 발작이라고 하는 것은 뇌신경세포의 과동조 전기방전(hypersynchronous electrical discharge)으로 인하여 발생하는 다양한 운동 또는 감각 증상 또는 의식의 변화 등을 일컫는 말로, "뇌의 과도한 또는 동시적인 신경활동에 의한 일시적 증후 또는 증상(A transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain)"으로 정의한다[1]. 만약 겉보기에 갑작스러운 운동 또는 감각증상이 있거나 의식의 변화가 발생한다 하더라도, 이것이 뇌신경세포의 전기 방전에 의한 것이 아니라면 경련이라고 부른다. 기술과 과학의 발전에도 불구하고, 뇌전증의 진단은 병력청취에 기반한다. 자세한 병력청취로 비유발성 발작(unprovoked seizure)이 2회 이상 발생한 것으로 판단할 경우 뇌전증이라 진단할 수 있다[2]. 그 병태생리적 특성 상 뇌전증을 진단하는데 뇌파가 단연 가장 중요한 검사로 꼽히며, 임상에서는 뇌전증을 의심할 수 있는 병력과 이에 상응하는 뇌파의 이상 소견을 확인하기 위해 반복적으로 뇌파 검사를 시행할 수 있다.

본고에서는 뇌전증 진단을 위해 임상에서 사용하는 뇌파 검사 중 일반뇌파검사와 비디오-뇌파검사(Video-elecroencephalography monitoring, VEM)의 진단적 수율(diagnostic yield)에 대해서 논하고자 한다.

Keun Tae Kim
Department of Neurology, Keimyung University College of Medicine
Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Cener
56 Dalseong-ro, Jung-gu, 41931 Daegu, South Korea
Tel: +82-53-250-7830
Fax: +82-53-250-7840
E-mail: 6k5upa@gmail.com

본론

1. 일반뇌파검사(Routine EEG)

뇌전증의 진단적 검사에서 가장 중요한 뇌파 검사는 낮은 민감도와 높은 특이성을 가진 검사로서 잘 알려져 있다: 한 번의 뇌파 검사에서 발작 또는 발작간뇌전증양방전 등의 뇌전증을 시사하는 소견을 발견하는 가능성은 29-55%로 알려져 있고, 수차례 반복 시행할 경우 약 84-92%로 증

가한다[3-5]. 또한 특별한 병력이 없는 정상인에서 발작간뇌전증양방전이 나타나는 경우는 0.5%에서 2% 이하로 알려져있다[6, 7]. 일반뇌파검사를 외래에서 시행할 때, 검사의 소요 시간은 검사자나 병원에 따라서 매우 다양하다. 이에 대하여 미국의 임상 신경 생리학회(American Clinical Neurophysiology Society)는 최소 20분 동안 잡파가 없이 기록할 것을 권장하고 있으며[8], ILAE에서는 최소 30분 이상의 뇌파 검사를 추천하였다[9]. 여러 가지 활성화법(activation procedure)과 수면 뇌파를 획득하기 위하여 실제 검사 시간은 더 늘어날 수도 있는데, 일반적으로 대부분의 검사실에서 약 20분에서 60분 정도를 시행하고 있을 것이다. 뇌파검사를 더 길게 시행하면 발작간뇌전증양방전이나 뇌전증발작을 발견할 확률이 높아지는 것은 직관적으로도 생각할 수 있지만, 얼마나 긴 시간 동안 검사를 하느냐의 문제는 비용, 시간, 환자의 컨디션 등의 고려사항이 있어 쉽게 결론내리지 못하고 있다.

일반뇌파검사에 대한 연구들 중, 일반뇌파검사의 검사시간을 60분으로 연장 시키면 발작간뇌전증양방전이나 발작 또는 경련과 관련성이 있는 뇌파를 획득할 수 있는 가능성을 상당히 증가시킨다는 연구가 있다[10]. 이 연구에서 주목할 점은 발작간뇌전증양방전이 관찰되는지의 여부에 중요한 것은 단순히 시간을 늘린 것이 아니라 수면을 달성되었는지의 여부라는 것이다. 또한 잠을 잘 때만 발작이 발생하는 환자가 약 4.5-45%까지 있는 것으로 알려져 있어[11], 일반뇌파검사를 할 때에도 N1 또는 N2 stage의 수면 뇌파를 획득할 수 있도록 노력할 필요가 있겠다. 그러나 환자에게 수면 뇌파를 획득하기 위해서 수면 부족 상태에서 검사를 시행할 것인지는 한 번 더 생각해보아야 할 문제이고, 수면을 포함한 일반뇌파검사에서 특별한 이상이 없으나 야간의 뇌전증발작이 빈번한 환자는 24시간 이상 시행하는 Epilepsy Monitoring Unit (EMU)의 VEM을 고려해보아야겠다. 한편, 뇌파가 필요하다고 판단을 해도 당일 뇌파의 시행이 어렵거나, 혹은 당일 시행이 된다고 해도 약 3-5시간 내외의 지연이 발생하는 사실에 대한 연구도 있는데[12], 이렇게 당일에 시행한 일반뇌파검사라고 하더라도 뇌전증발작을 획득한 것은 4%에 지나지 않으며, 약 45%의 뇌파는 정상이었다. 또다른 연구 결과에 따르면, 입원 환자에 시행한 일반뇌파검사 중에서 약 7.4%에서만 발작을 관찰하였으며, 18.5%의 환자에서만 발작간뇌전증양방전을 확인하였다[13]. 이것은 통상적으로 알려진 일반뇌파검사의 진단적 수율보다 낮은 수치이다.

2. 비디오-뇌파검사(Video-EEG monitoring, VEM)

뇌전증과 뇌파에 대한 다양한 연구가 있어왔지만, 약 50년에 걸친 역사 속에서 VEM에 대해서는 거의 다루지 못하고 있다. 특히 EMU에서 이루어지는 평가의 근거와 평가 방법, 적절한 적응증에 대한 논의는 그 오랜 역사에 비하여 매우 부족한 상태이다. 그럼에도 불구하고 뇌전증에 대한 평가로서 EMU에서 시행하는 VEM은 이른바 gold standard로 인정받고 있다[13]. 뇌전증은 일시적, 간헐적 발작을 보이는 질병의 특성이 있으므로 진료실에서 관찰하거나 진찰 또는 문진하여 알 수 없는 여러 가지 증상을 객관적으로 확인할 수 있는 기회를 제공할 수 있기 때문일 것이다. 시간적으로 동조화된 비디오-뇌파 동시 녹화(time-locked simultaneous VEM)를 통해서 보다 정확하게 발작 초점을 국소화할 수 있다. VEM의 진단적 수율이 일반뇌파검사의 그것보다 높다는 사실에는 논란의 여지가 없겠으나, 어떤 환자에게 얼마나 오랫동안 검사를 할지에 대해서는 아직도 많은 논의가 필요하겠다. 이에 대하여 최근에 발표된 VEM을 위한 EMU 입원의 적응증을 살펴보자[14]:

1) 뇌전증의 진단을 위해서
2) 감별 진단: 심인성 비뇌전증성발작(psychogenic non-epileptic seizure, PNES), 돌발운동유발이상운동(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD) 등의 진단을 위해서
3) 뇌전증의 세부 분류(localization, lateralization, syndrome classification)을 위해서
4) 수술적 치료를 위한 검사: 환자의 발작을 관찰하여 뇌전증발작 초점을 특정하기 위해서
5) Ictal single photon emission computed tomography (ictal SPECT) 시행을 위해서
6) 뇌전증의 치료 방침 설정 또는 약물 조절을 위해서
7) 뇌전증지속증 등의 위중한 질환을 치료하기 위해서

3. 일반뇌파검사와 VEM의 진단적 수율 비교

VEM은 일반뇌파검사에 비하여 경제적, 시간적, 공간적 비용이 높은 제한점이 있다. 그럼에도 불구하고 VEM을 시행하는 가장 큰 이유는 진단의 정확성을 확보하는 것이다. VEM을 시행하는 경우는 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 첫 번째는 뇌전증의 수술적 치료를 준비하는 경우이고, 두 번째는 진단적 검사로서 시행하는 경우이다. EMU에서 시행한 VEM의 궁극적인 목표는 "발작을 관찰하는 것"으로서, 뇌전증의 진

단과 분류를 위한 것이다. 뇌전증발작이 뇌파에서 관찰되기 전에 환자의 증상이 먼저 시작되는 경우를 흔히 볼 수 있는데, 뇌파에서 볼 수 없는 발작증상(semiology)를 확인하는 것은 매우 중요한 요소이다. 이전의 연구에서는 VEM을 시행한 후 약 20%의 환자에서 진단이 바뀌게 되었다[15-18]. 진단이 바뀌는 경우 중에 아주 흔한 원인은 PNES로서, 뇌전증에 대한 진료를 받았던 환자 중에서 VEM을 통하여 PNES로 진단되거나 진단이 바뀌는 경우는 약 11%에서 53%에 이르렀다[18-20]. 또한 뇌전증과 PNES를 동시에 가진 환자가 전체 뇌전증 환자의 약 10%로 보고되었는데[21], 이러한 연구 결과들은 VEM의 중요성을 시사한다. 지난 2013년에 ILAE에서 제안한 PNES의 단계적 진단 과정에서는 명확한 PNES의 진단을 결정하는 검사로 VEM을 명시하였고 이것은 뇌전증에 경험이 있는 의사가 직접 PNES를 관찰한 것보다 더 중요한 소견으로 간주한 것이다[22]. PNES으로 진단받기까지 평균적으로 소요되는 시간이 수년이라는 점을 고려하였을 때, 비용이나 시간적인 제약을 고려하더라도 VEM은 매우 유용한 검사라 하겠다.

최근까지 시행한 여러 가지 뇌파 검사의 진단적 수율은 검사의 구성요소에 따라서 다르다. 일반뇌파와 진단적 수율을 비교한다면, 일반뇌파검사에서 진단적 수율은 일반뇌파검사에서 50% 이하이며 발작에 대한 수율은 2.5-7%이고[3, 4], 일반뇌파검사에 비디오 카세트로 녹화를 같이 시행한 초창기에는 약 50-70%로 보고되다가[23], 비디오-뇌파 동시 녹화를 사용하는 시대에서는 단 한 번(24-48시간)의 VEM을 통하여 약 76-85%의 환자가 진단적 결론을 얻는 것으로 보고되었다[20, 24].

VEM의 진단적 수율을 생각하는데 선택편향(selection bias)을 반드시 고려해야 한다. 임상에서 VEM을 시행하는 환자들은 대부분 의사의 판단 하에 "뇌전증을 감별하기 위하여" 입원을 하는 환자들이며, 뇌전증 센터에서 병실의 문제나 예약 문제로 인하여 검사를 계획한 시점에서 약 2-4주 가량의 지연이 발생할 수 있다. 또한 평균적인 VEM의 시행일수는 연구에 따라서 수 시간에서 수 일에 이르기까지 다양하고, 수술적 치료를 위한 VEM에서는 2주 동안 시행하는 경우가 흔하다. 비디오-뇌파 동시 녹화 VEM의 진단적 수율이 일반뇌파검사의 그것보다 높다는 사실에는 논란의 여지가 없겠으나, 어떤 환자에게 얼마나 오랫동안 검사를 할지에 대해서는 아직도 많은 논의가 필요하다.

결론

현대 의학에서, VEM은 뇌전증과 PNES를 포함한 경련성 질환과 뇌전증의 수술적 치료 등에서 특히 중요하게 다뤄진다. VEM은 뇌전증의 진단과 PNES나 PKD 등의 감별 진단, 뇌전증의 분류, 약물 조절과 수술적 치료를 위한 검사 등에 널리 사용하고 있으며, 그 진단적 정확성과 활용도가 일반뇌파검사보다 우월하다는 연구 결과가 꾸준히 발표되고 있다. 임상에서는 자세한 병력청취와 의학적 판단으로 뇌파검사가 필요한 환자를 선별하는 것이 중요하며, 일반뇌파검사에서 진단이 명확하지 않거나 더 많은 정보가 필요할 경우 VEM을 적극적으로 고려할 수 있겠다.

References

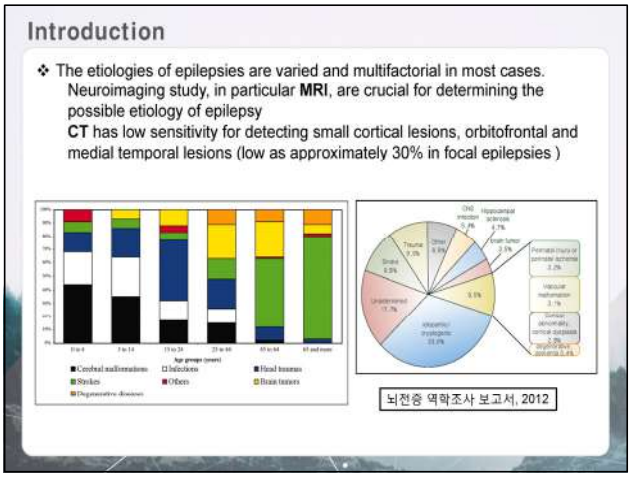
1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
3. Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970;11:361-381.
4. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-334.
5. Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR, Hesdorffer DC, Ottman R. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 2014;55:1389-1398.
6. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86:75-77.
7. Kotsopoulos IA, de Krom MC, Kessels FG, Lodder J, Troost J, Twellaar M, et al. The diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures. *Epilepsy Res* 2003;57:59-67.
8. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:86-91.
9. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. *Acta Neurol Scand* 2002;106:1-7.

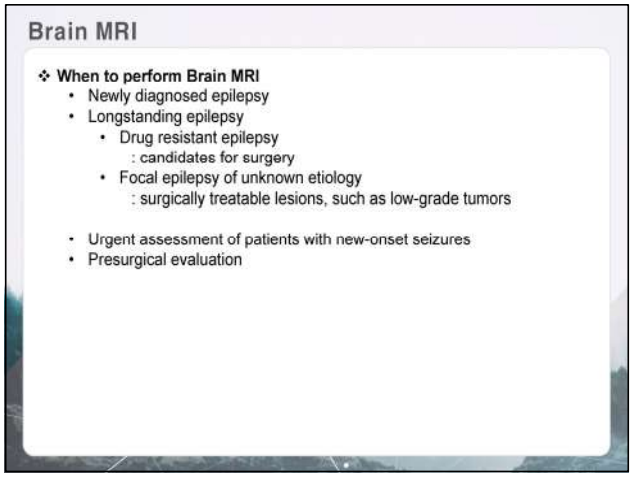
10. Burkholder DB, Britton JW, Rajasekaran V, Fabris RR, Cherian PJ, Kelly-Williams KM, et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges. *Neurology* 2016;86:1524-1530.
11. Thomas RH, King WH, Johnston JA, Smith PE. Awake seizures after pure sleep-related epilepsy: a systematic review and implications for driving law. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:130-135.
12. Gururangan K, Razavi B, Parvizi J. Utility of electroencephalography: Experience from a U.S. tertiary care medical center. *Clin Neurophysiol* 2016;127:3335-3340.
13. Betjemann JP, Nguyen I, Santos-Sanchez C, Douglas VC, Josephson SA. Diagnostic yield of electroencephalography in a general inpatient population. *Neurodiagn J* 2013;53:207-216.
14. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, Bagic A, Lado F, Arnold S, et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2018;59:27-36.
15. Sutula TP, Sackellares JC, Miller JQ, Dreifuss FE. Intensive monitoring in refractory epilepsy. *Neurology* 1981;31:243-247.
16. Chayasirisobhon S, Griggs L, Westmoreland S, Kim CS. The usefulness of one to two hour video EEG monitoring in patients with refractory seizures. *Clin Electroencephalogr* 1993;24:78-84.
17. Yoshinaga H, Hattori J, Ohta H, Asano T, Ogino T, Kobayashi K, et al. Utility of the scalp-recorded ictal EEG in childhood epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:772-777.
18. Ghougassian DF, d'Souza W, Cook MJ, O'Brien TJ. Evaluating the utility of inpatient video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2004;45:928-932.
19. Boon P, Michielsen G, Goossens L, Drieghe C, D'Have M, Buyle M, et al. Interictal and ictal video-EEG monitoring. *Acta Neurol Belg* 1999;99:247-255.
20. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia* 2004;45:1150-1153.
21. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WOt. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* 2001;57:915-917.
22. LaFrance WC, Jr., Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013;54:2005-2018.
23. Ives JR. 4-channel 24 hour cassette recorder for long-term EEG monitoring of ambulatory patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:88-92.
24. Mohan KK, Markand ON, Salanova V. Diagnostic utility of video EEG monitoring in paroxysmal events. *Acta Neurol Scand* 1996;94:320-325.

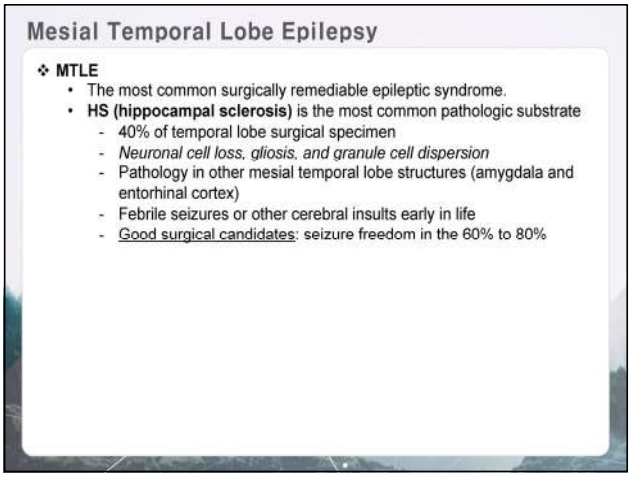
Neuroimaging in Diagnosis of Epilepsy

선우준상
순천향대학교 서울병원 신경과

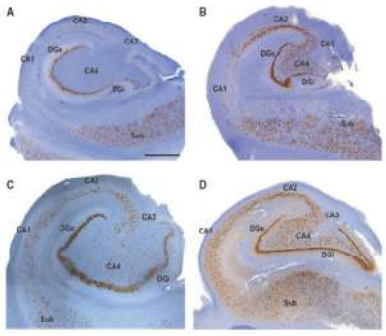








Histopathologic subtypes of HS



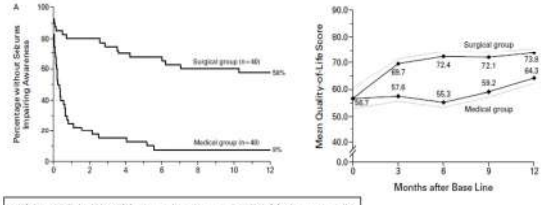
A. ILAE HS type 1
B. ILAE HS type 2
C. ILAE HS type 3
D. No HS

NeuN immunohistochemistry with hematoxylin counterstaining

Epilepsia, 54(7):1315–1329, 2013

Temporal lobe resection

A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF SURGERY FOR TEMPORAL-LOBE EPILEPSY



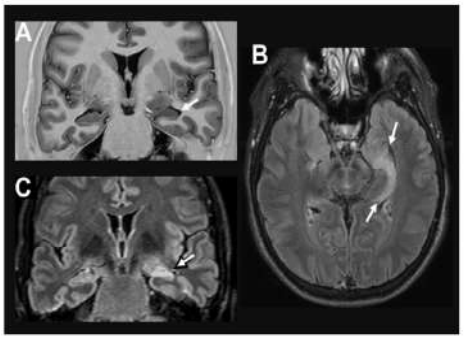
HS in MRI: 72.5% (medical) and 70.0% (surgical)

N Engl J Med. 2001;345(5): 311-318

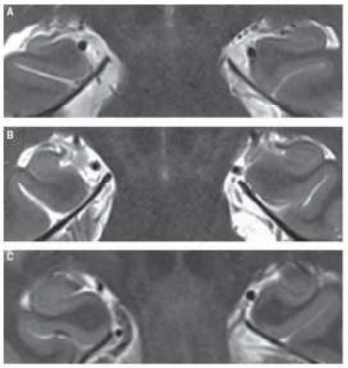
MRI findings of HS

- **Hippocampal atrophy**
  The most specific and reliable feature
  Determined by comparing the size on each side on **coronal** slices (small asymmetries can be normally present)
  Shape of the hippocampus: oval (normal) → **flattened** (HS)
- **Increased T2/FLAIR signal**
  May be insufficient to diagnose HS in isolation
- **Loss of internal hippocampal structure**
  Consequence of neuronal loss and gliosis
- **Other features**
  Asymmetry of the temporal horn of the lateral ventricles
  Atrophy of the anterior temporal lobe
  Atrophy of the fornix and mammillary body

MRI findings of HS



MRI findings of HS



Degrees of hippocampal atrophy

A. ILAE HS type 1: severe
B. ILAE HS type 2: moderate
C. ILAE HS type 3: not detectable

Epilepsia, 54(7):1315–1329, 2013

Neocortical epilepsy

- The most common lesions causing neocortical epilepsies:
  Low-grade tumors, malformations of cortical development, posttraumatic and postischemic lesions, inflammatory infectious scars, cavernous malformations, and arteriovenous malformations

Focal cortical dysplasia

❖ **FCD**

Approximately one-fourth of focal epilepsies
Highly epileptogenic, leading to intractable epilepsy in 75%
Characterized by disorganization of the cortical lamination associated with bizarre (dysplastic) neurons or balloon cells
General MRI findings

- cortical thickening
- loss of the interface between white and gray matter
- focal atrophy
- hyperintense signal in T2/FLAIR sequences

FCD classification

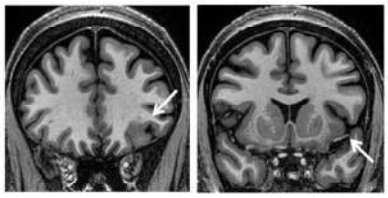
Table 1. The three-tiered ILAE classification system of focal cortical dysplasia (FCD) distinguishes isolated forms (FCD Types I and II) from those associated with another principal lesion (FCD Type III).

FCD Type I (isolated)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial cortical lamination (FCD Type Ia)	Focal cortical dysplasia with abnormal tangential cortical lamination (FCD Type Ib)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial and tangential cortical lamination (FCD Type Ic)
FCD Type II (isolated)	Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons (FCD Type IIa)		Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons and balloon cells (FCD Type IIb)
FCD Type III (associated with principal lesion)	Cortical lamination abnormalities in the temporal lobe associated with hippocampal sclerosis (FCD Type IIIa)	Cortical lamination abnormalities adjacent to a glial or glioneuronal tumor (FCD Type IIIb)	Cortical lamination abnormalities adjacent to vascular malformation (FCD Type IIIc)	Cortical lamination abnormalities adjacent to any other lesion acquired during early life, e.g., trauma, ischemic injury, encephalitis (FCD Type IIId)

FCD Type III (not otherwise specified, NOS): if clinically/radiologically suspected principal lesion is not available for microscopic inspection.
Please note that the rare association between FCD Types IIa and IIb with hippocampal sclerosis, tumors, or vascular malformations should not be classified as FCD Type III variant.

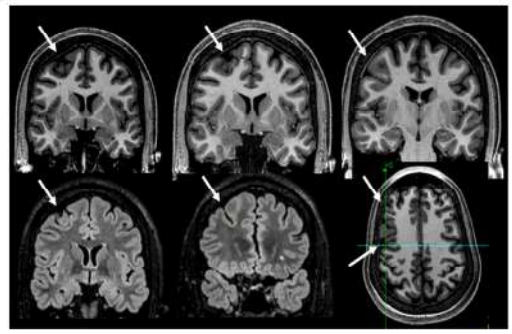
Epilepsia, 52(1):158–174, 2011

FCD type I



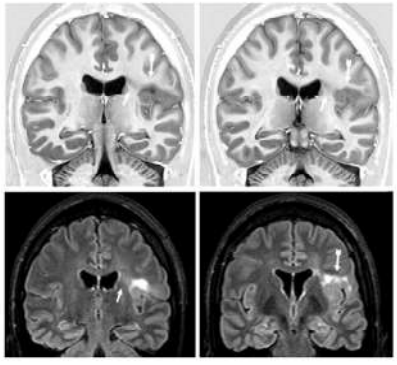
Thickened cortex and **blurred cortical-subcortical transition** in the left lateral-basal frontal lobe.
Also be associated with focal volume loss and thin cortex
In many patients MRI does not show abnormalities in the white matter

FCD type II



Thickened cortex associated with abnormal gyri and cortical dimple (T1)
slightly blurred cortical-subcortical transition (FLAIR)
Pathology: **FCD Type IIA**

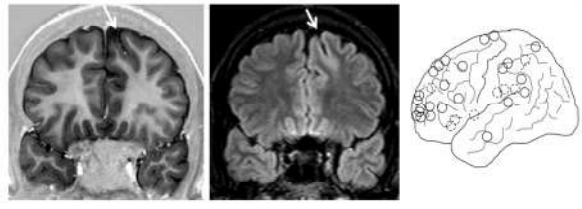
FCD type II



FCD Type IIB

Cortical thickening
Loss of the cortical-subcortical transition
"Transmantle" sign
hyperintense T2 FLAIR signal in the subcortical white matter with a wedge shape that extends to the ventricle

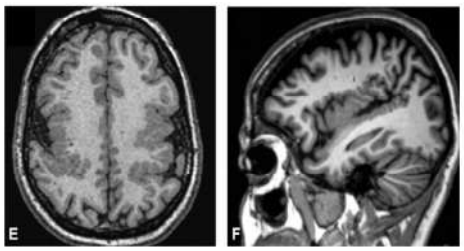
FCD type II



FCD Type IIB
"Bottom-of-sulcus" dysplasia
Thickened cortex and hyperintense FLAIR signal in the bottom of deep sulcus
Dysplastic features are **maximal at the sulcal depth**, tapering to a **relatively normal gyral crown**, with or without transmantle sign
The most common location: frontal, parietal, and insula cortex
Motor/premotor/ prefrontal seizure semiology, the nocturnal occurrence
Surgically remediable (seizure free rate: 88%, 28/32)

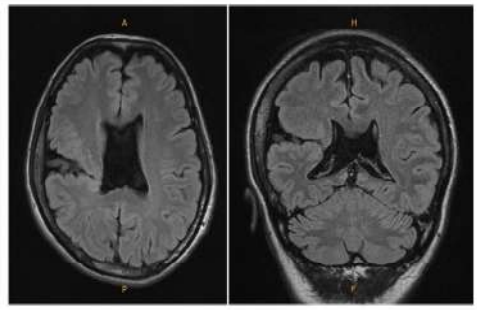
Neurology 2015;84:2021–2028

Polymicrogyria



Excessive small and prominent convolutions separated by shallow sulci with focal cortical thickening
Predilection for the perisylvian region

Schizencephaly



Cleft that connects the cortical surface with the ventricular lumen
Cortical tissue of at the edges is usually abnormal (polymicrogyria)

Epilepsy-associated tumors

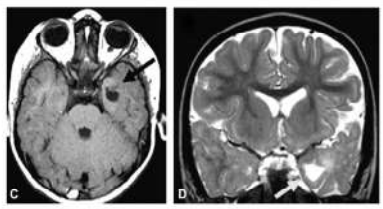
Table 1 Neuropathological findings in epilepsy surgery

Category	Numbers (%)	Age OP	Onset	Duration
HS	1,908 (32.7 %)	33.9 + 10.4	11.3 + 7.7	22.7 + 10.0
Dual	294 (5.0 %)	25.5 + 12.8	9.5 + 7.8	15.9 + 9.9
LEAT	1,551 (26.5 %)	27.9 + 12.3	16.5 + 10.1	11.8 + 8.8
MCD	930 (15.9 %)	18.2 + 12.0	5.9 + 5.7	12.3 + 9.1
Vascular	328 (5.6 %)	36.1 + 12.3	23.4 + 11.4	12.7 + 9.0
Glial scars	284 (4.9 %)	25.6 + 12.4	10.3 + 8.0	14.7 + 8.6
Encephalitis	96 (1.6 %)	20.4 + 12.6	13.3 + 9.4	8.2 + 7.1
No lesion	451 (7.7 %)	29.2 + 10.8	12.6 + 7.7	16.1 + 8.0
Total	5,842	28.6 + 12.5	12.4 + 8.9	16.5 + 10.1

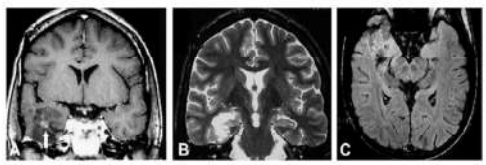
❖ **LEAT** (long-term epilepsy-associated tumors, epileptoma)
Every fourth patient submitted to epilepsy surgery
Spectrum of **low-grade glial** and **glio-neuronal** phenotypes
Slow growth and low risk for malignant progression
Gangliogliomas (GG) and Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNTs): two most common (65%)
Temporal lobe (77%)
Can be associated with FCD (ILAE Type IIIb)

Acta Neuropathol (2014) 128:39–54

Epilepsy-associated tumors

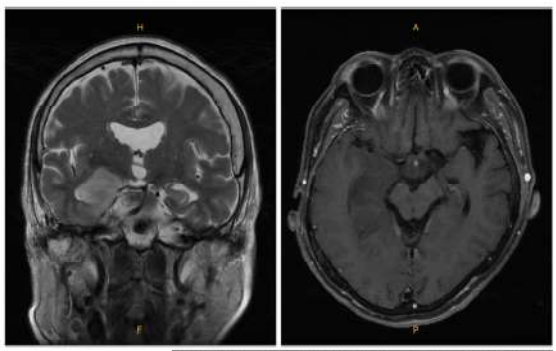


Ganglioglioma



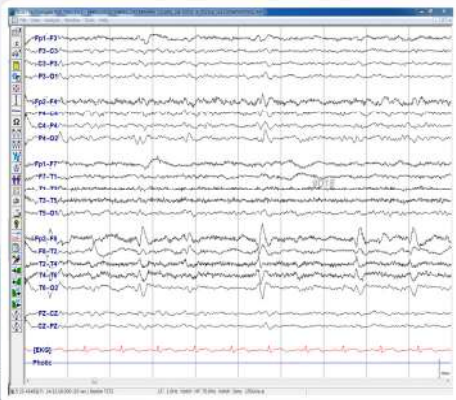
DNET

Epilepsy-associated tumors

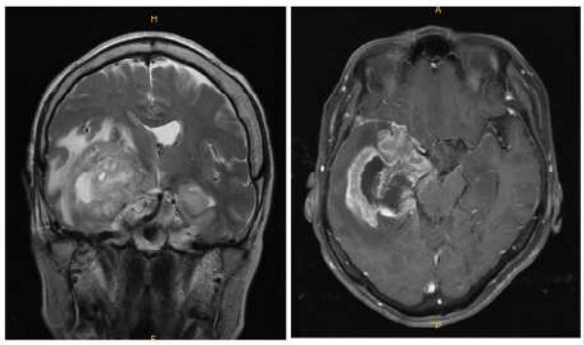


73세 여자. 내원 1일 전 발생한 confusion으로 내원
CSF profile: normal

Epilepsy-associated tumors



Epilepsy-associated tumors



Presurgical Evaluation

Presurgical evaluation of epilepsy

❖ **Objective of resective epilepsy surgery**

Complete resection or complete disconnection of the ***epileptogenic zone***, which is defined as the area of cortex indispensable for the generation of clinical seizures.

Table 1 *Descriptions of zones and lesions of the cortex (adapted from Lüders and Awad, 1992)*

Epileptogenic zone	Region of cortex that can generate epileptic seizures. By definition, total removal or disconnection of the epileptogenic zone is necessary and sufficient for seizure-freedom
Irritative zone	Region of cortex that generates interictal epileptiform discharges in the EEG or MEG
Seizure onset zone	Region where the clinical seizures originate
Epileptogenic lesion	Structural lesion that is causally related to the epilepsy
Ictal symptomatogenic zone	Region of cortex that generates the initial seizure symptoms
Functional deficit zone	Region of cortex that in the interictal period is functionally abnormal, as indicated by neurological examination, neuropsychological testing and functional imaging or non-epileptiform EEG or MEG abnormalities
Eloquent cortex	Region of cortex that is indispensable for defined cortical functions

Brain. 2001;124(Pt 9):1683-700.

Lesional and Non-lesional epilepsy

❖ **Lesional epilepsy**

Epilepsy with an unequivocal MRI abnormality responsible for seizures
2.5-times greater likelihood of a seizure-free outcome

Categories (n of studies)	Non-lesional			Lesional		
	Total N patients	Seizure-free %	95%CI	Total N patients	Seizure-free %	95%CI
Temporal and extratemporal						
Overall (n=35)	697	43	39–46	2860	68	66–70
Using MRI (n=19)	398	46	41–51	965	70	68–73
Using histopathology (n=17)	302	39	34–44	1953	67	65–69
Temporal lobe						
Overall (n=20)	398	45	40–49	1657	69	66–70
Using MRI (n=12)	226	51	45–57	514	75	71–89
Using histopathology (n=8)	172	36	29–43	1179	65	63–68
Extratemporal						
Overall (n=13)	156	34	27–41	350	66	61–70
Using MRI (n=9)	124	35	27–42	225	60	54–66
Using histopathology (n=4)	35	32	18–47	125	74	67–82

Similar outcomes in children, adults, and studies that used MRI or histopathology to identify lesions.

Epilepsy Research (2010) 89, 310—318

Lesional and Non-lesional epilepsy

❖ Non-lesional epilepsy

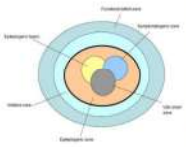
Location	No. of Patients	Engel Class I	II	III	IV
Frontal	35	15	1	12	7
Neocortical temporal	31	17	3	5	6
Parietal	11	3	1	3	4
Occipital	11	7	1	3	0
Multifocal	1	0	0	0	1
Total	89	42 (47.2%)	6 (6.7%)	23 (25.8%)	18 (20.2%)

Localization by FDG-PET and interictal EEG was correlated with a seizure-free outcome

Concordance with two or more presurgical evaluations was significantly related to a **seizure-free outcome**

Surgical treatment can benefit **selected patients** with nonlesional neocortical epilepsy

Careful interpretation of presurgical evaluations and the presence of concordant results

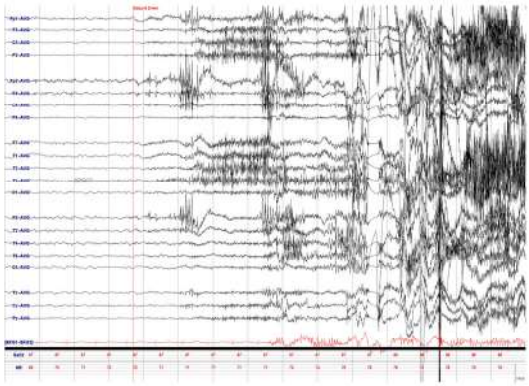


Ann Neurol 2005;58:525–532

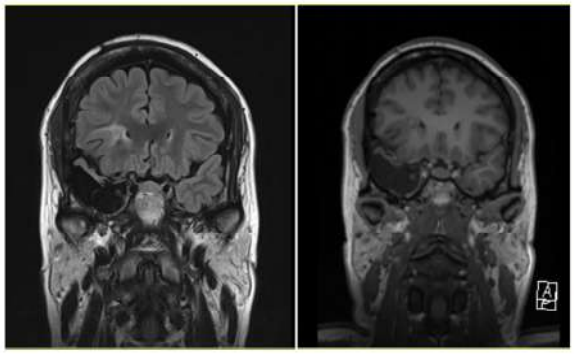
Brief history

여자 33세.
중 2때부터 Sz 시작.
2004년 Rt anterior temporal lobectomy 타병원
수술 이후에도 증상 반복, 2014년부터 빈도 증가 (한 달에 2-3회)
CBM2S 200mg bid, TPRM25 bid 복용

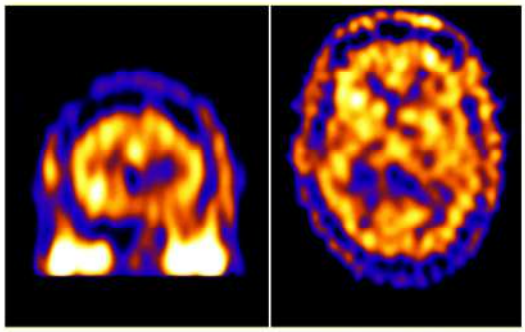
Ictal EEG



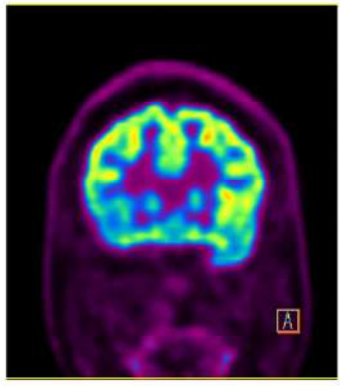
Brain MRI



Ictal SPECT



FDG-PET

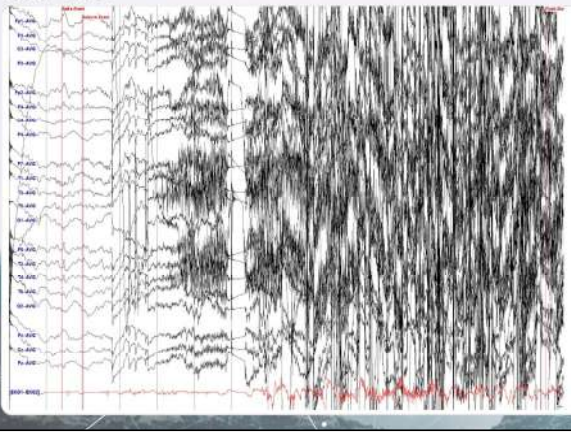


Brief history

41세 남자
중학교 1학년부터 GTC 양상의 seizure 발생. 여러 대학병원에서 AED 복용했으나 seizure 지속되어 내원.

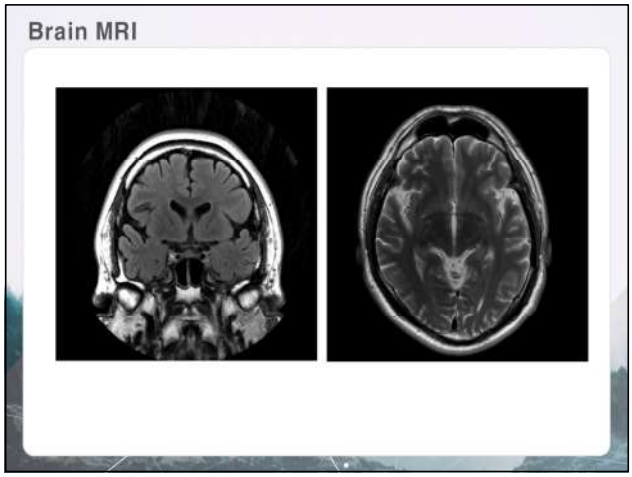
Semiology
- 주로 수면 중에 팔다리 경직되면서 뻗치는 양상으로 발생
- EBD(+), drooling (+), urinary incontinence (-); 매번 일정하지 않다.
- Frequency: variable, 많을 때는 하루 4-5번, 적을 때는 일주일 이상 sz free
- Duration: 30초-1분 미만
- Aura (+): 소름 끼치는 느낌이 아래에서 부터 위로 올라오는 느낌

Ictal EEG

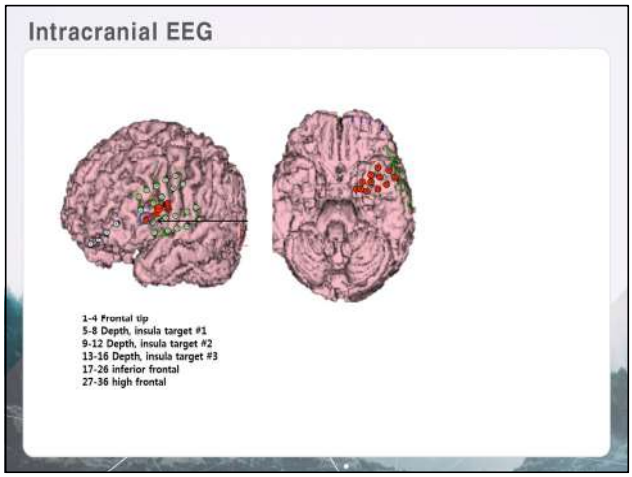


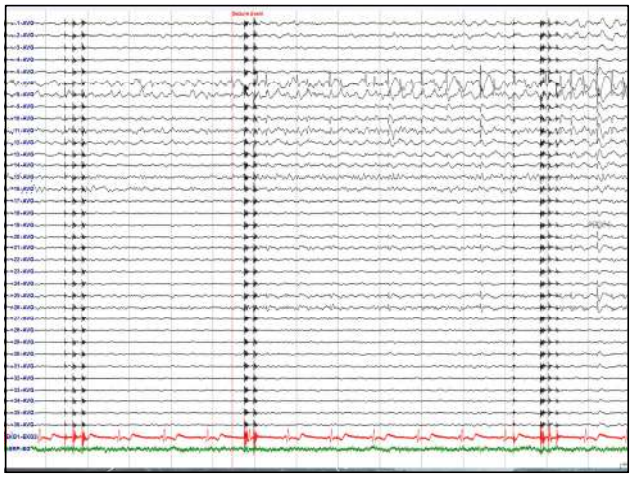

Interictal EEG

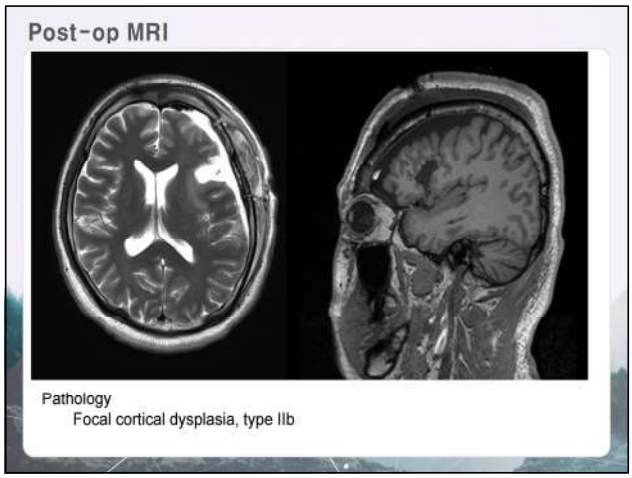

Interictal EEG


Brain MRI


Ictal SPECT


Intracranial EEG
1-4 Frontal slp
5-8 Depth, insula target #1
9-12 Depth, insula target #2
13-16 Depth, insula target #3
17-26 inferior frontal
27-36 high frontal




Post-op MRI
Pathology
Focal cortical dysplasia, type IIb


SCH
감사합니다

Pathological assessments in patients with epilepsy

김 세 훈
연세의대 병리과

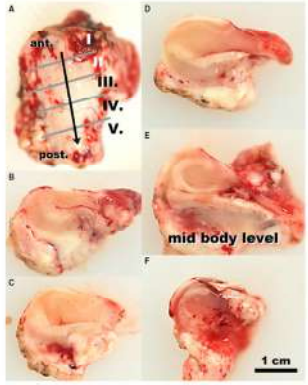
Se-Hoon Kim, MD, Ph.D. EFN.
Department of Pathology, Yonsei University, College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, Korea

Pathologial assessments in patients with epilepsy

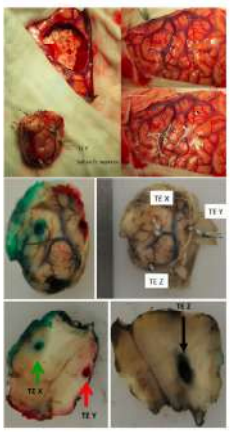
연세의대 병리학교실
김세훈

1. Pathological assessment
2. Limitations
3. Basic concept of Classification
4. Future


International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods







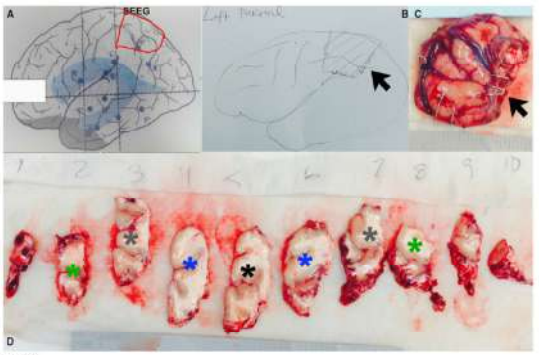
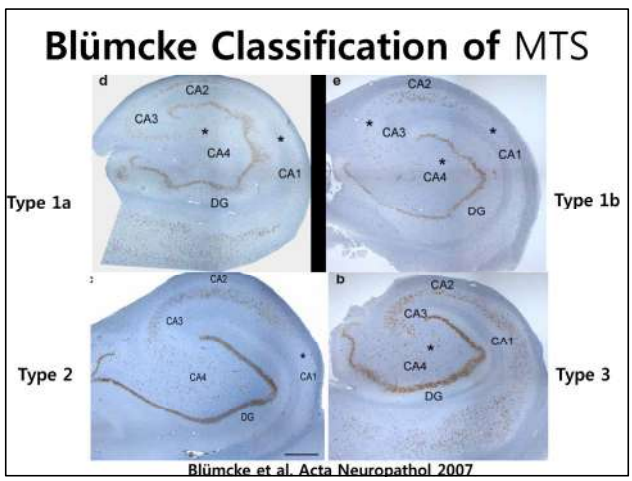


Figure 5.
Procurement of fresh cortical tissue (MRI-negative) following an anatomically intact surgical resection procedure. Identify the anterior-posterior axis of fresh sample from brain maps (**A, B**) and neurosurgical landmarks (**B, C**, staples indicating 3D orientation). (**D**) Dissect tissue specimen in 5-mm slabs at coronal plane in anterior-posterior direction. Document order (slab 1–10) and choose every second slice for histopathology (i.e., 1, 3, 5, 7, 9). Adjacent tissue can be used for tissue banking at −80°C (blue asterisks, slices 4 and 6) or other approved and consented research projects (green asterisks in slices 2 and 8). Slices 1, 9, and 10 represent the resection border and should be separately embedded into paraffin for systematic histopathologic examination. Taken from Blümcke I., Sarnat H.B., Coras R. (2015). Surgical Neuropathology of Focal Epilepsies: Textbook and Atlas, with permission from John Libbey Eurotext.
Epilepsia © ILAE

Limitations

1. Ability, Experiences and Skill of Pathologists
2. Lack of clinico-radio-pathologic correlation
3. Ambiguity of Pathological Classification
4. Inter-observer variation



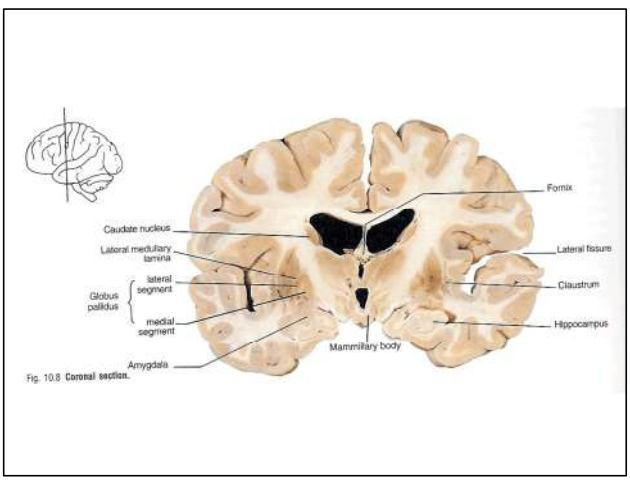
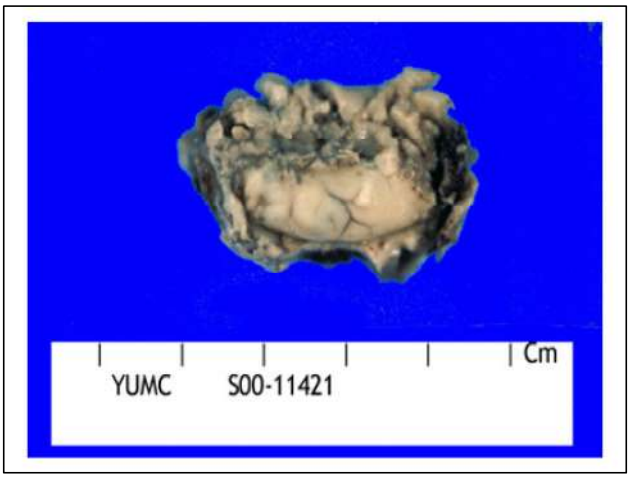
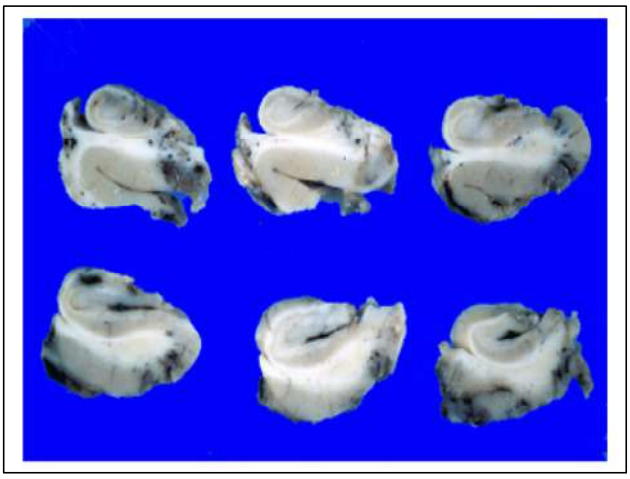


Fig. 10.8 Coronal section.





Limitations

- Fragmentation
- Longitudinal section
- surgical skill

Similar pathologic findings of FCD type II

- Hemimegalencephaly
- Tuberous sclerosis

Epilepsia, 52(1):158–174, 2011
doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x

SPECIAL REPORT

The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission[1]

*[2]Ingmar Blümcke, †Maria Thom, ‡Eleonora Aronica, §Dawna D. Armstrong, ¶Harry V. Vinters, #Andre Palmini, **Thomas S. Jacques, ††Giuliano Avanzini, ‡‡A. James Barkovich, §§Giorgio Battaglia, ¶¶Albert Becker, ##Carlos Cepeda, ***[3]Fernando Cendes, †††Nadia Colombo, ‡‡‡Peter Crino, §§§J. Helen Cross, ¶¶¶Olivier Delalande, ###François Dubeau, ****John Duncan, ††††Renzo Guerrini, ‡‡‡‡Philippe Kahane, §§§§Gary Mathern, ¶¶¶¶Imad Najm, ####Çiğdem Özkara, *****Charles Raybaud, †††††Alfonso Represa, ‡‡‡‡‡Steven N. Roper, §§§§§Noriko Salamon, ¶¶¶¶¶Andreas Schulze-Bonhage, ######Laura Tassi, ******Annamaria Vezzani, and ††Roberto Spreafico

Palmini et al. 2004

Classification of cortical dysplasias in epilepsy

Dysplasia type	subtype	Main neuropathological type
Mild MCD	Type I	Heterotopic/excess neurons in layer I
	Type II	Heterotopic/excess neurons outside layer I
FCD type I	Type Ia	Cortinal dislamination only (±MCD features)
	Type Ib	Cortinal dislamination + giant or immature neurons
FCD type II	Type IIa	Cortinal dislamination + dysmorphic neurons
(Taylor-type)	Type IIb	Cortinal dislamination + dysmorphic neurons and balloon cells

FCD: Focal cortical dysplaia MCD: malformation of cortical development
Child's Nerv Sys 22:821-826, 2006

ILAE Classification of FCD

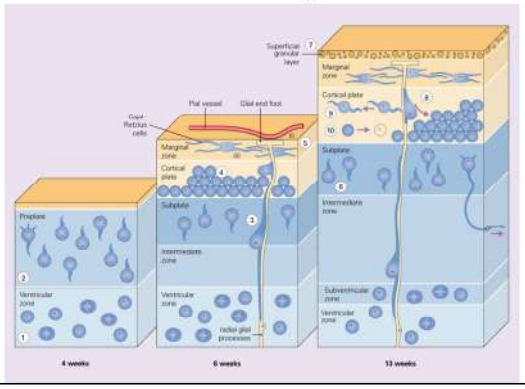
Table I. The three-tiered ILAE classification system of focal cortical dysplasia (FCD) distinguishes isolated forms (FCD Types I and II) from those associated with another principal lesion (FCD Type III).

FCD Type I (isolated)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial cortical lamination (FCD Type Ia)	Focal cortical dysplasia with abnormal tangential cortical lamination (FCD Type Ib)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial and tangential cortical lamination (FCD Type Ic)	
FCD Type II (isolated)	Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons (FCD Type IIa)		Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons and balloon cells (FCD Type IIb)	
FCD Type III (associated with principal lesion)	Cortical lamination abnormalities in the temporal lobe associated with hippocampal sclerosis (FCD Type IIIa)	Cortical lamination abnormalities adjacent to a glial or glioneuronal tumor (FCD Type IIIb)	Cortical lamination abnormalities adjacent to vascular malformation (FCD Type IIIc)	Cortical lamination abnormalities adjacent to any other lesion acquired during early life, e.g., trauma, ischemic injury, encephalitis (FCD Type IIId)

FCD Type III (not otherwise specified, NOS): if clinically/radiologically suspected principal lesion is not available for microscopic inspection.
Please note that the rare association between FCD Types IIa and IIb with hippocampal sclerosis, tumors, or vascular malformations should not be classified as FCD Type III variant.

Epilepsia, 52(1):158–174, 2011

Neuronal Migration



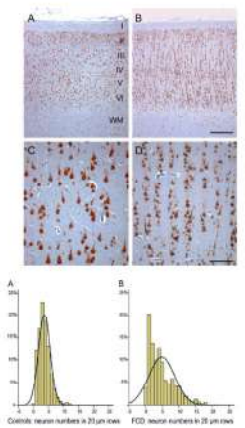
Acta Neuropathol (2005) 110: 1–11
DOI 10.1007/s00401-005-1016-6

REGULAR PAPER

Michelle Hildebrandt · Tom Pieper · Peter Winkler
Dieter Kolodziejczyk · Hans Holthausen
Ingmar Blümcke

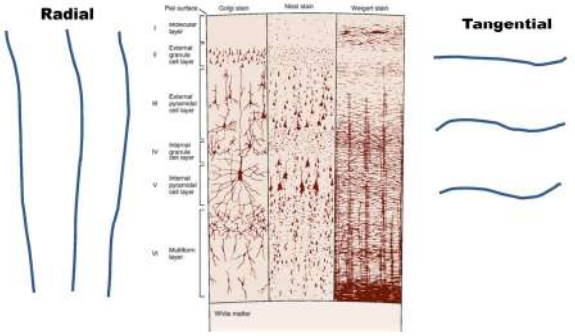
Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies

Received: 15 November 2004 / Revised: 16 February 2005 / Accepted: 16 February 2005 / Published online: 17 June 2005
© Springer-Verlag 2005



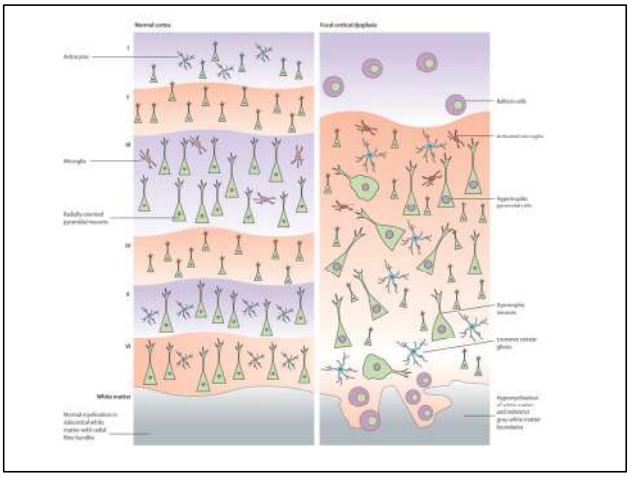
FCD type I

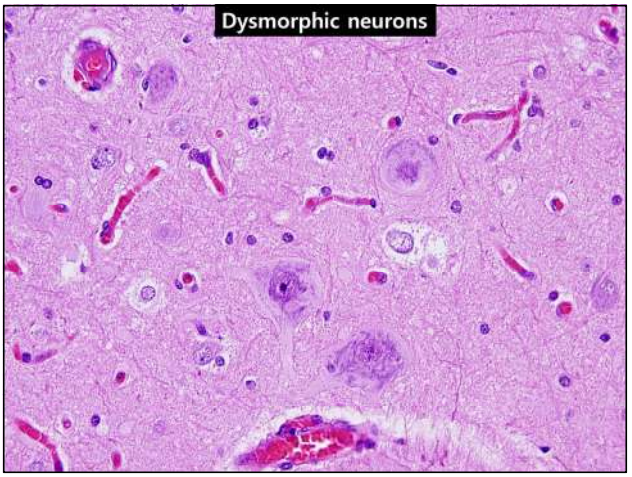
- Abnormal radial cortical lamination
- Abnormal tangential cortical lamination
- Abnormal radial and tangential cortical lamination

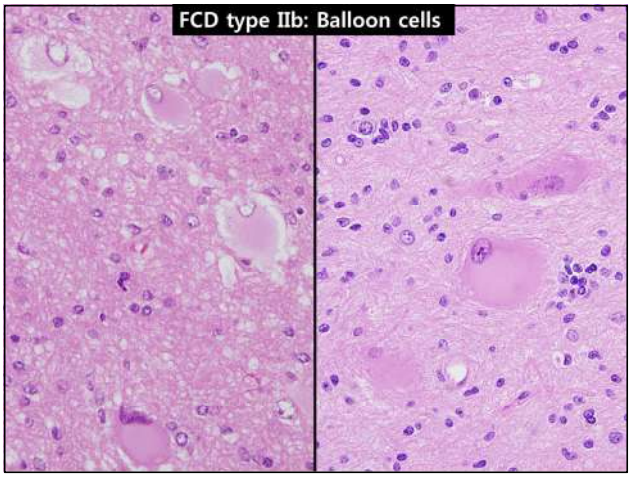


FCD Type II

- Abnormal Cortical lamination
- **Dysmorphic neurons**
- **Balloon cells**







Journal of Clinical Neuroscience 23 (2016) 68–72

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Neuroscience

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jocn

Clinical Study

Clinical characteristics and post-surgical outcomes of focal cortical dysplasia subtypes

Hai Xue[a], Lixin Cai[a,b], Sheng Dong[a], Yongjie Li[a,*]

[a] Department of Functional Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, No. 45 Changchun Street, West District, Beijing 100053, China
[b] Pediatric Epilepsy Center, Peking University First Hospital, Peking University, No. 1 Xi'an Men Street, West District, Beijing 100034, China

Table 3
Clinical characteristics of FCD type I, IIa and IIb patients

n (%)	I	IIa	IIb	*p* value*
Patients	47	16	8	N/A
Focal MRI	8 (17)	8 (50)	4 (50)	0.014
Transmantle sign	0 (0)	3 (21.4)	5 (62.5)	N/A
EEG				0.055
Localize	11 (23)	7 (44)	5 (63)	N/A
Regional	22 (47)	8 (50)	3 (38)	N/A
Bilateral	14 (30)	1 (6)	0 (0)	N/A
Site of surgery				0.001
Temporal lobe	18 (38)	4 (25)	0 (0)	
Frontal lobe	9 (19)	5 (31)	3 (38)	
Parietal lobe[a]	10 (21)	5 (31)	5 (63)	
Occipital lobe	3 (6)	1 (6)	0 (0)	
Multiple lobe resection	7 (15)	1 (6)	0 (0)	
Seizure free	20 (43)	10 (63)	6 (75)	0.133

Weak points

- FCD type I especially Ic
- mMCD is not included
- Problems of FCD type III

FCD type Ic

tangential cortical lamination. Histopathologic hallmarks are identical to those specified in Histopathologic findings. This FCD variant is diagnosed only as an isolated lesion and not in combination with any other pathology. It has to be clarified in the future, however, whether such lesions occur within patients with more widespread abnormalities linked to mental retardation and/or multiple congenital abnormality syndromes.

Palmini et al. 2004

Table 1 Classification of cortical dysplasias in epilepsy

Focal dysplasia type	Subtype	Main neuropathological features
Mild MCD	Type I	Heterotopic/excess neurons in layer I
	Type II	Heterotopic/excess neurons outside layer I
FCD type I	Type Ia	Cortical dislamination only (±MCD features)
	Type Ib	Cortical dislamination + giant or immature neurons
FCD type II	Type IIa	Cortical dislamination + dysmorphic neurons
(Taylor-type)	Type IIb	Cortical dislamination + dysmorphic neurons and balloon cells

FCD Focal cortical dysplasia and *MCD* malformation of cortical development

Heterotopic neurons in outside layer I

accumulation of neurofilament proteins. There are no balloon cells present (to be confirmed by immunohistochemistry). Discrimination of individual cortical layers is almost impossible (with the exception of layer 1). Other cortical layer abnormalities are frequently encountered and should not be separately classified, including abnormal isocortical layer organization adjacent to the main lesion, as well as heterotopic neurons in layer 1 or white matter.

mild MCD

tially) epileptogenic lesions (FCD Type III). We propose in addition that mild forms of cortical malformations (mMCDs) should be included in the classification, although their clinical impact will need further clarification (see below). Notwithstanding, any classification system using histopathologic examination will rely on sufficient and representative surgical tissue as well as standardized laboratory protocols (see Supporting Information).

N ENGL J MED 377;17 NEJM.ORG OCTOBER 26, 2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery

I. Blumcke, R. Spreafico, G. Haaker, R. Coras, K. Kobow, C.G. Bien, M. Pfäfflin, C. Elger, G. Widman, J. Schramm, A. Becker, K.P. Braun, F. Leijten, J.C. Baayen, E. Aronica, F. Chassoux, H. Hamer, H. Stefan, K. Rössler, M. Thom, M.C. Walker, S.M. Sisodiya, J.S. Duncan, A.W. McEvoy, T. Pieper, H. Holthausen, M. Kudernatsch, H.J. Meencke, P. Kahane, A. Schulze-Bonhage, J. Zentner, D.H. Heiland, H. Urbach, B.J. Steinhoff, T. Bast, L. Tassi, G. Lo Russo, C. Özkara, B. Oz, P. Krsek, S. Vogelgesang, U. Runge, H. Lerche, Y. Weber, M. Honavar, J. Pimentel, A. Arzimanoglou, A. Ulate-Campos, S. Noachtar, E. Hartl, O. Schijns, R. Guerrini, C. Barba, T.S. Jacques, J.H. Cross, M. Feucht, A. Mühlebner, T. Grunwald, E. Trinka, P.A. Winkler, A. Gil-Nagel, R. Toledano Delgado, T. Mayer, M. Lutz, B. Zountsas, K. Garganis, F. Rosenow, A. Hermsen, T.J. von Oertzen, T.L. Diepgen, and G. Avanzini, for the EEBB Consortium*

Table 2. Summary of the 10 Most Common Histopathological Diagnoses among 9523 Patients Who Underwent Epilepsy Surgery.*

Diagnosis	Category	Patients with Condition (N = 9523)	Age at Onset of Seizures	Duration of Epilepsy	Localization†	
		no. (%)	years		lobe	%
Hippocampal sclerosis	Hippocampal sclerosis	3463 (36.4)	11.3±10.1	22.5±12.7	Temporal	100.0
Ganglioglioma	Tumor	986 (10.4)	12.1±10.3	11.4±10.4	Temporal	82.5
Focal cortical dysplasia type II	Malformation of cortical development	859 (9.0)	5.6±6.9	14.0±11.7	Frontal	51.6
No lesion	No lesion	738 (7.7)	13.0±10.6	15.4±10.6	Temporal	67.7
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	Tumor	565 (5.9)	14.0±10.9	12.0±10.7	Temporal	68.1
Glial scar	Glial scar	461 (4.8)	10.7±10.3	14.8±11.1	Temporal	37.1
Cavernous angioma	Vascular malformation	431 (4.5)	25.4±13.0	12.3±11.2	Temporal	74.7
Mild malformation of cortical development	Malformation of cortical development	279 (2.9)	9.6±10.0	13.7±11.5	Temporal	49.1
Focal cortical dysplasia type I	Malformation of cortical development	268 (2.8)	7.4±9.6	9.3±8.1	Temporal	35.1
Focal cortical dysplasia not otherwise specified	Malformation of cortical development	206 (2.2)	8.0±8.0	13.4±11.5	Temporal	45.1
Total		8256 (86.7)	11.6±10.8	17±12.6	Temporal	71.9

* Plus–minus values are means ±SD. A full list of diagnoses is provided in Table S2 in the Supplementary Appendix.
† Data are the lobe in which surgery was most commonly performed for each condition and the percentage of cases in which surgery was performed in that lobe.

Epilepsia, 53(8):1341–1348, 2012
doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03508.x

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasias

*Roland Coras, †Onno J. de Boer, ‡Dawna Armstrong, §Albert Becker, ¶Thomas S. Jacques, #Hajime Miyata, **Maria Thom, ††Harry V. Vinters, ‡‡Roberto Spreafico, §§Buge Oz, ¶¶Gianluca Marucci, ##Jose Pimentel, ***Angelika Mühlebner, †††Josef Zamecnik, ‡‡‡Anna Maria Buccoliero, §§§Fabio Rogerio, ¶¶¶Nathalie Streichenberger, ###Nobutaka Arai, ****Marianna Bugiani, ††††Silke Vogelgesang, ‡‡‡‡Rob Macaulay, §§§§Carolin Salon, ¶¶¶¶Volkmar Hans, #####Marc Polivka, *****Felice Giangaspero, †††††Dyah Fauziah, ‡‡‡‡‡Jang-Hee Kim, §§§§§Lei Liu, ¶¶¶¶¶Wang Dandan, ######Jing Gao, ******Benjamin Lindeboom, *Ingmar Blümcke, and ******Eleonora Aronica

Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasias, Eleonora Aronica et al. (2012) Epilepsia, 53(8):1341–1348

Table 2. Interobserver agreement in the first, second, and third evaluation rounds per FCD types (κ values)

Round	FCD Ia	FCD Ib	FCD Ic	FCD IIa	FCD IIb	FCD IIIa	FCD IIIb	FCD IIIc	FCD IIId	No FCD	Mean
1	0.4821	0.3877	0.1319	1.0000	1.0000	0.8314	0.4869	0.7685	0.6963	0.3746	0.6192
2	0.7284	0.4287	−0.004[a]	1.0000	0.9565	0.7962	0.5113	0.6435	0.5465	0.4164	0.6202
3T	0.3252	0.1917	0.1509	0.4239	0.8045	0.5822	0.4407	0.6109	0.1800	0.2409	0.4060
3A	0.4220	0.4323	0.3438	0.5252	0.7838	0.7195	0.6101	0.7023	0.2951	0.2606	0.5056
3B	0.3185	0.1071	0.1608	0.4311	0.8555	0.5063	0.4451	0.5981	0.0517	0.2586	0.3884
3C	0.3763	0.0778	0.2137	0.3307	0.7136	0.4911	0.2171	0.4718	0.1955	0.1270	0.3265

3T, summary of third evaluation round including all 21 neuropathologists; 3A, neuropathologists with level A access to >40 epilepsy surgery cases/year; 3B, neuropathologists reviewing 10–40 cases/year; 3C, neuropathologists seeing <10 cases/year.
Kappa values were scored as follows: <0.2, poor agreement; 0.2–<0.4, fair agreement (yellow boxes); 0.4–<0.6, moderate agreement (purple boxes); 0.6–<0.8, good agreement (green boxes); 0.8–1.0, very good agreement (blue boxes).
[a]Kappa values can be negative in rare situations indicating that the observers agreed less than expected by chance.

Table 3. Intraobserver reproducibility in the ILAE classification system

NP	Unchanged diagnoses	Changed diagnoses on reevaluation	κ
1	23/25	2/25	0.8571
2	16/25	9/25	0.5849
3	19/25	6/25	0.7180
4	20/25	5/25	0.7657
5	23/25	2/25	0.8899
6	19/25	6/25	0.7268
7	25/25	0/25	1.0000
8	14/25	11/25	0.4991
9	25/25	0/25	1.0000
Summary	183/225	42/225	0.7824 (mean)

NP, neuropathologist.
Kappa values were interpreted as follows: <0.2, poor agreement; 0.2–<0.4, fair agreement; 0.4–<0.6, moderate agreement; 0.6–<0.8, good agreement; 0.8–1.0, very good agreement.

Intraobserver: good agreement (k= 0.7824, 0.4991 to 1.000). (09' k=0.5062)
Interobserver: moderate~ low, reflected by the level of experience (k= 0.5056 to 0.3265) (09' k= 0.4654–0.8504)

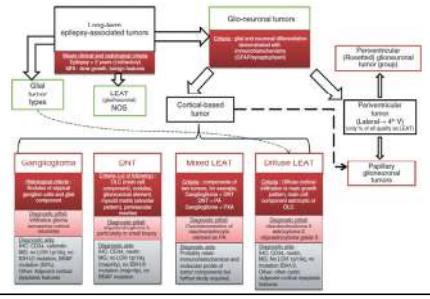
Brain Pathology ISSN 1015-6305

MINI-SYMPOSIUM: Etiologies of Focal Epilepsy

Long-Term Epilepsy-Associated Tumors

Maria Thom[1]; Ingmar Blümcke[2]; Eleonora Aronica[3,4]

[1] Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK.
[2] Department of Neuropathology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany.
[3] Department (Neural Pathology, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
[4] SEIN-Epilepsy Institute in the Netherlands Foundation, Heemstede, The Netherlands.



ILAE Task Force for Neuropathology: LEAT study group First round

38 Raters were invited to review 30 LEAT cases from EEBB (Erlangen, Germany)
25 Raters have responded within given time frame of 6 weeks
12 Tumors (40%) reached above/equal 75% agreement (> 19 raters)
18 Tumors (60%) had less than 75% agreement (< 19 raters)
WHO grading was also inconsistent (i.e. from 1° to 3° for same sample)

Agreement cases included
6 DNET (WHO 1°) with specific glio-neuronal element
6 Gangliogliomas (WHO 1°) with distinct neuronal component

Conclusion

Agreement for the microscopic diagnosis of LEAT needs improvement

URGENTLY

Proposal for a new terminology use for long-term epilepsy associated brain tumors

Every fourth patient submitted to epilepsy surgery suffers from a brain tumor. Microscopically, these neoplasms present with a wide-ranging spectrum of glial or glio-neuronal tumor subtypes. Gangliogliomas (GG) and dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT) are the most frequently recognized entities accounting for 65% of 1551 tumors collected at the European Epilepsy Brain Bank (n=5842 epilepsy surgery samples). These tumors often present with early seizure onset at a mean age of 16.5 years, with 77% of neoplasms affecting the temporal lobe. Relapse and malignant progression are rare events in this particular group of brain tumors. Surgical resection should be regarded, therefore, also as important treatment strategy to prevent epilepsy progression as well as seizure- and medication-related comorbidities. The characteristic clinical presentation and

Table 3: Terminology proposal for long-term epilepsy associated tumors

WHO	ILAE[1]	CD34	MAP2 glial	MAP2 neuronal	IDH1
ANET[2]	ANET[2]	-	+/-	Preexisting	-
GG[3]	BNET*	+	+/-	Dysplastic	-
DNET[4]	CNET[4]	f.c.t.c.	f.c.t.c.	f.c.t.c.	-
DNET[5]	DNET[5]	-	+/-	floating neurons	-
-	ENET*	-	+/-	+/-	t.b.d.
GG[3]	GNET*	-	-	Dysplastic	-
A II[6]	INET*	-	-	Preexisting	-

ILAE Task Force for Neuropathology: LE AT study group Second round

25 (same as round 1) Raters were invited to review 30 LEAT cases from EEBB (Erlangen, Germany)
20 Raters have responded within given time frame of 6 weeks
14 Tumors (47%) reached above/equal 75% agreement
18 Tumors (53%) had less than 75% agreement

Conclusion

Agreement for the microscopic diagnosis of LEAT slightly improved (>>> CD34 positive tumors), but still needs improvement !!

Third LEAT agreement round to be envisaged

ILAE Classification of Focal Cortical Dysplasia

ILAE classification of Focal Cortical Dysplasia - an update (ILAE survey from the FCD Task Force)

The Diagnostic Methods commission of the ILAE released a first international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia (FCD) in 2011. Since that time, the FCD classification has been widely used in clinical diagnosis and research. A new Task Force was launched in September 2017 to critically review the current FCD classification and to identify areas in need of a revision or update. As eminent examples, there are recent discoveries in molecular-genetics in FCDs that may require clarification for use in clinical practice; also, electro-clinical-imaging phenotypes and surgical outcomes have been further defined or validated.

We need you to help us identify areas in need for an update or revision of the FCD classification to better serve its clinical purpose. Please take a few minutes to answer the 16 questions of our survey below. Be assured that all answers will be strictly kept anonymous.

1. 1. Do you use the ILAE classification of FCD (2011) in your clinical practice and/or research projects?

- ◯ No (please proceed to Q9)
- ◯ Yes (please help us to better understand subtype frequencies by answering all questions)

2. Please estimate % of FCD subtypes from all FCD I and II patients in your practice (i.e. 2017). One answer per row.

	<20%	20 - 50%	>50%
FCD Type I	◯	◯	◯
FCD Type II	◯	◯	◯

3. Please estimate % of FCD I subtypes in your practice. One answer per row.

	virtually never	<20%	20 - 50%	>50%
FCD Type Ia	◯	◯	◯	◯
FCD Type Ib	◯	◯	◯	◯
FCD Type Ic	◯	◯	◯	◯

4. Do you recommend genetic testing from blood and brain samples for the diagnosis of FCD?

- ◯ Yes
- ◯ No

5. Do you classify associated FCD III according to the ILAE classification 2011?

- ◯ Yes
- ◯ No

6. Please estimate % of principal lesions associated with FCD III in your practice. One answer per row

	virtually never	<20%	20 - 50%	>50%
FCD IIIa (HS)	◯	◯	◯	◯
FCD IIIb (tumor)	◯	◯	◯	◯
FCD IIIc (vascular)	◯	◯	◯	◯
FCD IIId (other)	◯	◯	◯	◯

7. Do you use the diagnosis of mild malformations of cortical development (mMCD as defined by the Palmini classification 2004 and ILAE classification 2011)?

- ◯ Yes
- ◯ No

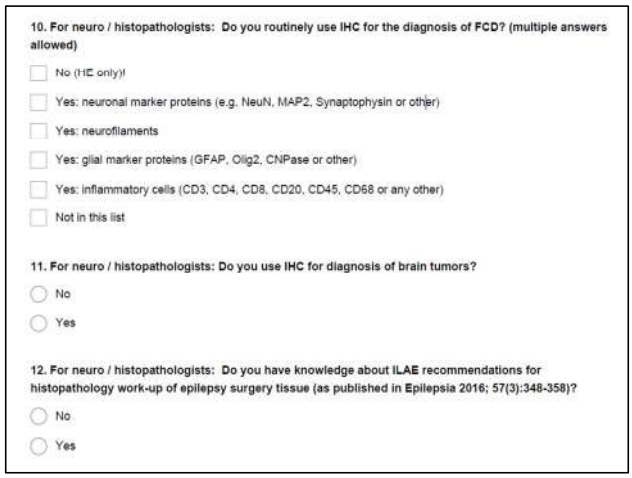
8. How often do you classify mMCD (in comparison to FCD)?

- ◯ Less often than FCD
- ◯ Same as FCD
- ◯ More often than FCD

9. Which topic(s) of the FCD classification do you think require revision (multiple answers allowed and please feel free to tell us any further thoughts or comments)?

- ☐ FCD I
- ☐ FCD II
- ☐ FCD III
- ☐ mMCD
- ☐ Genetics

Do you have any further thoughts or comments about any of your choices above?



10. For neuro / histopathologists: Do you routinely use IHC for the diagnosis of FCD? (multiple answers allowed)

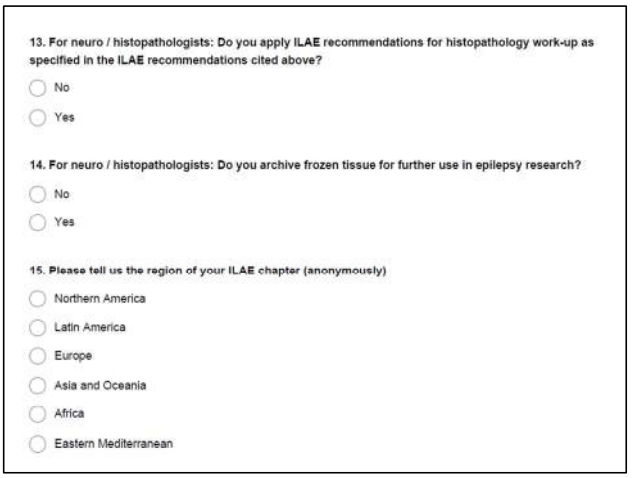
- [ ] No (HE only)!
- [ ] Yes: neuronal marker proteins (e.g. NeuN, MAP2, Synaptophysin or other)
- [ ] Yes: neurofilaments
- [ ] Yes: glial marker proteins (GFAP, Olig2, CNPase or other)
- [ ] Yes: inflammatory cells (CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, CD68 or any other)
- [ ] Not in this list

11. For neuro / histopathologists: Do you use IHC for diagnosis of brain tumors?

- ◯ No
- ◯ Yes

12. For neuro / histopathologists: Do you have knowledge about ILAE recommendations for histopathology work-up of epilepsy surgery tissue (as published in Epilepsia 2016; 57(3):348-358)?

- ◯ No
- ◯ Yes



13. For neuro / histopathologists: Do you apply ILAE recommendations for histopathology work-up as specified in the ILAE recommendations cited above?

- ◯ No
- ◯ Yes

14. For neuro / histopathologists: Do you archive frozen tissue for further use in epilepsy research?

- ◯ No
- ◯ Yes

15. Please tell us the region of your ILAE chapter (anonymously)

- ◯ Northern America
- ◯ Latin America
- ◯ Europe
- ◯ Asia and Oceania
- ◯ Africa
- ◯ Eastern Mediterranean

뇌 안의 금속 물질: 철



이 재 혁
양산부산대학교병원 신경과

Metals in brain: Iron

Jae-Hyeok Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Medical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, South Korea.

Iron is involved in oxygen transportation, myelination, DNA synthesis and the synthesis and metabolism of neurotransmitters. Iron dyshomeostasis can induce cellular damage by generating reactive oxygen species. Although brain iron deposition is the natural process with normal aging, excessive iron accumulation is also observed in various neurological disorders such as neurodegeneration with brain iron accumulation, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Friedreich ataxia, multiple sclerosis, and others. Magnetic resonance imaging can detect iron deposits in the brain and provide further understanding of the role of iron in the neurodegenerative disorders.

Key Words: brain, iron, neurodegeneration, MRI

철은 미토콘드리아의 전자 수송, 신경전달물질의 합성과 대사, 수초화(myelination), DNA 합성 등에 관여한다.[1] 뇌의 철은 헤모글로빈에 있는 헴철(heme iron)과 페리틴(ferritin), 트랜스페린(transferin), 헤모시데린(hemosiderin) 등의 비헴철(non-heme iron)로 구분되며, 트랜스페린은 혈액 내 철을 뇌 조직으로 수송하고, 페리틴은 철을 저장하여 안정된 상태로 유지한다.[2] 페리틴의 분해산물인 헤모시데린은 출혈이나 과도한 철이 축적되는 경우에 관찰된다. 흑질(substantia nigra)과 청반(locus coeruleus)에 많이 분포하는 뉴로멜라닌(neuromelanin)은 뉴론 내에서 철을 포착한다(scavenger).[1] 희소돌기 아교세포(oligodendrocyte)는 축삭의 수초 형성에 필요한 철을 많이 함유하고 있다. 별아교세포(astrocyte)의 혈관종말발(perivascular end feet)은 뇌 내로의 철 흡수 조절에 관여한다. 소교세포(microglia)가 활성화되면 세포 내 철 섭취(iron uptake)가 증가한다.[1]

뇌의 철분 과잉 상태(iron overload)를 막는 역할을 하는 것이 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)이다.[1] 혈액 내에서 3가철 (Fe^{3+}, ferric iron)과 결합한 트랜스페린은 혈액뇌장벽 내피세포의 transferrin receptor protein 1(TFR1)과 결합해 세포내이입(endocytosis)으로 들어온 후 2가철(Fe^{2+}, ferrous iron)로 환원된다. Divalent metal ion transporter 1 (DMT1)은 2가철의 세포막 운반체 (transmembrane transporter)로서 엔도솜(endosome)에서 2가철의 유출(efflux)에 관여한다. 페로폴틴(ferroportin)은 철의 세포 밖 유출에 관여하며, 이때 세룰로플라즈민(ceruloplasmin)은 2가철에서 3가철로의 산화제(ferroxidase) 역할을 한다. 세룰로플라즈민의 기능 소실은 세포 내 철 침착을 초래할 수 있다. 신경염증(neuroinflammation)은 헵시딘(hepcidin)의 분비를 자극해 뉴론과 소교세포의 철 침착을 유도한다. 세포내 철 항상성 유지(iron homeostasis)는 철 대사에 관여하는 단백질들(TFR1, DMT1, ferritin, ferroportin 등)의 mRNA 번역(translation) 단계에서 조절된다. 세포질 내 철 센서인 iron regulatory protein(IRP1, IRP2)은 전사 후 조절(post-transcription)에 관여한다.[1]

Jae-Hyeok Lee, MD, PhD
Department of Neurology
Pusan National University Yangsan Hospital,
Pusan National University School of Medicine and Medical Research Institute
Beomo-ri, Mulgum-eup, Yangsan, Gyeongsangnam-do 626-770, Republic of Korea
Tel:+82-055-360-2453; Fax: +82-055-360-2152
Email: jhlee.neuro@pusan.ac.kr

과도하게 축적된 철은 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 생성하여 산화스트레스(oxidative stress)를 유발하며, 신경퇴행성 질환들의 주요 발병 원인으로 여겨지고 있다.[1,2,3] 산화 환원 반응성(redox-active)을 가지는 유리 철(free/labile iron)은 Fenton 반응을 통해 활성산소종을 생성하고(Fe^{2+} + H2O2 → Fe^{3+} + HO• + OH^-; Fe^{3+} + H2O2 → Fe^{2+} + HOO• + H^+), 이들은 독성이 매우 강해 단백질, 지질, DNA의 산화와 변형을 유도해 미토콘드리아와 세포 손상을 일으킨다. 또한, 파킨슨병이나 알츠하이머병과 연관된 잘못 접힌(misfolded) 단백질들 (α-synuclein, β-amyloid protein)의 응집을 유도한다.[1]

뇌 내 철의 침착은 주로 창백핵(globus pallidus), 흑색질(substantia nigra), 적색핵(red nucleus), 치아핵(dentate nucleus), 꼬리핵 (caudate nucleus), 조가비핵(putamen) 등의 특정 뇌 영역에서 잘 관찰되며, 철의 함량은 정상발달과 노화 과정에서 점차 증가한다.[1,2] 산화스트레스를 유발하는 과도한 철 축척은 신경퇴행성 질환들의 주요 발병 원인으로 알려져 있다.[1] 이와 연관된 대표적인 질환들로는 창백핵과 인접 기저핵에 과도하게 철이 침착되는 유전질환군인 철축적신경퇴행증 (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA), 파킨슨병과 비전형 파킨슨증후군, 알츠하이머병, 프리드리히 실조증(Friedreich ataxia), 헌팅턴병, 근위축성 측삭경화증, 다발성 경화증 등이 있다. [2,3] 하지만 철 침착이 신경퇴행의 일차적 원인인지, 이차적 부산물인지는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 뇌의 과잉 철분을 제거해 질병의 증상 개선과 진행을 늦출 목적으로 철 킬레이터(chelator)인 deferiprone을 일부 질환들에서 시도하고 있다(https://clinicaltrials.gov/).

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 생체 내 철 침착 정도를 간접적으로 측정할 수 있는 유용한 검사법으로 고자기장 스캐너와 영상기법의 발달은 뇌 내 철의 침착과 관련된 각종 신경퇴행성질환의 진단 및 연구에 많은 도움을 주고 있다.[2,4] 자화율 강조 자기공명영상(susceptibility-weighted imaging, SWI)은 철이나 석회와 같은 무기물 침착(mineralization)을 확인하는 데 감수성이 높고, 흑질과 같은 작은 구조물 내에서도 철 분포의 변화를 확인할 수 있다.[4] 배외측 (dorsolateral) 흑질의 도파민 세포가 밀집한 nigrosome 1은 정상에서 고음영을 보이지만, 파킨슨병에서는 도파민 세포의 소실과 철 침착으로 인해 고음영이 소실된다.[5] 이 소견은 파킨슨병의 진단에 유용한 영상 소견으로 알려져 있다. 파킨슨형 다계통 위축증(parkinsonian variant multiple system atrophy)에서는 조가비핵의 특징적인 철 침착 양상이 감별진단에 도움을 준다.[2] 뇌 구조물 내 철 함량의 정량화에는 종축이완 속도(R2*=1/T2*)를 이용한 이완 기법(relaxation metrics)과 자기감수율 관련 정량적 자기감수율 영상(quantitative susceptibility mapping, QSM)이 주로 활용되고 있다.[4] 최근에는 초고자기강도 7T MRI가 도입되어 병변을 병리조직 소견과 비슷한 해상도로 확인할 수 있게 되었다.[6]

References

1. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. Lancet Neurol. 2014;13(10):1045-1060.
2. Kim TH, Lee JH. Application of Iron Related Magnetic Resonance Imaging in the Neurological Disorders. Korean J Clin Neurophysiol. 2014;16(1):1-7.
3. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. Neurobiol Dis 2012;46:1-18.
4. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. J Magn Reson Imaging. 2015;42 (1):23-41
5. Mahlknecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. Mov Disord. 2017;32(4):619-623.
6. McKiernan EF(1), O'Brien JT(1). 7T MRI for neurodegenerative dementias in vivo: a systematic review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(7):564-574.

윤 진 영
삼성서울병원 신경과학교실

Case-Based Learning II : Cases of Movement

Jin-young Youn, M.D, Ph.D
Department of Neurology, Samsung Medical Center

Even though Parkinson's disease (PD) is most common diagnosis in patients with parkinsonism, it is difficult to differentiate from atypical parkinsonism or 2ndary parkinsonism, especially in early stage of diseases. However, considering PD show very different prognosis with atypical or secondary parkinsonism, differential diagnosis is important in clinical practice.
Previous literature demonstrated red flag signs or symptoms for PD, and typical clinical features for each atypical or secondary parkinsonism, but still diverse diseases with parkinsonism share many clinical symptoms. In particular, patients with atypical or secondary parkinsonism could also have asymmetry, autonomic dysfunction, response to levodopa, or frontal lobe dysfunction. In these cases, follow-up with precise history taking and exam is important. Therefore, neurologists should keep in mind that atypical or secondary parkinsonism could share some characteristics with PD. In addition, even in PD patients, various comorbidities can be combined considering the patients' age, and these comorbidities might also worsen parkinsonism. To differentiate disease progression from other etiology is important because other treatment options, not dopaminergic medications, could be helpful. Even though precise history and neurologic exam are most important for neurologists, many laboratory tests, including brain MRI, dopamine transporter PET, gait and postural stability analysis, can be helpful for patients with aggravation of parkinsonism especially in nowadays.
In conclusion, neurologists had to focus on possibility that clinical diagnosis could be changed with disease progression, and that parkinsonism could be aggravated from other etiologies.

Jinyoung Youn
Department of Neurology, Samsung Medical Center
Neurology, Samsung Medical Center, Ilron-ro 81, Seoul, Republic of Korea
Tel : +82-2-3410-0245
Fax: +82-2-3410-0055
E-mail : genian@skku.edu

칼슘과 파킨슨병

박 진 세
인제대학교 해운대백병원 신경과학 교실

Calcium and Parkinson's disease

Jinse-Park, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Haeundae Paik Hospital, Inje University

Despite lots of studies, the exact cause of Parkinson's disease (PD) is poorly understood. Calcium is crucial to normal cell physiology and function of excitable cell. The role of calcium regulation in PD has been much interested as one of the many common pathway of neurodegeneration. Many reports support that mitochondria dysfunction and oxidative stress attributed by environment and genetic mutation are major processes in PD pathology. Maintaining cytoplasmic energy level is impaired and calcium homeostasis is also deteriorated with disease progress in PD. Furthermore, the use of calcium channel blocker reduced in occurrence of PD in retrospective epidemiologic study. The selective vulnerability of dopaminergic neuron in substantia nigra pars compacta, which is autonomous pacemaker by oscillation in calcium concentration, may be associated with Cav1 L-type calcium channel. Accumulation of Alpha-synuclein, which is component of Lewy bodies, also impair cellular and mitochondrial the calcium homeostasis. Collected evidences strongly indicated that impairment of calcium signaling in dopaminergic cell is earliest and major event in pathogenesis in PD. In the future, pharmacological modulation of L-type calcium channel or mitochondrial calcium capacity can be a therapeutic target for treatment of PD.

Key Words: Other primary headache, The International Classification of Headache Disorders 3-beta, Indomethacin

Jinse Park
Department of Neurology, Haeundae Paik Hospital, Inje University
Haeundae-ro 875, Haeundae-gu, Busan Korea
Tel: +82-51-797-2086
Fax: +82-51-797-0298
E-mail: jinsepark@gmail.com

알츠하이머병 및 치매 예방의 개요

박 경 원
동아대학교 의과대학 신경과학교실, 동아대학교병원 인지장애・치매센터

Introduction and overview of dementia prevention

Kyung-Won Park, MD, PhD
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Cognitive Disorders and Dementia Center, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Due to the progressive aging of the population, Alzheimer's disease (AD) is becoming a healthcare burden of epidemic proportions for which there is currently no cure. Disappointing results from clinical trials performed in mild–moderate AD dementia combined with clear epidemiological evidence on AD risk factors are contributing to the development of primary prevention initiatives. In addition, the characterization of the long asymptomatic stage of AD is allowing the development of intervention studies and secondary prevention programs on asymptomatic at-risk individuals, before substantial irreversible neuronal dysfunction and loss have occurred, an approach that emerges as highly relevant. With disease-modifying treatment trials unsuccessful at the present time and only medications to treat symptoms available, an emerging approach is prevention. Advances in diagnostic criteria, biomarker development, and greater understanding of the biophysiological basis of AD make these initiatives feasible. Ongoing pharmacological trials using anti-amyloid therapies are underway in sporadic and genetic forms of AD, although a large number of modifiable risk factors for AD have been identified in observational studies. In this manuscript, we review current strategies for AD prevention, from primary prevention strategies based on identifying risk factors and risk reduction, to secondary prevention initiatives based on the early detection of the pathophysiological hallmarks and intervention at the preclinical stage of the disease.

Key Words: Alzheimer's disease, Prevention, Clinical trials

서론

우리나라뿐만 아니라 전세계적으로 고령인구비율은 점차 증가하고 있는 추세이다.[1] 65세 이상 고령인구의 비율은 1999년에 7%를 넘어 고령화 사회에 도달한 이후, 2013년에는 12.2%로 증가하였고, 2030년에는 24.3%로 높아져 초고령 사회로 들어갈 전망이다.[1,2] 고령인구가 증가하면서 퇴행성 신경계 질환을 가진 환자수도 늘어나게 되었다. 그 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 유병률이 높을 뿐 아니라 장기간에 걸친 장애로 노인건강에서 가장 중요한 질환 중 하나가 되었다.[1] 알츠하이머병은 노인에서 치매를 일으키는 가장 흔한 질환이며, 65세에서 85세 범위 내에서는 나이가 5세 증가할 때마다 발병률이 2배씩 높아진다.[2] 전 세계 고소득 국가의 질병부담의 순위에서 치매는 4위를 차지하고 있다. 치매는 사회경제적 비용이 매우 크며, 본인뿐 아니라, 수발하는 가족에게도 큰 부담이 된다. 치매가 고령화 사회의 주요 건강문제로 부각되면서 치매예방 즉, 인지 건강증진에 대한 관심이 증대되고 있다. 미국의 한 연구에 따르면 치매의 발생시점을 2년 늦출 경우 194만 명의 환자 발생을 줄일 수 있는 것으로 추산되어 치매예방의 영향력과 중요성을 시사해주고 있다. 이에 따라 국가 정책도 치매환자관리의 소극적 대응(3차 예방) 차원에서 1차 예방(인지건강의 유지와 증진) 및 2차 예방과 같은 적극적 개념의 접근으로 정책방향 전환이 요구되고 있다 (Figure 1.)[3]. 미국에서는 2007년부터 질병관리본부(CDC)에서 치매예방에 대한 축적된 근거를 바탕으로 인지 건강정책을 수립하

Kyung Won Park, MD, PhD
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
Tel: 82-51-240-2966 Fax: 82-51-245-2966
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

였고, 국가건강증진계획에 인지건강지표를 설정하는 것을 검토하고 있다. 본 연구에서는 알츠하이머병 및 치매 예방에 관련한 전반적인 개요 및 방향에 대한 문헌 고찰과 함께 최신 지견을 정리하고자 한다.

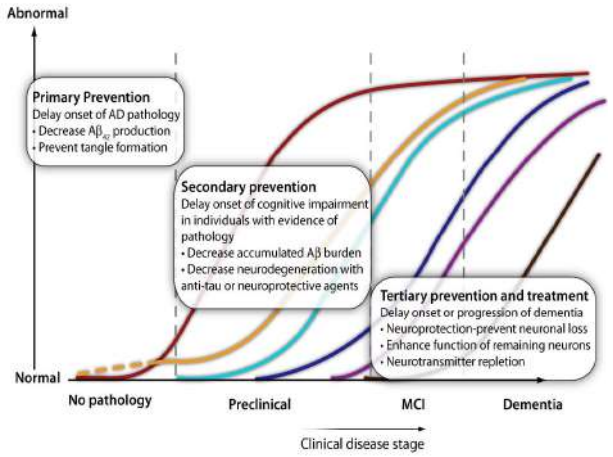


Figure 1. Optimal stage for prevention of Alzheimer's disease (Sci Transl Med. 2011;30;3(111):111cm33)

본론

1. 치매의 위험인자

1) 조절할 수 없는 위험인자

치매에서 위험인자를 찾는 것은 질환의 조기 개입을 통해 치매의 발병률 감소 및 진행 정도를 늦추어서 의학적, 사회경제적 비용을 절감하고 삶의 질 향상을 도모할 수 있는 데 중요한 의의가 있다. 나이는 알츠하이머병, 혈관 치매 및 각종 치매 질환에서 있어서 가장 강력한 위험인자이다. 치매의 발생률을 보면 63세의 치매 발생률은 63세 이전 발생률에 3배이며, 64세에서 75세에서의 치매 발생률은 2배, 84세까지는 1.5배로 나타난다. 또한 유병률을 보면 65세 이상의 노인에서 10% 정도로 나타나며, 점차 증가하여 85세 이상의 노인에서는 거의 50% 가까이 나타난다.[4] 성별에 따른 치매의 위험도를 살펴보면, 알츠하이머형 치매의 경우 여성이 남성보다 높고, 특히 80세 이상에서는 이러한 현상이 두드러진다. 임상적으로 치매로 진단된 환자들 중에서 알츠하이머병 의 병리적 소견이 남성에서보다 여성에서 많이 발견된다는 보고와 동물실험에서 Amyloid precursor protein (APP)의 생성이 성별로 다르다는 보고도 있으나, 성별에 따른 치매 유병률의 차이는 대체적으로 호르몬, 교육, 평균수명의 차이로 설명한다.[5] 여성호르몬인 에스트로겐의 경우 베타아밀로이드 침착을 감소시키고 뇌혈류를 증가시키는 등의 효과가 있는 것으로 설명하고 폐경기 이후의 여성들의 뇌세포가 이러한 호르몬 변화에 취약하다는 가설 등도 있으나, 여성호르몬 치료는 인지기능이나 병의 경과에는 효과가 없었다.[6]

유전적 위험인자도 치매의 위험을 증가시킨다. 우성 유전되는 3가지 유전인자 amyloid beta precursor protein (APP), presenilin-1 그리고 presenilin-2의 유전자의 변이는 알츠하이머병을 일으키게 된다. 이와는 별개로 apolipoprotein E (APOE) 유전자의 유전자의 다형성 (polymorphism)은 노년기 알츠하이머병의 매우 중요한 위험인자이다. APO ε4 대립유전자는 인종에 관계없이 알츠하이머 치매, 루이체 치매, 혈관 치매의 위험인자이다. 그러나 ε2 유전자의 경우 알츠하이머병의 발병 위험을 낮춘다고 알려져 있다.[7]

2) 조절할 수 있는 위험인자

고혈압은 혈관 치매를 조절할 수 있는 가장 중요한 주요 위험인자이다.[8] 중년에서의 고혈압은 혈관 치매뿐만 아니라 알츠하이머병의 위험인자이며, 혈압의 상승은 알츠하이머 병리소견을 증가시키는 원인이 된다.[9] 또한 고혈압을 낮추는 치료는 알츠하이머병과 혈관 치매를 예방하는 효과가 있다.[10] 특히 중년기에 발생한 고혈압은 알츠하이머병과 치매의 위험을 50 % 증가시키는 것으로 알려져 있다. 혈압상승으로 인해 혈액 - 뇌 장벽의 혈관 완전성을 감소시키고, 뇌 조직으로 단백질이 빠져 나가게 되며 결과적으로 세포 손상, 세포 사멸 및 Aβ 축적의 증가를 야기한다고 알려져 있다.[9,11]

당뇨병은 인지기능의 변화와 관련이 깊고, 혈관 치매와 알츠하이머병의 주된 위험인자이며 당뇨병을 갖고 있는 환자의 혈관 치매 발병 위험도는 각각 2~3배 높고, 알츠하이머병은 1.5~2배 정도 높다고 알려져 있다.[12] 당뇨병은 산화적 스트레스(oxidative stress)를 증가시켜 당화(glycation)를 증대시킨다. 결국 세포조직에서 최종당화산물(advanced glycation end product: AGE)이 증가되어 미세혈관합병증을 일으키고 아밀로이드 축적이나 신경섬유농축제의 증가와 산화성 손상을 일으켜 치매의 위험성을 높인다.[13]

고콜레스테롤 자체는 알츠하이머병과는 연관이 없다는 보고도 있으나, 저밀도 지질단백질(low-density lipoproteins; LDL)은 혈관 치매의 독립적인 위험인자이다.[14] 알코올의 섭취

는 과도하게 섭취했을 때 치매의 발병을 증가시키며 J형 곡선을 그리게 되는 위험인자이며 술에 종류에 관계가 없다.[15] 흡연 또한 알츠하이머병을 포함한 거의 모든 치매의 위험인자로 알려져 있다.

2. 치매의 보호인자

치매 발병을 억제하는 데 도움을 주는 것으로 알려진 보호 인자로는 운동, 교육과 지적 자극, 비스테로이드 소염진통제 및 항산화제 등을 들 수 있다. 대규모 코호트 연구에서 중등도 이상의 운동이 뇌졸중이나 심혈관계질환의 위험을 낮추고 고밀도콜레스테롤 수치를 높이며, 알츠하이머병과 기타 치매의 위험도를 조절할 수 있는 보호인자로 작용한다고 알려져 있다.[16] 낮은 교육수준은 특히 남성일 경우, 알츠하이머병의 위험인자로 알려져 있다. 더 나은 교육은 더 큰 뇌저장능과 인지 능력을 반영한다. 따라서 높은 교육수준 또는 병전에 높은 지능지수가 치매의 발병에 보호인자로 작용할 것으로 생각된다.[17] 치매의 예방적 효과를 기대하고 비스테이로이드성 소염제를 지속적으로 사용할 것인지에 대해서는 아직도 의견이 분분하다. 지금까지 무작위 대규모 임상시험연구에서는 비스테이로이드성 소염제가 인지기능에 좋은 영향을 주고 치매 예방에 효과가 있다는 연구결과는 아직 없다.[18]

현재까지의 연구결과를 종합하면 산화성 손상은 치매의 원인이라기 보다 동반되는 연속적인 반응으로 생각된다. 따라서 항산화제 (비타민 E, C)의 사용을 알츠하이머병이나 치매의 일차 혹은 이차 예방으로 추천되는 것은 아직까지 근거가 부족하다.

3. 일반적인 치매예방법

1) 위험인자 조절

치매의 예방을 위해 지속적으로 강조되어도 모자라지 않는 것이 뇌혈관성 위험인자의 조절이다. 2001년도에 이미 중년기의 주요 혈관성 위험인자들이 노년기 경도인지장애 및 알츠하이머병의 위험인자라고 발표되었는데, 이중에서도 특히 중년기 고혈압과 고지혈증이 중요한 위험인자였다. 고지혈증 치료제의 일종인 statin이 치매 예방 효과를 가지고 있다는 연구결과가 있었으나 지금까지의 임상시험의 결과는 그리 희망적이지 않으나 추가적인 결과를 기다려 볼만하다. 따라서 현재로는 뇌졸중이 발생하지 않은 중년기의 뇌혈관성 위험인자를 어떠한 약물 (Statin이나 어떤 고혈압 약 또는 항혈소판제)을 사용하여 치료할 것이냐 보다는 뇌혈관성 위험인자 자체를 철저하게 조절하는 것이 더 중요하다고 할 수 있겠다.[19,20]

2) 비약물적 요법

생활습관은 알츠하이머병이나 경도인지장애의 예방과 치료에 있어서 매우 중요한 측면이다. 이러한 생활습관 중에서 중요한 부분은 첫 번째로 적절한 신체적 활동 (일주일에 30분 정도, 2회 이상)이 인지기능에 어떤 영향을 미치는지에 대해 시행된 두 가지의 대규모 연구분석(meta-analysis)에서 의미가 있는 것으로 보고되었기 때문에 약물적인 치료 외에 부가적으로 병행하는 것이 매우 중요해졌다.[21] 두 번째로 기억력 증진활동 또는 인지기능 재활운동(cognitive training)이 또한 인지기능의 악화를 지연시킬 수 있는 것으로 연구결과가 보고되었다.[22] 세 번째로 사회활동 또는 인간관계를 긴밀하게 유지하는 것이 인지기능의 저하 또는 치매의 위험도를 낮추는 것으로 보고되어 적절한 사회적 관계형성(social networking)이나 사회적 상호작용을 가지는 것이 매우 중요하다는 것을 입증하였다.[23] 향후 경도인지장애 환자와 같은 고위험군를 대상으로 체계적인 신체활동 및 운동 프로그램, 기억력 증진활동 및 사회적 인간관계를 잘 유지하도록 유도할 수 있는 인지치료 프로그램(cognitive training program)을 개발하는 것이 중요한 이슈로 떠오르고 있다 (Table 1).

3) 약물 요법

그 동안 경도인지장애 혹은 단순인지저하 상태에서 치매로 이행되는 것을 지연시킬 수 있는지에 대해 많은 약물 연구가 진행되어왔다.[24] 이러한 약물로는 항콜린분해효소억제제(Donepezil, Rivastigmine, Galantamine), Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, Estrogen Replacement Therapy(ERT), Ginkgo biloba와 Vitamin E가 있다. 아쉽게도 이러한 약물들은 임상적 인지기능의 호전 및 치매로의 이행을 늦추는 효과를 입증하지 못하였다.[25] 최근 경도인지장애 환자를 대상으로 Donepezil 을 이용한 48주 무작위 대조군 임상시험연구에서 일부 인지기능의 호전을 보고하였으나, 경도인지장애의 증상을 치료하기 위한 치료 지침으로 추천되는 약물은 아직 없다.[25,26]

아밀로이드 전구단백질 (amyloid precursor protein fragment)를 접종한 후 실험용 생쥐 (transgenic mice)에서 뇌의 아밀로이드 축적을 억제할 수 있다는 보고 이후 알츠

Table 1. Recommendations for cognitive health promotion

Healthy lifestyle variables	Evidence level*	Recommendations
Physical activity 규칙적으로 운동을 합니다	B	운동을 생활화하십시오. - 규칙적으로 운동을 하십시오. - 숨차고 땀나는 운동을 일주일에 3회 이상 하십시오. - 다양한 스포츠를 즐기십시오. 걷기를 자주하십시오. - 1주일에 3회 이상 걸으십시오. - 가능하면 많이 걸으십시오.
Anti-smoking 금연합니다	I	담배를 멀리하십시오. - 흡연을 시작하지 마십시오. - 여성은 각별히 주의하십시오. 지금 담배를 끊으십시오. - 지금 흡연하고 계시다면 바로 담배를 끊으십시오. - 지금 금연해도 늦지 않습니다.
Social activity 사회활동을 활발히 합니다	A	사람을 많이 만나십시오. - 친구를 많이 사귀십시오. - 친척과 친구를 최소 한 달에 한번 이상 자주 만나십시오. 사회활동과 여가활동에 적극 참여하십시오. - 지역사회의 다양한 사회활동에 참여하십시오. - 여가생활을 즐기십시오. - 여러 가지 활동을 많이 하십시오.
Cognitive activity 적극적인 두뇌활동을 합니다	A	머리를 많이 쓰는 활동을 적극적으로 하십시오. - 독서를 하십시오. - 적극적인 사고와 생각을 많이 하십시오. 배움에는 정년이 없습니다. - 새로운 것을 배우고 경험하십시오. - 뇌를 자극할 수 있는 다양한 활동을 많이 하십시오.
Alcohol drinking in moderation 절주합니다	B	과음을 삼가십시오. - 술을 절제하십시오. 음주를 하신다면 술은 적당히 드십시오. - 한 번에 1-2잔, 일주일에 3회 이하로 드십시오.
Lean body mass and healthy diet 뇌건강식사를 합니다	B	뇌건강에 좋은 식품의 섭취를 늘리십시오. - 생선을 섭취하십시오. - 채소와 과일을 매일 섭취하십시오. - 우유를 즐겨 드십시오. - 수분을 충분히 섭취하십시오. - 필요하시다면 비타민제를 복용하십시오. 고지방 식품의 섭취를 줄이십시오. - 육류를 적게 드십시오. 적절한 체중을 유지하십시오. - 비만이 되지 않도록 주의하십시오. - 체중관리를 잘 하십시오.

*A: excellent, B: very good, C: good, I: insufficient (recommended due to other health effects).
출처: 이윤환 등. 노인인지건강증진의 효과성 평가 및 관리지침 개발. 아주대학교, 건강증진사업지원단, 2009.

하이머병에 대한 면역 요법에 대한 관심이 집중되고 있다.[27] 그러나 제 2상 임상시험에서 심각한 부작용으로 임상연구가 중단되었는데 신경독성이 없는 아밀로이드 백신 제제에 대한 노력이 현재 계속 진행 중이다.[24] 이외에도 beta-secretase나 gamma-secretase의 활성을 조절하여 베타아밀로이드의 생성을 억제하거나 타우단백질의 과인산화(hyperphosphorylation)을 차단하는 등, 알츠하이머병의 치료 및 예방법을 개발하려는 노력이 계속되고 있다.[25]

현재 눈부신 성취를 보이고 있는 신경과학 분야의 발전 속도를 보았을 때 가까운 장래에 알츠하이머병의 획기적인 치료법이 개발될 가능성을 부인할 수 없다. 이렇게 될 경우 치료 효과의 극대화를 기할 수 있는 방법이 경도인지장애 단계, 더 나아가서 증상 전 알츠하이머병 상태(presymptomatic Alzheimer's disease)에서의 치료라고 할 수 있으며 따라서 무증상성 고위험군, 주관적 인지저하 혹은 경도인지장애 환자를 적극적으로 찾아내고 올바로 진단하는 것이 매우 중요하다. 최근 학계에서는 알츠하이머병리가 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전에 초기 단계의 환자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 대두되고 있다. 따라서 초기 단계의 알츠하이머병에 대한 임상시험이 급격히 증가하는 추세이며, 미국식품의약국에서는 초기 단계 알츠하이머병 임상시험에 대한 지침을 공지하였고 학계의 의견을 수렴 중에 있다. 초기 단계의 알츠하이머병 환자의 경우 전반적인 일상생활수행능력에는 거의 문제가 없어 이전의 진단기준으로 환자를 선택하고 결과를 측정하는데 어려움이 있다. 따라서 생체지표를 이용한 새로 제시된 알츠하이머병의 진단기준을 적용하여 환자를 선택할 수 있게 하였고, 임상시험의 결과 측정에 인지기능과 사회적 활동 및 일상생활기능을 종합적으로 평가하는 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes(CDR-SB) score와 같은 혼합스케일(composite scale)을 측정하거나, 치매가 발생 할 때까지의 생존분석(time-to-event survival analysis)방법으로 결과를 분석하는 방안을 제시하고 있다.[28]

결론 및 향후 전망

예방 혹은 조기 개입으로 치매의 진행을 약 2년 정도 지연시키면 20년 후에는 치매 유병률을 약 30% 줄이는 효과가 있고, 치매 발병 연령을 약 5년 정도 늦추면, 그 유병률은 반으로 줄게 된다. 따라서 치매 예방을 위해서는 치매의 위험인자를 정확히 파악하여 체계적으로 관리하는 것이 필수적이며, 치매의 진행을 막기 위하여 맞춤형 위험인자의 조절과 보호인자의 증진에 총력을 기울여야 한다. 특히 교정 가능한 혈관성 위험인자들의 적극적인 조절로 치매의 일차예방이 가능하고, 더 나아가 알츠하이머병을 포함한 각종 치매 질환 발병의 억제에 매우 중요하다. 현재 생체지표의 발달로 뇌척수액 생체지표 (Aβ42, 타우) 혹은 아밀로이드 PET 영상을 이용한 조기 발견 및 질병진행 예측 등이 어느 정도 가능해졌으며 알츠하이머병의 진행을 억제하는 대규모 약물 임상시험의 결과가 주목되는 시점이다. 결국 알츠하이머병은 단순히 하나의 특효약에 의해서 치료되기는 어렵고, 질병의 변화가 시작되고 비정상적 신경병리물질이 축적되기 시작하는 중년의 나이부터 다양한 치료 전략을 적용하는 다영역 중재 및 예방적 치료가 무엇보다 필요하다 (Figure 2).[29,30]

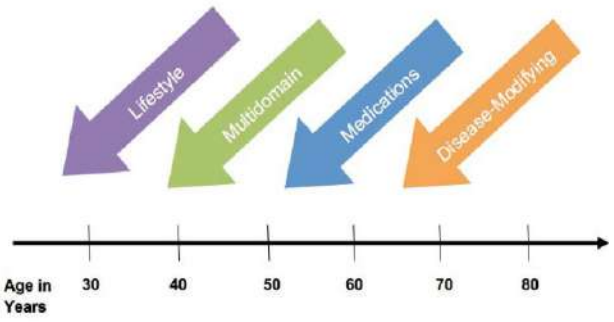


Figure 2. Time for prevention (Curr Alzheimer Res. 2017; 14: 426-440)

References

1. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014;2014:908-915.
2. 보건복지가족부. 2008년 치매 유병률 조사. 2008.
3. Sperling RA, Jack CR Jr, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage. Sci Transl Med. 2011;30; 3(111):111cm33
4. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1998;55:809-15.
5. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. Arch Gen Psychiatry 2005;62: 685-91.
6. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen replacement

therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA 2000;283:1007-15
7. SWilson RS, Bienias JL, Berry-Kravis E, Evans DA, Bennett DA. The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73: 672-7.
8. SLindsay J, Hebert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. Stroke 1997;28:526-30.
9. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996;347:1141-5.
10. SFeigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? J Neurol Sci 2005;229- 230:151-5.
11. SPetrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. Neurobiol Aging 2000;21:57-62.
12. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006;5:64-74.
13. SSingh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 2001;44:129-46.
14. SMoroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, Stern Y, Mayeux R. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. JAMA 1999;282: 254-60.
15. SLetenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. Biol Res 2004;37: 189-93.
16. Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. Clin Interv Aging. 2014;9:51-62.
17. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. Neurology. 1999;10;53(9):1992-7.
18. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med. 1997;24;336(17):1216-22.
19. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study BMJ 2001;322:1447-1451.
20. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joanette Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. CMAJ 2008;178:1273-1285.
21. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for alzheimer disease: A randomized trial JAMA 2008;300:1027-1037.
22. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial JAMA 2002;288:2271-2281.
23. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: A community-based longitudinal study Lancet 2000;355:1315 -1319.
24. Rafii MS, Aisen PS. Recent developments in alzheimer's disease therapeutics. BMC Med 2009;7:7.
25. Neugroschl J, Sano M. Current treatment and recent clinical research in alzheimer's disease Mt Sinai J Med 2010;77:3-16.
26. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: A 48-week randomized, placebo-controlled trial Neurology 2009;72:1555-1561.
27. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse Nature 1999;400:173-177.
28. Administration US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease. 2013.
29. Hsu D, Marshall GA. Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward. Curr Alzheimer Res. 2017;14(4):426-440.
30. Lee Y, Back JH, Kim J, Kim SH, Na DL, Cheong HK, Hong CH, Kim YG. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. Psychogeriatr. 2010 Mar;22(2):188.

치매 예방을 위한 생활습관 교정



김 희 진
삼성서울병원 신경과

Lifestyle modification intervention for dementia prevention

Hee-Jin Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; Neuroscience Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

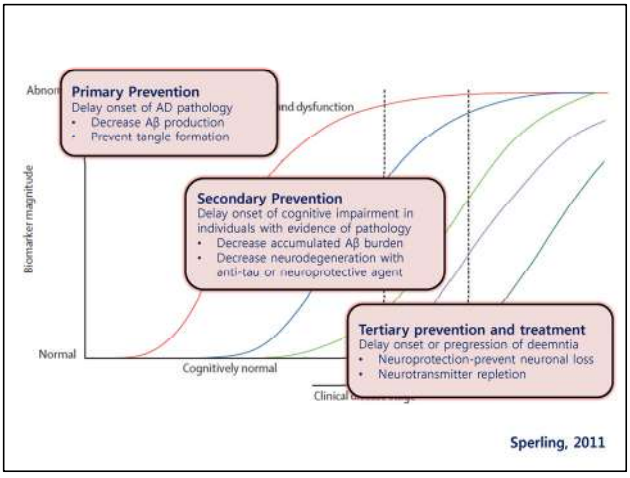
Studies have shown an association of lifestyle-related risk factors with incident dementia in people older than 65 years. Since there is no disease modifying treatment for dementia, more focus is given to prevention strategies. Several large lifestyle-based randomized controlled trials aiming to prevent dementia have been reported. Although the results were inconsistent, some studies showed that lifestyle modification could improve or maintain cognitive functioning in at-risk elderly people.

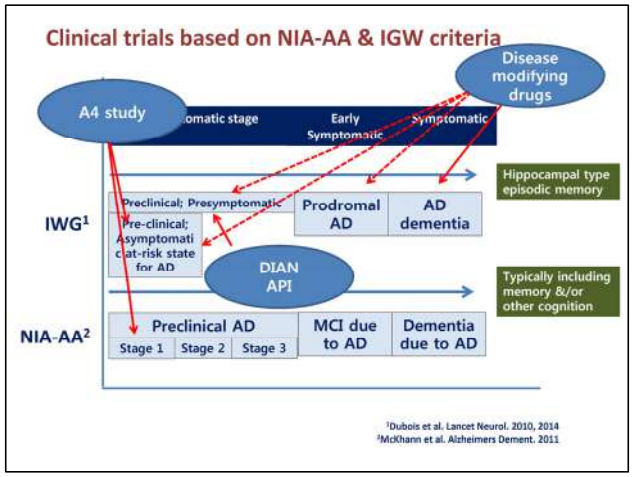
Hee Jin Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 80 Ilwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Republic of Korea
Tel.: +82-2-3410-9794, Fax: +82-2-3410-0052
E-mail evekhj@gmail.com

Pharmacological approaches for dementia prevention

박 기 형
가천의대길병원



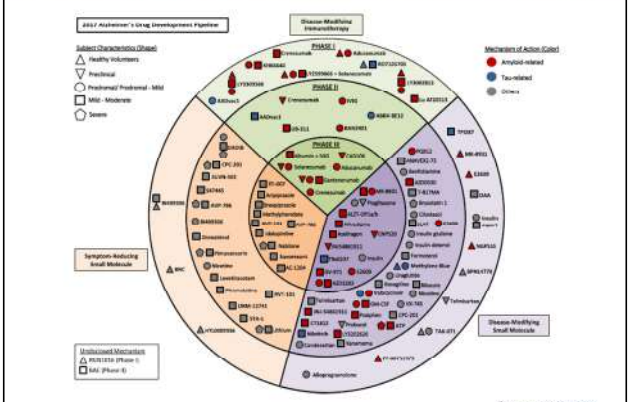




Early investigations of AChEI treatment in MCI

Study title or NCT number	MCI study	InDDEx	00236431/ 00236574	Donepezil401 MCI study	00293176
Compound	Donepezil (and vitamin E)	Rivastigmine	Galantamine	Donepezil	Donepezil
Target population	Mild cognitive impairment	Mild cognitive impairment	Mild cognitive impairment	Mild cognitive impairment	Mild cognitive impairment
Phase	III	III	III	IIIb/IV	IV
Duration	3 years	Up to 4 years	2 years	24 weeks	48 weeks
N number	769	1018	990+1.058	270	821
Clinical inclusion criteria	MMSE 24-30. CDR=0.5 do not Meet criteria for dementia due to AD	CDR=0.5; NYU Paragraph recall test<9. not AD	CDR=0.5	MMSE ≥ 24, CDR=0.5, no AD	MMSE 24-28, CDR=0.5
Biomarker Inclusion criteria	-	-	-	-	-
Clinical primary endpoint	Time to development of probable/possible AD	Progression to AD	Conversion to Dementia (CDR ≥1)	NYU paragraph Recall test, ADCS-CGIC-MCI	ADAS-Cog13, CDR-SB

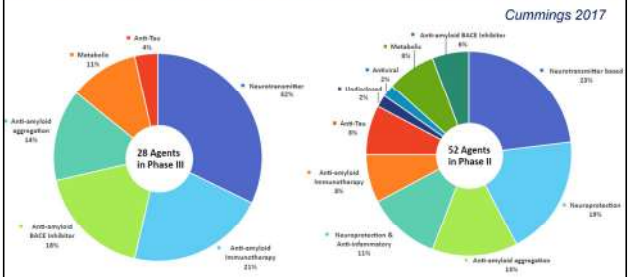
Disease Modifying Strategy for Dementia Prevention



Cummings 2017

Disease Modifying Strategy for Dementia Prevention

Cummings 2017



Phase III trial
- Anti-amyloid therapy : 53%
- Anti-Tau therapy : 4%
- Neurotransmitter : 32%
- Others : 11%

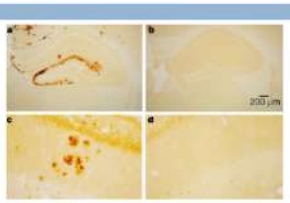
Phase II trial
- Anti-amyloid therapy : 27%
- Anti-Tau therapy : 8%
- Neurotransmitter : 23%
- Others : 42%

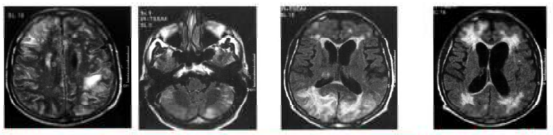
Anti-amyloid approach

Amyloid "vaccine" reduces plaque burden and memory loss in transgenic mouse models

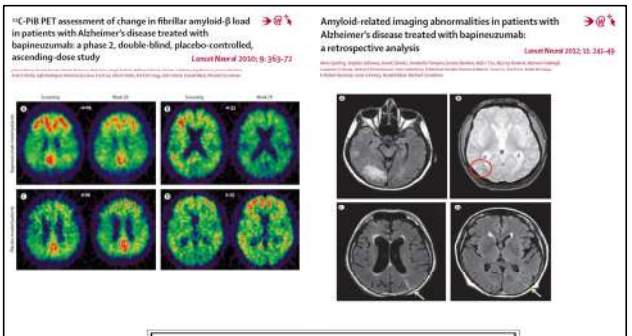
Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse

Schenk et al, Nature 1999





Postvaccination T-cell lymphocitic meningoencephalitis occurred in 18/298 with AN1792



ORIGINAL ARTICLE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

CONCLUSIONS

Bapineuzumab did not improve clinical outcomes in patients with Alzheimer's disease, despite treatment differences in biomarkers observed in *APOE ε4* carriers.

EXPEDITION 1, 2

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

- May 2009 - April 2012
  - 1012 solanezumab / 1040 placebo
- Inclusion Criteria
  - MMSE 16-26
  - NINCDS-ADRDA
  - GDS less than 6
  - MRI or CT within 2 years
- Clinical outcome
  - ADAS-cog11 (EXPEDITION 1)
  - ADAS-cog 14 (EXPEDITION 2)
  - ADCS-ADL
- Secondary Biomarker
  - Plasma Aβ level
  - Relationship between Plasma solanezumab & Aβ

EXPEDITION 3

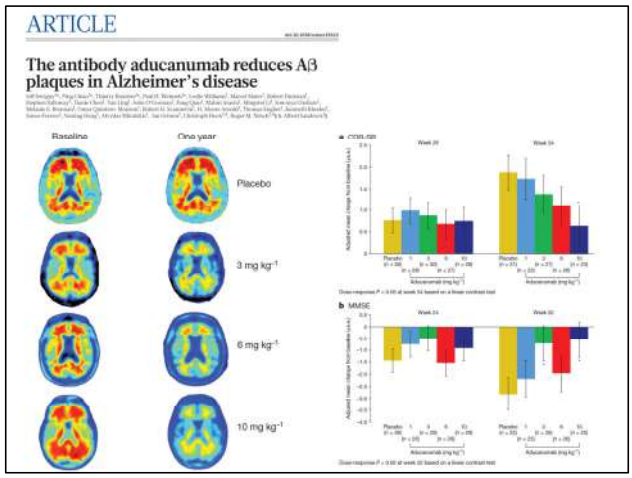
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease

- July 2013 – Feb 2017
  - 1057 solanezumab / 1072 placebo
- Inclusion Criteria
  - NINCDS-ADRDA
  - MMSE 20-26
  - GDS less than 6
  - MRI or CT within 2 years
  - **Presence of amyloid pathology**
- Clinical outcome
  - ADAS-cog 14
  - Plasma Aβ
  - Change of Florbetapir Aβ image
  - Change of CSF Aβ level

Antibody	Manufacturer	Origin	Subclass	Epitope	Conformations Recognized			
					Monomer	Oligomer	Fibril	ARIA-E
Bapineuzumab	Pfizer Inc./Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Humanized	IgG1	AA 1–5	Yes	Yes	Yes	High
Solanezumab	Eli Lilly and Company	Humanized	IgG1	AA 16–26	Yes	No	No	Low
Gantenerumab	Hoffman-La Roche	Human	IgG1	AA 3–12, 18–27	Weak	Yes	Yes	High (?)
Crenezumab	Genentech, Inc.	Humanized	IgG4	AA 13–24	Yes	Yes	Yes	Low
Ponezumab	Pfizer Inc.	Humanized	IgG2	AA 30–40	Yes	No	No	None
BAN2401	BioArctic Neuroscience, AB/Eisai Co., Ltd.	Humanized	IgG1	Protofibrils	–	–	–	–
Aducanumab	Biogen, Inc.	Human	IgG1	AA 3–6	No	Yes	Yes	High

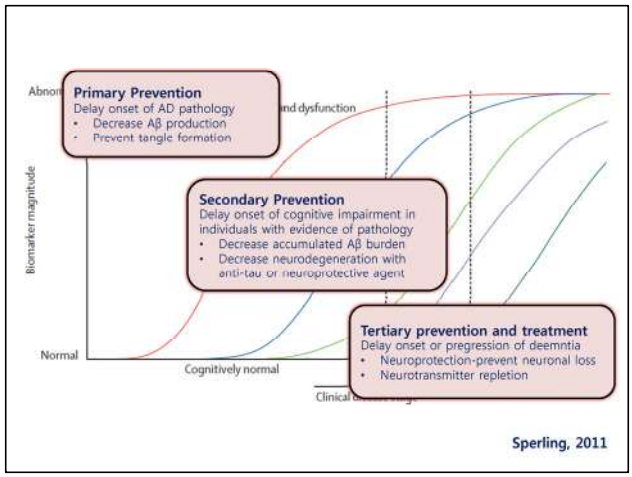
Christopher H.van Dyck 2017



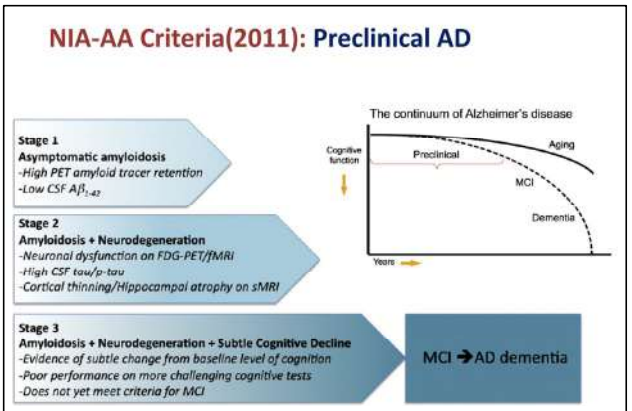
BACE-I

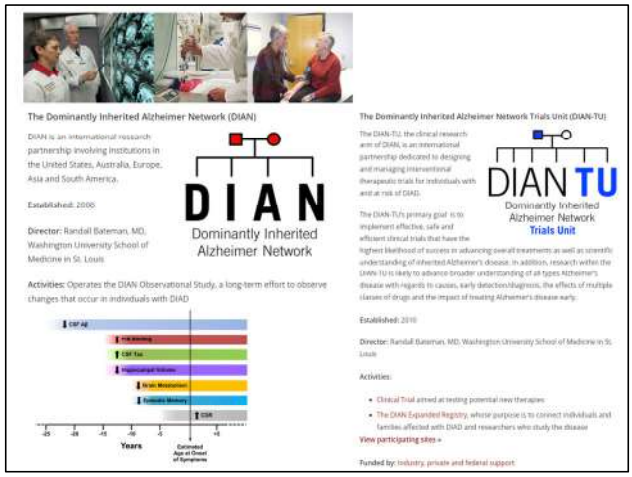
Drug Name	Company	Status	Patient population	Start to Estimated end date
Verubecestat	Merk®	Phase III	Prodromal to mild AD	11/2012-06/2017
Elenbecestat	Biogen/Eisai®	Phase III	Prodromal to mild AD	10/2016-06/2020
LY3314814	Eli Lilly®	Phase III	Prodromal to mild AD	09/2014-08/2019
JNJ-54867977	Johonson & Johonson®	Phase II/III	Asymptomatic at-risk	11/2015-05/2023
CNP520	Norvatis	Phase II/III	Asymptomatic at-risk (ApoE4)	11/2015-08/2023

2017 Nature Reviewed Drug Discovery 2017, Cummings



NIA-AA Criteria(2011): Preclinical AD

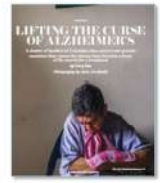




Alzheimer's Prevention Initiative (API) study

Autosomal Dominant Alzheimer's Disease (ADAD)

- Collaboration between Banner Alzheimer's Institute, National Institute on Aging (NIA) and Genentech.
- Largest ADAD cohort in the world with near 100% certainty of development of Alzheimer's disease due to a single genetic mutation in PSEN1 (E280A)
- Crenezumab 720 mg q2w SC for 5 years
- Development of a sensitive cognitive endpoint: "API Composite Cognitive Test"
- Study assessments performed at one clinical site reduced variability



Primary Endpoint: Efficacy in pre-symptomatic participants who carry the PSEN-1 E280A autosomal dominant mutation (MMSE >26, 30-60 years old) but do not meet criteria for AD or MCI

Colombian Study (300 patients)	60 Month Treatment Period Interim Analysis at 24 Months
N=100	ADAD carriers active drug repeating
N=100	ADAD carriers placebo repeating
N=100	ADAD non-carriers placebo repeating

Primary endpoints:
- API Cognitive Test Battery

Secondary endpoints:
- AV-45 PET
- FDG-PET
- vMRI
- CSF analysis



U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

A Study of CAD106 and CNP520 Versus Placebo in Participants at Risk for the Onset of Clinical Symptoms of Alzheimer's Disease (Generation S1)

A Study of CNP520 Versus Placebo in Participants at Risk for the Onset of Clinical Symptoms of Alzheimer's Disease (Generation S2)

Study	Generation I	Generation II
Estimated enrollment	1340	2000
Durgs	CAD106 /Placebo CNP520 / Placebo	CNP520 / Placebo
Inclusion Criteria	• Age 60 to 75 years • MMSE ≥ 24 and cognitively unimpaired • Homozygous APOE4 genotype	• Age 60 to 75 years • Cognitively unimpaired • At least one APOE4 gene
Primary outcome	Time to MCI due to AD APCC test score	Time to MCI due to AD APCC test score
Estimated study duration	11/2015 – 05/2024	08/2017 – 07/2024





최 윤 주
예수병원 신경과

Updated pathogenesis of migraine

Yun-Ju Choi
Department of Neurology, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Republic of Korea

Migraine is a chronic condition of recurring headache of a complex pathophysiology. There is clinical experimental evidence that meningeal inflammation, sensitization is involved in the pathogenesis of the migraine. Several findings support a pivotal role of calcitonin gene-related peptide in migraine. The vascular hypothesis ruined by the facts.

Key Words: Pathogenesis, migraine, CGRP

편두통의 진단기준에도 있는 것처럼 욱씬거리는 박동성 양상의 두통이 편두통의 대표적인 통증 형태라고 할 수 있다.[1] 트립탄이 개발되고 칼시토닌유전자연관펩티드(calcitonin gene-related peptide; CGRP)와 관련된 여러 약제의 3상 연구가 진행되면서 편두통 발생 기전으로 그동안 생각되어 왔던 혈관가설은 폐기되었다. 영상의학, 생화학, 약물연구의 발달로 편두통에서 대뇌피질, 시상, 시상하부, 삼차신경-혈관복합체, 뇌간 등 사이의 관계가 점차 규명되고 있지만 아직도 병태생리는 연구가 필요하다. 현재 시점에서 CGRP는 편두통 발생의 중요한 단백질로 각광을 받고 있지만 불과 수년 전만해도 간독성에 의한 약물 개발 실패로 단순히 통증 때 올라가는 단백질로 인식되어 왔었다. 그러나 CGRP 역시 편두통의 모든 것을 설명할 수는 없다.[2] 편두통은 전조, 구토, 구역, 빛공포증 등을 포함한 진단기준에 있는 여러 증상 뿐만 아니라 피로, 하품, 불안, 정서 변화 등까지 초래하는 복합적인 질환이다.[3] 따라서 편두통을 단 하나의 기전으로 설명하기 어렵고 이러한 복잡한 기전 때문에 편두통 치료는 다른 여러 질환보다 다양한 치료적 접근이 필요하다.

편두통은 대체적으로 통증이 4시간에서 72시간 정도 지속되는 두통이다. 두통이 있기 전에 전조가 있는 환자가 상당수 있으며 그보다 더 많은 환자에서 전조나 두통 앞에 수반되는 전구 증상을 경험한다.[4] 이러한 전구기(premonitory symptoms)가 지난 다음에 전조가 있는 환자의 경우는 전조기(aura phase)를 지나 두통기(headache phase)를 겪고 통증이 지나간 후 후구증상(postdrome)을 경험하기도 한다.

전구기(Premonitory Symptoms)

대부분의 환자에서 전형적인 두통이 있기 전에 경험하는 것으로 알려져 있다. 정서 및 활동의 변화, 불안, 피로, 하품, 목경직 등의 증상이 있다. 이 시기에 시행한 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography; PET)에서 시상하부의 혈류가 증가된 것을 확인한 연구가 있어 시상하부가 전구기에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.[5]

전조기(Aura Phase)

전조는 두통 전에 나타나는 시각, 감각, 운동 이상 등의

Yun-Ju Choi, MD.
Department of Neurology, Presbyterian Medical Center, 365, Seowonro, Wansangu, Jeonju City
Tel: +82-63-230-1570
Fax: +82-63-230-1570
E-mail: neurologist16@gmail.com

증상으로 한 전조는 5분에서 60분까지 지속될 수 있다. 이러한 전조를 잘 설명해주는 병태생리는 피질확산억제(cortical spreading depression; CSD)이다. 시각피질에서 시작하는 칼륨이온의 변화는 진행되어 삼차신경 통각수용기(trigeminal nociceptor)까지 전달되어 통증까지 유발할 수 있다. Leao에 의해 만들어진 이 전조에 대한 기전은 현재까지도 유용하며, 시작피질에서 시작한 CSD는 3 mm/min의 속도로 말초까지 전달되는 것으로 알려져 있다.[6]

두통기(Headache Phase)

(1) 해부학

대뇌동맥, 연질막 혈관(pial vessels), 정맥동, 경질막 주변은 삼차신경절의 안구분지에서 나오는 무수신경섬유(unmyelinated fiber)와 상부 경부 등쪽 뿌리(upper cervical dorsal roots) 무수신경섬유가 감싸고 있는 것으로 알려져 있다. 이 삼차신경 섬유는 서브스탄스 P(substance P)와 CGRP를 많이 함유하고 있다.[7]

(2) 생리학

경막에서 발생하는 무균성 염증 변화(sterile inflammatory response)가 중요한 편두통 발생기전으로 생각되어 왔다. 하지만 최근에는 이런 수막 염증(meningeal inflammation)보다는 감작(sensitization)이 더 중요한 기전으로 대두되고 있다. 편두통의 상당수에서 감각과민(allodynia)가 있다. 감작은 삼차신경 통각수용기, 시상과 연결되며 말초성 감작뿐만 아니라 중추성 감작도 발생한다. 통증 감작이 발생하면 CGRP, 서브스탄스 P, 혈관확장과 관련된 VIP(vasoactive intestinal polypeptide) 등이 유리되어 통증이 발생한다.

통증은 중추로 전달되는 과정이 필요한데 삼차신경절과 삼차신경핵을 통과한 정보는 시상을 경유하여 섬엽(insula), 전두엽, 전대상피질(antierior cingulate cortex), 기저핵 등의 고위 피질로 전달된다(Fig.). 통증에 대한 느끼는 감정 및 정도는 사람마다 다른데 이는 조절을 담당하는 뇌가 있기 때 때문에. 그 역할을 하는 부위가 중뇌의 수도주위회질(periaqueductal gray matter)와 시상하부이다(table 1).[8]

후구기(Postdrome)

피로감, 집중력 저하, 목경직 등의 증상을 보일 수 있다.[9]

발작간기(Inter-attack periods)

영상연구에서 전대상피질, 편도(amygdala), 섬엽, 덮개(operculum) 등의 통증 전달 관련 영역의 회백질의 용적이 감소하였고 전대상피질의 회질 용적은 편두통 발생 빈도와

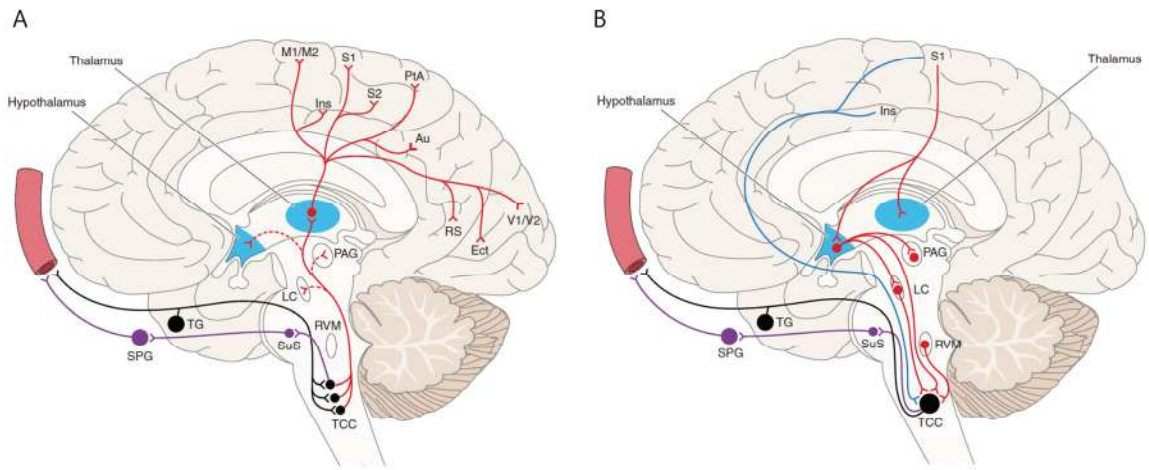


Figure. Anatomy of the trigeminovascular system-ascending projections. (B) Modulation of trigeminovascular nociceptive transmission-descending projections. TCC: trigeminocervical complex, TG: trigeminal ganglion, LC: locus ceruleus, PAG: periaqueductal gray, SPG: sphenopalatine ganglion, Ins: insula, PtA: parietal association, RS: retrosplenial, Au: auditory, Ect: ectorhinal, RVM: rostral ventromedial medulla, M1/M2: primary and secondary motor cortex, S1/S2: Somatosensory cortex, V1/V2: Visual cortex, SuS: superior salivatory nucleus.[13]

Table 1. Neuroanatomical processing in migraine[8]

	Structure	Comments
Target innervation: Cranial vessels Dura mater	Ophthalmic branch of trigeminal nerve	
1st neuron	Trigeminal ganglion	Middle cranial fossa
2nd neuron	Trigeminal nucleus	Trigeminal nucleus caudalis and C1/2 dorsal horns Ventrobasal complex
3rd neuron	Thalamus	Medial nucleus of posterior group Intralaminal complex Periaqueductal gray matter
Modulatory	Midbrain Hypothalamus	Orexinergic mechanisms Insula
Final		Frontal cortex Anterior cingulate cortex Basal ganglia

Table 2. Vasoactive neuropeptides in migraine[13]

Nerve fiber	Vasoactive neuropeptide/neurotransmitter
Trigeminal sensory nerve fibers	Calcitonin gene-related peptide (CGRP) Substance P (SP) Neurokinin A (NKA) Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) Nitric oxide synthase (NOS)
Parasympathetic nerve fibers	Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) PACAP Neuropeptide Y (NPY) Acetylcholine NOS
Sympathetic nerve fibers	Norepinephrine NPY ATP

매우 관련이 있는 것으로 알려졌다. 반면 고빈도삽화가 있는 편두통에서 꼬리핵(caudate nuclei)의 회질 용적은 증가하였다.[10] PET연구에서도 섬엽과 전,후대상피질, 좌측 일차 체성감각피질(primary somatosensory cortex), 전운동피질(premotor cortex), 및 전전두엽피질(prefrontal cortex) 등에서 대사저하를 확인하였다.[11]

칼시토닌유전자연관펩티드(calcitonin gene-related peptide)

다양한 신경펩티드가 편두통 발생시 유리되는 것으로 알려져 있다(table 2). 그 중 CGRP는 편두통 gepant로 알려진 편두통 급성 완화 치료제에서뿐만 아니라 예방에서도 목표가 되는 중요한 물질로 최근 중요하게 여겨지고 있다.

CGRP는 37개의 아미노산으로 구성된 신경펩티드로 혈관확장 효과를 지닌다. 칼시토닌 유전자의 분할에 의해 만들어지며 아밀린(amylin), 아드레노메둘린(adrenomedullin), 인터메딘(intermedin)과 같은 유전자군에 속한다.[12] 편두통에서 CGRP는 다양한 역할을 한다. 신경 염증반응에 관여하며 통증 수용 조절에 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 말초 자극이 오면 CGRP는 상승하며 특히 만성 편두통에서 유의하게 많이 분비되는 것으로 알려져 있다. 말초 감작뿐만 아니라 중추 감작에서도 중요한 역할을 하며 빛공포증에도 관여하는 것으로 알려져 있다.[13]

CGRP외에 NO synthase, PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide)도 중요한 편두통 관련 물질로 최근 활발히 연구되고 있다.

결론

편두통은 흔한 신경 질환이지만 다양한 증상을 동반하는 복잡한 질병이다. 많은 연구로 삼차신경혈관복합체, 시상, 시상하부, 대뇌피질 등이 편두통 발생 기전에 중요한 구조물로 알려져 있다. 1940년대부터 믿어왔던 혈관 확장에 의한 두통 발생 기전은 수막 염증, 말초 감작, 중추 감작 등의 신경네트워크에 따른 하나의 현상에 불과하다고 밝혀졌다. 현재는 CGRP 등 신경펩티드나 신경전달물질 수준까지 연구가 진행되어 향후 이러한 물질에 대한 억제제 및 항체가 편두통 치료나 예방에 활발히 이용될 것으로 기대된다.

References

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
2. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013;75:365-391.
3. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper J R, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology* 2012;79:2044-2049.
4, Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003;60:935-940.
5. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014;137:232-241.
6. Zhang X, Levy D, Noseda R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* 2010;30:8807-8814.
7. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985;62:131-136.
8. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009;27:335-360.
9. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991;11:229-231.
10. Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008;48:109-117.
11. Kim JH, Kim S, Suh SI, Koh SB, Park KW, Oh K. Interictal metabolic changes in episodic migraine: a voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia* 2010;30:53-61.
12. Messlinger K, Hanesch U, Kurosawa M, Pawlak M, Schmidt RF. Calcitonin gene related peptide released from dural nerve fibers mediates increase of meningeal blood flow in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:1020-1024.
13. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97: 553-622.

새로운 편두통 치료의 최신 지견



김 수 경
경상대학교 의과대학 의학과 신경과학교실, 건강과학연구원

New therapeutic options in migraine

Soo-Kyoung Kim, M.D., PhD.
Department of Neurology and Institute of Health Science, Gyeongsang National University College of Medicine, JinJu, Korea

The management of patients with migraine is often unsatisfactory because available acute and preventive therapies are ineffective or poorly tolerated. The acute treatment of migraine attacks has been limited to the use of analgesics, combinations of analgesics with caffeine, ergotamines, and triptans. New approaches targeting the calcitonin gene-related peptide(CGRP) and serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT1F) receptors for the treatment of acute migraine have been limited successful. Other approaches targeting the transient receptor potential vanilloid (TRPV1) receptor, glutamate, GABAAreceptors, or a combination of 5-HT1B/1D receptors and neuronal nitric oxide synthesis have been investigated but have not been successful in clinical trials thus far. In migraine prevention, the most promising new approaches are humanised antibodies against CGRP or the CGRP receptor. Non-invasive and invasive neuromodulation approaches also show promise as both acute and preventive therapies, although further studies are needed to define appropriate candidates for these therapies and optimum protocols for their use.

Key Words: headache, migraine, abortive treatment, preventive treatment

서 론

편두통 환자의 잦은 두통 발작은 일의 능률을 저하시킬 뿐만 아니라 일상생활 수행에 장애를 초래하는 경우가 많다. 이로 인한 개인적인 삶의 질 저하와 사회경제적 비용 증가를 막기 위해서는 적극적인 편두통 치료가 필요하다. 따라서 편두통 치료의 주요 목표는 환자가 가능한 빨리 통증에서 벗어나 일상 생활로 복귀할 수 있도록 하는 것이다. 그러나 여전히 많은 편두통 환자들이 적절한 진단을 받지 못하거나 적절한 약제에 만족스러운 치료를 받지 못하고 있는 실정이다. 현재의 급성기 편두통 치료는 단순진통제, 카페인, 에르고타민, 트립탄 약제들이 제한적으로 사용되고 있다. 최근 CGRP와 세로토닌 수용체(5HT1F)를 목표로 개발된 치료제들이 급성기 편두통 치료에 성공적인 결과를 보였다. 그 외 TRPV1수용체, GABAAt수용체, 5HT1B/1D 수용체, NO 합성과 관련된 치료들이 시도되었으나 아직까지 효과는 미미하다. 편두통 예방을 위한 최신 치료제로 CGRP 또는 CGRP 수용체 대항 단일 항체들이 우수한 결과를 나타내었다. 다양한 신경자극술 또한 편두통 급성치료 및 예방치료에 좋은 결과를 보였다. 하지만 여전히 이러한 새로운 치료를 실제 임상에 적용하기 위해서는 좀 더 많은 임상 연구들이 필요하다. 본문에서는 편두통의 다양한 병리기전을 고려하여, 최근 새로이 개발된 치료약물이나 새롭게 편두통 치료로 사용되기 시작한 약물에 대해 서술해 보고자 한다.

Kim, Soo-Kyoung, M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
Gyeongsang National University College of Medicine,
15, Jinju-daero 816, Jinju, Gyeongnam-Do, (52727) South Korea
Tel +82-55-750-8071 Fax +82-55-755-1709
Mobile +82-10-9933-0013
Email: skkim.stroke@gmail.com

본 론

1. 새로운 편두통 급성기 치료

1) Calcitonin Gene-Related Peptide 수용체억제제

삼차신경이 분포하는 두개강 내의 혈관에는 많은 신경펩

타이드가 분비되는데, 이중 두통의 발생과 관련하여 주목받고 있는 것은 calcitonin gene-related peptide (CGRP)다. 편두통, 군발두통, 발작성반두통에서도 CGRP의 분비 증가가 확인되어 CGRP는 편두통 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. CGRP 수용체억제제인 olcegepant(BIBN-4096BS)를 편두통 발작 시에 2.5 mg을 정맥으로 투여했을 때 2시간 뒤에 44%에서 편두통이 소실되었으며, 위약군과 비교하여 재발률이 낮아 42%의 치료효과를 보였다. 이후 경구 투여가 가능한 telcagepant(MK-0974), MK-3027, rimegepant(BMS-927711), BI 44370TA, MK-1602와 같은 혈관 수축 부작용이 적은 선택적 CGRP 수용체억제제들이 활발하게 개발되어 최근 몇몇 이중맹검연구에서 효과가 입증되기도 하였다. 그러나 장기간 복용 후 발생한 간독성과 비용 등의 문제로 현재까지 임상적용은 제한적이다.

2) 5-HT1F 수용체억제제

기존 트립탄은 친화력이 강한 5-HT1B에 작용하여 혈관을 수축시키므로 관상동맥질환 등의 혈관 질환의 기왕력이 있는 환자에서 사용이 금기이다. 이에 혈관 수축 작용이 없는 선택적 5-HT1F 수용체억제제가 개발 중이다. 선택적 5-HT1F 수용체억제제인 lasmiditan(COL-144)은 2상 연구에서 효과는 입증되었으나 고용량에서 어지럼증, 저린감, 두중감 등 많은 중추신경계 부작용이 나타나 유효한 치료 용량 및 추가 부작용에 대한 추가 3상 연구 등이 진행 중이다.

3) Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) 억제제

CGRP 와 함께 nitric oxide(NO) 역시 편두통의 발생 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이중맹검 2상 연구에서 nNOS 억제제인 NXN-188 600mg은 대조군에 비해 4-24시간 이내 두통 재발률이 낮았고 중추신경계 부작용 발생이 적었다. 그러나 심혈관계 안정성이 확보되지 않고 약물역동학적으로 대사율이 좋지 않아 실제 치료에 적용이 되기는 어려울 것으로 사료된다.

4) Transient receptor potential vanilloid (TRPV1) 수용체 조절제

TRPV1 수용체는 말초부위 통증 인식과 연관되어 중뇌수도관주위회색질, 시상하부, 시상, 편도체, 피질, 삼차신경핵의 꼬리 및 뇌의 다른 여러 부위에서 존재한다. TRPV1 수용체 활성화는 CGRP 분비를 유도하여 통증 관련 삼차신경절 활성화를 유발한다. 잠재적, 선택적, 경구 복용이 가능한 TRPV1 수용체억제제(SB-705498)은 이중맹검연구에서 24시간 이내 급성기 편두통 치료에서 뚜렷한 효과를 보이지 않았다.

이후 최근까지 몇몇 연구 결과에 따르면 TRPV1 수용체와 관련된 약제들은 편두통 급성기 치료에 큰 도움이 되지 않았다.

5) 글루타메이트 억제제

케타민은 대표적인 통증조절에 관여하는 흥분성 전달물질인 글루타메이트의 NMDA 길항제이다. 케타민은 기존 전신마취제나 복합부위 통증증후군과 같은 만성 통증 조절에 사용되어왔다. 최근 연구에 따르면 기존 약물에 효과를 보이지 않은 난치성 편두통 환자 61명에게서 비강 내 케타민 투여 이후 두통 호전률이 75%로 보고되었다.

그 외 글루타메이트 수용체의 AMPA/kaninate 길항제인 tezampanel(LY293558), LY466195 등이 일부 연구에서 트립탄에 비해서는 낮지만 대조군과 비교하여 급성기 편두통 치료에 호전을 보였다. 이러한 글루타메이트 억제제는 아직까지 근거가 부족하지만 여전히 잠재적인 편두통 치료의 목표가 되고 있다.

6) Tonabersat

Tonabersat은 Benzopyrene계 약물로 삼차신경절에서 뉴런과 성상신경아교세포 사이에 작용하여 피질확산성 억제를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 기전을 통해 급성기 편두통 환자를 대상으로 몇몇 임상연구들이 이루어졌으나 현재까지 그 치료 효과는 일관성이 없었다.

2. 새로운 편두통 예방 치료

1) 단클론항체 (Monoclonal antibodies that target the CGRP pathway)

칼시토닌유전자관련펩티드를 표적에 둔 3개의 단클론항체 LY2951742, ALD403, TEV-48125와 칼시토닌 유전자관련 펩티드 수용체에 대한 1개의 단클론항체 AMG 가 임상실험 결과가 최근 발표되었다. 초기 결과들은 모두 위약군에 비해 다소 효과가 있으며 심한 부작용은 없는 것으로 보고되었다. TEV-48125은 고빈도 삽화편두통과 만성편두통 환자 모두에서 연구되었고, 나머지 세 가지 약물들은 모두 삽화편두통 환자를 대상으로 연구되었다.

2) 이중 orexin 수용체억제제 (Dual-orexin receptor antagonists)

불면증 치료를 위해 개발된 filoxant (MK-6069)는 이중 orexin 수용체억제제로서 하루 10mg 수면 전 복용하였을 때 대조군에 비해 졸음 부작용은 높았으나 유의한 편두통 예방효과를 보이지 않았다.

3) 비선택적 phosphodiesterase 억제제 (Non-selective phosphodiesterase inhibitors)

Idudialist (Ketas®) 는 비선택적 phosphodiesterase 억제제로서 사이토카인 분비 등을 억제하여 염증 단계에서 통증 유발 반응을 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려졌다. 최근까지 연구 결과에 따르면 약물과용두통 및 만성 편두통 환자에서 Idudialist 치료 효과는 미비하였으나 opioids 중단을 위한 보조적인 치료로 시도해 볼 수 있는 것으로 보인다.

4) 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)억제제 및 안지오텐신수용체억제제

안지오텐신전환효소는 편두통에서 통증 유발 물질인 substance P, bradykinin, encephalin의 분해를 억제하며, 안지오텐신전환 능력이 떨어지는 유전자형인 DD 대립유전자(allele)에서 편두통 빈도가 다른 유전자형에 비해 편두통 빈도가 더 높고, 발작기간이 더 길다고 보고되는 등 편두통과 안지오텐신전환효소계는 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다. 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 중 편두통 예방 효과가 입증된 약물로는 리시노프릴(lisinopril)이 있다. 이중맹검 위약대조시험에서 20 mg/day로 47명의 편두통 환자에게 투여했을 때 두통빈도, 두통강도, 급성기 약물의 사용의 감소가 관찰되었다. 고혈압 치료제인 안지오텐신수용체 억제제(angiotensin receptor blocker, ARB) 인 칸데사르탄(candesartan)도 편두통 예방 효과가 보고되었다. 이중맹검 위약 대조시험에서 60명의 편두통 환자에게 칸데사르탄 16 mg/day로 투여했을 때 편두통의 빈도, 두통강도의 의미있는 감소가 관찰되었다. 리시노프릴이나 칸데사르탄은 고혈압이 동반된 편두통 환자에서 우선 사용을 고려할 수 있다.

5) 항뇌전증제

Valproate와 topiramate는 항뇌전증제 중 편두통 예방치료의 첫 번째 치료제로 고려된다. Valproate 와 topiramate 모두 항뇌전증 목적으로 쓰는 용량보다 적은 1일 각각 100-1,000 mg, 25-100 mg 정도에서 편두통 예방 효과가 있으며, 두통 환자를 대상으로 한 대부분의 연구에서 divalproate sodium 또는 sodium valproate는 위약군보다 더 많은 부작용이 보고되지 않았다. 최근 새로운 항뇌전증제인 Carisbamate는 topiramate의 부작용을 줄인 topiramate 변형 약물이다. 323명의 편두통 환자에게 22주 동안 하루 100mg, 300mg, 600mg 를 22주 동안 투여하였을 때 복용 초기 두통 발생 횟수가 유의하게 대조군에 비해 줄었으나 장기적인 효과는 미비하였다.

6) 마그네슘

마그네슘은 신경계의 흥분에 관여하는 물질로서 이전 연구들에서 편두통 환자에서 뇌 내의 마그네슘의 농도가 감소가 보고되었다. 이중맹검 위약 대조시험으로 360 mg/day의 Mg++pyrrolidone carboxylic acid을 투여했을 때 편두통 빈도의 감소가 관찰되었다. Trimagnesium dicitrate 600 mg/day로 투여했을 때도 편두통 예방 효과가 관찰되었다. Magnesium oxide 9 mg/kg로 투여했을 때도 편두통 빈도와 강도의 감소가 관찰되었다. 마그네슘 사용과 관련된 부작용으로는 설사 등의 위장관 증상이 가장 흔했으며, 심각한 부작용은 없었다

7) 리보플라빈

미토콘드리아 기능의 장애가 있는 MELAS 환자와 미토콘드리아근육병 환자에서 편두통 유병률이 높으며, 편두통 환자에서 자기공명스펙트로스코피(magnetic resonance spectroscopy, MRS)로 뇌 내의 젖산의 농도를 측정할 때 정상인 보다 더 높게 측정되는 등 최소한 일부 편두통 환자에서 미토콘드리아가 편두통의 병인에 관여한다고 생각된다. 리보플라빈(riboflavin)은 비타민 B2라고도 불리며, 미토콘드리아의 전자전달계에서 조효소로 작용하며, MELAS 환자나 미토콘드리아근육병 환자에게 고용량 투여 시 일부에서 호전이 보고되었다. 리보플라빈을 편두통 환자 55명에게 400 mg/day로 투여했을 때 이중맹검 위약대조시험에서 59% 편두통 환자들이 편두통 발작횟수 및 강도가 절반이상 감소하였다고 하였다. 3명의 환자에서 다뇨증, 설사를 호소하였다. 리보플라빈은 부작용이 적고 효과적이므로 다른 편두통 약물의 부작용이 문제가 되는 경우 고려해 볼 수 있다.

8) 신경자극술

다양한 중추성과 말초성 신경자극술이 개발되었고, 이들

의 예비 연구들에서 일부 신경자극술의 편두통 예방에 대한 치료효과가 보고되었다. 침습적 방법의 신경자극술은 매우 심하거나 일반적인 치료에 반응하지 않는 불응성 편두통 환자가 대상이 될 수 있음에 비해, 비침습성 신경 자극술은 편두통 환자의 새로운 치료방법으로 유용할 수 있다. 현재까지 2가지의 비침습적 말초성 신경자극법, 즉 경피안와신 경자극술(transcutaneous Supraorbital NeuroStimulation, tSNS)이 삽화편두통 환자에, 경피미주신경자극술(transcutaneous Vagus NeuroStimulation, tVNS)이 만성편두통 환자의 예방에 효과가 있는 것으로 보고되었다. 특히 cefaly tSNS 머리띠(CEFALY Technology, Grace-Hollogne, Belgium) 는 삽화편두통 환자에서 하루 한번 20분씩 2-3달간 사용했 을 때 편두통 예방 효과와 안정성이 이미 다양한 연구를 통해 입증되어 최근 삽화편두통 환자의 예방치료로 FDA 공인 되었고, 만성편두통 환자에서는 연구가 진행 중이다. 안와위신경은 삼차신경 안신경의 종말 분지로 이런 말초신경의 경피 전기자극이 소통증전달 섬유에서의 통증 전달을 방해하고 삼차신경절의 통증 활성도를 중추에서 조절함으로써 편두통 치료에 도움이 되는 것으로 생각된다. tVNS은 만성편두통 환자의 예방치료로 어느 정도 효과가 입증되었고 현 재 3상 임상연구가 진행 중으로 현재는 임상연구 내에서 치료목적으로만 사용될 수 있다. 단일자극 경피자기장자극술 (single-pulse transcranial magnetic stimulation, TMS)이 최근 조짐편두통의 급성기 치료로 FDA 승인된 반면, 고빈 도반복 경피자기장자극술(high-rate, repetitive TMS)이 신경전달물질에 효과를 미치거나 피질흥분성(cortical excitability)을 감소시켜서 편두통의 예방치료에 효과적인 것으로 보고되었으나, 후속 연구가 필요하다.

결 론

현재 급성기 편두통 치료 약물은 기존의 수마트립탄에 비해 반응률이 향상되고 부작용은 감소된 2세대 트립탄인 졸미트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄 등이 대표적으로 사용되고 있다. 최근 연구들에서는 급성기 편두통 치료를 위한 CGRP 수용체억제제, 5-HT1F 수용체억제제, 그 외 TRPV1수용체, GABAAt 수용체, 5HT1B/1D 수용체, NO 합성과 관련된 약제들이 다양하게 시도되고 있다. 편두통 예방을 위한 최신 치료제로 CGRP 또는 CGRP 수용체 대항 단일클론항체들이 우수한 결과를 나타내었다. 다양한 신경자극술 또한 편두통 급성치료 및 예방치료에 좋은 결과를 보였다. 각 환자에게 개별화된 최적 치료를 하기 위해 새로운 약물과 치료법에 지속적으로 관심을 가지고 노력하는 것이 필요하겠다.

참고문헌

1. 대한두통학회, 두통학. 2판. 서울:군자출판사, 2017.
2. 편두통진료지침 제2판. Korean Journal of Headache 2008.
3. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20.
4. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2.
5. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. Therapeutic approaches for the prevention and reatment of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1010-22
6. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014; 34: 258–67.
7. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, and the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78: 1337–45.
8. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 2115–23.
9. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83: 958–66.
10. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 712–22.
11. Medve RA, Andrews JS. Effects of fixed dose combination of nNOS inhibition and 5HT agonism on progression of migraine with and without aura. Presented at the European Headache and Migraine Trust International Congress 2008; London, Sept 4–7, 2008. Abstract PC.23
12. Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011;31: 573–84.
13. Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A, Olesen J, Mills JG, and

the Tonabersat TON-01-05 Study Group. Randomized, double-blind,placebo-controlled, proof-of-concept study of the cortical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2009; 29: 742–50.
14. Peroutka SJ. Clinical trials update. 2013: year in review. *Headache* 2014; 54: 189–94.
15. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* 2010; 30: 1159–69.
16. Summ O, Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. TRPV1 receptor blockade is ineffective in different in vivo models of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 172–80.
17. Ferrari MD, Farkkila M, Reuter U, et al, and the European COL-144 Investigators. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1170–78.
18. Farkkila M, Diener HC, Geraud G, et al, and the COL MIG-202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 405–13.
19. Chizh B, Palmer J, Lai R, et al. A randomised two-period cross-over study to investigate the efficacy of the TRPV1 antagonist SB-705498 in acute migraine. *Eur J Pain* 2009; 13: 202a.
20. Diamond S, Freitag F, Phillips SB, Bernstein JE, Saper JR. Intranasal civamide for the acute treatment of migraine headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 597–602.
21. Afridi SK, Giffi n NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 2013; 80: 642–47.
22. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 596–602.
23. Gomez-Mancilla B, Brand R, Jurgens TP, et al, and the BGG492 Study Group. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 2014; 34: 103–13.
24. Johnson KW, Nisenbaun E, Johnson M, Dieckman D, Clemens-Smith A, Siuda E. Innovative drug development for headache disorders: glutamate. In: Olesen J, Ramadan N, eds. Innovative Drug Development for Headache Disoders. Oxford:Oxford University Press, 2008: 185–94.
25. Goadsby P, Keywood C. Investigation of the role of mGluR5 inhibition in migraine: a proof of concept study of ADX10059 in acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 (suppl 1): 7.
26. Sanchez-Porras R, Santos E, Scholl M, et al. The effect of ketamine on optical and electrical characteristics of spreading depolarizations in gyrencephalic swine cortex. *Neuropharmacology* 2014; 84: 52–61.
27. Kaube H, Herzog J, Kaufer T, Dichgans M, Diener HC. Ketamine can stop aura in hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 270. (abstr).
28. Silberstein SD, Schoenen J, Gobel H, et al. Tonabersat, a gapjunction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 (suppl 2): 17–27.
29. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 718–23.
30. Chabi A, Zhang Y, Jackson S, et al. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2014; 35: 379–88.
31. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2013; 34: 523–32.
32. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 885–92.
33. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al, and the ALD403 study investigators. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13: 1100–07.
34. Lenz R, Silberstein S, Dodick D, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 for the prevention of episodic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 5.
35. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia* 2013; 34: 483–92.
36. Diener HC. CGRP as a new target in prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1065–67.
37. Herring WJ, Snyder E, Budd K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology* 2012; 79: 2265–74.
38. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, and the ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011; 31: 271–85.
39. Lipton R, Goadsby P, Cady R, et al. PRISM study: occipital nerve stimualtion for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009;29 (suppl 1): 30 (abstr).
40. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebocontrolled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with Tx360 as acute treatment for chron-

ic migraine. *Headache* 2014; 55: 101–16.
41. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012;32: 1165–79.
42. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: what is the rationale? *Cephalalgia* 2014; 34: 382–91.
43. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 2015; published online Jan 23. DOI:10.1111/ene.12629.
44. Wang F, Van D en Eeden SK, Ackerson LM , Salk SE, Reince RH, Elin R J. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003;43:601-10.

임신 중 편두통의 치료

손 종 희
한림대학교 의과대학 신경과학교실

Management of migraine during pregnancy

Jong-Hee Sohn, M.D.,Ph.D
Department of Neurology, Hallym University College of Medicine

Migraine in pregnancy can cause considerable concern to both patient and doctor. While most migraineurs improve during pregnancy, especially in the second and third trimester, having a history of migraine may increase the risk of negative maternal and fetal health outcomes during pregnancy. Many women may continue to have migraines during pregnancy, and knowing safe treatment options, such as non-pharmacologic options, and the risk and benefits of pharmacological interventions, dietary supplements, and procedure-based interventions can help keep a migraineur free from suffering. When planning a pregnancy, medications need to be minimized and used only after weighing the risks and benefit. Lifestyle changes, healthy sleep, exercise, and stress management techniques can be very helpful for migraine management and overall health in pregnancy.

Key Words: Migraine, pregnancy, treatment

서론

대부분의 편두통 환자들은 임신 중에, 특히 임신 두번째와 세번째 3개월(trimester)에 상태가 호전된다. 하지만 4-8%의 여성들은 임신 중에 편두통 증상이 악화되기도 하며, 여성 편두통 환자의 10%는 임신 중에 시작한다.[1,2] 일부에서 수유기간 동안 편두통이 감소하기도 하지만, 임신전 편두통 발생률은 출산 후에 거의 바로 이전 상태로 돌아온다. 세계보건기구의 설문조사에 의하면 전체 임신의 반정도는 계획한 임신이 아니므로 의도하지 않게 태아가 약물에 노출될 확률이 높으므로 가임기 여성의 경우 약물처방에 주의를 기울어야 한다. 또한 여성 편두통 환자에 대한 첫 교육부터 항상 임신에 대해 논의하는 것이 좋다. 임신 중 편두통 치료는 약물이 태아에 미치는 영향을 고려하여 일반적으로 지지치료, 바이오피드백, 휴식 등 비약물치료를 먼저 시도한다. 하지만 의도하지 않게 임신 중에 약을 복용한 경우, 의사에게 알리고 즉시 약물 복용을 중단하거나 가능하다면 미국 FDA 임신 카테고리 B의 약물로 대체한다(Table 1). 본 종설에서는 임신이 편두통에 미치는 영향과 임신중에 편두통 급성기와 예방치료시에 사용가능한 약물치료를 중심으로 기술하고자 한다.

Jong-Hee Sohn, MD, PhD
Department of neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital
Hallym University College of Medicine
77 Sakju-ro, Chuncheon-si, Gangwon-do, 24253, Republic of Korea.
E-mail address: deepfoci@hallym.or.kr
Tel: +82 33 252 9970, Fax: +82 33 241 8063

본론

1. 편두통과 임신 (migraine and pregnancy)

임신중 편두통의 호전은 임신초기에는 거의 반정도의 환자에서 후기에는 4분의 3이상의 환자들에서 보고되었다.[3,4] 또한, 임신기간이 경과함에 따라 남아있는 편두통 발작의 평균 통증세기도 감소하는것으로 보고되었다.[3] 임신 첫 3개월에 편두통의 호전이 있다면, 두번째와 세번째 3개월까지도 편두통의 호전이 유지되는 것으로 알려져 있다.[5] 조짐편두통 환자에서는 무조짐편두통 환자에 비해서 임상적이 호전이 덜 일어나는 것으로 보고되었으며, 반면에 월경관련편두통(menstrually related migraine)의 과거력을 가진 환자는 임신 중 편두통 호전의 가능성이 높은 것으로 보고

Table 1. FDA pregnancy categories for medications

Category A: Controlled human studies show no risk
Category B: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, but animal reproductive studies have not shown a risk to the fetus
Category C: There are no adequate and well-controlled studies in humans, but animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus. Potential benefits may warrant the use of the drug in pregnancy women despite potential risks
Category D: Positive evidence of risk to humans from human studies or post-marketing data
Category X: Contraindicated

Table 2. Potential secondary headache disorders to consider during pregnancy

Secondary headache disorder	In addition to headache, other possible maternal signs/symptoms	Most common time to consider diagnosis
Preeclampsia & eclampsia	Preeclampsia : new-onset hypertension, proteinuria Severe preeclampsia : HTN over 160/110, oliguria, liver function abnormalities, visual disturbance, thrombocytopenia, pulmonary edema, fetal growth restriction Eclampsia : seizures, coma	>20 weeks postpartum (usually within 1 week of delivery)
Idiopathic intracranial hypertension (IIH)	visual disturbance (diplopia, transient visual obscurations, blindness)	<20 weeks
Subarachnoid hemorrhage (SAH)	thunderclap headache, blurred vision, nausea/vomiting, stiff neck, syncope, seizures	Depends on cause : arteriovenous malformation rupture (15-20 weeks) aneurysmal bleed (30-40 weeks) many (2/3) may non-aneurysmal an may occur postpartum
Pituitary apoplexy	thunderclap headache, visual field defects, opthalmoplegia, nausea/vomiting, altered level of consciousness/coma	
Cerebral venous thrombosis (CVT)	Cortical vein thrombosis : seizures Dural venous thrombosis : papilledema, seizures, focal neurologic deficits Deep venous sinus thrombosis : Alteration of consciousness	3rd trimester postpartum
Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)	recurrent thunderclap headache, transient focal neurologic deficits, hypertension with headache, seizures	postpartum (2/3 of cases)

source: modified from Wells RE A.[16]

되었다.[6] 하지만 임신 중에 편두통은 악화되기도 하며, 이는 임신 첫 3개월에 더 자주 발생하는 것으로 보고되었다.[7] 편두통은 임신 중 처음 발생하기도 하며 이는 조짐과 더 관련이 많으며, 만약 비전형적인 양상의 조짐이라면 특히 혈소판감소증(thrombocytopenia), 뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis), 자간증(eclampsia) 등의 이차적 원인을 반드시 감별하여야 한다.[8, 9]

편두통 군은 편두통이 없는 군에 비해서 전자간증(preeclampsia), 제왕절개(Caesarean section) 시행률, 조산(preterm birth)과 저체중아 출산의 위험이 더 높으며,[10] 임신성 고혈압(gestational hypertension), 전자간증 같은 고혈압성 질환의 위험도 높은 것으로 보고되었다.[11, 12] 또한 임신중 편두통 환자는 임신 중에 허혈성 뇌졸중, 급성 심근경색과 심장질환, 혈전색전성 질환의 위험도가 높으며,[13]

다른 임산부와 비교할 때 수면의 질이 떨어지며 우울증도 더 많이 경험하는 것으로 보고되었다.[14, 15]

2. 임신 중 편두통 진단 (Migraine diagnosis during pregnancy)

오랜기간 편두통의 과거력이 있던 환자라도 편두통으로 오인될 수 있는 다른 심각한 질환이나 임신 중 동반 확률이 높은 다른 이차성 두통을 감별하는 것은 매우 중요하다 (Table 2).[16] 이차성 두통 감별을 위해 병력, 약제 그리고 두통의 특징에 관한 평가는 필수적이다. 새로 발생한 두통, 갑작스런 두통 세기의 증가, 임신과 관련된 고혈압성 질환, 신경학적 결손과 동반된 위험한 징후 등이 병력청취 또는 이학적 검사에서 발견된다면 부가적인 뇌영상검사를 포함한 추가 검사가 필요하다. 뇌영상검사는 일반적으로 산모에게 영향을 주지 않는다. 뇌전산화단층촬영을 시행할 때 태아에 미치는 방사선은 0.1mGy 미만으로 태아기형을 유발시키는 10-50 mGy 보다 훨씬 적은 용량이다. 뇌자기공명영상촬영은 산모와 태아에게 모두 안전한 것으로 간주된다. 따라서 이차성 두통질환의 위험이 있다면 뇌자기공명영상촬영, 뇌자기공명혈관조영술(MRA)과 뇌자기공명정맥조영술(MRV)을 모두 고려해야 한다. 저분자 조영제는 태반을 통과하지만 일회용량인 0.1-0.3 mmol/kg은 태아에 영향을 미치지 않는 미미한 용량이다. 하지만 조영제는 꼭 필요한 경우를 제외하고는 사용하지 않는 것을 권장하고 있다.[17]

3. 임신 중 편두통 급성기 치료 (Acute migraine treatment during pregnancy)

상당수의 편두통 환자들은 임신중 두번째와 세번째 3개월에 편두통의 호전을 경험할 뿐 아니라 약물복용으로 인한 위험이 임신중 첫번째 3개월에 가장 높기 때문에 약물치료는 일반적으로 첫번째 3개월의 마지막 시기까지 연기한 이후 고려한다. 만약 두번째 3개월까지 편두통의 호전이 없다면 약물치료가 필요할 수 있다.[18]

Table 3. FDA pregnancy category for acute migraine medications including anti-emetics

Pregnancy category	Medication
Category B	Acetaminophen
	Caffeine
	Cyproheptadine
	Diphenhydramine
	Metoclopromide
	Ondansetron
Category C	Aspirin (1st trimester)
	Butabital
	Codein and other narcotics
	Hydroxyzine (PO, IM)
	Ibuprofen, Naproxen, other NSAIDs (1st & 2nd trimesters)
	Indomethacin
	Methocarbamol
	Prednisolone/methylprednisolone
	Promethazine
	Quetiapine
	Triptans (all)
	Tramadol
	Trimethobenzamide
Category D	Aspirin (2nd & 3rd trimesters)
	Benzodiazepines
	Butorphanol
	Ibuprofen and other NSAIDs (3rd trimester)
	Isometheptine
	Valproic acid (PO, IV)
Category X	Ergots

대표적인 급성기 약물치료제인 트립탄은 임신중 카테고리 C 약물로 분류된다. 대규모 임신 중 트립탄 등록자료에서 임신중 트립탄 사용과 선천성 기형아 출산율과는 연관성이 없는 것으로 보고되었다.[19, 20] 최근 메타분석에서도 주요 선천성 기형, 조산 또는 자연유산 위험도가 트립탄 노출군에서 증가하지 않는 것으로 보고되었다.[21] 그러나 모든 트립탄이 임신중에 동일하게 안전한 것으로 간주되지 않는다. 수마트립탄은 가장 친수성(hydrophilic) 트립탄으로 태반막(palcenta membrane)을 통과하기 어렵고(4시간동안 태아로 수마트립탄 용량의 15%가 전달), 그에 비해 다른 트립탄들은 친유성(lipophilic) 성질을 가지므로, 임신중 편두통 급성기 치료의 이상적인 선택은 수마트립탄 코전달요법(nasal delivery system) 또는 코스프레이(nasal spray)를 권고한다.[22] 나프록센소디움(naproxen sodium)과 같은 비스테로이드소염제는 현재 FDA 임신 카테고리 C 약물로 분류되어 있다. 동물실험에서 태아의 체중감소, 태아의 사망률 증가, 태아의 심장, 골격, 폐성장에 문제를 보였기 때문이다. 사람에게 미치는 영향에 대해서는 상반된 연구 결과가 있지만 지금으로서는 비스테로이드소염제는 첫번째와 두번째 3개월에서는 카테고리 C로 분류되고, 9개월부터는 태아의 동맥관(ductus arteriosus)의 조기 폐쇄를 유발할 수 있기 때문에 세번째 3개월부터는 카테고리 D로 분류된다. 일반적으로 아세트아미노펜(acetaminophen), 디펜히드라민 (diphenhydramine), 카페인(caffeine), 사이프로헵타딘(cyproheptadine), 메토크로프라마이드 (metoclopramide)는 임신 중에 사용해도 안전한 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 연구에서 임산부의 아세트아미노펜 사용이 출산 후 아동의 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder)와 천명(wheezing)과의 연관성이 보고되었다. FDA는 현재까지 보고된 자료들로는 아세트아미노펜의 임신중 노출에 대해 합리적인 결론을 도출할 수 없으며, 임신을 계획하거나 임신중인 여성에서 정기적으로 아세트아미노펜을 복용중이라면 임신중 사용에 대한 해와 이득에 관해 전문가와 상의하도록 권고하였다. 아편유사제(opioid)는 임신 중 카테고리 C로 분류된다(Table 3).

4. 임신 중 편두통 예방치료 (Preventive migraine treatment during pregnancy)

임산부의 편두통 예방치료는 급성기 치료에 반응하지 않는 심한 편두통 발작이 빈번하게 나타나 두통과 구역 등으

Table 4. FDA pregnancy categories for preventive medications

Pregnancy category	Medication
Category B	Cyproheptadine
	Memantine
Category C	Antiepileptics : Gabapentin, Lamotrigine, Zonisamide
	Beta-blockers: Propranolol, Nadolol, Timolol
	Bupropion
	Baclofen
	OnabotulinumtoxinA
	Some tricyclics : Amitriptyline, Doxepine, Protriptyline
	SSRIs : Fluoxetine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram
	SNRIs : Venlafaxine, Devenlafaxine, Duloxetine, Milnacipran
	Tizanidine
Category D	Antiepileptics : sodium valproate/divalproex sodium, topiramate, cabarmazepine
	Angiotensin Converting Enzyme inhibitor : Lisinopril
	Angiotensin II Receptor Blocker : Candesartan
	Lithium
	Magnesium sulfate
	Paroxetine
	Some tricyclics : Nortriptyline, Imipramine, Despiramine

로 인해 탈수와 태아의 위험이 우려되는 경우에 고려할 수 있으며, 베타차단제가 가장 선호되는 약제이다. 발프로산과 같은 항전간제와 칼슘통로차단제의 사용은 금기이다. 예방치료는 태아의 내장기관이 형성되는 임신초기에는 피하고 임신중기 이후부터 시작하는 것을 권고하고 있다.

비교적 최근의 진료지침들에 의하면 캐나다 진료지침에서는 임신중에는 유발요인 조절, 수분 보충, 규칙적인 식사와 수면유지 등의 비약물적 치료를 먼저 고려하고 예방약물치료는 최대한 피하고, 약물치료가 필요하다면 임신 중 가장 안전한 것으로 알려진 마그네슘을 우선 사용하도록 권고하였고, 다음 선호 약물로 베타차단제(propranolol, metoprolol)를, 이것에 효과가 없다면 삼환계항우울제(amitriptyline, nortriptyline)를 고려하도록 권고하고 있다.[23] 프랑스 권고지침에서는 임신 중에는 편두통 발작이 일부 또는 완전히 관해되는 경우가 많기 때문에 환자를 안심시키는 것이 A그룹 권고사항이며,[24] 유럽연합에 의한 권고지침에서는 경구 마그네슘 제제와 메토프롤롤(metoprolol)만이 B수준 권고사항이다.[25] 유럽각국에 의한 진료지침에서는 영국에서 소량의 아미트리프틸린(amitriptyline)과 크로아티아에서 비약물적치료만을 권고하는 것을 제외하고는 대부분의 유럽국가에서 경구 마그네슘 제제와 베타 차단제를 전문가 의견에 기본을 두어 권고하였다.[26] 하지만 이후에 고용량의 황산마그네슘(magnesium sulfate) 주사제가 태아의 골대사에 영향을 미쳐서 뼈를 가늘게 하거나 골연화증 등 골격 형성에 부정적인 영향을 줄 수 있다고 알려졌고, 산화마그네슘의 경우에도 비슷한 영향을 줄 수 있고 경구제제에서도 발생가능하므로 마그네슘은 더이상 임신 중 편두통 예방약제로 사용되지 않는다. 하지만 편두통의 예

Table 5. Strategies in the management of migraine during pregnancy

Non-pharmacological strategies
• Hydrate with a minimun of 2 liters of water per day
• Avoid skipping meals
• Reduce caffeine intake but avoid sudden withdrawal
• Sleep hygiene : Avoid bright lights and mobile phone use to have appropriate amount of sleep (7~8 hours a night)
• Regular exercise
• Behavioural medicine strategies : such as biofeedback and relaxation therapy, non-invasive stimulation devices (transcutaneous supraorbital nerve stimulation)
Acute treatment
• First-line analgesia : paracetamol (acetaminophen)
-Avoid opiates-Although they are considered safe, they can exercerbate nausea and reduce gastric mobility
-If required, consider ibuprofen, although it has less safety data than paracetamol (avoid trimester because of risk of premature closure of ductus arteriosus)
• Antiemetics such as prochlorperazine, cyclizine (first line), domperidone, ondansetron, and metoclopramide are safe to use in pregnancy.
• Greater occipital nerve block can alleviate pain and reduce the number of headache days and medication consumption.
• For severe intractable migraine, consider serotonin receptor agonists such as sumatriptan, which has not been shown to be associated with adverse outcome.
• Avoid ergotamines in pregnancy.
Preventive treatment
• Aspirin 75mg once a day is often helpful for migraine prevention in pregnancy. Low dose aspirin has been used safely until 36 weeks gestation in a recent randomized controlled trial.[29]
• β blocker such as low dose propranolol (10-40mg three times a day) can be used, and once a day preparations can facilitate adherence. Recent studies show use in the first trimester of pregnancy is not associated with a higher risk of specific congenital anomalies.[30]
• Low dose tricyclic antidepressants such as amitriptyline 10-25mg taken at night can be considered.
• Do not use topiramate and sodium valproate as they are teratogenic.

source: modified from Jarvis S.[28]

방치료에 있어서 사용되는 소량의 경구제제에 대해서는 추후 더 많은 연구가 필요하다.[25] 그 외 임신중에 사용할 수 있는 예방치료 약제로 항히스타민제인 사이프로헵타딘은 편두통 예방치료에 과거부터 사용되고 있는 약제로 FDA 카테고리 B 약물로 분류되어, 임신 중 안전하게 사용할 수 있고 가격도 저렴하다. 하지만 체중증가와 피로 등의 부작용으로 임신중이 아닌 편두통 환자에서는 선호되지 않는다. 따라서 저녁시간에 소량으로 투약하는 것이 권고되며 수유 중에 사용해서는 안 된다.[2] 그 외 새로운 약물로 치매 환자에 사용되는 약제인 메만틴(memantine)은 태아에 부정적인 영향을 끼치지 않으며, 몇몇 연구에서 편두통의 예방치료에 효과가 있음이 증명되어 임신 중 편두통의 예방치료를 위한 새로운 약제로 고려할 수 있다(Table 4).[2]

5. 임신 중 편두통 응급치료 (Emergency migraine treatment during pregnancy)

통증이 심한 편두통이나 지속편두통의 경우 응급처치가 필요하다. 구토와 탈수는 산모와 태아에게 모두 위험하기 때문에 먼저 환자에게 수분을 보충시켜 준다. 수액과 함께 프로클로르페라진(prochlorperazine, 10mg) 또는 클로르프로마진 (chlorpromazine, 25-50mg) 근육주사를 편두통 발작 중지에 사용할 수 있다.[27] 구역이 계속되면 카테고리 B에 속해있는 온단세트론(ondansetron) 주사제를 처방할 수 있으며, 역시 카테고리 B에 속해있는 메토크로프라마이드도 도움이 된다.

결론

임신중 편두통은 비교적 흔한 문제이나 아직 이런 환자들에 대한 적절하고 안전한 치료법에 대해 명확하게 확립된 증거는 부족하다. 임신중에 편두통은 상당수의 환자에서 호전되므로, 약물치료는 줄이거나 중지하는 것이 가능하다. 하지만 임신중에 편두통이 지속되는 환자들에서 생활습관 교정뿐 아니라 이익과 해를 고려한 약물치료 그리고 비약물치료 치료법 등의 안전한 치료법들에 대해 환자 상황에 따라 고려하여야 한다(Table 5).[28]

REFERENCES

1. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain* 2017;18: 106.
2. Tepper D. Pregnancy and lactation--migraine management. *Headache* 2015;55:607-608.
3. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003;23:197-205.
4. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011;12:443-451.
5. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev Neurother* 2008;8:385-395.
6. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000;20:701-707.
7. Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia* 1997;17:765-769.
8. Chancellor AM, Wroe SJ, Cull RE. Migraine occurring for the first time in pregnancy. *Headache* 1990;30:224-227.
9. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995;15:140-144.
10. Chen HM, Chen SF, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: a nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2010;30: 433-438.
11. Czerwinski S, Gollero J, Qiu C, Sorensen TK, Williams MA. Migraine-asthma comorbidity and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of pregnancy* 2012;2012: 858097.
12. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009;29:286-292.
13. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia* 2015;35:132-139.
14. Orta OR, Gelaye B, Qiu C, Stoner L, Williams MA. Depression, anxiety and stress among pregnant migraineurs in a pacific-northwest cohort. *Journal of affective disorders* 2015;172:390-396.
15. Qiu C, Frederick IO, Sorensen T, et al. Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2015;35:1092-1102.
16. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:40.
17. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):647-51.
18. Marcus DA. Headache in pregnancy. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:288-296.
19. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the

data so far. *CNS drugs* 2003;17:1-7.
20. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010;50:563-575.
21. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015;55: 490-501.
22. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:46.
23. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *The Canadian journal of neurological sciences* 2012;39:S1-59.
24. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2.
25. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology* 2009;16:968-981.
26. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M. A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010;11:13-19.
27. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. *Neurol Sci* 2014;35 Suppl 1:61-64.
28. Jarvis S, Dassan P, Piercy CN. Managing migraine in pregnancy. *BMJ* 2018;360:k80.
29. Sentilhes, L, Azria, E, Schmitz, T. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(24):2399-400.
30. Bergman JEH, Lutke, LR, Gans, ROB, et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. *Drug Saf* 2017; 10.1007/s40264-017-0627-x.

Recent advances in management of arrhythmia

안 진 희
부산의대 내과

Jin-hee Ahn
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Republic of Korea

Cardiac arrhythmia is one of the three major cardiovascular diseases. In the recent electrophysiologic field, non-pharmacologic modalities such as device implantation or catheter ablation to diagnose or manage arrhythmias have been advanced. In this lecture, 1) small implantable loop recorder to detect hidden arrhythmia (recurrent syncope, palpitation or unexplained stroke are indicated in Korea), 2) leadless pacemaker, 3) subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator, 4) management of atrial fibrillation (AF) including catheter ablation based on the recent 2016 European guideline will be addressed. AF is the most frequently encountered arrhythmia in neurocritical care unit, therefore how to manage AF occurred in acutely ill state and AF-related dementia will also be introduced.

Key Words: arrhythmia, device implantation, catheter ablation, atrial fibrillation

Jinhee Ahn, MD
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital,
179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Republic of Korea
Tel : +82-51-240-7794 Fax : +82-51-240-7796
E-mail : reinee81@naver.com, reinee7@gmail.com



고 강 지
고려대학교 의과대학 구로병원 신장내과

Update on the evaluation and management of chronic kidney disease

Gang-Jee Ko, MD, PhD
Division of nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University School of Medicine, Guro Hospital

Chronic kidney disease (CKD) is highly implicated in increasing the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease. Early detection of CKD is essential to retard the progression of renal dysfunction. Multidimensional approaches with diet and medication should be utilized to build up an effective treatment strategy. Metabolic derangements accompanied with renal dysfunction such as anemia and CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD) should be managed carefully to ensure improved survival of patients with CKD. Newly developed therapeutic approaches have been tried to stabilize numerous complications in CKD

Key Words: Chronic kidney disease, evaluation, management

서론

만성콩팥병 (chronic kidney disease) 은 지속적이고 비가역적인 신기능 이상이나 검사소견의 이상이 3개월 이상 지속되는 경우로 정의된다 (표 1).[1] 이전까지는 만성신부전 (chronic renal failure) 이나 말기신장병 (End stage renal disease) 등으로 혼재된 명칭으로 불려 임상의사들 간의 혼동을 초래하였으나 2002년 미국 신장병협회 (National kidney foundation: NKF) 에서 사구체여과율에 따른 만성콩팥병의 단계를 정의하면서 넓은 범위의 정의 안에서 신기능 및 검사 이상에 따른 5단계의 분류로 질환의 정도를 파악할 수 있도록 하였다 (표 2).[1] 만성콩팥병이 동반되는 경우 초기라 하더라도 심혈관계 합병증 및 사망률의 위험도를 2배 이상까지 증가시킨다는 여러 보고가 있어 조기에 진단하고 적절하게 조절하는 것이 요구된다.[2-4]

Gang Jee Ko
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine,
#148, Gurodongro, Gurogu, Seoul, 152-703, Korea
Tel: +82-2-2626-3039,
Fax: +82-2-2626-1798,
E-mail: lovesba@korea.ac.kr

본론

1. 진단

만성콩팥병의 진단은 혈장 크레아티닌 수치 및 소변 검사의 혈뇨나 단백뇨의 유무, 신장조직검사, 영상학적인 검사로 이루어진다. 이 중 크레아티닌 수치가 가장 임상적으로 많이 이용되는 방법이며, 이를 이용하여 계산된 예측 사구체 여과율 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) 로 만성콩팥병의 단계를 예측하는데 사용할 수 있다. Cockgraft-Gault공식에 따른 계산이 사용되다가 체중 정도에 따른 오차가 크다는 것 등의 여러 단점이 지적되면서, 2006년 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 연구에서 24시간 뇨검사를 통한 실측 사구체여과율과 크레아티닌의 변수를 이용하여, 새로운 예측 사구체 여과율 공식을 도출하여 이후 임상 및 연구에 표준방법으로 활용되었다.[5] 그렇지만 공식이 도출된 대상자들이 3단계 이상의 중등도 콩팥병에 노출되어 있었기 때문에[6] 1,2단계에 놓인 환자의 경우 실제 신장 기능보다 낮게 나오는 경우가 다수 발생하여 이후 새로운 공식 (CKD-EPI)이 도출되었다[7]. 크레아티닌의 경우 근육세포에서 분비되기 때문에 근육량에 따

Table 1. Definition of chronic kidney disease

1. Kidney damage for ≥3 months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, manifested by either - Pathological abnormalities; or - Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests
2. GFR <60 ml/min/1.73m^2 for ≥3 months, with or without kidney damage

Abbreviation: GFR; glomerulo-filtration rate

Table 2. Stages of chronic kidney disease

Stage	Descriptions	GFR (ml/min/1.73m^2)
1	Kidney damage with normal or ↑GFR	≥90
2	Kidney damage with mild↓ GFR	60-89
3	Moderate↓ GFR	30-59
4	Severe↓ GFR	15-29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Abbreviation: GFR; glomerulo-filtration rate

른 오차가 생기며 신기능이 50%이상으로 감소되기 전 수치가 정상범위에 있을 수 있다는 문제점이 지속적으로 제기되었다. 이러한 문제를 대체하기 위해 개발된 것이 Cystatin C라는 물질이다. 이는 모든 유핵세포에서 분비되기 때문에 근육량에 따른 오차가 적고 시약반응을 통한 검사법을 이용하는 경우 크레아티닌 보다 빠른 검사 결과를 얻을 수 있으면서, 신기능 변화에 보다 민감하게 반응할 수 있다는 장점이 있을 것으로 기대되어 졌고[8] 일부 연구에서 신기능의 악화를 예측하는데 크레아티닌 보다 다소 우월한 결과를 보인다는 연구가 있었으나[9] 그 우월성 정도가 연구에 따라 다양하고, 검사 비용 및 사용자의 인지도에 따른 편이성 및 체내 cystatin C 가 종양, 천식, 갑상선 질환과 같은 다른 질환력에 영향을 받을 수 있다는 보고[10-12] 등을 고려할 때 크레아티닌에 비해 우월 정도가 현격한 차이를 보이지 않아 주로 크레아티닌과 병합하여 사용되고 있다[13].

크레아티닌 외에 만성콩팥병의 조기 진단시 염두에 두어야 할 검사는 소변검사이다. 그 중 미세 단백뇨의 검출은 신장 손상의 초기 단계부터 진단할 수 있고, 신장기능의 악화를 막기 위한 치료를 조기부터 진행할 수 있는 기회를 제공하여, 신기능의 악화를 지연시키는 효과를 거둘 수 있다는 점에서 중요하다고 하겠다.[14] 고령의 일반 환자군에서도 미세단백뇨의 비율은 2-20%까지 다양하게 보고되며[15] 고혈압이나 당뇨와 같은 질환이 동반되는 경우 연구에 따라 다양하나 60%이상을 보이는 경우도 흔하다[16]. 따라서 고령의 환자에서 특히 만성콩팥병의 원인으로 꼽히는 당뇨, 고혈압, 신독성 약제를 사용하여야 하는 경우 크레아티닌을 포함한 미세단백뇨 검사를 정기적으로 시행하여 신기능 감소를 조기에 진단하도록 노력하는 것이 필요하다.

또한 만성콩팥병 환자에서 신장기능의 악화 정도를 검사하고 진단하는 것 외에 동반되는 여러 합병증의 발현을 확인하는 검사를 시행하는 것이 필요하다. 빈혈의 경우 만성콩팥병 3단계 특히 후반부터 발생할 수 있다고 되어 있으며, 기타 칼륨, 인, 칼슘, 부갑상선 호르몬 등의 검사 이상도 식이조절에 따라 3단계 후반부터 4단계 이후 발생할 수 있으므로 이에 대한 주기적인 추적관찰이 필요하다. 그 외에도 수분 균형의 문제에 따른 고혈압 조절 장애 등에 따라 심기능의 악화가 동반되는 경우가 많으므로 그에 대한 추적관찰 및 혈관 석회화, 영양지표 등에 대한 검사도 주기적으로 필요하다.

2. 치료의 최신지견

만성콩팥병의 치료는 두 가지로 분류된다. 첫째는 만성콩팥병의 악화를 지연하기 위한 치료이고, 다른 하나는 만성콩팥병의 합병증을 조절하기 위한 치료이다.

1) 신기능 악화의 지연

만성콩팥병에서 발생한 신손상은, 남은 정상 신조직에 과부하를 초래하여 지속적인 신손상의 진행으로 이어지며, 40세 이후 노화에 따른 신기능의 감소가 유발된다. 따라서 치료의 목적은 신기능을 손상 전으로 회복시키는 것 보다

는, 급격한 악화를 막고 진행을 최대한 지연하는데 주 목적을 둔다. 이를 위해서 원인 질환의 관리, 혈당의 적절한 조절, 이상적 혈압 유지, 신독성 약물 사용의 제한 등에 중점을 두어 치료한다. 또한 식이에서의 염분 제한 (5g/d)[17] 과 단백뇨 정도에 따른 저단백 식이 (0.6-0.8g/kg/day)의 도입이 요구된다.[18] 적절한 식이의 조절은 혈압조절, 단백뇨 조절 효과 증대 및 각종 대사장애 정도를 개선하는 효과를 가지기 때문에 꾸준한 영양관리 교육이 필요하다. 반면에 식이의 제한은 만성 콩팥병 환자에서 요독증과 동반질환, 많은 약제 복용으로 인한 절대 칼로리 섭취의 감소로 이어질 수도 있고, 이는 영양 결핍과 이로 인한 합병증의 발생으로 이어져 심혈관계 질환 발생율 및 사망률을 오히려 높일 수 있기 때문에 적정한 칼로리 섭취에 대한 교육 및 영양상태의 면밀한 추적관찰이 요구된다.[18] 최근 인기를 얻고 있는 Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 나 Mediterranean diet를 만성콩팥병 환자에 활요하는 것에 대해서도 일부 긍정적인 보고가 있었으나, 권장 신장식이에 비해 높은 칼륨과 인의 함유양을 감안하여 이러한 지표에 대해 모니터링하면서 시행하는 것이 필요하겠다.[19]

2) 만성콩팥병의 합병증 조절

(1) 빈혈조절

만성콩팥병 환자에서 빈혈은 가장 흔한 합병증이며 전신 쇠약감 악화, 조직의 산소 공급저하로 인한 장기기능 약화와 심장부담의 증가로 이어질 수 있어 적절한 조절이 반드시 요구된다.[20] 만성콩팥병에 병발하는 빈혈의 원인은 가장 먼저 콩팥 실질에서의 조혈호르몬 (Erythropoietin)의 생성이 감소되기 때문에 이를 보충하는 요법이 권고되며 국내 보험소견으로도 크레아티닌 2.0mg/dL이상을 보이는 환자에서 혈색소가 10.0g/dL 이하로 감소되는 경우 조혈호르몬을 보험수가로 투여할 수 있다. 하지만 호르몬의 투여는 주사제를 피하 혹은 정주로 투여하여야 하기 때문에 환자들의 불편이 지속되고 있어 최근에는 경구제제로 조절하려는 노력이 진행중에 있다. Hypoxia-Inducible Factor(HIF-1) Prolyl Hydroxylase Inhibitors가 그 중 하나로 이는 HIF의 분해를 억제하여 조혈호르몬의 합성을 증가시키는 기전을 가지고 있으며 현재 4가지 종류의 약제가 개발되어 3상 시험중에 있다.[21]

(2) 고인산혈증과 부갑상선항진증 조절을 포함한 골절 예방 및 혈관석회화 조절

만성콩팥병에서 인과 부갑상선 호르몬의 증가가 뼈기능 약화와 혈관 석회화와 유기적으로 연관이 되어 만성콩팥병 환자의 잦은 골절과 젊은 연령에서의 고도의 동맥경화증 및 심혈관계 질환 유병율을 보는 것이 밝혀졌고, 이에 대해 2009년 세계신장학회 (International Society of Nephrology)에서는 만성콩팥병 환자 관리에 관련된 여러 가이드라인 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline) 중 미네랄 조절 장애, 뼈질환 과 혈관석회화가 한 가지 질병군에 속하고 있다고 하여 만성콩팥병-미네랄뼈질환 (CKD-MBD)라는 명칭을 제정하였다.[22] 따라서 만성콩팥병 환자의 혈관 석회화 관련 뇌-심혈관계 질환을 조절하기 위해서는 혈중 인의 조절과, 부갑상선 농도 조절 그리고 뼈의 파골정도와 형성에 균형을 맞추고, 혈관 석회화를 유발하거나 저해하는 물질이 신기능 감소와 함께 변화되는 것을 적절히 조절해야 한다. 이를 효과적으로 이루기 위해서 첫째로 인조절을 위해서는 식이로 체내에 유입되는 인을 적절히 제한하면서 섭취한 인을 체외로 배출하는 인결합제를 사용하게 되는데 기존의 칼슘을 이용한 인결합제의 경우 칼슘농도 상승으로 인한 혈관 석회화를 촉진시킨다고 밝혀져 칼슘을 포함하지 않은 인결합제의 활용을 늘여야 한다[23]는 것이 대두되고 있으나 아직 국내 보험기준에는 많은 제한이 있는 현실이다. 둘째로는 부갑상선 농도 조절을 위해 적절한 비타민 D 수용체를 사용하면서도 고칼슘혈증을 예방하기 위해 투석시 칼슘농도를 낮추는 방법을 권장하고 있는데 최근 비타민 D 수용체 사용 자체에 따른 혈관 석회화 진행도 보고되고 있어 적절한 농도 유지가 필수적이다.[24] 그 외에도 칼슘유사체 (Calcimimetics)를 사용한 부갑상선 항진증 조절의 방법이 최근 사용되면서 혈관석회화 및 심혈관계 질환 사망률을 낮추는데 기여하는 것으로 알려져 있으며,[25] 위장증상 개선과 약제 순응도 개선을 위해 1주 1회 정주하는 약제도 곧 상용화될 것으로 기대된다.[26] 만성콩팥병 환자의 골절 예방을 예측하기 위한 골밀도 검사의 효용성은 크지 않은 것으로 여겨졌으나, 최근 가이드라인에서는 이를 시행하는 것이 도움이 된다고 하여[23] Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)와 함께 골절 위험도를 적극적으로 예측하고 치료하는 것이 권고되며,[27] 치료약제에는 제한이 많으나 선택적 에스트로겐 수용체, bisphosphonate, Teriparatide, Denosumab등이 사용가능하나 뼈의 합성과 저해정도 및 부작용에 대한 면밀한 관찰이

요구된다. 혈관석회화 유발과 관련된 물질들은 특히 투석을 통해 제거되지 않고 축적되는 문제가 있어 Hemodiafiltration 및 high-flux dialyser를 이용하여 제거율을 높이려는 노력이 이루어지고 있다.[28,29] 혈관 석회화 저해와 관련한 후보물질 중 가장 많은 연구가 이루어진 것은 Matrix Gla protein (MGP)으로 vitamin K2에 의하여 활성화되어야 하기 때문에 warfarin의 주의 깊은 사용이 요구되며,[30] 영양결핍으로 인한 vitamin K의 결핍을 예방하여 혈관 석회화와 뇌-심혈관계 질환에 따른 사망률을 줄이려는 노력이 이루어지고 있다.[31-33]

결론

만성콩팥병의 유병율은 지속적으로 증가되고 있으며 이에 따른 뇌-심혈관계의 유병율 및 사망률 위험율의 증가가 초래된다. 미세단백뇨 및 사구체여과율 계산공식을 활용하여 신기능의 감소를 조기에 진단하고 그에 따른 식이와 투약의 조절을 통해 신기능의 감소를 최대한 지연하도록 노력하는 한편, 동반되는 합병증에 대해서 철저히 관리하는 것이 필요하다.

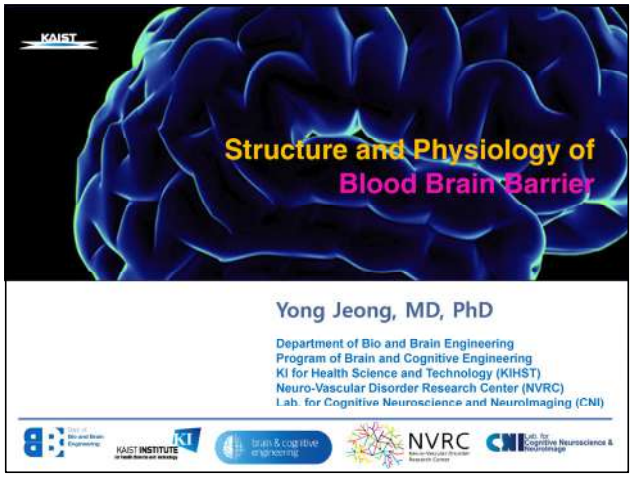
References

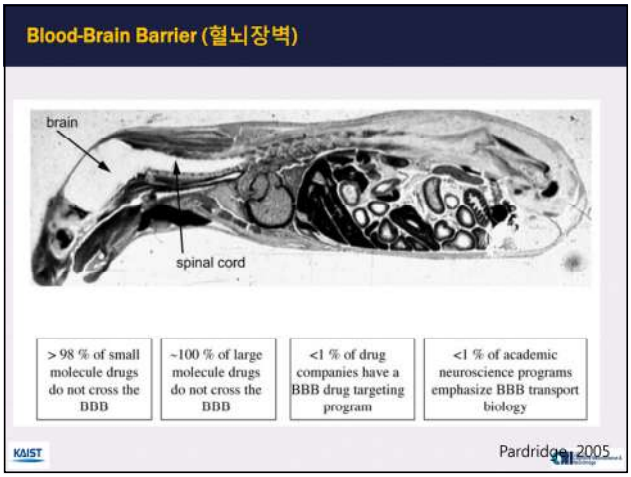
1. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
2. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033-2039.
3. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969-975.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
5. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-254.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
8. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol* 2007;27:197-205.
9. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-226.
10. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:132-139.
11. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-1947.
12. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83-95.
13. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932-943.
14. Cerasola G, Cottone S, Mule G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor. *J Hypertens* 2010;28:2357-2369.
15. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-1782.
16. Bohm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007;25:2317-2324.
17. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2096-2103.
18. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:77-85.
19. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients* 2017;9.
20. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530.
21. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors

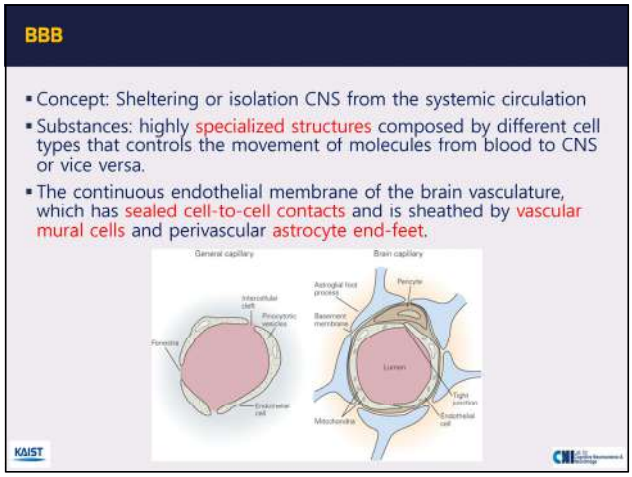
for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:157-168.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDMBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009:S1-130.
23. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
24. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-684.
25. Investigators ET, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-2494.
26. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:156-164.
27. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:646-653.
28. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487-497.
29. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients-A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One* 2017;12:e0169024.
30. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:835-844.
31. Holden RM, Booth SL, Day AG, Clase CM, Zimmerman D, Moist L, et al. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial: rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease. *Can J Kidney Health Dis* 2015;2:17.
32. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, Beulens JW, Dalmeijer GW, Westerhuis R, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82:605-610.
33. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:186-195.

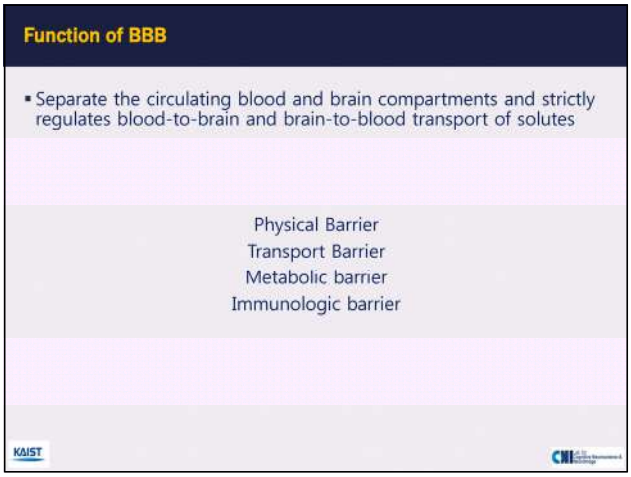
Structure and Physiology of Blood Brain Barrier

정 용
KAIST 바이오및뇌공학과, KI 헬스사이언스연구소



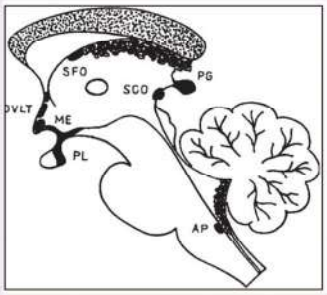






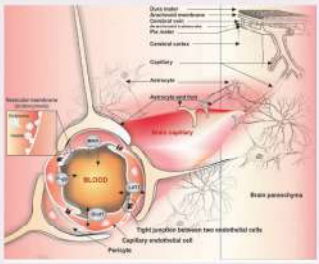
Areas without BBB

- Pineal gland (PG)
- Neurohypophysis (PL)
- Area postrema (AP)
  : vomiting center
- Subfornical organ (SFO)
  : angiotenin II sensing
- Vascular organ of lamina terminalis (OVLT)
- Median eminence (ME)

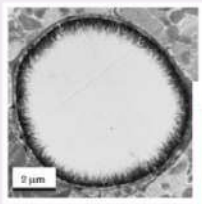


Components of BBB

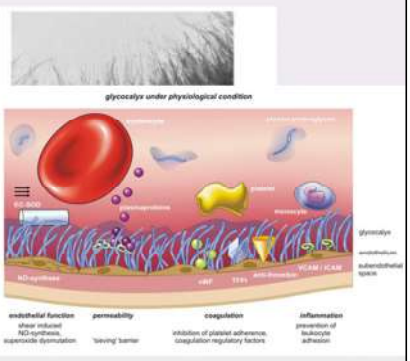
- Capillary endothelial cells
  - Glycocalyx layer
  - Tight junction
  - Adherens junction (zonula adherens, intermediate junction)
  - Membrane transporters
- Basement membrane
- Pericytes
- Astrocytes
- Neuron



Glycoclayx



Robertson and Wattman, 2013

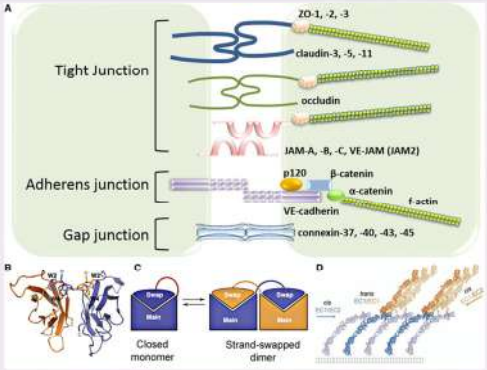


Cell junctions

- Tight junction
  - Occludin
  - Claudin 1,3,5,12
  - ZO-1,2,3
  - Junctional adhesion molecules (JAMs): JAM-A,B,C
- Adherens junction
  - PECAM
  - VE-cadherin
- Gap junction

Daneman and Prat., 2015

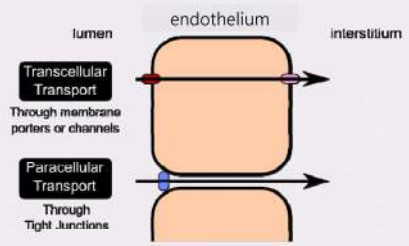
Cell junctions



Komarova et al., 2017

Transport

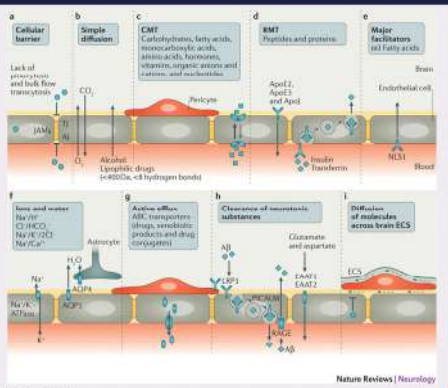
- Paracellular transport
- Transcellular transport (Membrane transport)



Membrane Transport

- Simple diffusion
- Carrier-mediated transport (CMT)
- Receptor-mediated transcytosis (RMT)
- Sodium-dependent lysophosphatidylcholine symporter 1 (NLS1, also known as major facilitator superfamily domain-containing protein 2a)
- ATP-binding cassette (ABC) transporters

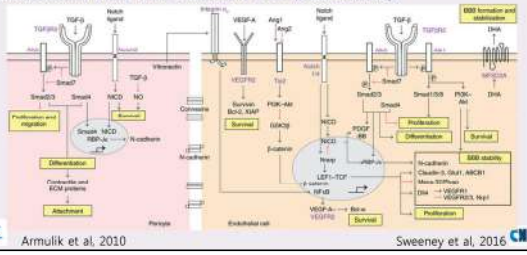
Membrane Transport



Sweeney et al., 2018

Pericyte and BBB

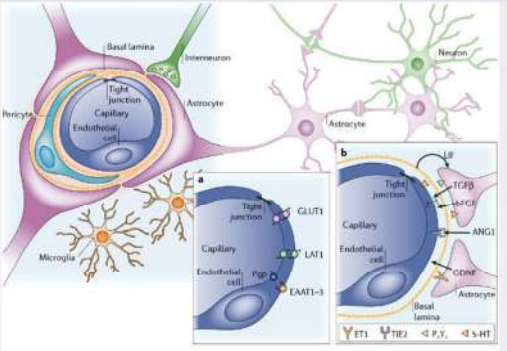
- The percentage of endothelial cell coverage by pericytes is inversely proportional to the permeability of the BBB.
- Pericytes regulate TJ formation and influence transendothelial vesicular transport. (Dalkara and Alarcon-Martinez, 2015)
- Signals from pericytes regulate the expression of genes in the endothelial cells that influence BBB permeability.



Armulik et al, 2010

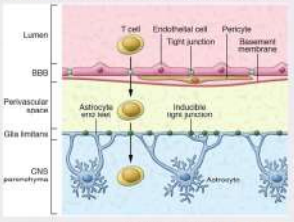
Sweeney et al, 2016

Astrocyte and BBB



Astrocyte and BBB

- Upregulate many BBB features, leading to tighter tight junctions: physical barrier (Dehouck et al., 1990; Rubin et al., 1991)
- Increase the expression and polarized localization of transporters, including Pgp and GLUT1: transport barrier (Schinkel, 1999; McAllister et al., 2001)
- Increase specialized enzyme systems: metabolic barrier (Haseloff, et al., 2005)
- Astrocyte tight junction limit the migration of inflammatory leukocytes : Immunologic barrier



Horng et al., 2017

Summary

- BBB
  - Glycoclayx
  - Endothelial tight junction
  - Restricted paracellular transport
  - Controlled transcellular transport
- Regulation
  - Role of pericytes
  - Role of astrocytes
  - Role of neurons?
  - Interaction with metabolic system
  - Interaction with thrombotic or thrombolytic systems
  - Interaction with immune system
- Changes in Pathological conditions
- Drug delivery through BBB

신경계질환에서 뇌혈관장벽의 병태생리

김 만 호
서울대병원

Pathophysiology of Blood-Brain-Barrier in Neurological Disorders

Man-ho Kim[1]

[1]Neurology/Seoul National University, College of Medicine, Seoul National University Hospital 101 Daehakro, Chongnoku, Seoul, South Korea

In neurologists, BBB has been considered as a barrier not only to the organisms but to the drug delivery. Disruption of BBB is well-known in cerebrovascular disease, brain tumor, or infection, etc. Management of brain edema, that is, control of the disruption by BBB-induced damage, can be the one of the way to modify the disease course. However, in case of neurodegenerative disorder or paroxysmal disorders, role of BBB is almost unknown, although there are hypothesis or data from experimental models. Contrast enhancement materials have been used to differentiate lesions that cause BBB, although its application has been limited to specific disorders such as infection or mass lesions, that might be mediated or disruption of BBB. However, in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis or Huntington's disease, etc, it is not possible to detect whether there is pathophysiology of BBB by conventional contrast enhancement technique. In this lecture, overview of the BBB pathophysiology on neurological disorders, and introducing the developing DCE- MRI (Dynamic contrast enhancement-Magnetic resonance imaging) for the possible clinical application in the field of neurological disorders.

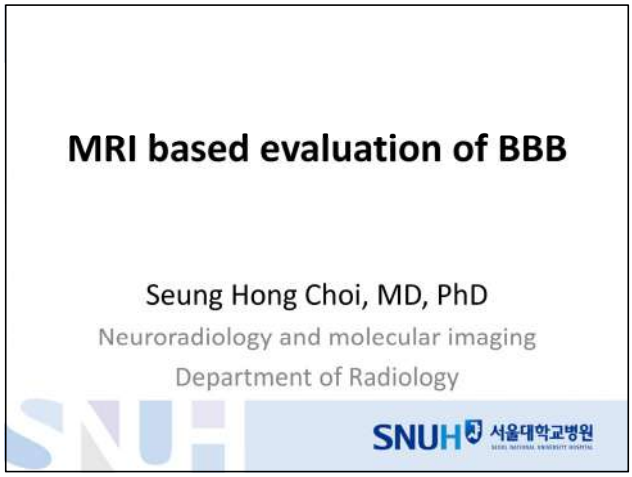
Key Words: Blood Brain Barrier, paroxysmal disorder, neurodegenerative disorder, MRI

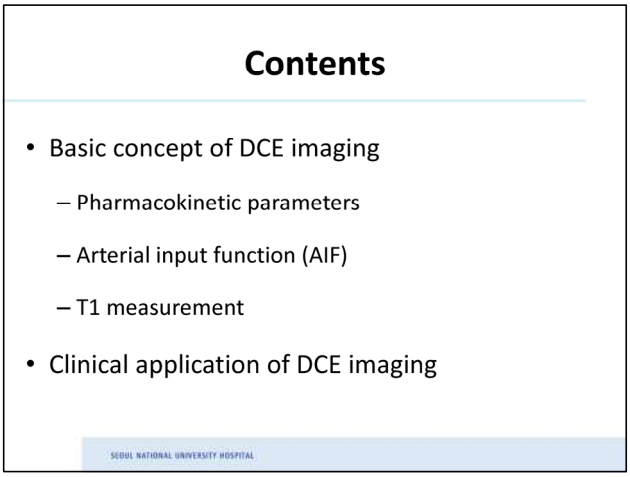
Man-ho Kim, MD
Neurology/Seoul National University, College of Medicine, Seoul National University Hospital 101 Daehakro, Chongnoku, Seoul, South Korea
Tel: +82-2-2072-2193, Fax: +82-2-3672-7553
E-mail: kimmanho@snu.ac.kr

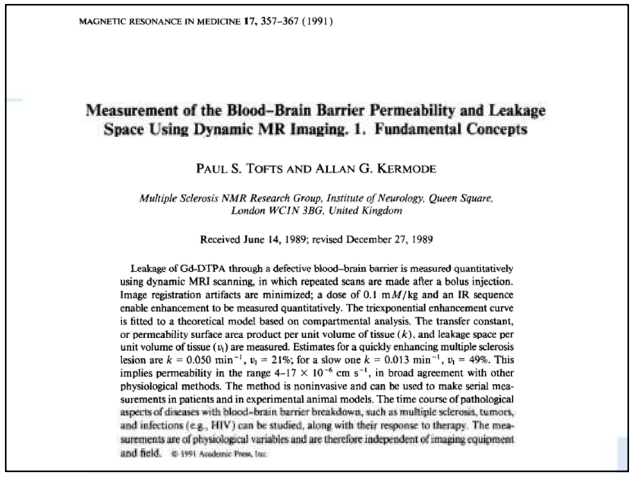
MRI based evaluation of BBB

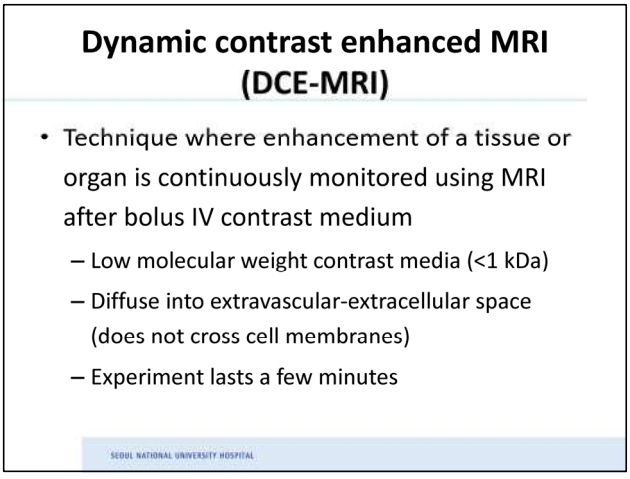
최 승 홍
서울의대 영상의학과

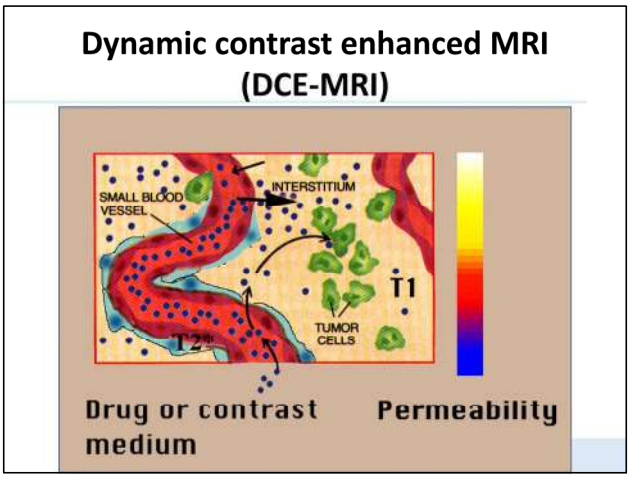
Seung-Hong Choi, MD, PhD
Neuroradiology and molecular imaging Department of Radiology

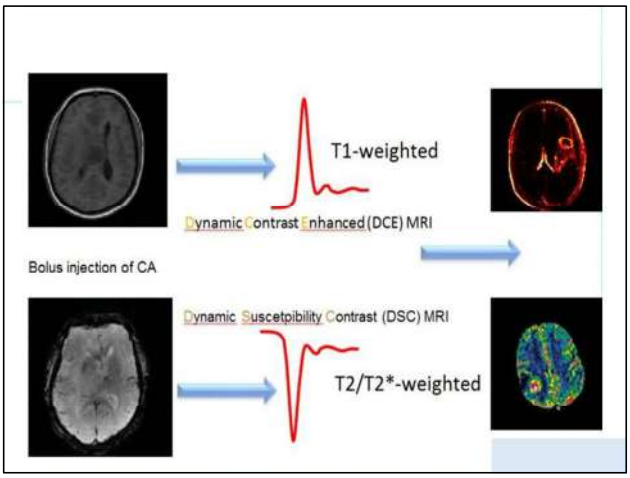


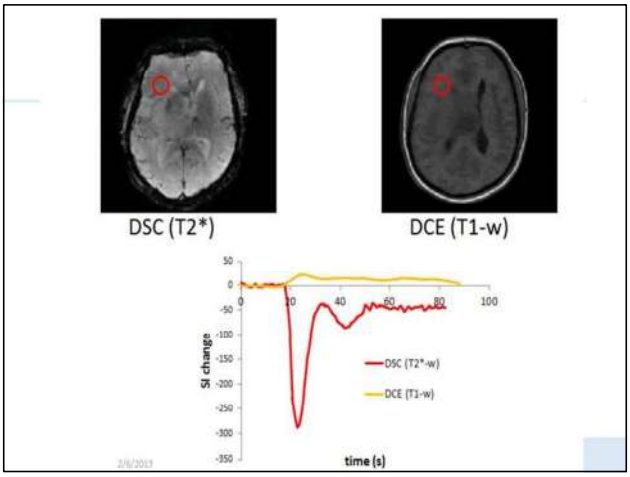


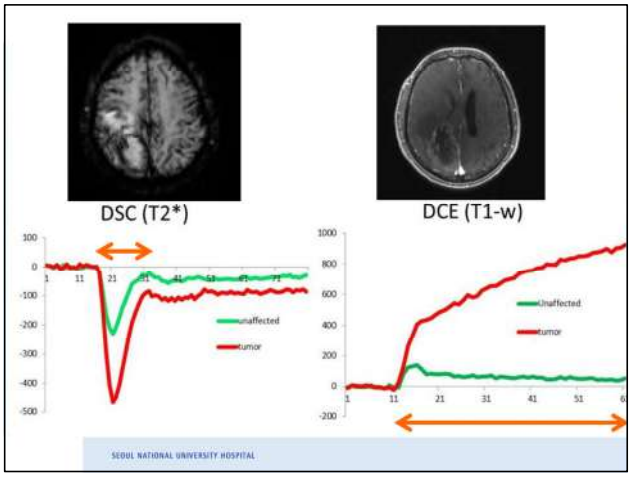


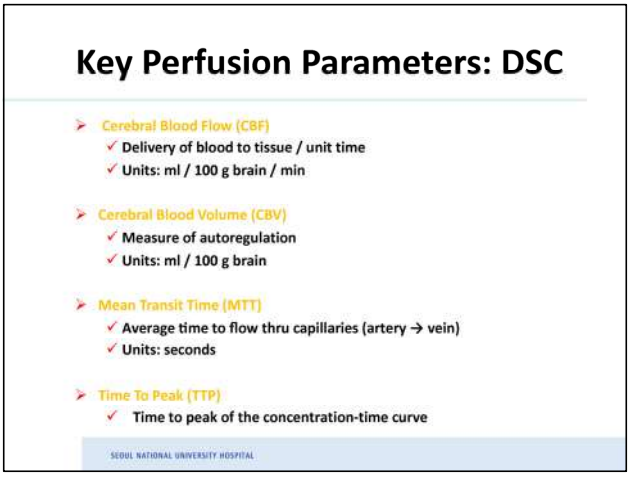


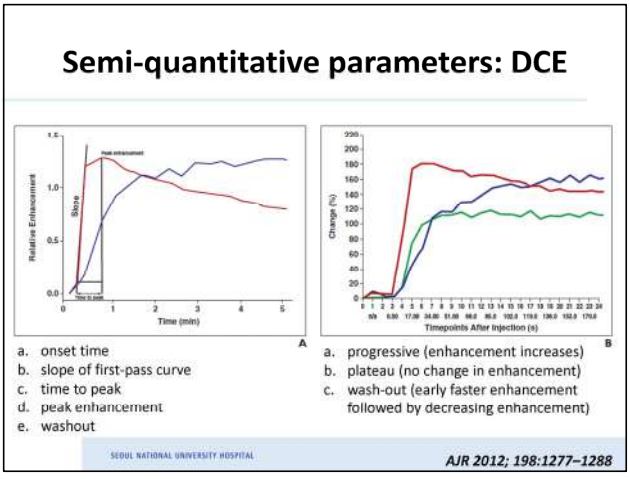

Dynamic contrast enhanced MRI
(DCE-MRI)
SMALL BLOOD VESSEL
INTERSTITIUM
T1
TUMOR CELLS
T2*
Drug or contrast medium
Permeability


T1-weighted
Dynamic Contrast Enhanced (DCE) MRI
Bolus injection of CA
Dynamic Suscetpibility Contrast (DSC) MRI
T2/T2*-weighted

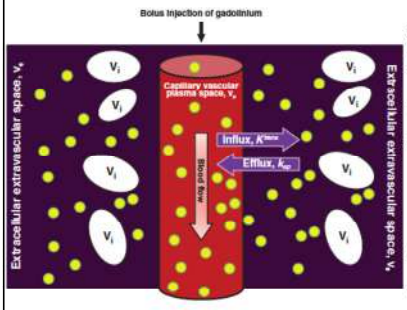

DSC (T2*)
DCE (T1-w)
SI change
time (s)
DSC (T2*-w)
DCE (T1-w)


DSC (T2*)
DCE (T1-w)
unaffected
tumor
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL


Key Perfusion Parameters: DSC
Cerebral Blood Flow (CBF)
Delivery of blood to tissue / unit time
Units: ml / 100 g brain / min
Cerebral Blood Volume (CBV)
Measure of autoregulation
Units: ml / 100 g brain
Mean Transit Time (MTT)
Average time to flow thru capillaries (artery → vein)
Units: seconds
Time To Peak (TTP)
Time to peak of the concentration-time curve
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL


Semi-quantitative parameters: DCE
Relative Enhancement
Slope
Time (min)
A
a. onset time
b. slope of first-pass curve
c. time to peak
d. peak enhancement
e. washout
Change (%)
Timepoints After Injection (s)
B
a. progressive (enhancement increases)
b. plateau (no change in enhancement)
c. wash-out (early faster enhancement followed by decreasing enhancement)
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL
AJR 2012; 198:1277–1288

Quantitative parameters: pharmacokinetic parameters



a. Ve: fractional extracellular space
b. Vp: fraction occupied by plasma
c. Vi: fraction occupied by intracellular space
d. Ktrans [min^{-1}]: diffusion of intravascular contrast medium into extracellular space, permeability surface area product per unit volume of tissue
e. Kep [min^{-1}]: efflux rate constant
f. Ve = Ktrans / Kep

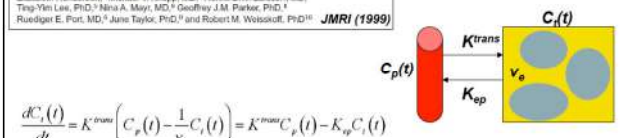
AJR 2012; 198:1277–1288

General kinetic model

Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T_1-Weighted MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols

Paul S. Tofts, DPhil,[1*] Gunnar Brix, PhD,[2] David L. Buckley, PhD,[3] Jeffrey L. Evelhoch, PhD,[4] Elizabeth Henderson,[5] Michael V. Knopp, MD,[6] Henrik B.W. Larsson, MD,[7] Ting-Yim Lee, PhD,[8] Nina A. Mayr, MD,[9] Geoffrey J.M. Parker, PhD,[1] Ruediger E. Port, MD,[5] Jane Taylor, PhD,[9] and Robert M. Weisskoff, PhD[10]

JMRI (1999)



$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{trans}\left(C_p(t) - \frac{1}{v_e}C_t(t)\right) = K^{trans}C_p(t) - K_{ep}C_t(t)$$

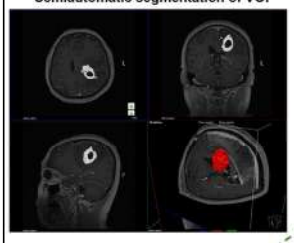
Symbol	Preferred short name	Units	Full name
K^{trans}	Transfer constant[a]	min^{-1}	Volume transfer constant between blood plasma and EES
k_{ep}	Rate constant	min^{-1}	Rate constant between EES and blood plasma
v_e	EES[d]	None	Volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue[e]

Underlying assumptions

- Arterial Cp → Capillary Cp (AIF)
- Time invariant parameters
- Compartments with the instantly well-mixed CA
- No CA flux between adjacent EES compartments
- Linear inter-compartment flux
- Fast exchange of all mobile protons within the tissue

Measurement of DCE MRI

Semiautomatic segmentation of VOI



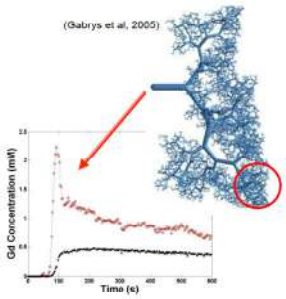
Concentration-time curve



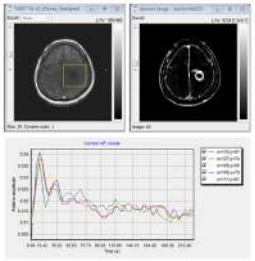
Calculation of Ktrans, Kep and Ve

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{trans}\left(C_p(t) - \frac{1}{v_e}C_t(t)\right) = K^{trans}C_p(t) - K_{ep}C_t(t)$$

Measurement of AIF

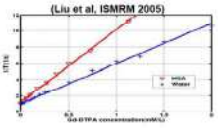


Identification of AIF



Average value from 5 points

MR signals to Gd concentration



$$R_1 = R_{1o} + r_1 C_t$$
$$R_2 = R_{2o} + r_2 C_t$$

r_1 ~ 5.0 mmol^{-1}sec^{-1} at 3T

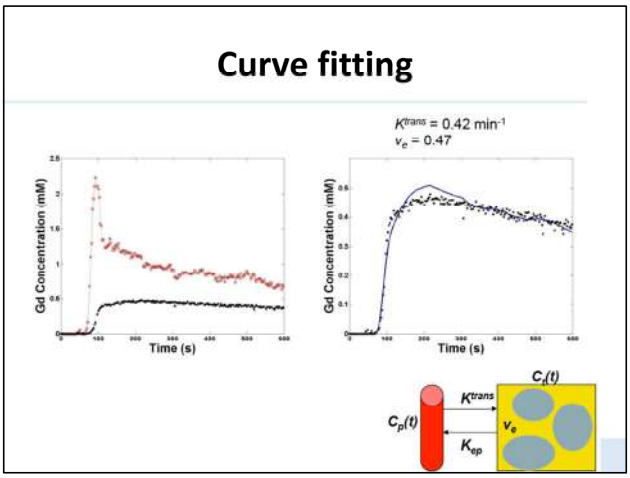
Signal from spoiled gradient echo sequence :

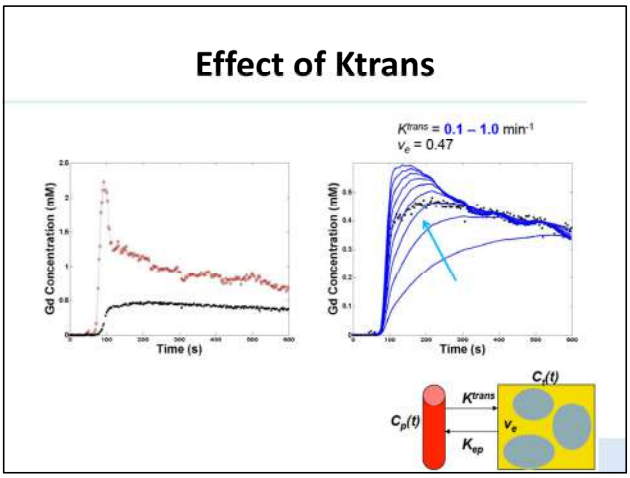
$$S(t) = Me^{-TE\left(R_2^*(t)\right)}\sin(\theta)\frac{1-e^{-TR(R_1(t))}}{1-\cos(\theta)e^{-TR(R_1(t))}}$$

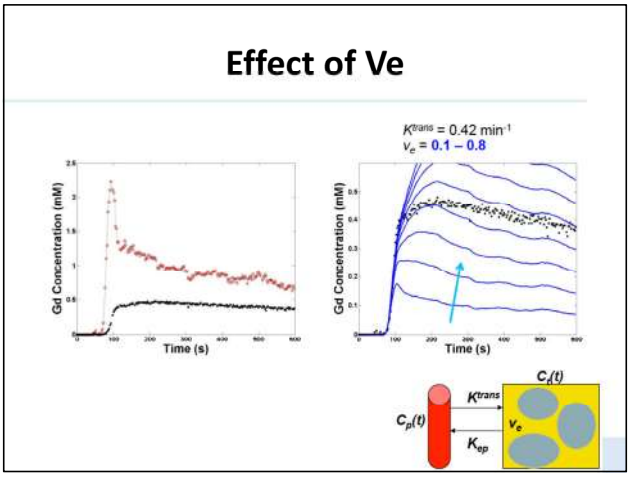
Signal enhancement :

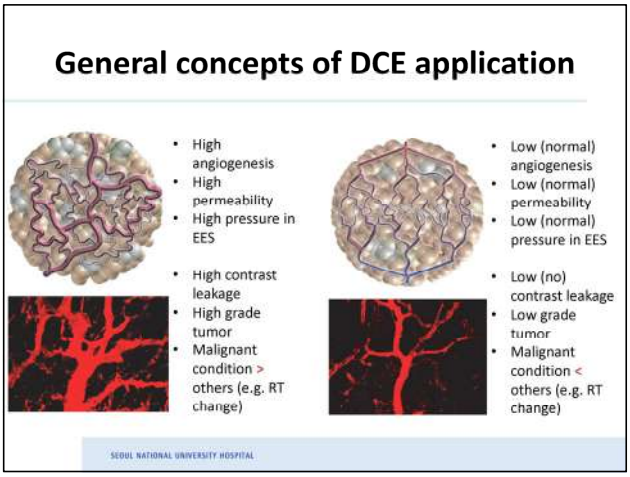
$$E(t) = \frac{S(t)}{S(0)} = \frac{\left(1-e^{-TR(R_{1o}+r_1C_t(t))}\right)/\left(1-\cos(\theta)e^{-TR(R_{1o}+r_1C_t(t))}\right)}{\left(1-e^{-TR(R_{1o})}\right)/\left(1-\cos(\theta)e^{-TR(R_{1o})}\right)}$$

If pre-contrast T1 (R1o) is available, S(t) can be converted to Ct(t) .

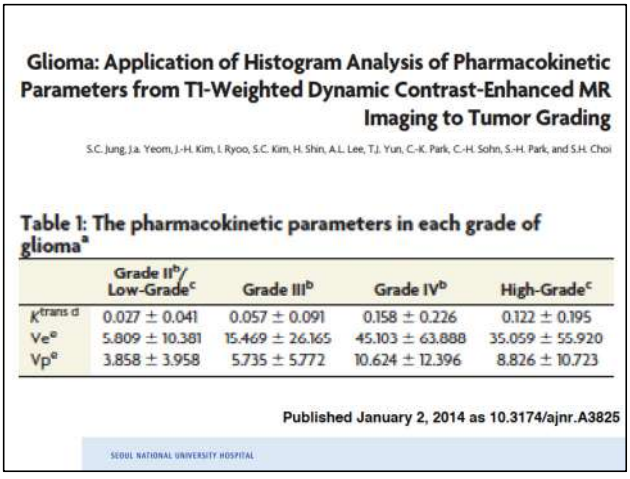

Curve fitting
K^{trans} = 0.42 min^{-1}
v_e = 0.47
Gd Concentration (mM)
Time (s)
$C_t(t)$
$C_p(t)$
K^{trans}
v_e
K_{ep}

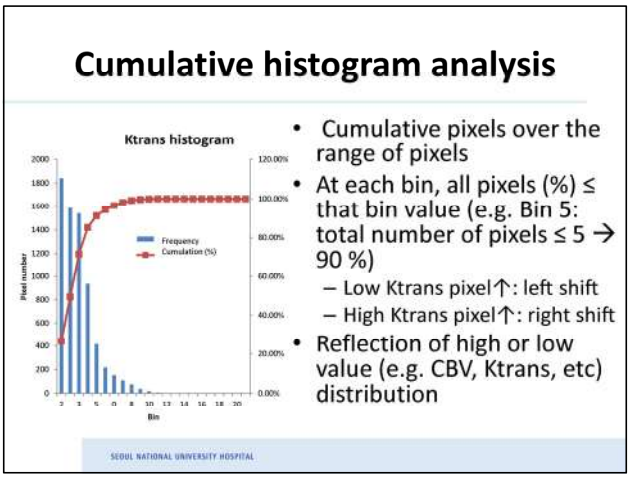

Effect of Ktrans
K^{trans} = 0.1 – 1.0 min^{-1}
v_e = 0.47
Gd Concentration (mM)
Time (s)
$C_t(t)$
$C_p(t)$
K^{trans}
v_e
K_{ep}

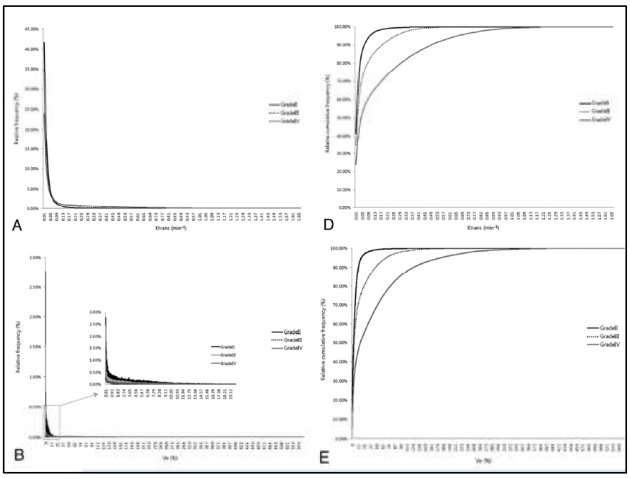

Effect of Ve
K^{trans} = 0.42 min^{-1}
v_e = 0.1 – 0.8
Gd Concentration (mM)
Time (s)
$C_t(t)$
$C_p(t)$
K^{trans}
v_e
K_{ep}

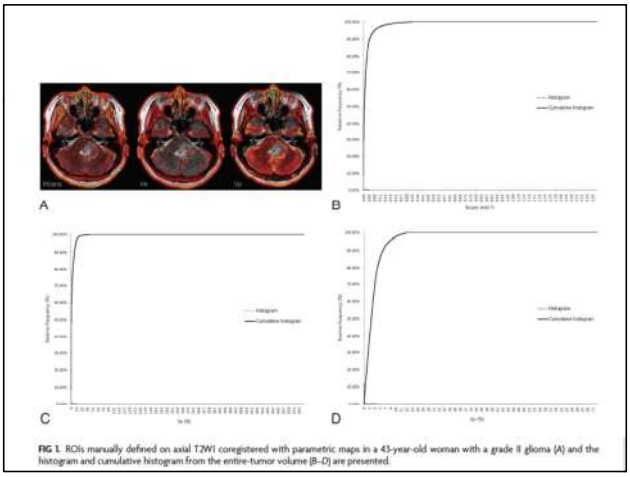

General concepts of DCE application
High angiogenesis
High permeability
High pressure in EES
High contrast leakage
High grade tumor
Malignant condition > others (e.g. RT change)
Low (normal) angiogenesis
Low (normal) permeability
Low (normal) pressure in EES
Low (no) contrast leakage
Low grade tumor
Malignant condition < others (e.g. RT change)
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

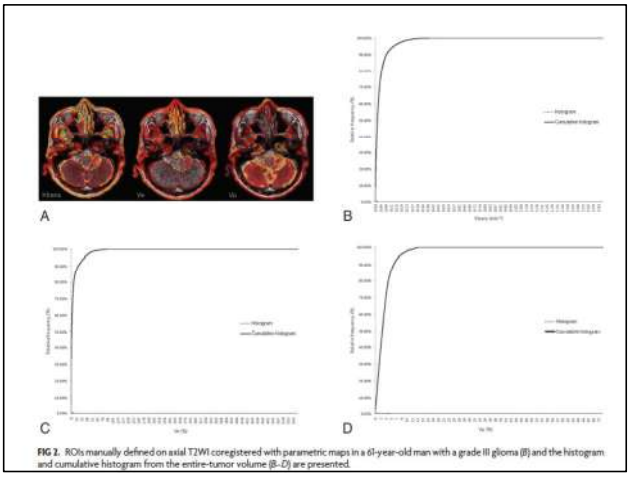

Application of DCE imaging for pre-operative grading
SNUH
서울대학교병원

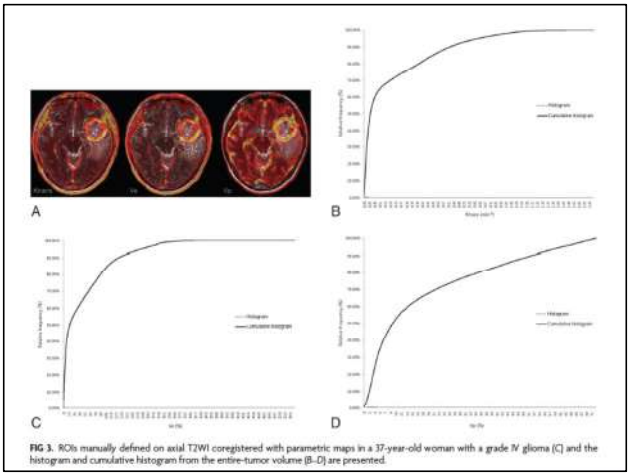

Glioma: Application of Histogram Analysis of Pharmacokinetic Parameters from T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging to Tumor Grading
S.C. Jung, J.a. Yeom, J.-H. Kim, I. Ryoo, S.C. Kim, H. Shin, A.L. Lee, T.J. Yun, C.-K. Park, C.-H. Sohn, S.-H. Park, and S.H. Choi
Table 1: The pharmacokinetic parameters in each grade of glioma[a]
Grade II[b]/ Low-Grade[c]
Grade III[b]
Grade IV[b]
High-Grade[c]
K^{trans} [d]
0.027 ± 0.041
0.057 ± 0.091
0.158 ± 0.226
0.122 ± 0.195
Ve[e]
5.809 ± 10.381
15.469 ± 26.165
45.103 ± 63.888
35.059 ± 55.920
Vp[e]
3.858 ± 3.958
5.735 ± 5.772
10.624 ± 12.396
8.826 ± 10.723
Published January 2, 2014 as 10.3174/ajnr.A3825
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

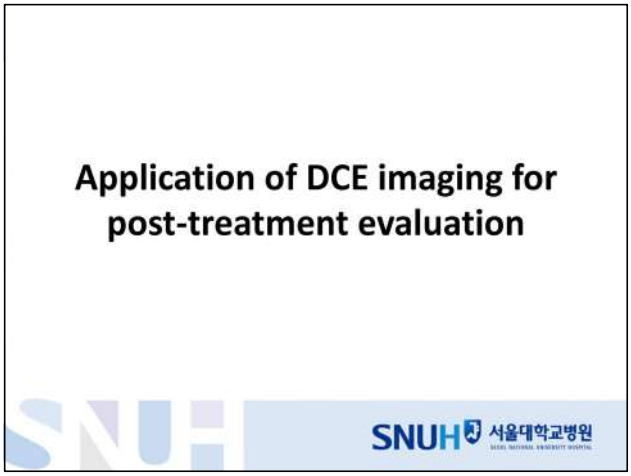




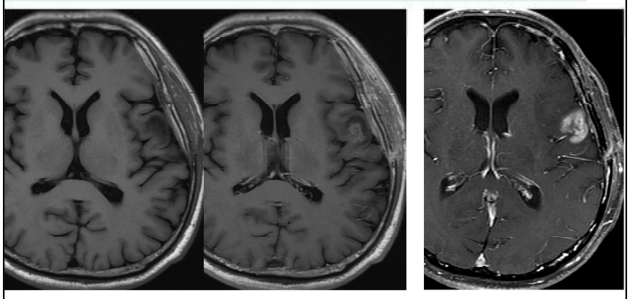

FIG 1. ROIs manually defined on axial T2WI coregistered with parametric maps in a 43-year-old woman with a grade II glioma (A) and the histogram and cumulative histogram from the entire-tumor volume (B–D) are presented.


FIG 2. ROIs manually defined on axial T2WI coregistered with parametric maps in a 61-year-old man with a grade III glioma (B) and the histogram and cumulative histogram from the entire-tumor volume (B–D) are presented.


FIG 3. ROIs manually defined on axial T2WI coregistered with parametric maps in a 37-year-old woman with a grade IV glioma (C) and the histogram and cumulative histogram from the entire-tumor volume (B–D) are presented.



Question

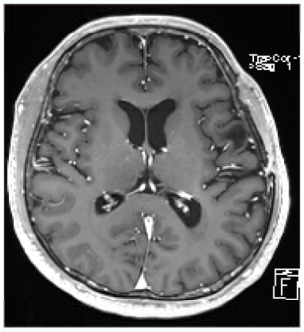


2009.1.20: immediate post-op

2010.4.17: s/p CCRT
(with Temozolomide)

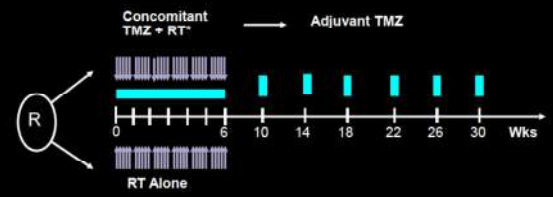
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

Answer: 2011.3.20



SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

Phase III Study: New GBM Radiation ± Temozolomide



TMZ 75 mg/m² PO QD for 6 weeks,
then 150-200 mg/m² PO QD on Days 1-5 every 28 days for 6 cycles

Focal RT daily—30 x 200 cGy;
total dose: 60 Gy

*PCP prophylaxis was required for patients receiving TMZ during the concomitant phase.

Stupp R, et al. *N Engl J Med*. 2005;352:987-996.

Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma

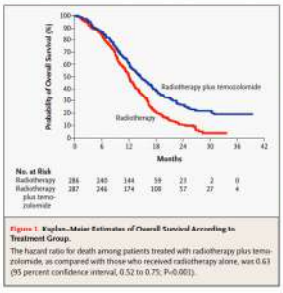


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival According to Treatment Group.
The hazard ratio for death among patients treated with radiotherapy plus temozolomide, as compared with those who received radiotherapy alone, was 0.63 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.75; P<0.001).

Table 3. Overall and Progression-free Survival According to Treatment Group.*

Variable	Radiotherapy (N=286)	Radiotherapy plus Temozolomide (N=287)
	value (95% CI)	
Median overall survival (mo)	12.1 (11.2–13.0)	14.6 (13.2–16.8)
Overall survival (%)		
At 6 months	84.2 (80.0–88.5)	86.3 (82.3–90.3)
At 12 months	50.6 (44.7–56.4)	61.1 (55.4–66.7)
At 18 months	20.9 (16.2–26.6)	39.4 (33.8–45.1)
At 24 months	10.4 (6.8–14.1)	26.5 (21.2–31.7)
Median progression-free survival (mo)	5.0 (4.2–5.5)	6.9 (5.8–8.2)
Progression-free survival (%)		
At 6 months	36.4 (30.8–41.9)	53.9 (48.1–59.6)
At 12 months	9.1 (5.8–12.4)	26.9 (21.8–32.1)
At 18 months	3.9 (1.6–6.1)	18.4 (13.9–22.9)
At 24 months	1.5 (0.1–3.0)	10.7 (7.0–14.3)

* A total of 160 patients in the radiotherapy group and 60 patients in the radiotherapy-plus-temozolomide group received temozolomide as salvage therapy.
CI denotes confidence interval.

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

N Engl J Med 2005;352:987-96.

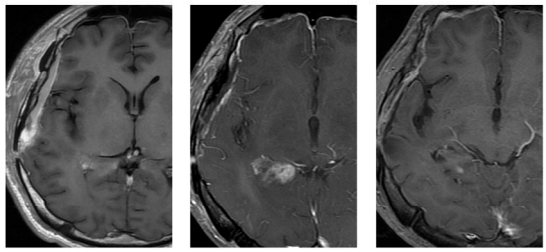
Pseudoprogression after CCRT

- = Therapy-induced necrosis
  - – Radiotherapy may enhance the efficacy of chemotherapy by maximizing drug uptake through disprution of BBB and cell membrane

  → Lead to the observation of an early radiological increase in contrast enhancement at MRI consequent to alterations in the BBB, **thus falsely suggesting tumor progression**

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

Pseudoprogression



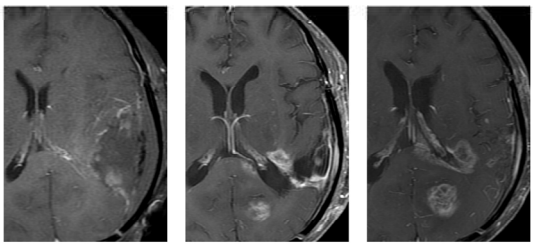
2009.2.5:
immediate post-op

2009.5.7:
s/p CCRT

2009.11.7

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

True progression



2009.2.6:
immediate post-op

2009.5.18:
s/p CCRT

2009.6.16

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

Hypothesis

- What are in the enhancing lesions, which are confirmed as pseudoprogression?
  - Malignant cells, but responding to CCRT with TMZ
    - Not same to primary high grade glioma cells
    - Having destination to be dead?
  - Necrotic tissues
  - Inflammatory cells
- Difference of physiologic characteristics b/w pseudoprogression and true progression
  - Lower permeability in pseudoprogression

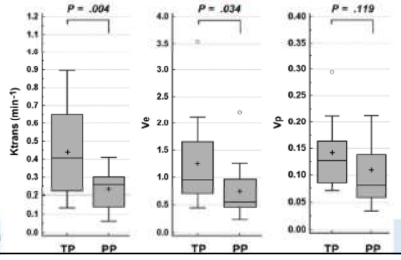
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

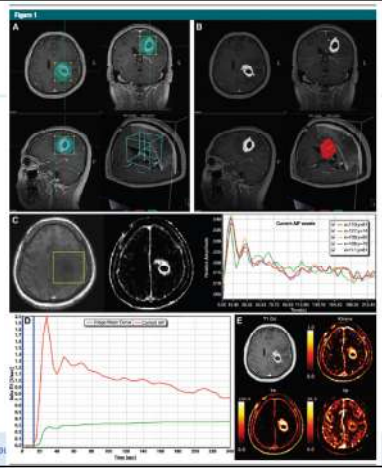
Glioblastoma Treated with Concurrent Radiation Therapy and Temozolomide Chemotherapy: Differentiation of True Progression from Pseudoprogression with Quantitative Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging[1]

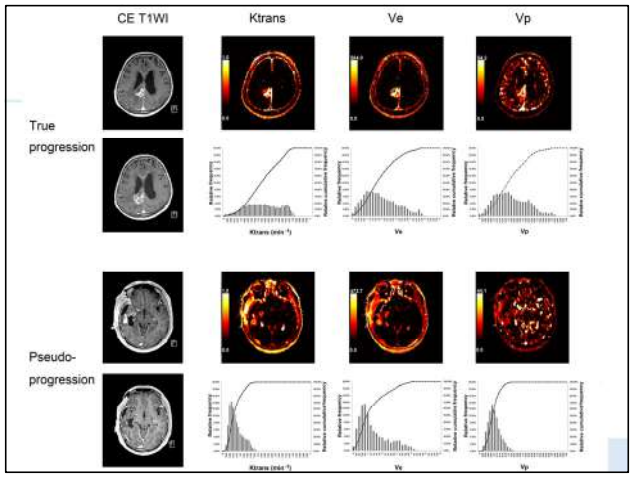
Radiology

Tae Jin Yun, MD
Chul-Kee Park, MD
Tae Min Kim, MD
Se-Hoon Lee, MD
Ji-Hoon Kim, MD
Chul-Ho Sohn, MD
Sung-Hye Park, MD
Il Han Kim, MD
Seung Hong Choi, MD

Radiology: Volume 274: Number 3—March 2015







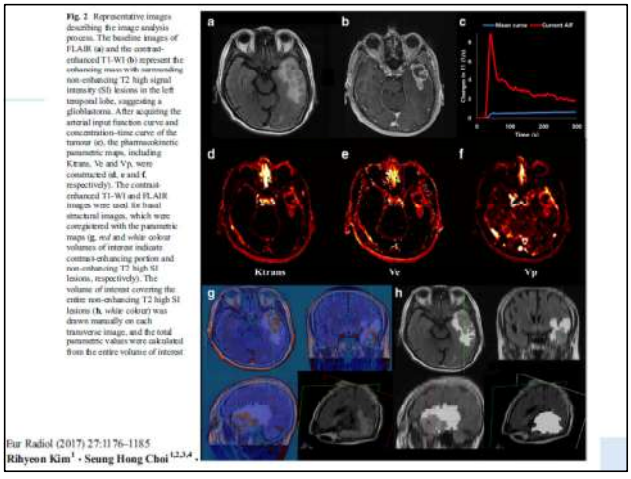
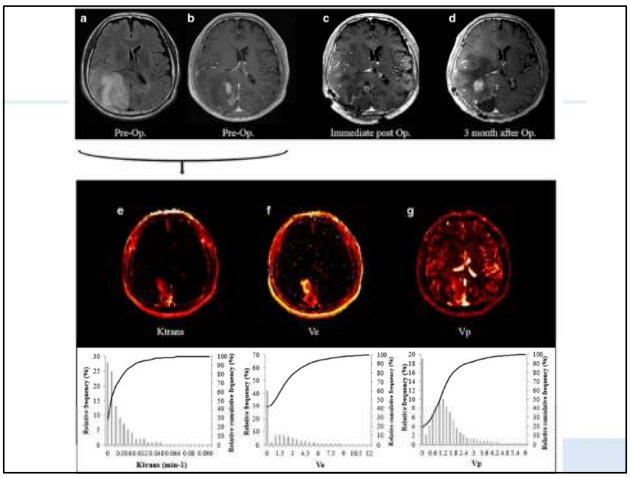
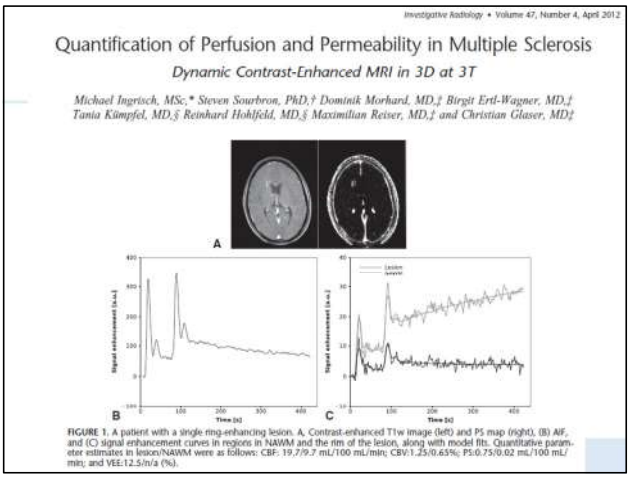


Fig. 2 Representative images describing the image analysis process. The baseline images of FLAIR (a) and the contrast-enhanced T1-WI (b) represent the enhancing mass with surrounding non-enhancing T2 high signal intensity (SI) lesions in the left temporal lobe, suggesting a glioblastoma. After acquiring the arterial input function curve and concentration-time curve of the tumour (c), the pharmacokinetic parametric maps, including Ktrans, Ve and Vp, were constructed (d, e and f, respectively). The contrast-enhanced T1-WI and FLAIR images were used for basal structural images, which were coregistered with the parametric maps (g, red and white colour volumes of interest indicate contrast-enhancing portion and non-enhancing T2 high SI lesion, respectively). The volume of interest covering the entire non-enhancing T2 high SI lesion (h, white colour) was drawn manually on each transverse image, and the total parametric values were calculated from the entire volume of interest

Eur Radiol (2017) 27:1176–1185
Rihyeon Kim[1] · Seung Hong Choi[1,2,3,4]



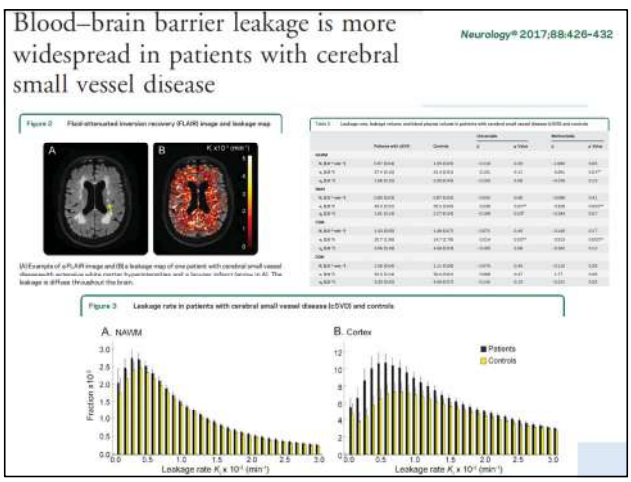

Investigative Radiology • Volume 47, Number 4, April 2012

Quantification of Perfusion and Permeability in Multiple Sclerosis

Dynamic Contrast-Enhanced MRI in 3D at 3T

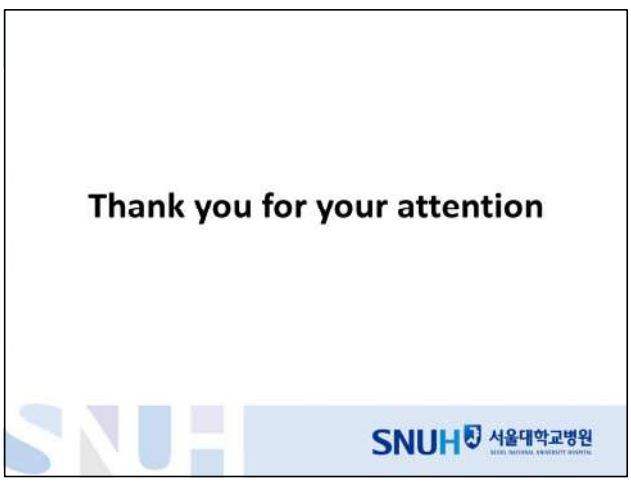
Michael Ingrisch, MSc, Steven Sourbron, PhD,† Dominik Morhard, MD,‡ Birgit Ertl-Wagner, MD,‡ Tania Kümpfel, MD,§ Reinhard Hohlfeld, MD,§ Maximilian Reiser, MD,‡ and Christian Glaser, MD‡*

FIGURE 1. A patient with a single ring-enhancing lesion. A, Contrast-enhanced T1w image (left) and PS map (right). (B) AIF, and (C) signal enhancement curves in regions in NAWM and the rim of the lesion, along with model fits. Quantitative parameter estimates in lesion/NAWM were as follows: CBF: 19.7/9.7 mL/100 mL/min; CBV:1.25/0.65%; PS:0.75/0.02 mL/100 mL/min; and VEE:12.5/n/a (%).



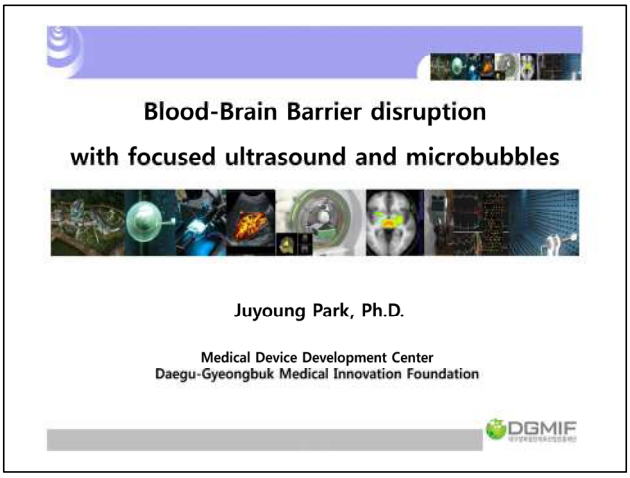
Blood–brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease

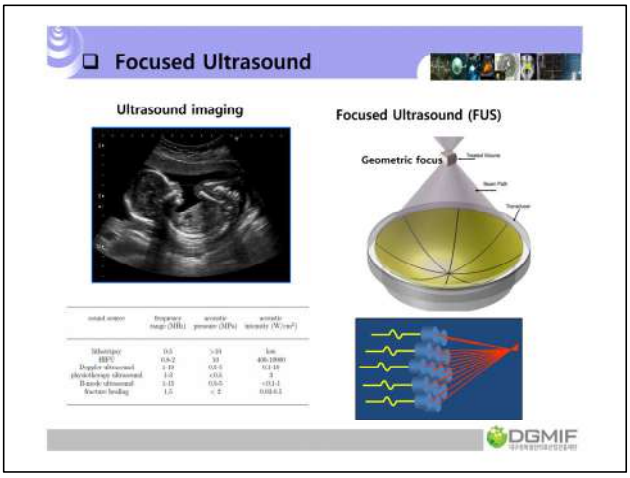
Neurology® 2017;88:426-432

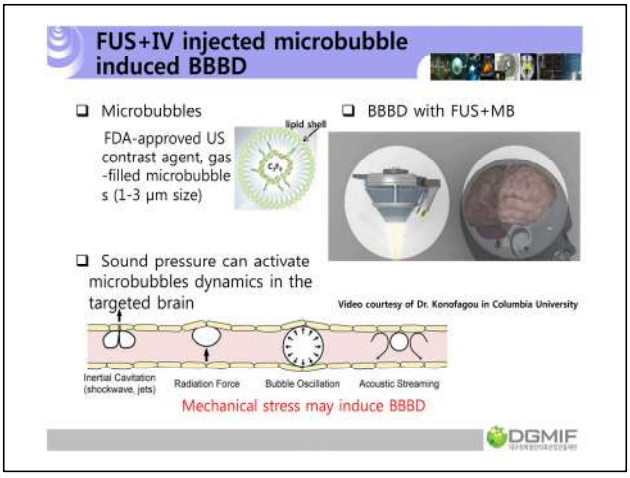


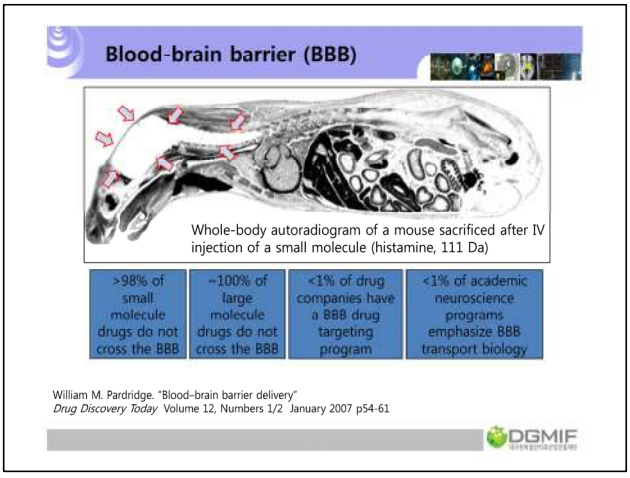
Blood-Brain Barrier disruption with focused ultrasound and microbubbles

박 주 영
대구첨단의료복합단지









Non-invasive, temporary, targeted BBB disruption

- Delivery of therapeutic agents into targeted brain

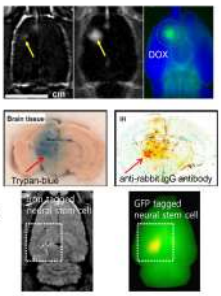
579Da ➢ Anti-cancer agents: Doxorubicin / Doxil
Park et al. 2012 JCR , Treat et al. 2007 IJC

~50KDa ➢ Parkinson's disease: dopamine D4 receptor antibody
Kinoshita et al. 2006

~100KDa ➢ Alzheimer's disease: Anti-β-amyloid antibody
Raymond et al. 2008 PLoS ONE

150KDa ➢ Anti-cancer agents: Herceptin
Park et al. 2012 JCR/ Kinoshita et al. 2006 PNAS

Cells ➢ Neural stem cells
Park et al. In preparation



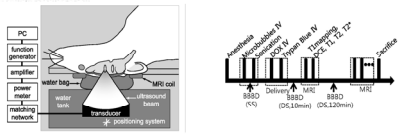
DGMIF

Kinetics of Blood brain barrier disruption

DGMIF

MR-guided FUS for BBB disruption

❑ Experiment set up

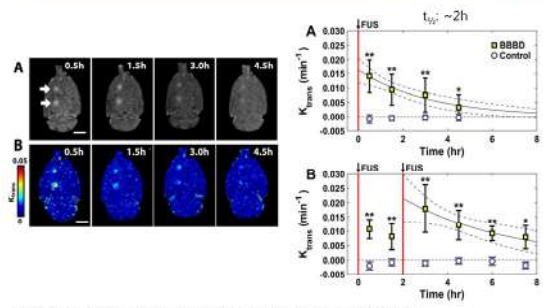


❑ Animals
- Twenty male Sprague-Dawley rats (weighing: 250-350 g)

❑ Experiment conditions
- 0.69 KHz frequency transducer (Diameter: 100 mm, Radius curvature: 80 mm)
- 10 ms bursts at 1Hz for 60 s with PRPA 0.68 and 0.72 MPa
- USCA (Definity) IV injection at dosage of 10 μl/kg
- MRI contrast agent (Magnevist) IV injection at 0.125 mmol/kg
- Doxorubicin hydrochloride (M.W: 579.98) IV injection at a dose of 5.67mg/kg
- Trypan blue IV injection 0.1g/kg in 0.45% NaCl

DGMIF

Characterizing BBBD with dynamic contrast enhanced MRI



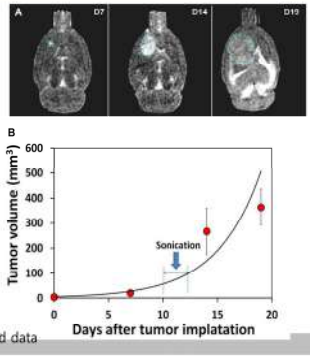
J. Park et al. "The kinetics of blood brain barrier permeability and targeted doxorubicin delivery into brain induced by focused ultrasound." J Control Release. 2012 Aug 20;162(1):134-42. 2012

DGMIF

Blood tumor barrier disruption

DGMIF

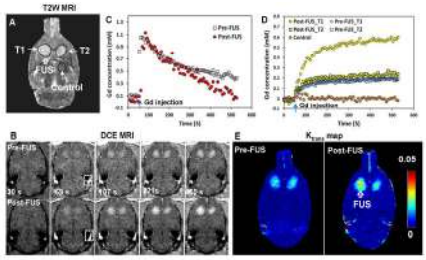
Brain tumor model: 9L cells



Unpublished data

DGMIF

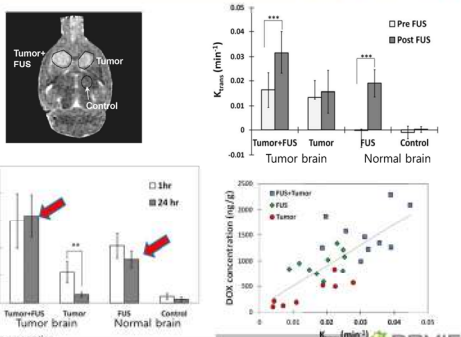
DCE-MRI in Brain tumor model



J. Park et. al. In preparation

DGMIF

Permeability changes and DOX delivery

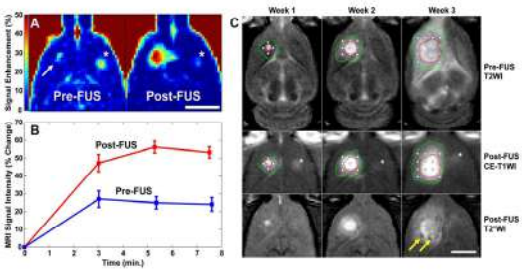


J. Park et. al. In preparation

DGMIF

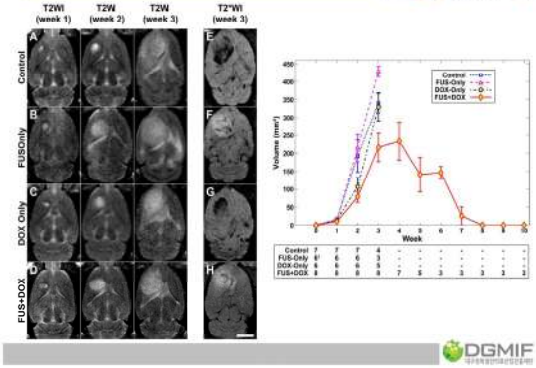
FUS-induced BBB/BTB permeabilization + chemotherapy in rat brain tumor model

Three weekly treatments with liposomal doxorubicin in 9L rat glioma model
690 kHz FUS + Definity microbubbles



DGMIF

FUS-induced BBB/BTB permeabilization + chemotherapy in rat brain tumor model



DGMIF

FUS-induced BBB/BTB permeabilization + chemotherapy

Survival

- **3 weekly treatments FUS+liposomal DOX improved survival by 100% compared to control**
- **7/8 animals in FUS+DOX group showed a strong treatment effect**
  - 6 animals had no tumor or only a tiny cluster of cells in histology; 1 was shrinking

Adverse events

- **Poor health despite little or no tumor**
- **Skin toxicity**
- **Extensive hemorrhagic tumor in one animal**

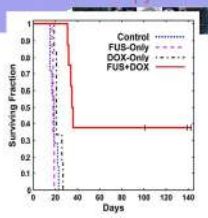
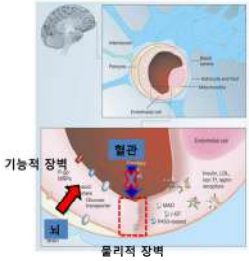


Table 2: Survival analysis

Treatment Group	N animals	Max. survival days)	Median survival (days)	IST_{median} (%)	Mean survival ± S.D. (days)	P-value, Hazard ratio
Control	7	23	17.5	....	18.6 ± 3	....
FUS-Only	8	21	18.0	2.9	18.9 ± 1	0.85, 1.16
DOX-Only	6	27	20.3	16.2	22.5 ± 3	0.16, 1.18
FUS+DOX	8	>142	35.0	100.0	64.0 ± 48	0.00031, 5.36

Note - Increase in Survival Time [IST_{median} (%)] is relative to the control
P-value and Hazard ratio from Log-Rank test between FUS+DOX and DOX Only group are 0.00057, 4.52 respectively.



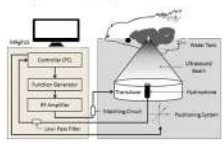
P-glycoprotein regulation: Functional barrier disruption in BBB

DGMIF

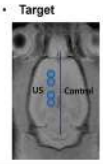
Methodology

- **Animal**: 4 male rats (250-350 g)
- **US Parameter**
  - 1 MHz Transducer
  - Microbubble: (Definity) continuous IV injection, infusion pump 0.012ml/s, 100s, total: 1.2ml, MB:NSS=1:50 total MB : 0.024 ml
  - 10ms, Period, 1000ms, Total time : 120s
- **MR contrast agent** - Gd-DTPA Magnevist
- **Dye** - Evans Blue 0.5ml, bolus injection
- **Post – US Treatment**
  - Perfusion & fixation (after 24 hours)
  - brain sections (50 μm thick), cut on a cryotome (Thermo), immediately processed for immunostaining
  - Hematoxylin and Eosin (HE) staining (P-gp)

- **Experiment Setup**



- **Target**

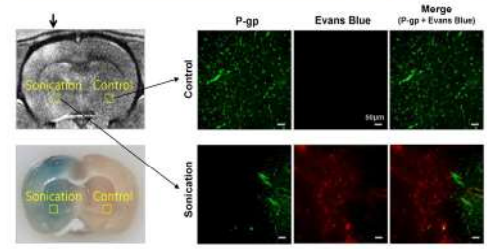


- **Brain Staining**



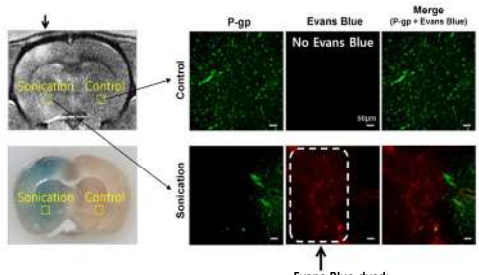
DGMIF

Results – Representative Figure



DGMIF

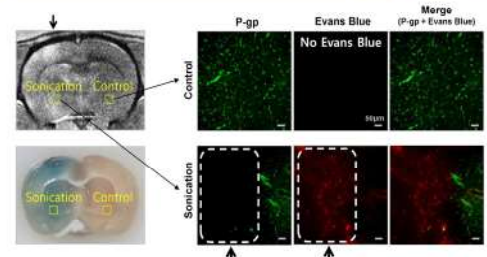
Results – Representative Figure



Evans Blue dyed:
BBB opened

DGMIF

Results – Representative Figure



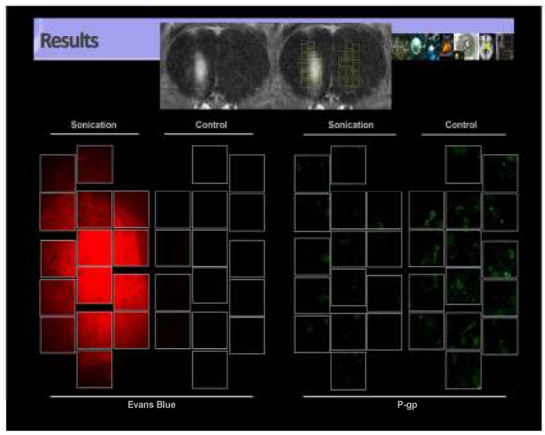
Reduced P-gp Expression

Evans Blue dyed:
BBB opened

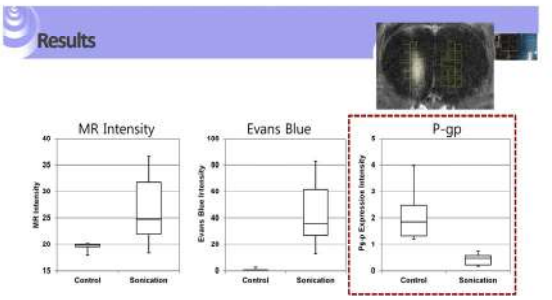
Expression of the P-gp was reduced at the BBB disruption region.

DGMIF

Results



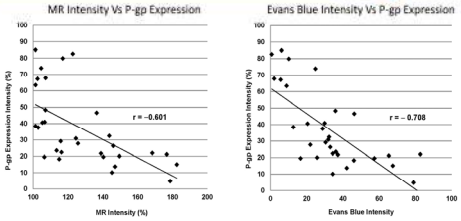
Results



- Both the MR contrast intensity and the Evans Blue fluorescent intensity were significantly increased in the targeted regions compared to the control regions (n = 31, p<0.001).
- The fluorescence intensity of the P-gp at the confirmed locations of the BBB disruption was reduced by an average of 63.2±18.4% compared to the control area in all three rats.

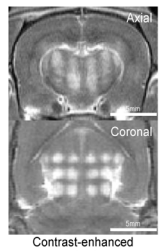
DGMIF

Correlations Results

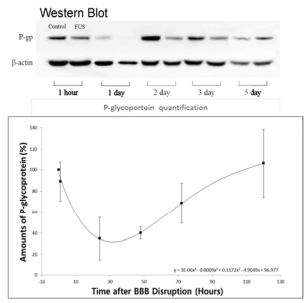


- P-gp fluorescence intensities were measured to observe the correlation between the degree of the BBB disruption and the P-gp expression.
- Both the Evans Blue intensity and the MR contrast intensity were significantly correlated with the P-gp expression intensity (n=31, r=-0.708, p<0.001; n=31, r=-0.601, p<0.001, respectively).

The kinetics of P-glycoprotein



Contrast-enhanced T1 weighted image

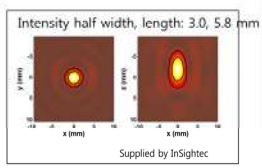


Unpublished data

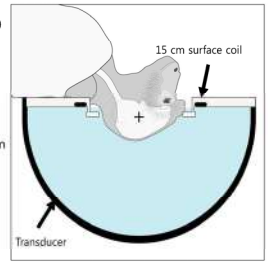
Safety study in monkeys

Safety study in monkeys

- ExAblate 4000 low-frequency MRgFUS system (InSightec, Haifa, Israel)
- 1024-element phased array transducer, 30 cm hemisphere, 220 kHz
  - Designed for ablation
- 3T MRI (GE Healthcare)



Supplied by InSightec

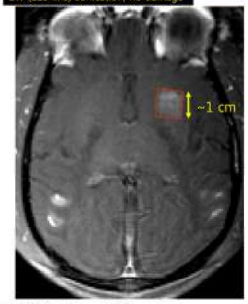


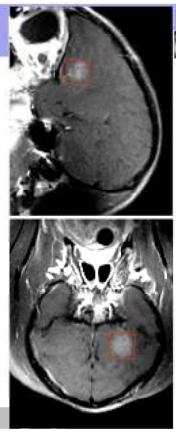
- Water continuously circulated, degassed; at room temperature

N. McDannolds et al. 2012 Cancer Research

Volumetric sonication

1W (223 kPa) sonication, no damage





T1W FSE + Magnevist (0.2 mmol/kg)
TR/TE=500/14 ms, ETL 4
256x256, 12cm FOV, 3mm slice

N. McDannolds et al. 2012 Cancer Research

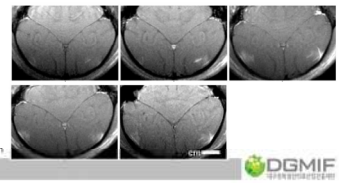
Functional testing

Monkeys 5-7

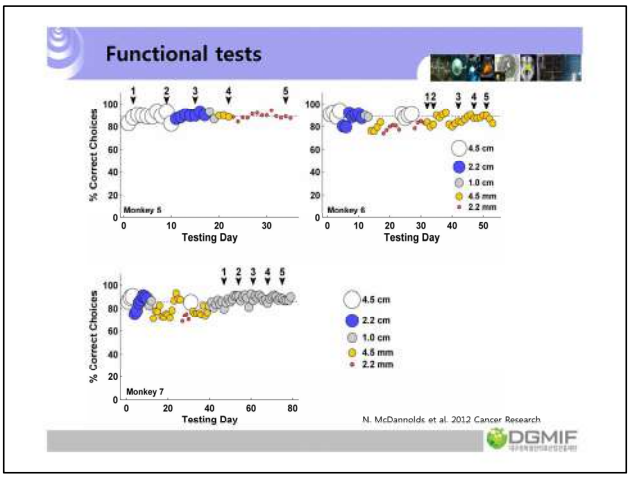
- 5 BBBD sessions in visual system
- Pre- and post-FUS functional testing:
  - Ability to remember 26 different symbols
  - Ability to see and recognize the symbols
  - Visual acuity
  - Motor skill

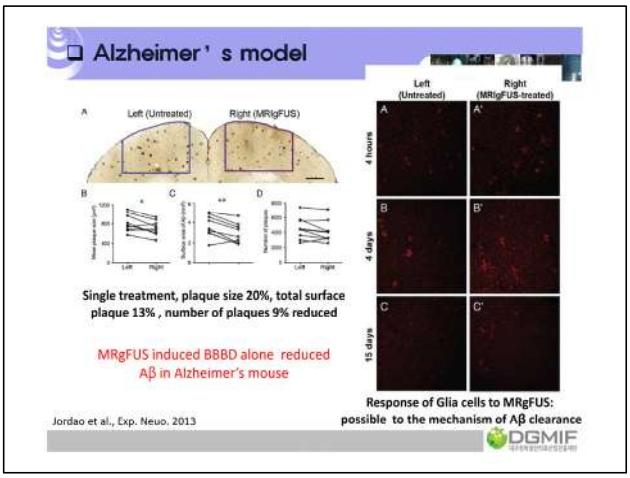


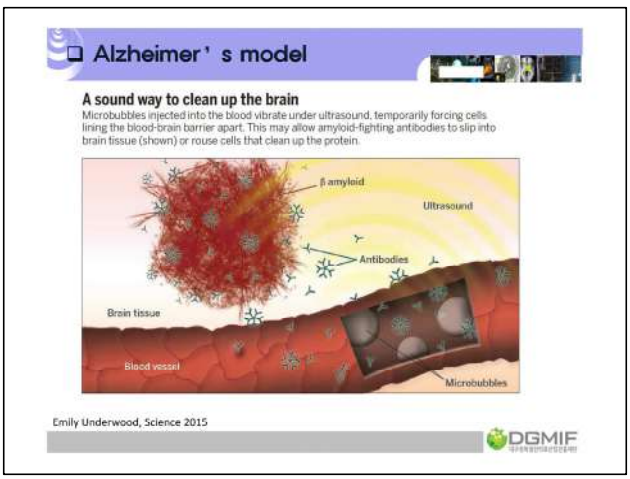
4.5 cm symbols 2 mm symbols 4 mm symbols

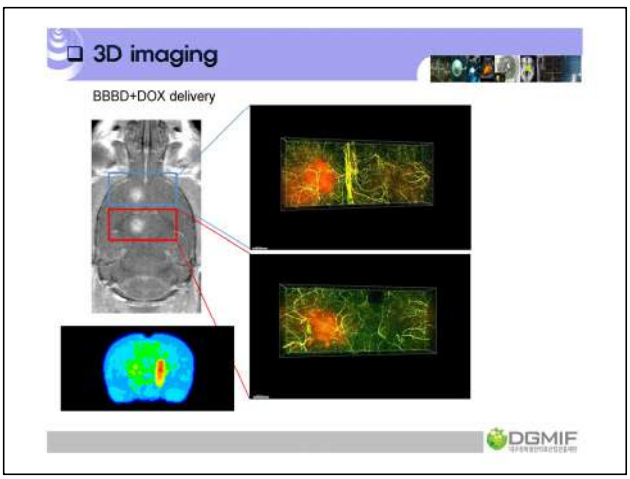


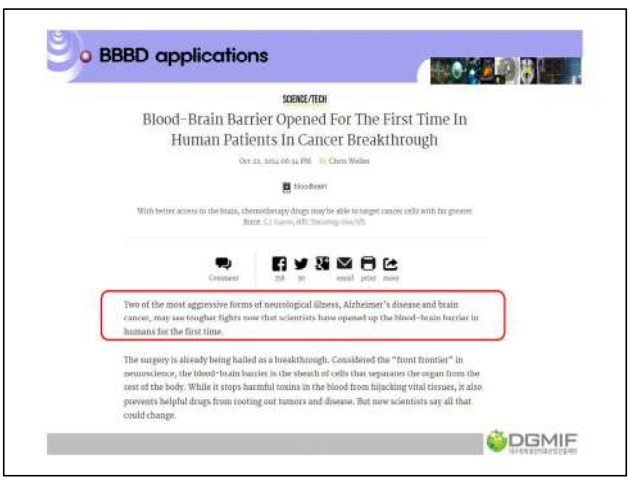
N. McDannolds et al. 2012 Cancer Research

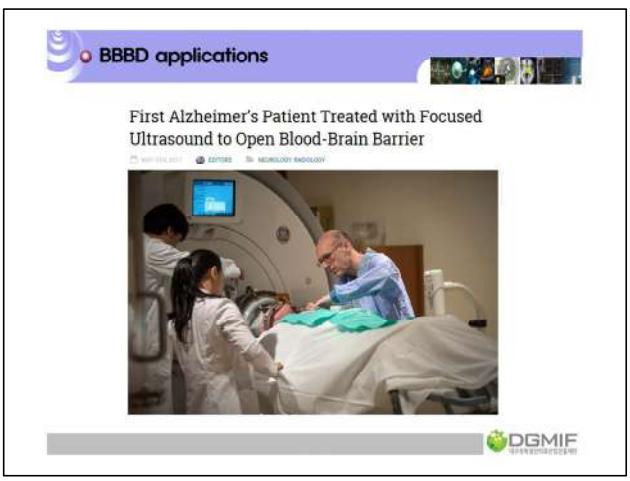

Functional tests
% Correct Choices
Testing Day
Monkey 5
Monkey 6
Monkey 7
4.5 cm
2.2 cm
1.0 cm
4.5 mm
2.2 mm
N. McDannolds et al. 2012 Cancer Research
DGMIF


Alzheimer's model
Left (Untreated)
Right (MRIgFUS)
Single treatment, plaque size 20%, total surface plaque 13% , number of plaques 9% reduced
MRgFUS induced BBBD alone reduced Aβ in Alzheimer's mouse
Jordao et al., Exp. Neuo. 2013
Left (Untreated)
Right (MRIgFUS-treated)
4 hours
4 days
15 days
Response of Glia cells to MRgFUS: possible to the mechanism of Aβ clearance
DGMIF


Alzheimer's model
A sound way to clean up the brain
Microbubbles injected into the blood vibrate under ultrasound, temporarily forcing cells lining the blood-brain barrier apart. This may allow amyloid-fighting antibodies to slip into brain tissue (shown) or rouse cells that clean up the protein.
β amyloid
Ultrasound
Antibodies
Brain tissue
Blood vessel
Microbubbles
Emily Underwood, Science 2015
DGMIF


3D imaging
BBBD+DOX delivery
DGMIF


BBBD applications
SCIENCE/TECH
Blood-Brain Barrier Opened For The First Time In Human Patients In Cancer Breakthrough
Two of the most aggressive forms of neurological illness, Alzheimer's disease and brain cancer, may see tougher fights now that scientists have opened up the blood-brain barrier in humans for the first time.
The surgery is already being hailed as a breakthrough. Considered the "front frontier" in neuroscience, the blood-brain barrier is the sheath of cells that separates the organ from the rest of the body. While it stops harmful toxins in the blood from hijacking vital tissues, it also prevents helpful drugs from rooting out tumors and disease. But now scientists say all that could change.
DGMIF


BBBD applications
First Alzheimer's Patient Treated with Focused Ultrasound to Open Blood-Brain Barrier
DGMIF


Conclusions
MR-guided FUS
induced non-invasive, temporary, targeted, repeated BBB/BRB/BTB disruption associated with drug delivery
can be used for treatment of most CNS disorders
DGMIF


Thank you
Questions?
jyp@dgmif.re.kr
DGMIF

Building up an Ideal Intraoperative Neurophysiologic Monitoring Team

석 흥 열
계명대학교 의과대학 신경과학교실

Building up an Ideal Intraoperative Neurophysiologic Monitoring Team

Hung-Youl Seok
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Intraoperative neurophysiologic monitoring (INM) is widely used to reduce the risk of postoperative neurological deficits in operations. In order that INM can serve that purpose adequately, it is important to build up an ideal INM team. The INM team is made up of three groups: monitoring team (clinical neurophysiologist, monitoring technician), surgical team, and anesthesia team. The monitoring team must be highly trained, be able to provide the surgeon feedback in real time, and work well with both the surgical and anesthesia teams. In addition, since different types of anesthesia can affect INM results, anesthesiologist should strive to understand the rationale behind monitoring and the basis of its utility. And, when the surgical team understand and facilitate monitoring team's responsibilities, the monitoring team is able to perform monitoring functions that promote the smooth flow of the surgical procedure and positive patient outcomes. Therefore, in order to build up an ideal INM team, it is important to build and maintain good communication between the monitoring team, and surgical and anesthesia teams.

Key Words: Intraoperative neurophysiologic monitoring, Team, Communication

References

1. Husain AM. A practical approach to neurophysiologic intraoperative monitoring. Second edition.
2. Nuwer MR. Handbook of clinical neurophysiology. Intraoperative monitoring of neural function.

Hung Youl Seok
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine,
194 Dongsan dong, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7840 Fax: +82-53-250-7840
E-mail: shy2354@gmail.com

현장 및 원격 수술중신경계감시



이 은 미
울산대학교 의과대학 울산대학교병원 신경과학교실

On-site and Remote INM

Eun-Mi, Lee, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan college of Medicine

Intraoperative neurophysiological monitoring (INM) in has changed over time with the creating of modified clinical practice models. Clinical practice models of INM have differing levels of supervision, depending on the complexity of the cases being monitored and the proximity of the supervising and interpreting neurophysiologist. Besides following the principle on personally local supervision model (on-site INM), progressive advances on super-high-speed information communications network lines have reduced the effort of local supervision for neurophysiologists (nearby INM, remote INM) in clinical practice. In this article, we will discuss the different practice models of INM, representative monitoring modality and surgical application of each model and limitation and concern of remote INM.

Key Words: Telemedicine, interaoperative neurophysiological monitoring, remote model, on-site model, local model

서론

수술중신경생리감시는 수술 전 환자에 대한 신경학적 평가, 영상의 리뷰, 수술 중 발생할 수 있는 신경 구조물의 예측 및 위험을 최소화하기 위하여 수술중 뇌파, 유발전위, 침근전도 등 다양한 감시종류를 적절히 조합하는 계획을 세우고, 수술 중 경고 기준 이상의 변화 시 적절한 해석 및 즉각적 대응을 포함하는 연속적인 과정을 포함한다. 크게 목적에 따라 신경생리전문의가 직접 수술장에서 고차원적 신경계구조물 (뇌피질, 뇌간, 뇌신경 및 척수근) 위치를 파악하는 지도화(mapping)와 신경생리기사의 보조 하에서 직, 간접적으로 지도. 감독하면서 수술 전과 비교하여 수술 과정 중 각 신경생리검사 유형별 미리 설정된 위험 경고 기준에 따라 위험을 판단하고 추가적 조치를 권하는 추적 감시(모니터링)로 나눌 수 있다. 수술방에서 감시 판독이 바로 이루어지는 고전적 로컬 감시 모델은 class I, class II의 임상근거를 가지며 그 유용성 및 효과가 입증되었다[1]. 그러므로 신경생리전문의 및 이의 감독하에 있는 신경생리기사는 고전적 로컬 감시 모델을 근간으로 수술중신경생리감시를 받는 환자 곁에 상주하며 실시간 판단을 제공한다. 우라나라의 건강보험공단 행위 급여 목록에서도 수술중신경생리감시는 즉각적 판독이 가능한 신경과 및 재활의학과 전문의가 감시 및 판독을 한 경우에 요양급여 비용을 산정하도록 하고 있다.

수술중신경생리감시 도입 초기인 1990년대 초반에는, 신경생리전문의가 각 수술방에 상주하는 신경생리기사를 감독하는 고전적 모델이 사용되었으나 (현장감시, on-site monitoring), 90년대 중후반부터는 검사 진행상황을 전산망으로 연결된 원내 중앙감시센터에서 감독 가능하며, 필요시 수술장에 바로 진입가능한 시스템을 마련하여 공간적 유연성을 발휘할 수 있게 되었다 (근접감시, nearby monitoring). 전산망 연결은 되어 있으나 물리적 공간 이동 제약이 심해 수술장에 직접 출입이 불가능한 경우를 원격(remote site) 감

Eun-Mi Lee
Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan college of Medicine
877, Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan, Republic of Korea
Tel: 052-250-8891
Fax: 052-250-7088
E-mail: saltmoon@hanmail.net

시라 하며, 최근 10여년 사이에 기술적으로는 원외 원격 감시, 심지어는 국외에서의 지원도 가능하다(remote monitoring). 즉 수술중신경생리감시의 도입시기에는 감시 체계 구축, 전문인력 확보에 힘입어 양적으로 성장했다면, 수술중신경생리감시가 보편화되면서 감시 수준에 따른 시공간적 확장성, 효율성을 고려한 감시 수준의 적용 등 질적 성장에 관심이 대두되고 있다.

여기서는 수술중신경생리검사의 감시 운영 행태를 수준(level)에 따라 구분해보고, 고전적 로컬 감시 모델을 구성하는 현장 감시 및 근접 감시를 사용하는 대표적인 검사 방법 및 임상 적용 분야를 알아보고, 정보통신 기술 발전과 맞물려 대두되고 있는 원격 수술중신경생리검사의 한계와 제도적 보완점에 대해 살펴보고자 한다.

본론

신경생리전문의와 검사 진행 장소의 물리적 위치 관계 및 감시 운영 행태에 따라 크게 현장 감시와 원격 감시로 나눌 수 있다. 좀더 세분화하면 주요수술의 전체 진행과정을 환자 1명에 신경생리전문의 1인이 일대일로 대응하여 실시간 감시 및 해석, INM team과 feedback 의사결정을 하는 경우 개별 집중 현장 감시(personally, intensive onsite monitoring)라 정의할 수 있고 절대적인 시공간 제약을 받는다. 이보다 공간적 제약이 완화된 감시 모델로는 수술방 2-3곳을 전담하며 직접 라운딩하며 여러 명의 신경생리기사 및 집도의, 마취의 (INM-Team)와 의사소통을 하기도 하고, 각 수술방의 감시 데이터가 원내 전용 통신망을 통해 수술방 근처 중앙감시센터로 연결되어 실시간으로 수술방의 검사 진행상태를 모니터링하면서, 신경생리기사의 요청 (on-call)이 있거나, 중앙감시센터에서 파형의 변화를 미리 감지하여 바로 수술방으로 이동하여 참여할 수 있는 경우를 근접 감시 (nearby- monitoring)라 정의할 수 있고, 이 둘을 적절히 섞어 운영하는 경우를 로컬 감시 모델이라 할 수 있다. 로컬 감시 모델은 신경생리전문의가 감시장비를 운용하는 신경생리기사를 직접 관리 감독하며, 감시 중 발생하는 기술적 문제의 확인 및 해결을 지원한다. 즉 검사 시간의 전체 내지 일부 시간에 신경생리전문의가 수술방에 실제로 존재하며 집도의 및 마취과의사와 직접 대면하면서 실시간 의사결정을 내리는 구조이다. 로컬 감시의 노동강도, 시공간적 제약으로 인해 신경생리전문의는 최대 동시 3명까지 감독할 수 있다[2]. 이와 다른 운영 행태로 원격 감시(remote monitoring) 모델이 있으며, 독립된 공간에서 중앙처리 네트워크가 있어 실시간으로 수술방의 검사 진행상태 모니터링은 가능하나 수술장에의 직접 참여는 불가능한 경우 원격 감시(remote monitoring)라 하며, 이 또한 원격지 신경감시전문의 위치에 따라 원내, 원외로 나눌 수 있다.

1. 현장 감시 (onsite-INM)

고도의 신경해부학적 지식을 기반으로 수술장에서 실시간의 평가 및 판단, 집도의와의 직접 의사소통이 필요한 경우가 많으므로 신경생리학을 전공한 전문의사와 이를 기술적으로 보조하는 전기생리학 기사가 참여하게 된다. 시행하는 검사 종류로는 뇌피질뇌파(electrocorticography, EcoG), 직접 뇌피질 자극술(direct cortical stimulation), 체성감각유발전위(Somatosensory Evoked potential, SSEP), 근전도(Electromyography) 가 대표적이며 주로 뇌피질 및 뇌간의 언어중추, 운동중추, 감각중추, 시각 중추, 뇌신경 및 척수신경뿌리 등 신경계구조물의 위치 및 경계선을 찾아내어 외과적 절제 수술 도중 병소를 가급적 충분히 절제하면서 중요한 뇌기능을 최대로 보존하고 신경학적 손상을 예방하기 위한 목적으로 시행하게 된다. 고전적 모델인 현장 감시의 대표적인 적응증은 다음과 같다.

1) 뇌전증수술의 뇌피질뇌파 감시

뇌전증 수술에서 절제범위를 좀더 정밀하게 결정하기 위해 뇌절제 부위 경계는 뇌전증 병소 주변 신경조직의 정상기능 위치(cortical mapping), 뇌전증으로 인한 기능이상을 보이는 네트워크(회로)범위, 병소 및 주변조직을 절제 시 발생할 수 있는 결과 모두를 고려하여 결정된다. 예를 들면 정상 MRI을 보이는 측두엽 뇌전증에서 전방측두엽 절제술의 경계는 수술중 뇌피질뇌파를 시행함으로서 전기생리학적으로 불안정한 흥분성영역 (irritative zone)을 충분히 포함한 좀 더 넓은 부위로 결정될 수 있다. 이 검사는 추적감시를 목적으로 하는 검사방법과 달리 시간적 제한이 있으며, 뇌피질뇌파를 전문적으로 판독할 수 있는 뇌전증 전문의가 주로 검사를 시행하고 해석한다. 흥분성영역이 뇌전증병소와 완벽하게 일치하지 않는다는 한계가 있음에도 불구하고, 중요한 실시간 기능적 정보를 제공해서 뇌피질뇌파감시를 참조한 분석은 절제 범위의 결정에 영향을 준다.

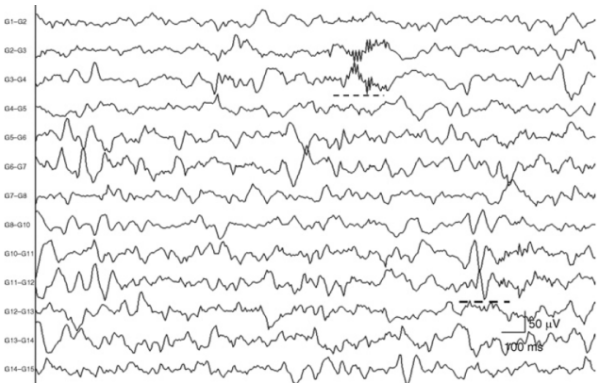


Figure 1. Electrocorticography during epilepsy surgery.

2) 천막상부 및 뇌간 종양 절제 수술의 신경감시

체성감각유발전위검사(SSEP)는 수술 부위 뇌 반대측 상지에서 정중신경, 하지에서 경골신경을 자극하여 중심구 전후의 뇌피질 표면에서 위상역전반응(phase-reversal)을 관찰할 수 있다. 정중신경 자극시 반대측 뇌의 감각영역피질을 흥분시켜 N20P30파형을 유발하며 운동영역피질에서는 반대로 P20N30의 전위를 형성하여 중심고랑 근처의 뇌종양 절제시 일차 운동 및 일차 감각피질영역의 경계선을 정확한 구분지음으로서 수술 이후 운동중추 손상을 최소화할 수 있다. 특히 종양으로 인해 해부학적 위치가 원래의 위치에서 변경되는 경우, 예상보다 다른 부위에서 위상역전반응이 나타날 수 있음을 알고 있어야 하며, 뇌종양으로 인하여 감각중추나 운동중추의 기능이 심각하게 손상된 경우 이로 인하여 파형이 원활하게 형성되지 않으므로 검사파형이 예상과 다르다면 반드시 수술전 뇌영상 리뷰나 환자의 신경학적 상태를 직접 평가해서 사전 정보를 알고 있어야 하며 전기자극 부위를 옮겨가면서 종합적으로 판단해야 한다. 위상역전의 기록은 단지 중심고랑이 위치하는 것을 의미하며, 운동기능피질의 구체적 분포에 대해서는 알기 어렵다.

직접 뇌피질 자극술(Direct cortical stimulation)은 중요한 뇌기능(언어, 운동, 감각, 시각 등) 위치를 정확히 평가하여 보존하기 위해 시행하며, 특히 뇌종양과 같은 구조적 병변은 정상적인 해부학적 표식을 변형시켜 육안으로 기능적 위치를 구분하기 어렵게 만드는 경우가 많아 언어중추, 일차운동감각신경, 시각중추 부위를 양극자극기로 노출된 뇌 표면에서 위치를 옮겨가면서 자극하거나, 경막하전극(subdural electrode strip or grid)을 부착하고 번호를 바꾸어가면서 자극하여 자극반대편의 혀, 얼굴, 팔의 움직임을 육안 또는 미리 설치한 근전도로 확인한다. 운동영역 지도화는 근이완제를 사용하지 않은 상태의 전신마취 및 각성상태에서 가능하며, 전신마취인 경우 좀더 높은 자극이 필요하다. 수술장에서 직접 뇌피질 자극술을 통한 운동영역 위치 확인은 감각신경유발전위를 이용한 중심고랑 구별법보다 시간적 소모가 많고, 근육움직임 반응이 나타나지 않을 때 기능이 없다고 말하기 힘든 단점이 있다. 종양절제수술에서 운동기능검사를 제외한 감각, 시각, 언어기능의 검사는 모니터링 목적으로는 뇌종양을 절제할 때까지 환자가 각성상태를 유지해야 하므로 환자가 점차 지치게 되고 신경생리전문의도 시간적 소모가 많다.

뇌간 수술의 경우 외과적 절제로 인한 뇌신경핵의 손상 및 뇌신경 견인에 의한 간접 손상이 가능하므로 전기직접자극을 직접 뇌간 및 뇌신경을 자극하고 기록전극에서의 유발근전도 (triggered EMG) 반응을 보면서 외전신경, 안면신경 및 미주신경, 부신경, 설하신경 등 운동신경핵의 위치를 확인할 수 있다. 그러나 뇌병변 위치와 수술접근 방법 및 노출된 수술시야에 따라 자극을 가할 수 없거나, 자극이 무의미한 경우 뇌신경, 뇌신경핵의 위치 및 뇌간 기능 평가에는 기술적 제한이 있을 수 있다. 신경구조물 위치 평가가 가능한 대표적 근반응 위치로는 외전근, 안면근, 설근, 연구개 근육, 흉쇄유돌근 및 승모근에 기록전극을 설치하게 되며, 성대의 경우 표피전극이 부착된 특수 제작된 기도관을 이용하게 된다. 수술 중 신경손상을 감시하는 목적으로는 운동 신경을 담당하는 뇌신경의 경우 자발적 근전도 흥분을 지속적으로 기록하여 (free running EMG) 근전도 파형과 함께 소리의 변화를 기록하며, 신경허혈이나 신경계 변형과 관련된 파형의 출현, 지속 유무를 감시하게 된다. 청각, 전정신경의 압박 및 신전, 허혈로 인한 손상 및 뇌간의 외측망상계(lateral lemniscal pathway)을 감시하기 위하여 뇌간청각유발전위 (BAEP) 및 뇌간을 통과하는 좀더 광범위한 감각신경계인 내측망상계 (medial lemniscal pathway) 기능이상을 간접적, 보조적으로 확인하기 위해 체성감각유발전위 (SSEP)가 뇌간 기능 감시방법으로 널리 이용된다.

뇌간은 주요한 뇌기능의 경로이면서 다양한 조절기능을 수행하는 밀집된 신경구조물의 복합체로 신경구조물의 기능 확인 및 추적감시가 복합되는 고도복잡수술이 많아 현장 직접 감시가 요구되는 경우가 많다.

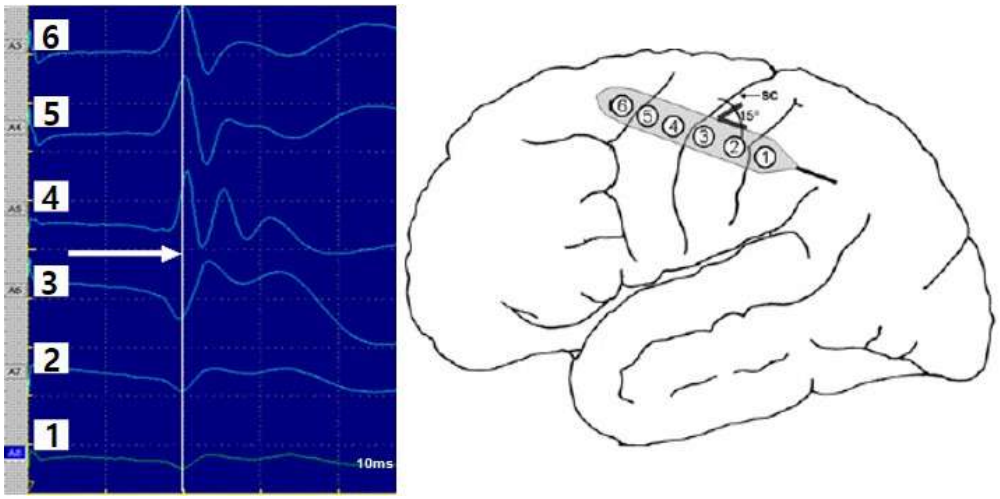


Figure 2. Localization of central sulcus. The cortical potentials are recorded on subdural electrode by medial nerve stimulation. Phase reversal of cortical waves between electrode 3 and electrode 4 is observed about 20 msec(arrow). Schematic drawing shows the electrode relation to the central sulcus.

3) 근전도를 이용한 선택적 배부신경술 절제술 (selective dorsal rhizotomy)

뇌성마비 환자에서 상당수는 상하지 (주로 하지)의 근신경계반사의 과흥분으로 근긴장성이 항진되어 강직성 보행장애를 초래한다. 운동신경근을 절제할 경우 근위약 합병증이 발생하므로 운동 감각 신경을 구분하고 선택적으로 과흥분된 감각신경근을 절제하여 강직을 교정하는 수술을 선택적 감각신경근 절제술(selective dorsal rhizotomy) 한다. 신경근분포에 따라 대표 근육을 설정하여 근전도 침전극에서의 반응을 기록하며 갈고리모양의 양극성 자극기를 사용해 신경근을 살짝 들어올려 자극하며 근전도 반응을 세분하여 grade 3이상을 나타낸 감각 신경근 절제를 하게 된다. 자극 역치값을 점차 올리면서 실제 근수축 여부, 근전도 파형 특징을 보면서 운동,감각신경근을 구분한다.

2. 근접 감시 (Nearby INM)

수술 중 신경계 합병증 우려가 있는 주요 수술 (main procedure) 진행 전 기저상태에서 신경생리검사 종류에 따른 정량 평가 지표를 명확히 설정하고, 검사 방법마다 미리 정해 놓은 적절한 경고 기준을 마련해 놓는 것이 중요하다. 신경생리기사가 생체 데이터를 획득 및 기계적 오류에 대처하는 일차 감시자 역할을 하며, 개입이나 소통이 필요한 시점에 즉각적으로 신경생리감시전문의와 소통하는 시스템을 구축하는 것이 중요하다. 원내 감시망을 이용하는 경우, 신경생리감시전문의는 검사실 장비와 실시간으로 연동된 모니터가 마련된 독립된 전용공간에서의 PC, 무선 노트북이나 태블릿 PC 등을 이용할 수 있다 수술장에서 마취시작부터 끝까지 한 환자 당 한 명의 마취과 의사가 배당되어 환자 마취를 감시하지 않듯이, 중요도에 따라 모니터링이 주목적인 수술은 여러 신경생리기사를 두고 전담 신경생리전문의가 라운딩하면서 다중 검사에서 벌어지는 상황을 감독, 지원하는 방식이 일반적이다. 완화된 현장 감시 모델인 근접 감시를 사용하는 대표적인 검사 방법 및 임상 적용 분야는 다음과 같다.



Figure 3. Nearby INM. Neurophysiologist monitors from a nearby site with online (tablet PC) and goes into the operation room if needed.

1) 척추 신경계 감시

체성감각유발전위 (SSEP), 경두개 전기자극을 이용한 운동유발전위 (TCe-MEP)를 같이 사용하고, 경추부 및 요천추부 신경근 감시가 필요시 침근전도를 추가한다. 척수측만증, 퇴행성 척추질환 및 외상으로 인한 척수압박병증 발생시 유합고정술, 척수종양 등에서 사용한다. 자극의 기술적 방법은 과거 많이 다뤄졌음으로 자세한 소개는 생략한다. 체성감각유발 전위의 경고 수준은 진폭이 기저상태에 비해 50%이상 감소하거나 절대잠복기가 10%이상이면 경고를 하고, 진폭이 90% 이상까지 감소하면 수술을 중단하고 견인을 풀거나, 혈압상승 및 관류 증가 유도 등 중재술을 고려한다. 운동유발전위의 경고 수준으로 많이 사용하는 기준은 수술의 종류에 따라 다양한데 척추수술에서는 진폭 80% 이상 감소[3,4]나 파형 소실 기준[5,6]을 선호한다. 기저질환으로 이미 피질척수로나, 감각신경로가 손상이 심한 경우 기저상태 평가가 제한되거나 높은 자극 역치가 요구되는 경우 검사의 신뢰성이 떨어질 수 있으므로 수술전 환자의 신경학적 검사 및 수술전 유발전위검사 결과를 참조하여 해석해야 한다.

2) 경두개초음파를 이용한 수술중신경계감시

경동맥내막절재술 시행 과정에서 동측 중대뇌동맥 (MCA)의 혈류속도를 감시하여 수술 중, 후 혈류역학 변화와 색전 발생에 대한 중요한 정보를 제공한다. 지속감시 중 결찰 (clamping)로 인해 측부순환이 불충분한 경우 중대뇌동맥 평균혈류속도(MV)가 결찰 전 기저상태와 비교해 50% 이상 감소하거나 절대적 속도가 20cm/sec 이하로 감소하면 유의한 경고수준으로 본다[7]. 유의미한 혈류감소가 있는 환자는 션트(shunt)를 삽입하는 우회술을 시행하여 뇌허혈 손상을 예방하고, 내막 박리, 선택적 션트 삽입, 결찰 제거, 상처 봉합의 일련의 과정 중 미세색전 (microembolism)을 발견할 수 있는 장점이 있다. 결찰을 풀고 나서 최고수축기 혈류속도 (PSV) 증가율로 과관류증후군의 위험도를 평가할 수도 있다.

3. 원격감시

1) 미국의 원격 수술중신경감시 모델의 의료보험제도 선례

미국은 증가하는 수술중신경생리감시 수요의 양적 팽창, 이를 따라잡지 못하는 신경생리감시전문의 인력자원의 제한된 공급, 낮은 의료서비스 접근성 등 원격 감시시장이 활성될 수 밖에 없는 환경에서 정보통신망의 기술적 뒷받침을 통해 원격 수술중신경생리감시 모델은 비약적으로 발전하였다. 과거에는 신경생리전문의의 로컬 모델을 적용한 수술중신경생리감시만 보험 청구가 인정되었으나 2001년에는 직접 감독 조항이 삭제되고[8], 수술장과 실시간 데이터가 연동되면 장소의 제약 없이 다중 원격 감시가 허용되면서, 신경과에서 시행하는 유망한 원격의료 적용 분야가 되었다. 이로서 고전적인 현장, 근접감시를 보완하여, 신경생리전문의가 없는 원격지의 환자에게도 수술중신경생리감시 서비스를 제공할 수 있게 되었다. 지난 10년간 미국 메디케어에 청구된 수술중신경계감시 건수는 직접 감독 조항이 삭제된 후를 기점으로 폭발적인 양적 성장을 이루었다. 그러나 다중 감시의 남용으로, 2012년 미국신경과학회 정책위원회에서는 동시 감시할 수 있는 적정 환자수를 3-6명 이하로 감시할 것을 권고하였다[9]. 미국의 수술중신경생리

Table 1. 상대가치비율, 원격감시 및 다중 동시 청구 여부를 포함한 수술중신경감시의 미국의 의료보험제도 코딩과 청구 변화.10

	의료행위분류체계 (CPT) 코드				
	2012 CPT5	2013 미국의사협회상대가치개정위원회		2013 의료보험 최종 규정	
	95920	95940	95941	95940	95941
항목	수술중신경감시	현장 수술중신경감시	원격 수술중신경감시/ > 1 환자 또는 시간당	현장 수술중신경감시	원격 수술중신경감시/ > 1 환자 또는 시간당
단위	1시간	15분	1시간	15분	1시간
상대가치값	2.11	0.5	2.0	0.6	a
원격 감시	허용	불가	허용	불가	허용
동시 청구	허용	불가	허용	불가	b

[a] 상대가치 청구는 추가지불보상제도 코드 G0453과 동시 청구되어야 승인된다, 상대가치값은 15분당 0.5 로 산정
[b] 의료행위분류체계 (CPT) 95941 는 1명 이상 허용되나, 추가지불보상제도 코드 G0453은 반드시 직접 지시를 받은 단독감시에 한한다."

감시 요양급여는 현장 감시 방법과 원격 감시 방법에 따른 구별이 없는 단일 코드를 사용하였으나 2013년 의료행위 상대가치개정 위원회가 감시 모델에 따른 이원화된 분류코드를 제안하였고, 2013년 최종 진료비지불수가코드는 현장 1:1 감시 모델의 요양급여 코드의 신설, 원격 감시의 경우 다중 동시 원격 감시가 원칙적으로 제한되고, 단독 환자의 원격 감시인 경우로 제한하여 요양급여를 인정하도록 강화되었다 (Table 1)[10].

2) 원격 감시 모델의 장단점

원격 감시 방법의 득과 실은 수년 이상 논란이 되고 있지만, 특히 복잡한 수술 및 고난이도 감시기술이 필요한 신경생리감시 상황에서 직접 대면이라는 옵션이 불가한 경우, 현지 집도의와 환자, 원격지 신경생리감시 전문의간의 소통 능력은 제한될 수밖에 없다. 원격 감시로는 수술장에서 일어나는 기술적, 임상적 세부사항을 점검하기 어렵기 때문에 이의 근본적인 해결은 쉽지 않다. 원격지 신경생리전문의가 수술방에 물리적으로 존재하지 않기 때문에 감시장비의 기계적 오작동이 발생하는 등의 기술적 문제 해결이 필요시 현지 신경생리기사 직접 지원이 어렵고, 텍스팅이 아닌 영상통화 등의 매체를 통하여 이러한 단점을 일부 보완할 수는 있겠으나 INM-team과의 의사소통 효율성이 현장에서 직접 지휘하는 로컬 모델보다는 떨어진다. 또한 원격지 신경생리전문의의 환자 의무기록이나 영상 자료 접근이 제한되거나 통제된다면, 원격 감시 방법에 적합한 환자군은 제한적이다. 인터넷 연결이 불안정하여 수술 중 전송오류로 감시가 되지 않을 수도 있다. 의료데이터는 가장 민감한 개인정보로 의료정보 교류는 병원간 환자기록 공유를 위한 협약 체결이 필요하며, 병원간 정보이동에 따른 보안 및 책임문제가 뒤따른다. 생체정보의 실시간 모니터링은 인터넷 통신기술의 안정성, 정보 자체의 보안과 함께 개인의 권익을 보호할 수 있는 법적 제도나 기술적 측면이 강조되고 있어 이의 동반성장, 인프라 없이 단순 정보통신기술 요건의 뒷받침만으로 시행이 불가능하다. 원격 감시의 장점은 신경생리검사가 필요한 수술 건수가 많지 않아 전담 신경생리검사 전문의 인력이 없는 중소규모 병원에서도 적극적으로 신경생리감시를 시행할 수 있으며 병원 간 의료 서비스 격차를 줄이는데 일조할 수 있다. 원격 감시 모델의 근본적 한계가 있더라도, 일부 선택적인 고난이도 수술에서는 원격 수술중신경생리감시라도 시행하는 것이 아예 시행하지 않는 것보다 수술후 신경손상 예방할 수 있기 때문이다.

3) 우리나라에서 원격 수술중신경감시를 위한 제반 고려사항 (Table 2.)

의료법 상 원격의료는 의료인은 검퓨터, 화상통신 등 정보통신 기술을 활용하여 먼 곳에 있는 의료인에게 의료지식이나 기술을 지원하는 원격의료를 할 수 있다. 원격의료를 행하거나 받으려는 자는 보건복지부령으로 정하는 시설과 장비를 갖추어야 한다라고 명시되어 있다. 현재 우리나라에서 의사-의사간 원격의료는 판독분야에서 일부 허용되는데 영상부분에 해당하는 원격영상판독(Teleradiography), 원격병리판독(Telepathology) 이 있다. 이는 각 병원 내에서 이루어지는 PACS 판독이나 병리 판독을 외부에 의뢰하는 것으로, 검사는 병원에서 하되 판독은 외주를 주는 형식으로 의사-의사간의 원격의료 유형이다. 현행 의료법에서는 의사-의사간 원격 의료 유형의 경우만 환자에 대한 책임소재를 명확하게 명시하고 있으며, 의사-의사가 아닌 의료인간 원격의료유형에 대한 환자 책임은 명확하게 규정하고

Table 2. 원격의료 유형분류

유형		원격지의사	현지의료인	원격 자문 및 감시	비고
1차분류	2차분류				
의사-의료인 간 원격의료	의사-의사간 원격진료	(치과,한)의사	(치과,한)의사	원격영상의학판독 원격임상병리판독 원격 전문의 자문	현행 의료법에 의거 시행가능
	의사-의사가 아닌 의료인간 원격진료	(치과,한)의사	간호사,조산사 (신경생리기사??)	보건소 원격가정간호 (수술중신경감시??)	현행 의료법에 의거 현지 의료인의 자격과 관련한 논란이 있음. 관련법에 의거 일부 시행 가능
의사-환자간 원격의료		(치과,한)의사	현지의료인 없음(환자 본인 또는 보호자)		현행 의료법에서 정의되지 않았으며 시행 불가

있지 않다. 또한 의사의 의료지식 또는 기술지원을 받아 현지에서 의료행위를 수행하는 현지 의료인의 자격범위를 의료인 (의사, 치과의사, 한의사, 간호사, 조산사)로 정의되어 있어 원격지의 수술중 신경생리전문의-현지 신경생리기사의 수직적 감독, 지시 관계는 의료법에서 인정되지 않는다. 그러므로 원격 신경생리검사는 원격의료의 개념이 의료기관 간으로 확장되어야 시행 가능하며, 감시장비 및 신경생리기사인력을 제공하는 현지 병원과 원격 감시 서비스를 제공하는 병원이 다르므로 건강보험공단 요양급여 청구시 분리된 의료자원에 대한 의료수가 항목 신설이 필요하다. 또한 원격 감시 과정 중 원격의료기기 및 정보통신망의 안전성 및 정보의 신뢰성을 확보하기 위한 기술적 관리가 필요하며 전자의무기록을 안전하게 관리, 보존할 수 있는 시설과 장비를 갖추어야 하며 구체적 기준 및 규정의 마련, 보안 책임에 대해서도 명확히 하여야 한다.

현재 원외 원격 모니터링은 우리나라에서는 의료법 및 제반 시스템이 마련되어 있지 않거나 제한 법적 제도 보완 후, 수술중신경생리 감시 인력이 열악한 중소규모 병원과 양질의 모니터링 서비스가 구축되어 자문을 제공할 수 있는 병원 간 협력체계가 통용된다면, 병원 간, 더 나아가 해외로의 서비스의 제공까지도 확장될 수 있겠다.

결론

원격 수술중신경생리감시는 단순히 시간과 공간의 한계를 극복하는 기술로 볼수만은 없으며, 새로운 의료서비스가 정보통신기술을 활용하여 중소병원에도 제공됨으로서 의료의 질을 향상시킬 수 있는 장점이 있다. 그러나 수술중 신경감시의 원격감시는 근거리 감시를 완전히 대체하지는 못하며, 수술의 난이도에 따라 신경생리전문의의 직접 간접 참여를 조절해야 한다. Skinner 는 직접 대면 및 물리적으로 같은 공간에서의 소속감을 통해 환자-INM team 신뢰관계가 부지불식간 형성되며 수술 중 마취관련 또는 수술적 개입이 필요한 신경생리변화가 발생하면 더 효과적이고 즉각적인 의사소통능력을 발휘하게 되어, 결과적으로 최선의 신경생리감시 역할을 하게 된다는 환자 중심의 수술중 신경생리감시 (parient-oriented INM)를 주장하며 현장 감시의 의미를 부여하였다[11].

2013년 Nuwer 는 수술중신경생리검사를 운용하고 있는 미국신경과학회 회원 대상 조사결과 로컬 모델 및 원격 감시 모델 이용 행태 간 주요 차이점이 있음을 발표하였다[12]. 로컬 모델 감시 행태가 86%로 대다수를 차지하며, 동시간에 평균 1명의 감시환자, 즉 일대일 집중감시를 하고 있었으며, 년간 검사 건수의 절반정도만 차지한 것에 비해, 원격감시는 운용행태는 23%의 소수임에도, 평균 2.2명의 다중감시를 하며, 척추수술은 원격감시 비율이, 역으로 뇌수술은 근거리 감시 비율이 월등히 높았다. 요약하면 검사 건수와 수술 종류를 복합적으로 고려할 때, 원격 감시를 주로 하는 신경생리전문의는 전반적으로 동시에 다수 환자를 감시하며, 전체 누적 감시 건수 또한 많고, 이러한 감시 방법은 척추 수술에 많이 이용되며, 반면 로컬 감시 방법은 일대일 감시로 인해 전체 감시 건수는 적을 수 밖에 없고, 환자에 따라 다양한 검사방법을 사용하는 고난이도의 뇌수술인 경우가 많음을 뒷받침한다.

현재 우리나라에서 수술중신경생리검사를 시행하는 수련병원 및 전체 수행 건수는 점차 증가하고 있고, 전공의 수련평가시 수술중신경생리감시 검사 영역 추가하여 교육, 수련여건을 마련함으로서 미래 신경과 세부 항목으로서 발전을 꾀하고 있다. 다만 병원마다 수술중신경계감시를 필요로 하는 수술의 절대적 건수 및 난이도, 집도의와 신경생리전문의 간의 협력체계, 인력 자원의 확보 및 배분이 다르므로 수술중 신경감시의 수준이 병원 별로 다를 수 있다. 고도로 체계화되고 대형화된 병원의 경우 전담 신경생리전담의를 배치하여 다양한 고난이도 신경계 수술의 근접 감시 경험 축적을 바탕으로 대형병원으로의 원격 감시 쏠림현상이 가속화할 수 있다. 수술중신경생리감시 영역이 확장되면서, 감시 수준에 따라 장단점이 있으므로, 선택적으로 그리고 효율적으로 감시시스템을 구성해야 하겠고, 원격의료도 제도적 보완을 통해 의료현장에서 안전하고 효율적인 활용을 기대해 볼 수 있겠다.

References

1. Nuwer MR, Emerson RG, Galloway G, Legatt AD, Lopez J, Minahan R, et al. Evidence-based guideline update: intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology.* 2012;78(8):585-9.
2. Nuwer MR. Introduction, history, and staffing for intraoperative monitoring. In: Galloway G, Nuwer MR, Lopez J, Zamel K, eds. *Introduction and Current Trends in Intraoperative Neurophysiological Monitoring.* Cambridge: Cambridge University Press;. 2010:1–9.
3. Tanaka S, Hirao J, Oka H, Akimoto J, Takanashi J, Yamada J. Intraoperative monitoring during decompression of the spinal cord and spinal nerves using transcranial motor-evoked potentials: The law of twenty percent. *J Clin Neurosci.* 2015;22(9):1403-7.
4. Langeloo DD, Lelivelt A, Louis Journee H, Slappendel R, de Kleuver M. Transcranial electrical motor-evoked potential monitoring during surgery for spinal deformity: a study of 145 patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(10):1043-50.
5. Calancie B, Harris W, Brindle GF, Green BA, Landy HJ. Threshold-level repetitive transcranial electrical stimulation for intraoperative monitoring of central motor conduction. *J Neurosurg.* 2001;95(2 Suppl):161-8.
6. Calancie B, Molano MR. Alarm criteria for motor-evoked potentials: what's wrong with the "presence-or-absence" approach? *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4):406-14.
7. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology.* 2007;107(4):563-9.
8. Department of Health and Human Services (DHHS) HCFAH. Program Memorandum: carriers, transmittal B-01-28, April 19, 2001. Available at: http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/downloads/B0128.pdf. Last accessed Feb 21, 2018..
9. Principles of coding for intraoperative neurophysiologic monitoring (IOM) and testing. American Academy of Neurology, model medical policy Available at www.aan.com. Last accessed Feb 22, 2018.
10. Ney JP. Changes to CMS reimbursement rules for intraoperative neurophysiological monitoring: implications for telemedicine. *Telemed J E Health.* 2013;19(10):791-3.
11. Skinner S. Patient-centered care model in IONM: a review and commentary. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(2):204-9.
12. Nuwer MR, Cohen BH, Shepard KM. Practice patterns for intraoperative neurophysiologic monitoring. *Neurology.* 2013;81(19):1725.

수술중 신경생리감시의 경고기준에 대한 개요

김 대 영
충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과

Overview on warning criteria for intraoperative neurophysiologic monitoring

Dae-young Kim, MD
Department of Neurology Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine 35015, 282 Munhwa-ro, Jung-gu Daejeon, Korea

Intraoperative neurophysiologic monitoring provides information about the functional integrity of neural structures during the surgery. The goal of intraoperative neurophysiologic monitoring is to detect incipient neurological injury and to aid identifying neural structures of importance. To detect neurological injury early to avoid permanent injury, precise definition of warning signals is critical. This article provides current recommendations for warning criteria of intraoperative neurophysiologic monitoring with somatosensory evoked potential and motor evoked potential, and some of their backgrounds. Current recommended warning criteria are largely empirical. Based on these recommendations, the warning criteria should be tailored according to each practice situation, patient, surgical circumstance, and goal of surgery.

Key Words: intraoperative neurophysiologic monitoring, motor evoked potential, somatosensory evoked potential

서론

수술중 신경생리감시는 마취된 환자에서 신경계 기능에 대한 정보를 제공하여, 조기에 신경계 손상을 발견해내고 중요한 신경구조를 식별하여 궁극적으로 더 안전한 수술이 이루어지도록 돕는다. 이들 두 가지의 목표 중 첫 번째인 신경계 손상의 조기 발견을 위해서는 정확한 경고기준(warning criteria)의 확립이 필수적이다. 본 종설에서는 가장 흔히 사용되는 수술중 신경생리감시 방법인 체성감각유발전위와 운동유발전위에서의 경고기준에 대해 논의한다.

Daeyoung Kim, M.D.
Department of Neurology Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine 35015, 282 Munhwa-ro, Jung-gu Daejeon, Korea
Tel: +82-42-280-7868
Fax: +82-42-252-8654
E-mail: bigbread.kim@gmail.com

체성감각유발전위(somatosensory evoked potential)

Nordwall 등은 고양이에서 척추를 점진적으로 늘리는 방식으로 척수를 손상시키면서 이에 따른 척추유발전위(spinal evoked potential)의 변화와 신경학적 결손을 조사하였다.[1] 여기서 척추유발전위는 다리 말단에 전기 자극을 가하고 척추에 위치한 전극을 통해 유발전위를 기록하는 방식으로 현재의 체성감각유발전위에 해당한다. 신경학적 결손은 뒷다리에 통증 자극을 가했을 때의 움직임으로 평가하였다. 그 결과, 뒷다리가 완전 마비된 경우에서는 모두 유발전위 신호가 완전히 소실되어 있었다. 그러나 부분마비를 일으키는 정도의 유발전위의 변화는 기저 대비 약 70 내지 100%로 넓게 분포하였다(Figure 1). 이에 저자는 마비를 피하기 위해서는 유발전위가 70% 이상 감소하지 않도록 해야 한다는 결론을 제시하였다.

현재의 체성감각유발전위와 같은 두피 전극을 이용한 연구는 Brown 등에 의해 이루어졌다.[2] 약 300명의 정형외과 및 신경외과 환자들에서 시행된 체성감각유발전위 감시를

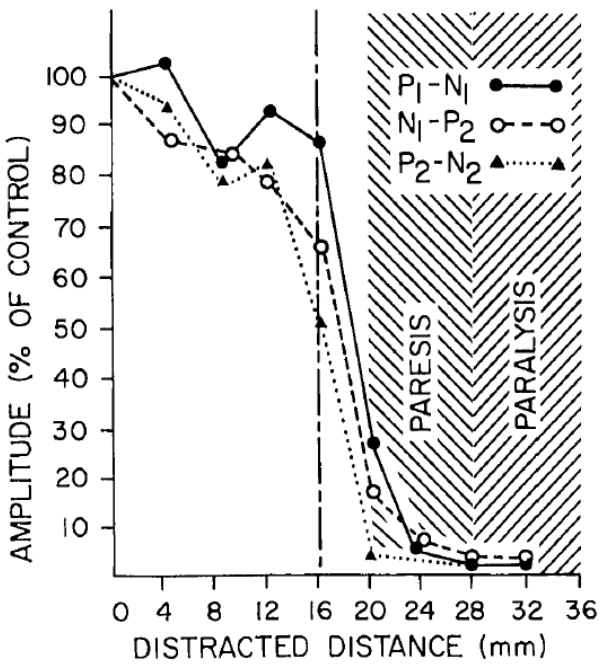


Figure 1. The spinal evoked potential components (as percentage of the predistraction control values) are plotted as a function of distracted cord distance. An abnormal cord function is displayed by the vertical bars. Adapted from Nordwall, et al. 1979.

분석한 결과 50%를 넘는 진폭 감소나 3 ms를 초과하는 잠복기 연장을 신경학적 결손의 시작 가능성에 대한 경고로 제시하였다. 이들 300명 중 3명에서 수술 중 체성감각유발전위의 변화가 발생하여 지속되었는데, 이들 모두 영구 신경학적 결손이 발생하였다. 체성감각유발전위의 변화가 나타났으나 사라진 4명에서는 영구 신경학적 결손이 없었으며, 위음성인 경우는 없었다. 뒤이어 York 등은 81명의 환자에게서 시행된 85건의 척추측만(scoliosis) 수술에서의 체성감각유발전위를 분석하여 진폭의 감소가 50% 이내이고 잠복기의 증가가 15% 이내일 경우 신경학적 결손이 없음을 보고하였고,[3] More 등은 158건의 척추 변형 수술을 통해 체성감각유발전위의 진폭이 40% 이상 감소하는 것이 민감하고 특이적인 경고기준임을 제시하였다.

비교적 소수의 연구를 바탕으로 50%를 넘는 진폭의 감소 혹은 10%를 넘는 잠복기의 연장이 체성감각유발전위의 경고기준으로 사용되었다. 1991년부터 1995년의 기간동안 미국의 Scoliosis Research Society 소속 의사들을 대상으로 한 조사에 따르면 72%가 50%를 넘는 진폭 감소 기준을 따르고 있었으며 44%가 10%를 넘는 잠복기 연장의 기준을 따르고 있었다.[4] Wiedemayer 등은 신경외과수술을 받은 423명의 환자들을 분석한 결과 이러한 경고기준에 따른 체성감각유발전위 감시가 약 2.5%에서 수술 후 신경학적 장애를 예방할 수 있다고 보고하였다.[5]

이러한 경험적 자료들을 바탕으로 미국신경생리감시학회(American Society of Neurophysiological Monitoring)는 2005년 지침에서 50%를 넘는 진폭의 감소나 10%의 잠복기 연장을 체성감각유발전위 감시의 경고기준으로 제시하였다.[6] 그러나 이 기준의 정확도는 매우 만족스러운 수준은 아니다. Liu 등이 척추 수술에서 경고기준의 정확도에 대한 2000년 이후의 코호트 연구들을 분석한 결과에 따르면 대부분의 연구들이 진폭 기준만을 사용하였으며, 이에 따른 민감도는 중위수 73.7% (사분위수 범위44.8–89.0%)로 낮아 상당수의 수술후 신경학적 손상을 놓칠 수 있음을 보였다.[7] 이에 반해 특이도는 중위값 97.5% (사분위수 범위 94.9–99.9%)로 비교적 높았다. 이는 위음성이 높음을 의미하며 결국 현재의 경고기준이 더 엄격해질 필요가 있음을 시사한다.

수술중 체성감각유발전위의 변화를 해석하기 위해서는 현재의 경고기준이 위음성이 다소 높은 성향이 있음을 염두에 두어야 한다. 또한 수술중 체성감각유발전위의 변이가 환자마다 다양하므로 이러한 기저변이를 고려하여 적합한 경고기준을 결정하여야 한다. 마취약제, 기저 신경학적 결손 유무 등이 체성감각유발전위에 미치는 영향을 고려하여야 하며, 변화의 속도, 변화 당시의 수술 상황 등을 고려하여 임상적 의미를 해석하여야 한다.

운동유발전위

운동유발전위의 경고기준에 대해서는 체성감각유발전위에 비해 더 다양한 의견이 존재한다. 운동유발전위는 진폭의 변화에 비해 잠복기의 변화는 미미하기 때문에 잠복기에 따른 경고기준은 일반적으로 유용하지 않다.[8] 진폭을 기준으로 할 때, 기저 대비 30%를 넘는 감소, 50% 넘는 감소, 80%를 넘는 감소, 혹은 완전한 파형 소실 등의 경고기준이 사용되고 있다.[9]

두피에서 전기자극을 가하고 근육에서의 복합운동활동전위를 측정하는 근육 운동유발전위 감시의 경우 시간적으로 인접한 검사간에도 파형 및 진폭의 변이가 크다. Journée 등의 문헌 조사에 따르면 통상적으로 예상할 수 있는 바와 같이 30-65%의 작은 진폭 감소를 경고기준으로 삼은 경우에 민감도가 높은 반면 특이도는 낮아서 위양성

경고가 더 잦은 경향을 보였다.[9] 이에 반해 80-100%의 높은 진폭 감소를 경고기준으로 삼은 경우는 특이도가 높은 반면 민감도는 낮은 경향을 보였다. 그러나 전반적으로 위음성은 위양성에 비해 빈번하지 않는 것으로 보인다.

운동유발전위의 경고기준에 대한 또다른 문제는 어느 정도의 근육군에서 이상이 나타나야 하는가이다. 이도 진폭과 유사한 경향을 보이는데, 동일 진폭 경고기준을 가지고 한 개의 근육군에서만 이상이 나타날 경우 경고로 삼은 경우와 두 개 이상의 근육군에서 이상이 나타날 경우 경고로 삼은 경우를 비교할 때, 한 개의 근육군 기준에서는 민감도가 100%였으나 특이도는 91%, 위양성은 39%에 달했다.[10] 반면 두 개 이상의 근육군 기준에서는 민감도가 81-88%로 다소 낮고 특이도는 95-97%였으며 위음성은 2-3%, 위양성은 24-30%를 보였다.

운동유발전위의 경고기준 결정에 있어서 수술 부위의 위치도 고려해야 할 요인이다. Tanaka 등이 283건의 신경외과 수술을 분석한 결과에 따르면 척추 수술의 경우 80%의 진폭 감소 기준이 최적의 경고기준인 반면 뇌동맥류 수술은 좀 더 엄격한 70%의 진폭 감소가 최적의 경고기준이었다.[11] 현재까지의 보고들에 따르면 50%의 진폭 감소 기준은 척추 수술에서는 너무 높은 위양성률을 보이며, 80%의 진폭 감소 기준으로도 위양성률이 약 40%에 달한다.[12] 그에 반해 뇌간이나 뇌 수술 및 안면신경의 감시에 있어서는 50%의 진폭 감소도 운동 결손과 높은 연관성을 보이기 때문에 50% 기준의 진폭 감소 기준이 주로 사용된다.[13-15]

운동유발전위를 D-wave를 통해 측정하는 경우에는 근육에서 측정하는 운동유발전위에 비 해 좀 더 엄격한 경고기준을 적용할 수 있다. 이는 D-wave가 기록간의 변이가 적기 때문이다. 척수내 종양 수술의 경우 50%를 넘는 진폭 감소를 경고기준으로 사용할 때 양호한 임상적 결과를 보였고,[16] 뇌 수술의 경우 30 내지 40%의 진폭 감소가 경고기준으로 사용되고 있다.[17]

진폭의 감소나 소실 외에 경고기준으로 사용될 수 있는 요소는 자극 역치의 증가이다. 주로 척추 수술에서 보고되었는데, 척수 감시에 있어서 자극 역치가 100 V 이상 증가할 경우 운동 결손의 가능성을 시사한다.[18, 19]

운동유발전위 감시의 경고기준은 여러 상황에 따라 다르게 적용되는 것이 바람직하다. 현재로서는 수술 상황에 따라 Table 1과 같은 경고기준이 권고된다.

결론

전술한 바와 같이 체성감각유발전위 감시와 운동유발전위 감시는 각각 위음성 혹은 위양성의 성향을 가지고 있다. 이러한 성향은 두 가지 이상의 감시 기법의 정보를 상호 고려하는 방식으로 일부 극복될 수 있다. 현재까지 권고되는 수술중 신경생리감시의 경고기준은 대부분 잘 설계된 체계적 연구에 기반한 것이 아닌 경험적인 정보에서 유래된 것이라 할 수 있다. 또한 이들 경고기준의 유용성은 여러 상황에 따라 다르다. 따라서 수술중 신경생리감시를 시행하는 의사는 각자의 업무 환경에서 여러 요소를 고려하여 경고기준을 선택하고, 또한 적요한 경고기준의 타당성을 꾸준히 재평가하여 최적의 경고기준을 찾아야 하겠다.

Table 1. Summary of warning criteria recommendations by American Society of Neurophysiologic Monitoring 2013. Adapted from MacDonald. 2017.

Monitoring circumstance	D-wave criteria	Muscle MEP criteria			
		Disapperance	>80% reduction	>50% reduction*	≥100 V threshold elevation†
Brain	>30–40%	Major	-	Major	-
Brainstem	-	Major	-	Major	-
Facial nerve	-	Major	-	Major	-
IMSCT	>50%	Major	Minor	-	Minor
Spine	-	Major	Moderate	-	Major
Aortic	-	Major	Major	-	-
Nerve root	-	-	-	-	-

Dashes indicate untested, insufficient data, or not applicable. Spine refers to orthopedic or extramedullary neurosurgical spine surgery. Aortic refers to descending aortic surgery.

*If justified by sufficient preceding stability; larger decrements required if not.

†Requires adherence to reported methods.

IMSCT, intramedullary spinal cord tumor; MEP, motor evoked potential; TH, threshold.

참고문헌

1. Nordwall A, Axelgaard J, Harada Y, Valencia P, McNeal DR, Brown JC. Spinal cord monitoring using evoked potentials recorded from feline vertebral bone. Spine 1979;4:486-494.
2. Brown RH, Nash CL, Jr., Berilla JA, Amaddio MD. Cortical evoked potential monitoring. A system for intraoperative monitoring of spinal cord function. Spine 1984;9:256-261.
3. York DH, Chabot RJ, Gaines RW. Response variability of somatosensory evoked potentials during scoliosis surgery. Spine 1987;12:864-876.
4. Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, Kanim LE, Sherman JE. Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey. Electroencephalography and clinical neurophysiology 1995;96:6-11.
5. Wiedemayer H, Fauser B, Sandalcioglu IE, Schafer H, Stolke D. The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: a critical analysis of 423 cases. Journal of neurosurgery 2002;96:255-262.
6. Toleikis JR, American Society of Neurophysiological M. Intraoperative monitoring using somatosensory evoked potentials. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. J Clin Monit Comput 2005; 19:241-258.
7. Liu Q, Wang Q, Liu H, Wu WKK, Chan MTV. Warning criteria for intraoperative neurophysiologic monitoring. Curr Opin Anaesthesiol 2017;30:557-562.
8. Deletis V, Sala F. Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: a review focus on the corticospinal tracts. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2008;119:248-264.
9. Journee HL, Berends HI, Kruyt MC. The Percentage of Amplitude Decrease Warning Criteria for Transcranial MEP Monitoring. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society 2017;34:22-31.
10. Langeloo DD, Lelivelt A, Louis Journee H, Slappendel R, de Kleuver M. Transcranial electrical motor-evoked potential monitoring during surgery for spinal deformity: a study of 145 patients. Spine 2003;28:1043-1050.
11. Tanaka S, Tashiro T, Gomi A, Takanashi J, Ujiie H. Sensitivity and specificity in transcranial motor-evoked potential monitoring during neurosurgical operations. Surgical neurology international 2011;2:111.
12. MacDonald DB. Overview on Criteria for MEP Monitoring. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society 2017;34: 4-11.
13. Dong CC, Macdonald DB, Akagami R, et al. Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2005;116:588-596.
14. Neuloh G, Bogucki J, Schramm J. Intraoperative preservation of corticospinal function in the brainstem. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2009;80:417-422.
15. Szelenyi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U. Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. Neurosurgery 2010;67:302-313.
16. Sala F, Palandri G, Basso E, et al. Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors: a historical control study. Neurosurgery 2006;58:1129-1143; discussion 1129-1143.
17. Fujiki M, Furukawa Y, Kamida T, et al. Intraoperative corticomuscular motor evoked potentials for evaluation of motor function: a comparison with corticospinal D and I waves. Journal of neurosurgery 2006;104:85-92.
18. Calancie B, Harris W, Brindle GF, Green BA, Landy HJ. Threshold-level repetitive transcranial electrical stimulation for intraoperative monitoring of central motor conduction. Journal of neurosurgery 2001;95:161-168.
19. Calancie B, Molano MR. Alarm criteria for motor-evoked potentials: what's wrong with the "presence-or-absence" approach? Spine 2008;33:406-414.

전정재활운동

김 병 건
노원을지병원

목차

- 전정보상
- 전정재활운동
  - 기성식
  - 맞춤식
- 맞춤재활운동의 평가방법
  - 설문지평가
  - 진찰평가

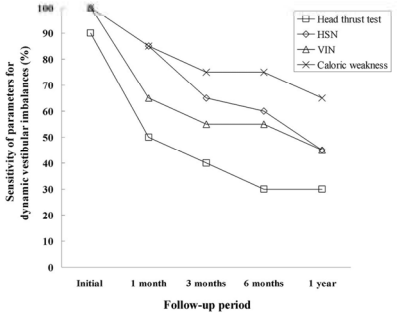
일측말초전정기관의 급성장애 후 증상

- **정적증상(static symptom)**
  - 안정시의 증상
  - 회전성어지럼, 자세불안증, 구역, 구토
- **동적증상(dynamic symptom)**
  - 머리 움직임에 의한 증상
  - 이지럼, 물체가 흔들려 보임(진동시), 자세불안정

전정신경염 후의 회복

- Vertigo with nausea/vomiting: < 1-3 days
- Vestibulospinal reflex: < 1wk
- Spontaneous nystagmus:
  - < 3-4 days with visual fixation
  - < 1mo with Frenzel
- Most patients feel symptom free: < 6wks

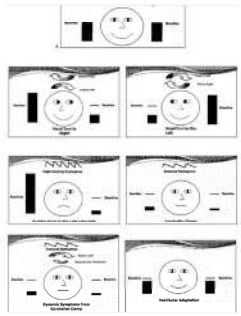
전정신경염 후의 회복



Choi et al.: Recovery of Vestibular Neuritis, 2007 Laryngoscope

일측말초전정기능 손상 후 전정보상

- **정적보상**
  - 수 시간내에 시작되는 소뇌조절
  - 소뇌에 의한 건측 전정활성도의 억제
  -> 맞교차신경을 통한 환측 억제의 감소
- **동적보상**
  - **전정적응**: 주시 불안정성 조정
  - **습관화**: 해로운 자극에 반복 노출
  - **대체**: 손상된 전정기능을 대신할 다른 감각(시각, 고유 감각)이나 경부안구반사, 원활추종운동, 신속안구운동 등 다른 기전을 이용



전정보상에 영향을 주는 요소

- 약물
- 정신과질환
- 고령
- 보상불량
- 보상실패

전정재활이란?

- **운동을 통한 전정보상의 촉진**
  - 주시 안정성을 높이고
  - 자세와 보행을 안정시켜서 낙상 위험도를 감소
- **전정재활의 적응증**
  - 고정된 전성상애
  - 움직임에 의하여 유발되는 어지럼이나 자세불안정
  - 다기관어지럼(노인어지럼)
  - 양측전정장애?
  - 중추전정장애?

전정재활의 방법

- **기성식 재활운동**
  - 환자의 상태와 관계없이 일정한 운동과정을 제공하는 것
- **맞춤 재활운동 (customized vestibular exercise)**
  - 개개인의 상태를 치료 시점마다 평가하여 개인 상태에 따라 전정재활운동을 처방하고 수정하며 치료과정을 모니터링 하는 방법

전정재활운동의 기전

1. **적응 운동(adaptation exercise):** 전정안구반사의 이득을 향상시켜서 머리 움직임 동안 망막에 맺히는 상의 어긋남을 감소.

2. **습관화 운동(habituation exercise):** 특정 움직임에 의하여 유발되는 증상을 감소시키는 목적으로 머리와 시각 움직임을 반복.

3. **대체 운동(substitution exercise):** 전정기관의 신호를 보다 안정적으로 관리하기 위해 시각정보, 혹은 체성감각신경에서 오는 정보를 적절히 활용하여 전정신호를 강화.

전정재활 전의 평가

- **병력과 전정기능검사**
- **주관적인 평가**
  - 어지럼장애척도(DHI)
  - 활동별균형자신감척도(ABC scale)
  - 전정질환일상활동척도(VADL)
- **자세와 보행의 객관적평가**
  - 동작민감도검사
  - 동적보행지수
  - Berg균형척도(Berg Balance Scale. BBS)
  - 일어나걷는시간검사
  - 보행속도

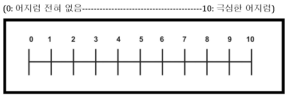
맞춤어지럼운동을 위한 설문지

초기 및 치료 후 평가		필수	권장
설문지	VVAS	√	
	Disability Scale	√	
	DHI		√
	ABC		√
	VADL		√
	MSQ		√

1. 주관적 증상에 대한 기본평가항목

전정시각상사척도 Vestibular VAS (VVAS)

VAS-D (dizziness): 최근 1주간 어지럼은 어느 정도였습니까?
(0: 어지럼 전혀 없음----------10: 극심한 어지럼)



VAS-O (oscillopsia): 최근 1주간 상이 흔들리거나 선명하지 않는 것은 어떠셨습니까?
(또는 움직일 때 시야가 흐려 보이거나 흔들려 보이는 정도)
(0: 맑고 선명하게 보임---------- 10: 극심하게 흐려 보임)



1. 주관적 증상에 대한 기본평가항목

전정시각상사척도 Vestibular VAS (VVAS)

VAS-I (imbalance): 최근 1주간 균형을 잡기 힘들거나 넘어질 듯하여 불안한 정도는 어땠습니까?
(0: 어지럼 전혀 없음----------10: 바로 서거나 걷기가 극히 힘들



- ✓ 위 3가지 항목에 대해 각 0에서 10점까지 강도로 측정한다.
- ✓ 0점은 어지럼이 전혀 없는 상태이며 10점은 환자가 상상할 수 있는 최대 강도의 어지럼이다. 점수가 높을수록 환자가 어지럼으로 인해 느끼는 불편감의 정도가 높은 것을 말한다.
- ✓ 0점~3점까지 경도, 4점에서 6점까지의 중등도, 7점 이상을 고도로 평가한다.

1. 주관적 증상에 대한 기본평가항목

어지럼장애척도 Disability Scale

다음은 어지럼으로 인한 장애 정도를 알고자 하는 것입니다.
(본인이 어지럼 때문에 겪는 장애 정도에O표시를 해주십시오)

무시해도 될 정도의 증상	0	( )
조금 괴로운 정도의 증상	1	( )
일상(직장)생활은 가능하지만 야외활동은 불편한 정도의 증상	2	( )
일상(직장)생활이나 야외활동이 어려운 정도의 증상	3	( )
변기 주이거나 직업을 바꿔야 할 정도의 증상	4	( )
1년 이상 휴직 중이거나 경구정에로 보상금을 받을 정도의 증상	5	( )

- ✓ 어지럼 때문에 일상이나 직장생활, 야외활동 등의 행위가 장애를 받는 정도를 평가
- ✓ 0점은 무시해도 될 정도의 어지럼이고 5점은 휴직을 해야 할 정도로 심한 어지럼인 경우
- ✓ 환자는 어지럼에 의한 현재의 적응상태를 선택하여 치료에 대한 반응을 측정하는 지표로 사용
- ✓ 4점 이상인 경우 전정재활치료를 시행해도 증상이 호전될 가능성이 높지 않다.

2. 주관적 증상에 대한 권장평가항목

한국형 어지럼장애척도 Dizziness Handicap Inventory (DHI)

		항상	가끔	없다
P1	머를 쳐다보면 증상이 심해집니까?			
E2	증상 때문에 직장업을 느낍니까?			
F3	증상 때문에 출장 또는 여행에 제한을 받습니까?			
F4	수레마켓이나 시장 통로를 걸어가면 증상이 심해집니까?			
F5	증상 때문에 집지이에 들거나 일하는 것이 어렵습니까?			
F6	증상 때문에 위식, 모임참석 등의 사회생활에 대한 참여에 제한을 받습니까?			
F7	증상 때문에 글 읽는 것이 어렵습니까?			
F8	운동, 춤, 청소나 설거지와 같은 몸을 더 움직여야만 하는 일을 할 때 증상이 심해집니까?			
E9	증상 때문에 당신 혼자 외출하는 것이 무섭습니까?			
E10	증상 때문에 다른 사람들 앞에서 당황한 적이 있습니까?			
P11	어지를 빨리 움직이면 증상이 심해집니까?			
F12	증상 때문에 높은 곳을 피합니까?			
P13	집지이에서 돌아누울 때 증상이 심해집니까?			
F14	증상 때문에 힘든 집안일을 하기가 어렵습니까?			
E15	증상 때문에 다른 사람들에게 술에 취했다고 오해를 받을까봐 걱정됩니까?			
F16	증상 때문에 혼자 산책하는 것이 어렵습니까?			
P17	갑을 따라 갑을 때 증상이 심해집니까?			
E18	증상 때문에 집중하기가 어렵습니까?			
F19	증상 때문에 여무운 밤에 집 주변을 걸어 다니는 것이 어렵습니까?			
E20	증상 때문에 집에 혼자 있는 것이 걱정됩니까?			
E21	증상 때문에 스스로 장애가 있다고 느낍니까?			
E22	증상 때문에 가족이나 친구들과의 대인관계에 스트레스를 느낍니까?			
E23	증상 때문에 무울합니까?			
F24	증상 때문에 직장 일이나 집안일에 지장을 받습니까?			
P25	몸을 갑작한 증상이 심해집니까?			

- ✓ 총 3개 영역으로 구성되며 있으며 기능적 영역 부문항, 감정적 영역 부문항, 신체적 영역 구분항으로 총25개 항목.
- ✓ 각 항목은 3점 Likert 척도로 '어지럼이 없다'=0점, '가끔 있다'=2점, '항상 있다'=4점으로 총점 100점의 척도로 항목별 점수 합으로 장애 정도를 정량화.
- ✓ DHI는 어지럼으로 인한 인한 기능적, 감정적 영향과 신체적 제한을 측정하여 일상생활에서의 장애를 조사하고 정량화.
- ✓ 이 중 기능적 영역(functional aspect)의 항목은 직업 또는 여가활동과 관련된 동작들에 대한 내용이고 감정적 영역(emotional aspect)의 항목은 어지럼 발생에 따른 불안과 좌절에 대한 내용이며 신체적 영역(physical aspect)은 일상생활에서 흔히 경험하는 기본 신체동작에 관한 항목들이다. 점수가 높을수록 장애 정도는 높고 삶의 질은 낮음을 의미.
- ✓ DHI 점수가 10점 이상인 경우 전문가의 진료를 받도록 권하고 16점 이상부터는 어지럼으로 인한 삶의 질 저하가 있다고 판단.
- ✓ 장애의 정도는 16~34점은 경도장애(mild handicap), 36점~52점은 중등도 장애(moderate handicap), 그리고 54점 고도장애(severe handicap)로 구분하고, 치료 후 18점 이상 점수가 높아진 경우 환자의 삶의 질이 유의미하게 좋아졌다고 평가.

2. 주관적 증상에 대한 권장평가항목

활동별균형자신감척도 ABC (Activities-specific Balance Confidence)

		0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%
1	집 주위를 걸어 다닐 때											
2	계단을 오르내릴 때											
3	물건을 주우려고 허리를 굽힐 때											
4	눈높이의 선반에 놓인 문건을 집기 위해 손을 뻗을 때											
5	발끝으로 서서 머리보다 높이 있는 물건을 집으려고 할 때											
6	의자 위에 올라서서 선반 위의 물건을 집으려고 할 때											
7	대걸레로 바닥을 청소할 때											
8	가까운 곳에 주차된 차로 걸어갈 때											
9	승용차 타고 내릴 때											
10	차들이 많이 주차된 넓은 주차장을 걸을 때											
11	경사로를 오르내릴 때											
12	혼잡한 백화점이나 시장에서 걸을 때											
13	혼잡한 백화점이나 시장에서 걷다가 다른 사람과 부딪힐 때											
14	손잡이를 잡으며 에스컬레이터에 타거나 내릴 때											
15	손잡이를 잡지 않고 에스컬레이터에 타거나 내릴 때											
16	미끄러운 길을 걸어갈 때											

- ✓ 기능적, 감정적 영역을 제외하고 일상생활에서 흔히 경험하게 되는 신체동작을 보다 구체적으로 기술하여 항목이 포함되어 있음.
- ✓ 16항목, 11단계 척도로 구성되며 각 설문항목에 해당하는 특정 신체동작을 수행할 때에 갖는 자신감을 백분율로 표현.
- ✓ 각 동작을 자신있게 독립적으로 완벽하게 수행할 수 있는 경우를 100%, 혼자 힘으로는 전혀 수행할 수 없는 경우를 0%로 하고 각 단계별 차이는 10%
- ✓ 점수가 낮을수록 환자가 느끼는 낙상위험(falling risk)이 높음을 의미
- ✓ 각 설문항목에서 80% 이하로 답하는 경우를 비정상(abnormal)로 간주하며 치료 후 80%이상으로 높아졌거나 10개 이상의 항목에서 호전이 있는 경우를 유의미한 좋아졌다고 평가.

2. 주관적 증상에 대한 권장평가항목

전정질환일상활동척도
(Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale, VADL)

- ✓ 어지럼이 일상생활 수행능력에 미치는 영향을 자세히 평가하는 설문.
- ✓ VADL은 28개 항목을 각각 10단계 척도로 측정.
- ✓ 각 항목은 기능성(functional subscale, 12항목), 이동성(ambulation subscale, 9항목), 기구 이용성(instrumental subscale, 7항목) 영역으로 구분.
- ✓ 각 항목은 1점에서 10점까지 점수를 매길 수 있고 1점은 독립적인 정상 수행이 가능한 경우이며 10점은 수행이 불가능한 경우.
- ✓ 기능성 영역은 씻기, 옷 입기 등의 일상생활 중에서도 기본동작(basic self-maintenance tasks)에 해당하는 항목들이고 이동성 영역은 걷기와 계단 오르기 등의 신체 이동(mobility skills)과 관련된 항목들이며 기구 이용성 영역에는 집안일, 업무수행, 여가활동(high-level or more socially complex tasks)과 관련된 항목들이 포함되어 있음.
- ✓ VADL은 급성기보다는 만성화 또는 재발성 어지럼의 경우에 판별력이 더 높음.

2. 주관적 증상에 대한 권장평가항목

동작민감도지수(Motion Sensitivity Quotient, MSQ)
- Habituation이 필요한 경우 시행

증상	강도	지속시간	점수
1. 앉은 자세에서 바로 눕기			
2. 바로 누운 자세에서 좌측으로 돌아눕기			
3. 바로 누운 자세에서 우측으로 돌아눕기			
4. 바로 누운 자세에서 앉기			
5. 좌측 Dix-Hallpike 자세			
6. 좌측 Dix-Hallpike 자세에서 다시 앉기			
7. 우측 Dix-Hallpike 자세			
8. 우측 Dix-Hallpike 자세에서 다시 앉기			
9. 앉은 자세에서 좌측 무릎쪽으로 고개숙이기			
10. 다시 머리들기			
11. 앉은 자세에서 우측 무릎쪽으로 고개숙이기			
12. 다시 머리들기			
13. 앉은 자세에서 가로방향으로 고개 5회 돌리기			
14. 앉은 자세에서 세로방향으로 고개 5회 움직이기			
15. 서있는 자세에서 우측으로 180도 돌기			
16. 서있는 자세에서 좌측으로 180도 돌기			

- 강도 : 0~5점(환자가 느끼는 강도)
- 지속시간 : 0~4초=0점, 5~10초=1점, 11~30점=2점, 30초 이상~3점(지로자가)
- 강도 + 지속시간 = 항목점수
- (어지럼이 유발되는 자세의 총수 x 항목점수 x 100)/2048 = _____총점

- ✓ 환자가 어지럼을 느끼는 특정 자세나 행동 16가지 항목에서 각각 강도(intensity score), 지속시간(duration score)을 기록하는 것으로 특히 습관화(habituation) 운동이 필요한 환자에서 시행하는 것을 권장.
- ✓ 강도는 환자가 각 평가항목의 행동이 끝난 후 느껴지는 어지럼의 정도를 0~5점까지로 평가하고 다음에는 치료자가 환자의 증상이 다시 호전되기까지 걸리는 시간을 지속시간으로 평가하는데 0~4초를 0점, 5~10초를 1점, 11~30초를 2점, 30초 이상 걸리는 경우를 3점으로 점수를 매김.
- ✓ 그리고 모든 16항목의 강도 점수(intensity score)와 지속시간 점수(duration score)를 합쳐서 합산점수를 내고 이 점수에 어지럼이 나타나는 자세의 수를 곱하여 이 값을 20.48로 나누면 나오는 점수가 총점.
- ✓ 0~10점을 경도, 11~30점을 중등도, 31~100점인 경우를 고도 운동민감도(motion sensitivity)로 평가

맞춤평형운동

진찰평가

Individualized Assessment

평가 항목		기본	권장
1. 증상의 평가	진단 및 설문조사		
2. 전정안반사 (VOR)	Dynamic Visual Acuity (DVA)		V
3. 균형 (Balance)	Romberg Test (Romberg/ Sharpened Romberg/ Single Leg Stance)	V	
	Functional Reach Test	V	
4. 보행 (Gait)	Gait evaluation (보행관찰평가)	V	
	Dynamic Gait Index (DGI)		V
	Berg Balance Scale (BBS)		V
	Timed "Up and Go" (TUG)		V
	Fukuda test		V

전정안반사

Dynamic Visual Acuity Test (DVA)





: normal young - 한 줄 정도 차이가 남
: normal older - 두 줄 정도 차이가 남
: vestibular loss - 3~4 줄 정도 차이가 남

Balance

Romberg, Sharpened Romberg (기본)

Romberg / Sharpened Romberg

Romberg 는 팔을 몸에 붙이고 발을 나란히 붙인 상태로 서서 검사하고,
Sharpened Romberg 는 발을 앞뒤로 일자로 하여

•눈을 뜨거나/감은 상태에서 몇초 동안 유지할 수 있는지 측정한다.

•팔이나 다리가 원 위치에서 이동하거나 눈을 감는 조건에서 눈을 뜨면 '실패'로 평가하고 그때까지 버틴 시간을 기록한다.
•30초를 유지하면 '통과'로 평가한다
•3회 반복 측정한다.



Romberg



Sharpened Romberg

Balance

Functional Reach Test (기본)

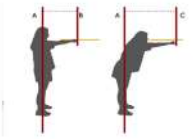
Functional Reach Test:

•수평자가 도시된 벽에 서서 팔을 어깨높이로 들어올리고 주먹을 쥔 상태에서 제간과 3번째 중수지 끝 사이의 거리를 측정한다 (A-B)

•환자에게 두 다리를 고정한 상태에서 가장 멀리 팔을 뻗어 그 거리를 측정한다 (A-C)

•그림에서 (A-C)와 (A-B)의 거리의 차이를 기록한다.

•3번 측정을 하여 첫 시도를 제외하고 2번의 결과를 평균하여 기록한다.



Balance: 평가표

Date of examination					
Standing test (eye open Romberg)					
Trial 1 (sec)					
Trial 2 (sec)					
Trial 3 (sec)					
Average of trial 2&3					
Romberg (eye close)					
Trial 1 (sec)					
Trial 2 (sec)					
Trial 3 (sec)					
Average of trial 2&3					
Sharpened Romberg					
Trial 1 (sec)					
Trial 2 (sec)					
Trial 3 (sec)					
Average of trial 2&3					
Functional reach test					
Trial 1 (cm)					
Trial 2 (cm)					
Trial 3 (cm)					
Average of trial 2&3					

Gait
보행관찰평가

1. 보행평가 시 준비사항

평지에서 나른 방해물 없는 코스로, 직선으로 걸을 수 있는 공간을 확보하고, 편안한 보행과 빠른 보행 시에 다음 기본 항목에 대한 평가를 시행한다.

(가능하면 **6m직선으로 걸을 수 있는 공간**을 확보한다)

2. 편안한 보행 & 빠른 보행에서 다음 양상을 관찰하여 기록한다.

Gait: 보행관찰평가

보조 도구 사용 여부 : 예___ 아니오 ____
보장구 사용 여부 : 예___ 아니오 ____

1. 편안한 보행 시
속도: 적절 ____ 과도함 _____ 감소 ____
보조(cadence, 분당 걸음수): 적절 ____ 과도함 _____ 감소 ____
보폭 (Step length) 적절 ____ 과도함 _____ 감소 ____
팔의 움직임 : 적절 ____ 과도함 _____ 없음 ____
머리와 체부의 움직임: 적절 ___ 과도함 ___ 없음 ____
경로 : 직진 Y__ N__
한쪽으로 쏠림 우측__ 좌측__
휘청거림 Y__ N__
사이드스텝 (side step, 옆으로 발짚기) Y__ N__

2. 빠른 보행 시 : 가능___ 불가능____
속도: 적절 ____ 과도함 _____ 감소 ____
보조(cadence, 분당 걸음수): 적절___ 과도함_____ 감소 ____
보폭 (Step length) 적절 ____ 과도함 _____ 감소 ____
팔의 움직임 : 적절 ____ 과도함 _____ 없음 ____
머리와 체부의 움직임: 적절 ___ 과도함 ___ 없음 ____
경로 : 직진 Y__ N__
한쪽으로 쏠림 우측__ 좌측 __
휘청거림 Y__ N__
사이드스텝 (side step, 옆으로 발짚기) Y__ N__

3. **경로에서 탈선 여부** : (폭30cm의 경로) _____

Gait
보행관찰평가

4. 고개 돌리면서 걷기: 가능___ 불가능____
보조(cadence) _____
경로 : 직진 Y__ N__
한쪽으로 쏠림 우측__ 좌측__
휘청거림 Y__ N__
사이드스텝 (side step, 옆으로 발짚기) Y__ N__

5. 위아래 고개 움직이며 걷기:
가능___ 불가능____
보조(cadence) _____
경로 : 직진 Y__ N__
한쪽으로 쏠림 우측__ 좌측__
휘청거림 Y__ N__
사이드스텝 (side step, 옆으로 발짚기) Y__ N__

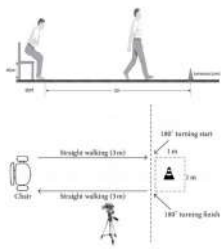
6. 고개 돌리면서, 숫자 뒤로 세면서 걷기: 멈추하는 수 ___
가능___ 불가능____
보조(cadence) _____
경로 : 직진 Y__ N__
한쪽으로 쏠림 우측__ 좌측__
휘청거림 Y__ N__
사이드스텝 (side step, 옆으로 발짚기) Y__ N__

7. 걷다가 빠르게 회전하기
정상: ____
오른쪽으로 회전시: 중심잃음: ___ 느리게는 회전 가능함: ___
왼쪽으로 회전시: 중심잃음: ___ 느리게는 회전 가능함: ___

Gait

Timed Up and Go (TUG)

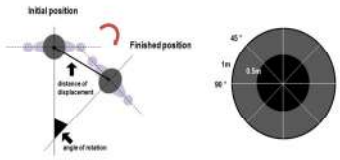
- 피험자가 의자에서 일어나서 3m를 왕복하여 걷고 다시 의자에 앉는데 소요되는 시간을 측정한다.
- 10초 미만이 소요되는 것이 정상이며, 20초 이상에서는 보행의 장애가 심하고 도움이 필요로 하며, 30초 이상에서는 낙상의 위험이 매우 큰 것으로 볼 수 있다.
- 정량적으로는 정상과 비정상을 **12초**로 구분한다.



Gait

Fukuda test

- 환자는 0.5m와 1m의 반지름을 가지는 이중의 원 가운데 서서 두 팔을 앞으로 뻗고 눈을 감고 제자리 걸음을 50회 시행한다.
- **환자가 넘어지거나 30도 이상 돌아가거나 1m 이상 편위가 될 때** 이상으로 판정한다.



Berg균형척도(Berg Balance Scale. BBS)

1. 앉은 자세에서 일어나기(Change of position: sitting to standing)
2. 잡지 않고 서 있기(Standing unsupported)
3. 의자의 등받이에 기대지 않고 바른 자세로 앉기(Sitting unsupported)
4. 선 자세에서 앉기(Change of position : standing to sitting)
5. 의자에서 의자로 이동하기(Transfers)
6. 두 눈을 감고 잡지 않고 서 있기(Standing with eyes closed)
7. 두 발을 붙이고 잡지 않고 서 있기 (Standing with feet together)
8. 선 자세에서 앞으로 팔을 뻗쳐 내밀기 (Reaching forward while standing)
9. 바닥에 있는 물건을 집어 올리기(Retrieving objects from floor)
10. 왼쪽과 오른쪽으로 뒤돌아보기 (Turning trunk (feet fixed))
11. 제자리에서 360 회전하기(Turning 360 degrees)
12. 일정한 높이의 발판 위에 발을 교대로 놓기 (Stool stepping)
13. 한 발 앞에 다른 발을 일자로 두고 서 있기 (Tandem s
14. 한 다리로 서 있기(Standing on one leg)

균형감기검사 점수별 해석

총 만점	56점
0-20점	휠체어
21-40점	보조가 필요한 상태에서의 보행
41-56점	독립적인 보행을 기대 할 수 있는 점수라고 할 수 있습니다

맞춤평형운동

치료

전정재활운동 방법의 종류

1. 주시 안정 운동(gaze stabilization exercise)
① 1배속 전정안구반사 운동(VOR ×1 exercise; 적응 운동)
② 2배속 전정안구반사 운동(VOR ×2 exercise; 적응 운동)
③ 능동적 눈-머리 움직임 운동(active eye-head movements exercise; 대체 운동)
④ 표적 상상 운동(imaginary target exercise; 대체 운동)

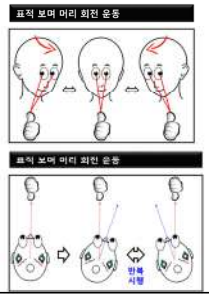
2. 자세 안정 운동(posture stabilization exercise)
① 벽 앞에 서기
② 걷기
③ 고개 좌우로 돌리면서 걷기

3. 습관화 운동(habituation exercise)

33

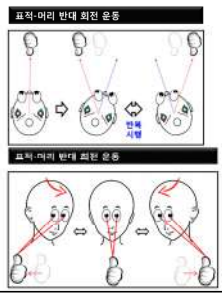
1배속 전정안반사 운동(VOR ×1 exercise)

- 표적에 초점을 맞추고 머리를 좌우로 천천히 움직이세요.
- 처음에는 초점이 맞는 속도로 천천히 시작하여, 초점이 맞는 한 가능한 빠른 속도로 올리고 멈추지 않고 운동하세요.
- 멈춘 후 어지럼이 소실될 때까지 쉬세요.



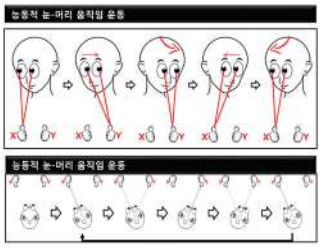
2배속 전정안반사 운동(VOR ×2 exercise)

- 표적에 초점을 맞추고 손과 머리를 반대 방향으로 좌우로 움직이며 눈은 표적을 따라가며 초점을 맞춘 상태를 유지하세요.
- 처음에는 초점이 맞는 속도로 천천히 시작하여, 초점이 맞는 한 가능한 빠른 속도로 올리고 멈추지 않고 운동하세요.
- 멈춘 후 어지럼이 소실될 때까지 쉬세요.



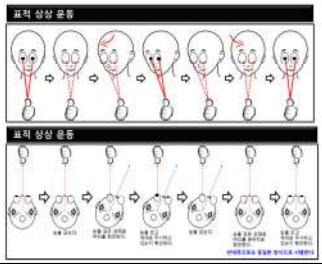
능동적 눈-머리 움직임 운동

- 환자의 시야 안에 들어오게 두 개의 표적(X, Y)을 준비합니다.
- 대상는 표적 X를 주면 상태를 유지하면서 눈만 표적 Y를 향해 신속한 수준등으로 움직입니다. 이어도 표적 Y를 향해 움직이 이어서 본이 표적 Y를 나만의 보도록 합니다.
- 머리를 움직이는 동안 표적에서 시선을 떼지 않도록 합니다. 반대 방향으로도 반복합니다.
- 익숙해지면 점점 빠른 속도로 운동합니다.
- 운동하는 도중 표적에서 시선을 놓치지 않도록 확실히 고정하도록 합니다.



표적 상상 운동

- 정면에 있는 표적을 주시한 후 눈을 감습니다.
- 눈을 감은 상태에서 표적이 있다고 생각되는 위치에 시선을 고정해 상상 속으로 표적을 주시하면서 고개를 오른쪽으로 서서히 돌립니다.
- 눈을 뜨고 표적을 정확히 보고 있었는지 확인합니다.
- 반대쪽으로도 시행합니다.
- 익숙해지면 점점 빠른 속도로 운동합니다.



방법의 변형

- **Direction of head movement**
  - Horizontally / Vertically
- **Speed of head movement**
  - Slow / Medium / Fast (also called a head thrust)
- **Target distance while moving head**
  - Near (30cm) / Far (60cm)
- **Base of support**
  - Wide / Narrow / sharpened (tandem) Romberg position / Single leg stance
- **Background while moving head**
  - Blank background / Busy background (i.e. checkerboard) / Very busy background (i.e. grocery store)
  - Misleading background (i.e. walking against a crowd moving the other direction)
- **Other things going on that require mental processing by themselves**
  - Movement such as walking (i.e. outdoor)
  - Thinking/talking

38

자세 안정 운동





출처:
임상평형의학

벽 앞에서 다리 붙이고 팔 모으고 서서 균형 잡기

벽을 보고, 손이 닿을 정도의 거리에 가능한 양쪽 발을 가까이 하고 팔은 접어서 가슴 앞에 붙이고 ---- 분 동안 서서 균형을 유지하세요.
하루 ---- 번씩 반복하세요.

--- 눈을 감고 위의 자세로 서서 균형을 유지하세요.
처음에는 잠깐씩 감았다 므고, 익숙해지면 1분 이상 연속해서 감고 있으세요. 균형을 잃고 넘어질 수 있으므로 안전에 유의하세요. 눈을 감을 때도 주변 환경을 머리 속으로 상상하세요.

--- 눈을 뜨고 푹신한 요나 매트 위에서 서서 균형을 유지하세요.
--- 눈을 감고 푹신한 요나 매트 위에서 서서 균형을 유지하세요.





눈 감고 서기
(벽에 손이 닿지 않을 거리에서 시행)

양쪽 발을 모으고, 눈을 감고, 서세요.
하루 ---- 번씩 ---- 분 동안 반복하세요.

---- 앞으로 나란히
---- 차려 자세
---- 가슴에 교차



벽을 따라 걷기

벽에서 약간 떨어져서 벽을 따라 나란히 걸어보세요. 발끝 사이 간격을 점점 좁혀 나중에는 일자로 걸어보세요.

---- 분 눈뜨고 시행

고개를 좌우로 돌리면서 걸어보세요. 가능하면 고개를 돌릴 때마다 다른 물체에 초점을 맞추어 보세요. 익숙해지면 고개를 점점 더 빠르게 돌려보세요.

---- 분 시행

100에서 숫자를 뒤로 세면서 걸어보세요(100, 99, 98,..)

---- 분 시행



습관화 운동

- 개인에 따라 증상을 유발하는 특정한 유발하는 움직임을 16항목으로 구성된 동작민감도지수(motion sensitivity quotient, MSQ)를 통해 찾아냄.
- 이를 하루 2-3번씩 일부러 반복하게 하여 증상의 완화를 도모한다.
- 증상의 증상의 경중에 따라 횟수와 운동 시간을 정하되 처음엔 하루 2-3회, 짧은 시간 시행하도록 하고 점차 횟수와 운동 시간을 늘려 간다.

전정재활운동의 목표 = 전정재활운동의 종료기준

1. 균형장애와 진동시(oscillopsia) 감소
2. 보행 시 기능적 균형 향상
3. 머리 움직임 동안 명확한 주시 능력 향상
4. 전반적인 신체 상태와 활동 수준 향상
5. 정상 수준 활동으로 복귀 및 사회활동 참여
6. 사회적 고립 감소

44

증상에 따른 운동법

증상	전정재활운동
머리를 움직일 때 어지럼	1배속 전정안구반사 운동(VOR ×1 exercise; 적응 운동) 2배속 전정안구반사 운동(VOR ×2 exercise; 적응 운동) 능동적 눈-머리 움직임 운동(active eye-head movements exercise; 대체 운동) 표적 상상 운동(imaginary target exercise; 대체 운동)
서거나 걸을 때 자세불안	균형 운동이나 체중 이동 운동 다양한 바닥 상태와 자세(앉아서, 서서, 걸으면서)에서 머리운동
시각현훈	컴퓨터 화면, 가상 현실을 통한 시선이동 자극 복잡한 배경을 이용한 전정안구반사 운동
낙상의 공포	낙상에 대한 안전 교육 전정재활운동 강도를 천천히 올려서 자신감을 고취시킴

45

진단에 따른 운동법

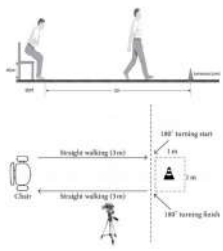
전정병증	전정재활 전략
일측 급성말초전정병증; 보상이 안된 상태(예; 수술 직후, 발병 직후)	기성식 전정재활운동으로 시작 증상 호전이 불충분하면 맞춤전정운동 추가
안정기 급성말초전정병증; 보상이 안된 상태(예; 발병 후 시일이 지났으나 증상이 지속되는 상태)	적응 및 습관화 운동 검사를 통하여 자세불안정이 발견되면 자세 안정 운동
양측 말초전정병증	시각-전정 상호작용을 통한 대체운동 검사를 통하여 자세불안정이 발견되면 자세 안정 운동. 균형을 악화시킬 수 있는 다른 동반 상태 확인
전정편두통 불안 유발 증상	대체운동 다학제 접근의 일부로서 전정재활 보조치료

46

Gait

Timed Up and Go (TUG)

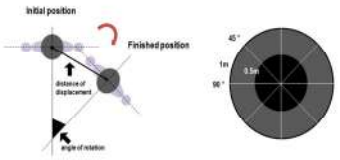
- 피험자가 의자에서 일어나서 3m를 왕복하여 걷고 다시 의자에 앉는데 소요되는 시간을 측정한다.
- 10초 미만이 소요되는 것이 정상이며, 20초 이상에서는 보행의 장애가 심하고 도움이 필요로 하며, 30초 이상에서는 낙상의 위험이 매우 큰 것으로 볼 수 있다.
- 정량적으로는 정상과 비정상을 12초로 구분한다.



Gait

Fukuda test

- 환자는 0.5m와 1m의 반지름을 가지는 이중의 원 가운데 서서 두 팔을 앞으로 뻗고 눈을 감고 제자리 걸음을 50회 시행한다.
- **환자가 넘어지거나 30도 이상 돌아가거나 1m 이상 편위가 될 때** 이상으로 판정한다.



Gait

Dynamic Gait Index (DGI)

<그림 1> 한국어판 Dynamic Gait Index (DGI)



- Continued -



Berg균형척도(Berg Balance Scale. BBS)

1. 앉은 자세에서 일어나기(Change of position: sitting to standing)
2. 잡지 않고 서 있기(Standing unsupported)
3. 의자의 등받이에 기대지 않고 바른 자세로 앉기(Sitting unsupported)
4. 선 자세에서 앉기(Change of position : standing to sitting)
5. 의자에서 의자로 이동하기(Transfers)

6. 두 눈을 감고 잡지 않고 서 있기(Standing with eyes closed)
7. 두 발을 붙이고 잡지 않고 서 있기 (Standing with feet together)
8. 선 자세에서 앞으로 팔을 뻗쳐 내밀기 (Reaching forward while standing)
9. 바닥에 있는 물건을 집어 올리기(Retrieving objects from floor)
10. 왼쪽과 오른쪽으로 뒤돌아보기 (Turning trunk (feet fixed))

11. 제자리에서 360 회전하기(Turning 360 degrees)
12. 일정한 높이의 발판 위에 발을 교대로 놓기 (Stool stepping)
13. 한 발 앞에 다른 발을 일자로 두고 서 있기 (Tandem s
14. 한 다리로 서 있기(Standing on one leg)

균형잡기검사 점수별 해석

총 만점	56점
0-20점	휠체어
21-40점	보조가 필요한 상태에서의 보행
41-56점	독립적인 보행을 기대 할 수 있는 점수라고 할 수 있습니다

맞춤평형운동

치료

전정재활운동 방법의 종류

1. 주시 안정 운동(gaze stabilization exercise)
① 1배속 전정안구반사 운동(VOR ×1 exercise; 적응 운동)
② 2배속 전정안구반사 운동(VOR ×2 exercise; 적응 운동)
③ 능동적 눈-머리 움직임 운동(active eye-head movements exercise; 대체 운동)
④ 표적 상상 운동(imaginary target exercise; 대체 운동)

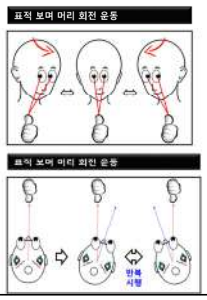
2. 자세 안정 운동(posture stabilization exercise)
① 벽 앞에 서기
② 걷기
③ 고개 좌우로 돌리면서 걷기

3. 습관화 운동(habituation exercise)

53

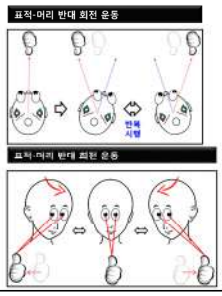
1배속 전정안반사 운동(VOR ×1 exercise)

- 표적에 초점을 맞추고 머리를 좌우로 천천히 움직이세요.
- 처음에는 조정이 맞는 속도로 천천히 시작하여, 조정이 맞는 한 가능한 빠른 속도로 올리고 멈추지 않고 운동하세요.
- 멈춘 후 어지럼이 소실될 때까지 쉬세요.



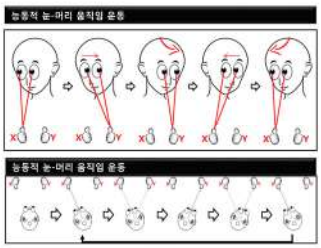
2배속 전정안반사 운동(VOR ×2 exercise)

- 표적에 초점을 맞추고 손과 머리를 반대 방향으로 좌우로 움직이며 눈은 표적을 따라가며 초점을 맞춘 상태를 유지하세요.
- 처음에는 조정이 맞는 속도로 천천히 시작하여, 조정이 맞는 한 가능한 빠른 속도로 올리고 멈추지 않고 운동하세요.
- 멈춘 후 어지럼이 소실될 때까지 쉬세요.



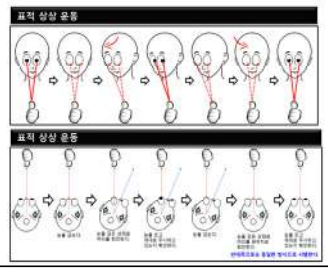
능동적 눈-머리 움직임 운동

- 몸자의 시야 안에 들어오게 두 개의 표적(X, Y)을 준비합니다.
- 머리는 표적 X를 향한 상태를 유지한채로 눈만 표적 Y를 향해 신속안구운동으로 움직입니다. 이러도 표적 Y를 향해 돌리지 머리와 몸이 표적 Y를 나란히 보도록 합니다.
- 머리를 움직이는 동안 표적에서 시선을 떼지 않도록 합니다. 반대 방향으로도 반복합니다.
- 익숙해지면 점점 빠른 속도로 운동합니다.
- 운동하는 도중 표적에서 시선을 놓치지 않도록 확실히 고정하도록 합니다.



표적 상상 운동

- 정면에 있는 표적을 주시한 후 눈을 감습니다.
- 눈을 감은 상태에서 표적이 있다고 생각되는 위치에 시선을 고정해 상상 속으로 표적을 주시하면서 고개를 오른쪽으로 서서히 돌립니다.
- 눈을 뜨고 표적을 정확히 보고 있었는지 확인합니다.
- 반대쪽으로도 시행합니다.
- 익숙해지면 점점 빠른 속도로 운동합니다.



방법의 변형

- **Direction of head movement**
  - Horizontally / Vertically
- **Speed of head movement**
  - Slow / Medium / Fast (also called a head thrust)
- **Target distance while moving head**
  - Near (30cm) / Far (60cm)
- **Base of support**
  - Wide / Narrow / sharpened (tandem) Romberg position / Single leg stance
- **Background while moving head**
  - Blank background / Busy background (i.e. checkerboard) / Very busy background (i.e. grocery store)
  - Misleading background (i.e. walking against a crowd moving the other direction)
- **Other things going on that require mental processing by themselves**
  - Movement such as walking (i.e. outdoor)
  - Thinking/talking

58

자세 안정 운동





출처:
임상평형의학

벽 앞에서 다리 붙이고 팔 모으고 서서 균형 잡기

벽을 보고, 손이 닿을 정도의 거리에 가능한 양쪽 발을 가까이 하고 팔은 접어서 가슴 앞에 붙이고 ---- 분 동안 서서 균형을 유지하세요.
하루 ---- 번씩 반복하세요.

--- 눈을 감고 위의 자세로 서서 균형을 유지하세요.
처음에는 잠깐씩 감았다 뜨고, 익숙해지면 1분 이상 연속해서 감고 있으세요. 균형을 잃고 넘어질 수 있으므로 안전에 유의하세요. 눈을 감을 때도 주변 환경을 머리 속으로 상상하세요.

--- 눈을 뜨고 푹신한 요나 매트 위에서 서서 균형을 유지하세요.
--- 눈을 감고 푹신한 요나 매트 위에서 서서 균형을 유지하세요.



눈 감고 서기
(벽에 손이 닿지 않을 거리에서 시행)

양쪽 발을 모으고, 눈을 감고, 서세요.
하루 ---- 번씩 ---- 분 동안 반복하세요.

---- 앞으로 나란히
---- 차려 자세
---- 가슴에 교차



벽을 따라 걷기

벽에서 약간 떨어져서 벽을 따라 나란히 걸어보세요. 발끝 사이 간격을 점점 좁혀 나중에는 일자로 걸어보세요.

---- 분 눈뜨고 시행

고개를 좌우로 돌리면서 걸어보세요. 가능하면 고개를 돌릴 때마다 다른 물체에 초점을 맞추어 보세요. 익숙해지면 고개를 점점 더 빠르게 돌려보세요.

---- 분 시행

100에서 숫자를 뒤로 세면서 걸어보세요(100, 99, 98,..)

---- 분 시행



습관화 운동

- 개인에 따라 증상을 유발하는 특정한 유발하는 움직임을 16항목으로 구성된 동작민감도지수(motion sensitivity quotient, MSQ)를 통해 찾아냄.
- 이를 하루 2-3번씩 일부러 반복하게 하여 증상의 완화를 도모한다.
- 증상의 증상의 경중에 따라 횟수와 운동 시간을 정하되 처음엔 하루 2-3회, 짧은 시간 시행하도록 하고 점차 횟수와 운동 시간을 늘려 간다.

2. 주관적 증상에 대한 권장평가항목

동작민감도지수(Motion Sensitivity Quotient, MSQ)

- Habituation이 필요한 경우 시행

증상	강도	지속시간	점수
1. 앉은 자세에서 바로 눕기			
2. 바로 누운 자세에서 좌측으로 돌아눕기			
3. 바로 누운 자세에서 우측으로 돌아눕기			
4. 바로 누운 자세에서 앉기			
5. 좌측 Dix-Hallpike 자세			
6. 좌측 Dix-Hallpike 자세에서 다시 앉기			
7. 우측 Dix-Hallpike 자세			
8. 우측 Dix-Hallpike 자세에서 다시 앉기			
9. 앉은 자세에서 좌측 무릎쪽으로 고개숙이기			
10. 다시 머리들기			
11. 앉은 자세에서 우측 무릎쪽으로 고개숙이기			
12. 다시 머리들기			
13. 앉은 자세에서 가로방향으로 고개 5회 돌리기			
14. 앉은 자세에서 세로방향으로 고개 5회 움직이기			
15. 서있는 자세에서 우측으로 180도 돌기			
16. 서있는 자세에서 좌측으로 180도 돌기			

- 강도 : 0~5점(환자가 느끼는 강도)
- 지속시간 : 0~4초=0점, 5~10초=1점, 11~30점=2점, 30초 이상=3점(치료자가 평가)
- 강도 + 지속시간 = 합산점수
- (어지럼이 유발되는 자세의 총수 x 합산점수 x 100)/2048 = _____총점

전정재활운동의 목표
= 전정재활운동의 종료기준

1. 균형장애와 진동시(oscillopsia) 감소
2. 보행 시 기능적 균형 향상
3. 머리 움직임 동안 명확한 주시 능력 향상
4. 전반적인 신체 상태와 활동 수준 향상
5. 정상 수준 활동으로 복귀 및 사회활동 참여
6. 사회적 고립 감소

65

맞춤전정운동 처방 시 고려할 점
운동치료 전

- 운동 처방 전 병력청취와 신경이과적검사를 통하여 문제점을 파악한다.
- 재활운동은 가능한 일찍 시작하도록 한다.
- 짧은 시간이라도 운동을 하는 것이 하지 않는 것보다 증상 호전에 도움이 된다.
- 머리 움직임 운동은 처음에는 단일 운동으로 처방하는 것이 좋다.
- 환자가 기존 운동에 잘 적응하고 호전되면, 다른 운동을 추가한다.
- 처방한 운동을 잘 이해하고 수행하는지 직접 확인하는 것이 중요하다.
- 맞춤전정운동을 시행하면서 어려운 상황이 발생시 치료자와 연락할 수 있도록 한다.
- 맞춤전정운동 중에는 주기적인 전정기능평가가 필요하다.

66

맞춤전정운동 처방 시 고려할 점
운동치료 중

- 맞춤전정운동이 처음에는 증상은 일시적으로 악화될 수 있음을 주지시킨다. 특히, 만성 어지럼 환자의 경우 머리를 안 움직이는 경향을 관찰할 수 있는데, 평형기능과 증상 호전을 위해 머리를 움직여야 함을 꼭 이해시킨다.
- 운동을 하면서 어지럼이 악화될 때 아래와 같은 대처방안을 교육한다.

- 운동 횟수를 줄인다.
- 머리 움직임 속도를 느리게 한다.
- 운동 시간을 줄인다.
- 쉬는 시간을 늘린다.

- 운동이 끝난 후 10분 이상 어지럼이 지속되는 경우 운동을 재조정한다.
- 주시안정운동에서 고개를 움직일 때 표적에 초점이 맞는 속도로 운동해야 한다.
- 주시안정운동은 1분으로 시작하여 점차 2분간 쉬지 않고 운동하도록 한다.
- 말초전정기능: 운동 치료 횟수는 최소 1일 3회, 총 운동 시간은 최소 1일 12분 이상이 되도록
- 만성전정기능저하: 최소 1일 20분 이상 운동하도록 권고한다.

증상에 따른 운동법

증상	전정재활운동
머리를 움직일 때 어지럼	1배속 전정안구반사 운동(VOR ×1 exercise; 적응 운동) 2배속 전정안구반사 운동(VOR ×2 exercise; 적응 운동) 능동적 눈-머리 움직임 운동(active eye-head movements exercise; 대체 운동) 표적 상상 운동(imaginary target exercise; 대체 운동)
서거나 걸을 때 자세불안	균형 운동이나 체중 이동 운동 다양한 바닥 상태와 자세(앉아서, 서서, 걸으면서)에서 머리운동
시각현훈	컴퓨터 화면, 가상 현실을 통한 시선이동 자극 복잡한 배경을 이용한 전정안구반사 운동
낙상의 공포	낙상에 대한 안전 교육 전정재활운동 강도를 천천히 올려서 자신감을 고취시킴

68

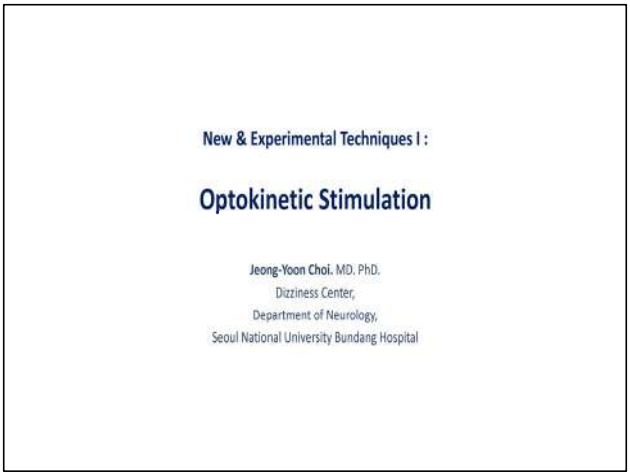
진단에 따른 운동법

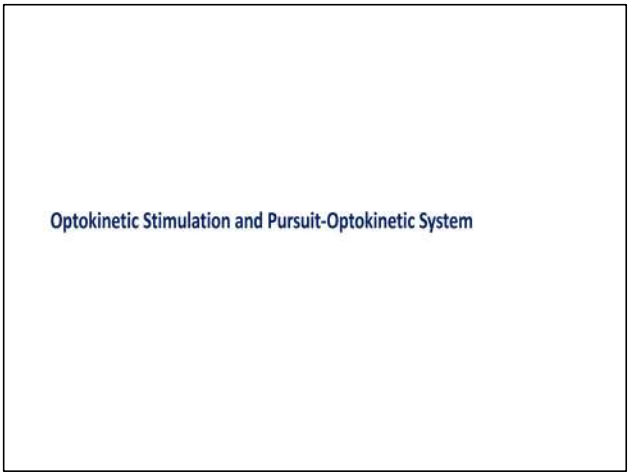
전정병증	전정재활 전략
일측 급성말초전정병증; 보상이 안된 상태(예; 수술 직후, 발병 직후)	기성식 전정재활운동으로 시작 증상 호전이 불충분하면 맞춤전정운동 추가
안정기 급성말초전정병증; 보상이 안된 상태(예; 발병 후 시일이 지났으나 증상이 지속되는 상태)	적응 및 습관화 운동 검사를 통하여 자세불안정이 발견되면 자세 안정 운동
양측 말초전정병증	시각-전정 상호작용을 통한 대체운동 검사를 통하여 자세불안정이 발견되면 자세 안정 운동. 균형을 악화시킬 수 있는 다른 동반 상태 확인
전정편두통	대체운동
불안 유발 증상	다학제 접근의 일부로서 전정재활 보조치료

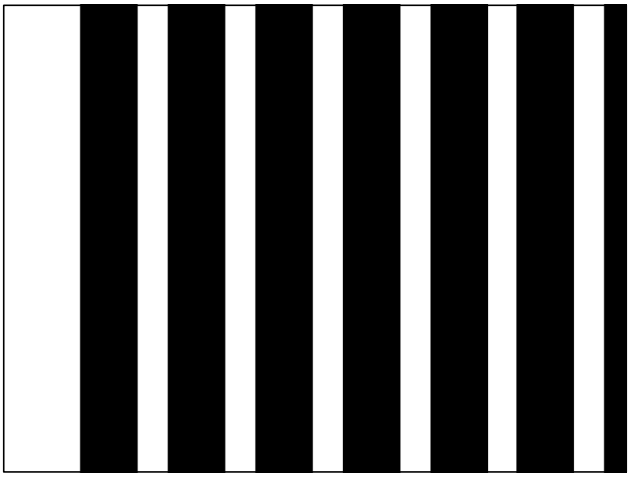
69

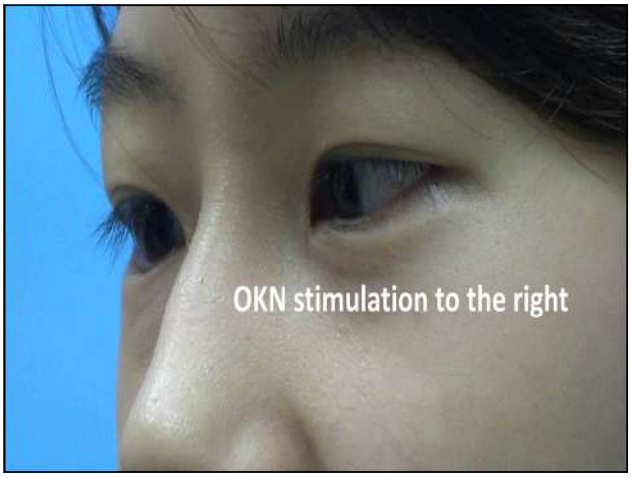
New and experimental techniques I : optokinetic stimulation

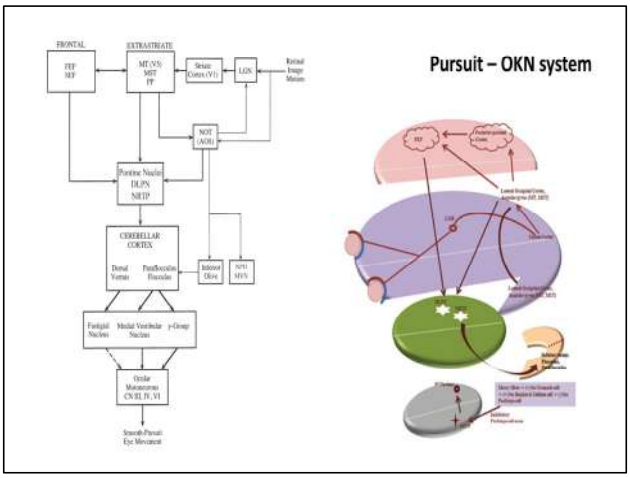
최 정 윤
분당서울대병원

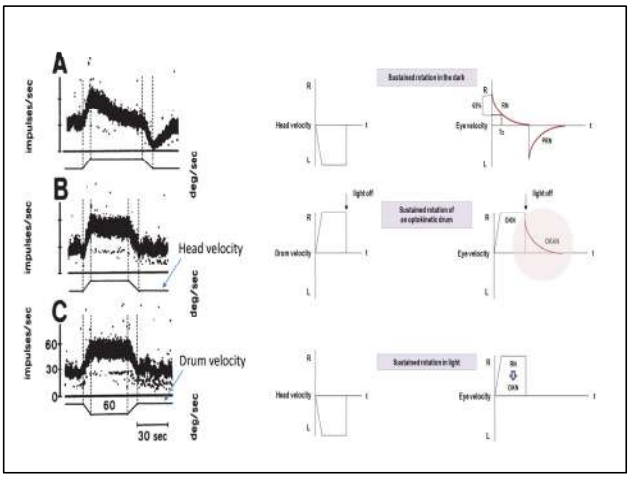


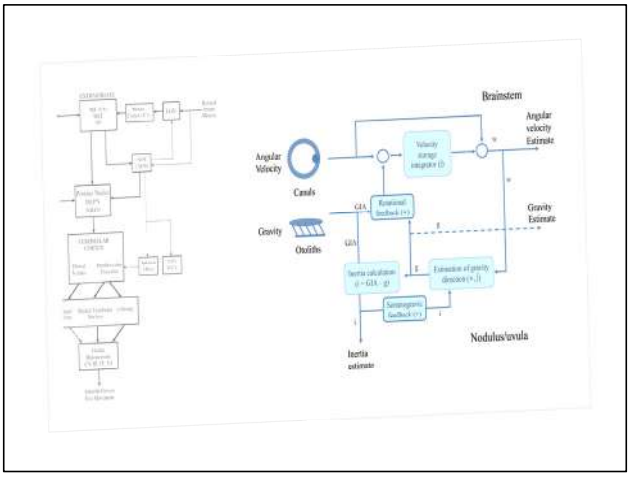






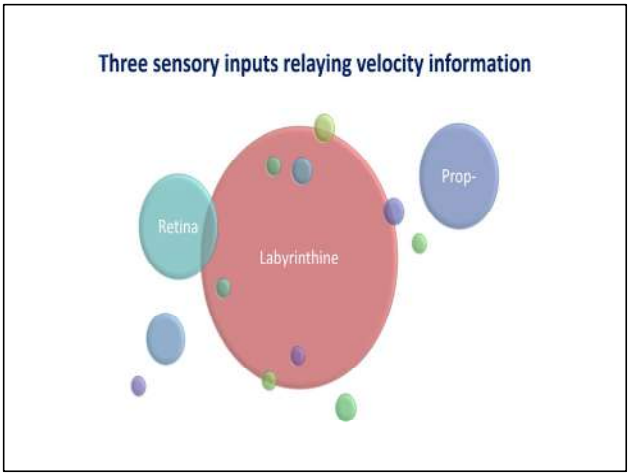




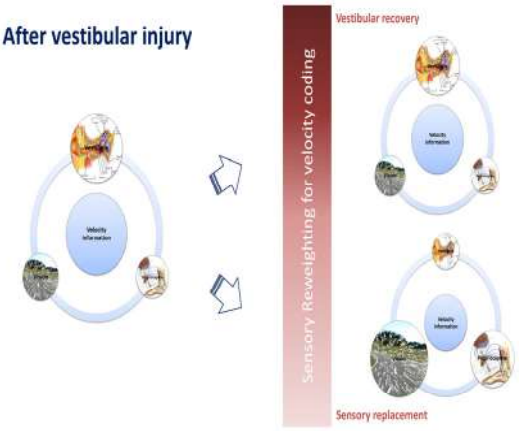


Optokinetic Stimulation: Pursuit, Optokinetic, Velocity-Storage system

Optokinetic stimulation in vestibular rehabilitation



After vestibular injury



Visual vertigo in some patients with vestibular injury

- Individuals with vestibular disorders experience **discomfort, postural instability, and symptoms of dizziness, light headedness, and/or disorientation** in situations involving **visual-vestibular conflict** or **intense visual motion stimulation**.
- Space and motion discomfort, Visual vestibular mismatch, Motorists' disorientation syndrome.

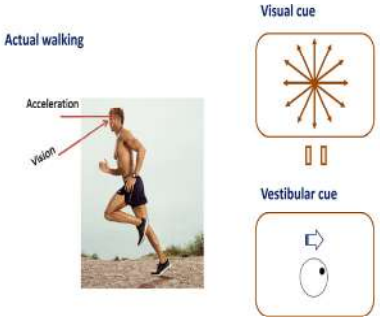


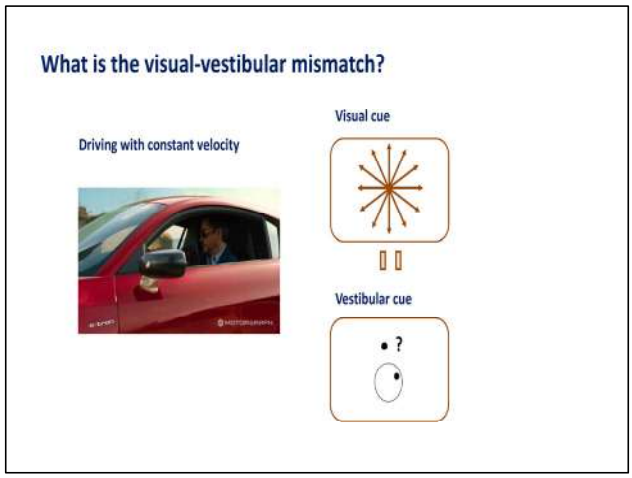


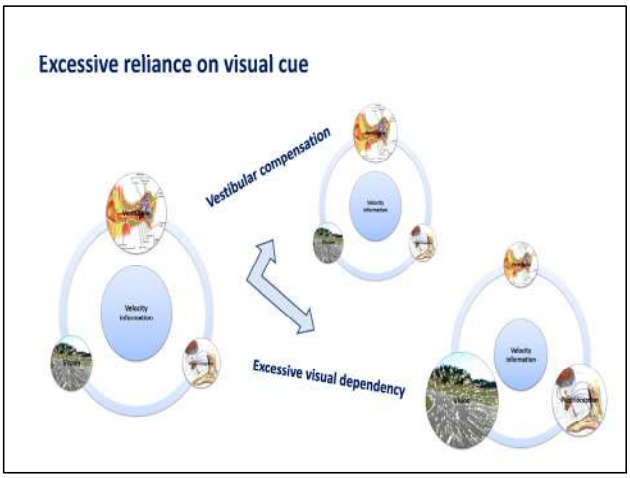
Excessive reliance on visual cue

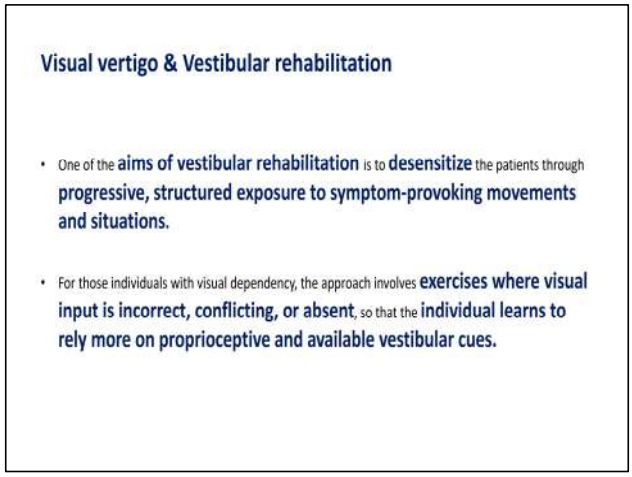
- One of the **factors** underlying **poor vestibular compensation**, especially in **situations causing visual-vestibular conflict**.
- A **mismatch** between **visual** and **vestibular input** regarding movement and orientation.

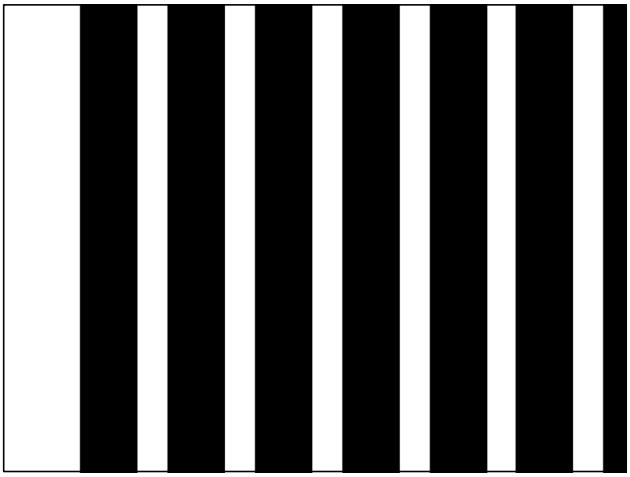
What is the visual-vestibular mismatch?

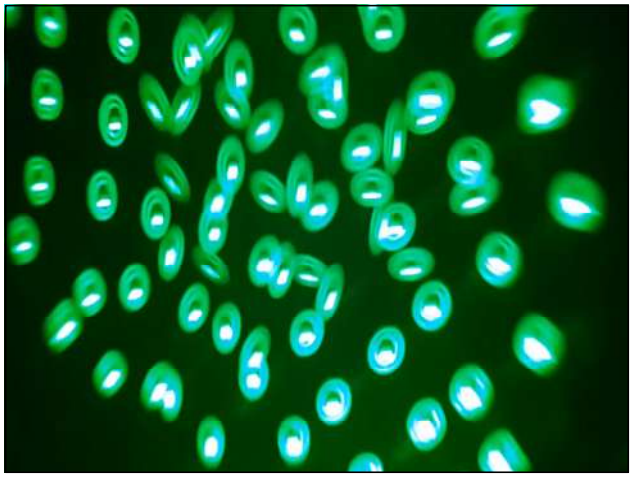


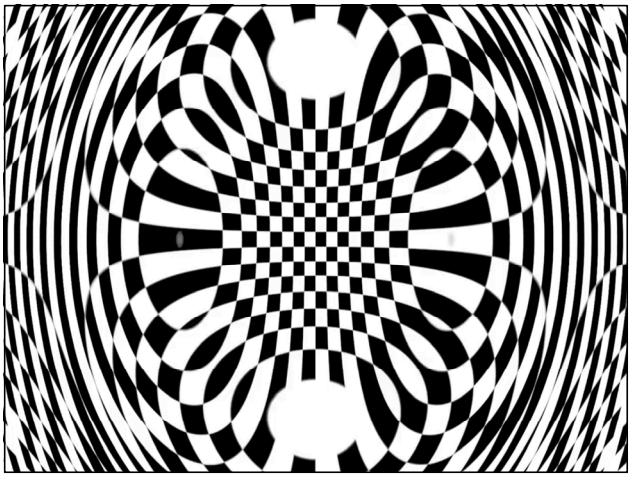

What is the visual-vestibular mismatch?
Driving with constant velocity
Visual cue
Vestibular cue
?


Excessive reliance on visual cue
Vestibular compensation
Excessive visual dependency


Visual vertigo & Vestibular rehabilitation
• One of the aims of vestibular rehabilitation is to desensitize the patients through progressive, structured exposure to symptom-provoking movements and situations.
• For those individuals with visual dependency, the approach involves exercises where visual input is incorrect, conflicting, or absent, so that the individual learns to rely more on proprioceptive and available vestibular cues.







Effect of OKN in Vestibular Rehabilitation

- Rehabilitation programs **promoting desensitization** and **increased tolerance** to visual stimuli through **exposure to visual motion (i.e., optokinetic stimulation) would be specifically beneficial** for individuals with VV.

The effect of repeated visual motion stimuli on visual dependence and postural control in normal subjects

Marousa Pavlou[a], Catherine Quinn[a], Kate Murray[b], Chrysa Spyridakou[a], Mary Faldon[a], Adolfo M. Bronstein[b,*]

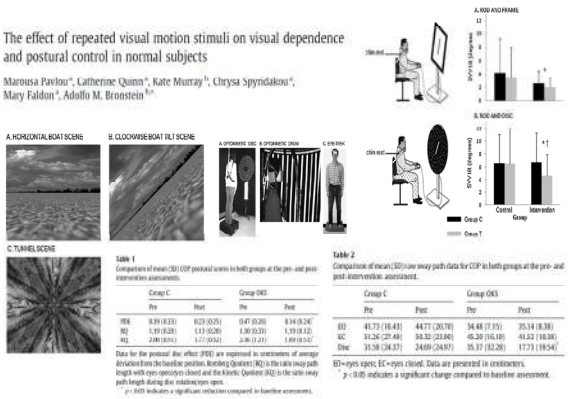


Table 1
Comparison of mean (SD) COP postural scores in both groups at the pre- and post-intervention assessments.

	Group C		Group OKS	
	Pre	Post	Pre	Post
PDE	0.39 (0.13)	0.23 (0.25)	0.47 (0.20)	0.14 (0.24)*
RQ	1.19 (0.28)	1.13 (0.28)	1.30 (0.33)	1.19 (0.12)
SQ	2.00 (0.51)	1.77 (0.51)	2.06 (1.21)	1.69 (0.51)*

Data for the postural disc effect (PDE) are expressed in centimeters of average deviation from the baseline position. Romberg Quotient (RQ) is the ratio sway path length with eyes open/eyes closed and the Kinetic Quotient (KQ) is the ratio sway path length during disc rotating/eyes open.
* $p < 0.05$ indicates a significant reduction compared to baseline assessment.

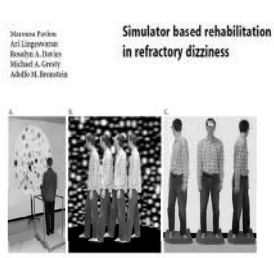
Table 2
Comparison of mean (SD) raw sway path data for COP in both groups at the pre- and post-intervention assessment.

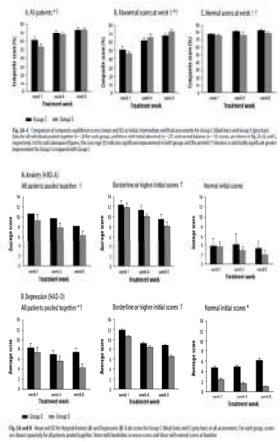
	Group C		Group OKS	
	Pre	Post	Pre	Post
EO	41.73 (16.43)	44.77 (20.70)	34.48 (7.15)	35.14 (8.38)
EC	51.26 (27.49)	50.32 (23.04)	45.20 (16.19)	41.32 (16.38)
Disc	31.56 (24.37)	24.69 (24.87)	35.37 (32.28)	17.73 (19.54)*

EO = eyes open; EC = eyes closed. Data are presented in centimeters.
* $p < 0.05$ indicates a significant change compared to baseline assessment.

Marousa Pavlou
Ari Lingeswaran
Rosalyn A. Davies
Michael A. Grestyl
Adolfo M. Bronstein

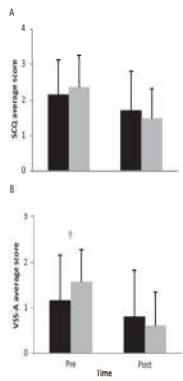
Simulator based rehabilitation in refractory dizziness





Randomized Trial of Supervised Versus Unsupervised Optokinetic Exercise in Persons With Peripheral Vestibular Disorders

Marousa Pavlou, PhD[1], Adolfo M. Bronstein, MD, PhD, FRCP[1], and Rosalyn A. Davies, MD, PhD, FRCP[1]



Thanks for your attention



New and experimental techniques II : virtual reality

김 현 아
계명대동산병원

Virtual reality in vestibular rehabilitation

Keimyung University Dongsan Hospital
Department of Neurology
Hyun Ah Kim

Vestibular rehabilitation

Habituation
Adaptation
Substitution
Balance and gait exercises

Incorrect performance of exercises
Necessity of active efforts and interest from the patient
→ variability of patients response to therapy



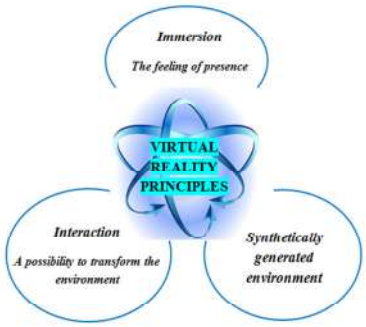
Nature 553, 402-403 (2018)

Virtual reality (**VR**)

an approach to user-computer interface that involves real-time simulation of an environment, scenario, or activity that allows for user interaction via multiple sensory channels.

computer-generated scenario that simulates a realistic experience.

Virtual reality (VR)



Virtual reality (VR)

Virtual environment
Output device
Input device (interface)

Virtual environment

컴퓨터 프로그램을 이용하여 모니터나 head-mounted display (HMD)로 표현되는 환경

2차원과 3차원

가상현실, 증강현실(augmented reality)

VR output devices

Visual display
- 3D glasses
- Surround displays- large projection screens (CAVE)
- Head mounted displays (HMD)

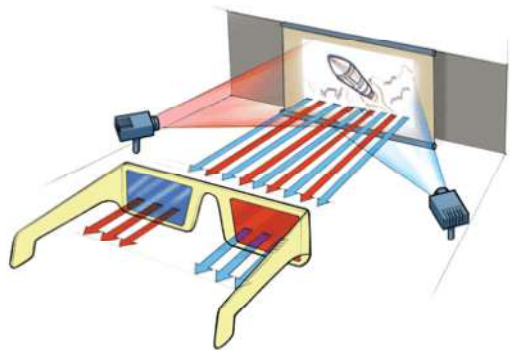
Haptic display
- Devices built in data gloves and dexterous manipulators simulating kinesthetic and tactile sensations
- Joysticks and desktop mice with kinesthetic feedback
- Exoskeletal hand masters
- Vibrating nodules, inflatable bubbles and electrorheological fluids placed under the surface of a glove

Audio display
- Headphones
- Speakers

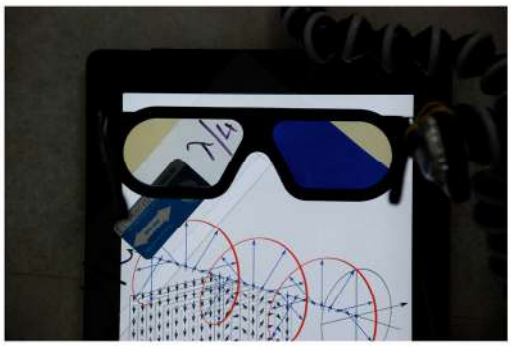
3D glasses



3D glasses



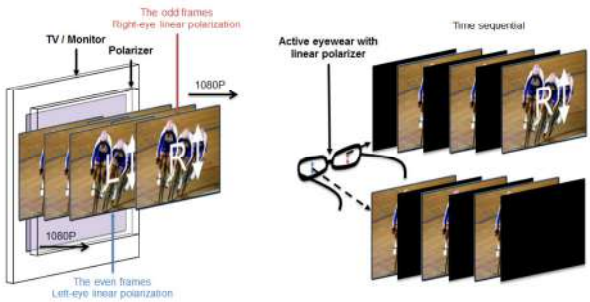
3D glasses



Shutter glasses



Shutter glasses



CAVE

CAVE Automatic Virtual Environment



Head mounted displays (HMD)



VR input devices

Position and orientation tracking devices
- Magnetic trackers
- Acoustic (ultrasonic) trackers
- Optical trackers
- Mechanical trackers

Eye tracking

3D input devices
- 3D mice and bats
- Gloves
- Dexterous manipulators

Desktop input devices
- SpaceBall
- CyberMan
- 2D input devices

Motion Tracking



인터페이스 장치



CYBERPSYCHOLOGY & BEHAVIOR
Volume 9, Number 2, 2006
© Mary Ann Liebert, Inc.

Responses to a Virtual Reality Grocery Store in Persons with and without Vestibular Dysfunction

SUSAN L. WHITNEY, Ph.D.,[1,2] PATRICK J. SPARTO, Ph.D.,[1-3] LARRY F. HODGES, Ph.D.,[4] SABARISH V. BABU, M.S.,[4] JOSEPH M. FURMAN, M.D., Ph.D.,[1-3] and MARK S. REDFERN, Ph.D.[1-3]

ABSTRACT

People with vestibular dysfunction often complain of having difficulty walking in visually complex environments. Virtual reality (VR) may serve as a useful therapeutic tool for providing physical therapy to these people. The purpose of this pilot project was to explore the ability of people with and without vestibular dysfunction to use and tolerate virtual environments that can be used in physical therapy. We have chosen grocery store environments, which often elicit complaints from patients. Two patients and three control subjects were asked to stand and navigate in VR grocery stores while finding products. Perceived discomfort, simulator sickness symptoms, distance traveled, and speed of head movement were recorded. Symptoms and discomfort increased in one subject with vestibular dysfunction. The older subjects traveled a shorter distance and had greater speed of head movements compared with young subjects. Environments with a greater number of products resulted in more head movements and a shorter distance traveled.





FIG. 2. Layout of virtual grocery stores. (**A**) One aisle, sparse products. (**B**) One aisle, dense products. (**C**) Six aisles, dense products.

Table 1: Main characteristics of the studies.

Study	Patients/ages	Vestibular problem	Type of virtual reality device	Measurements of efficacity
des Saulces et al. (2005) ACTA ORL [31]	n = 8 (18–60 years, mean 41 years)	Chronic vestibular dysfunction	Balance Rehabilitation Unit (BRU) with virtual reality glasses projecting visual stimuli	(i) Dizziness Handicap Index (DHI) (ii) Vertigo analogic Scale (VAS) (iii) Stabilisation limits (LOS) (iv) Audiometer (tonal, vocal) (v) Impedance (vi) Vectorystagmonystagmography (vii) Posturography
Rodrigues et al. (2009) Rev Equilibrio Corporal e Saude [32]	n = 10 (24–76 years, mean 51 years)	Chronic vestibular disorder secondary to Ménière's disease	Balance Rehabilitation Unit (BRU) with visual stimuli (glasses)	(i) DHI (ii) VAS (iii) LOS (iv) Computerized Posturography
Viirre and Straz (2002) Laryngoscope [33]	n = 15 (age n/a) (i) n = 9 patients (ii) n = 6 controls	Vertigo symptoms for more than 6 months (with no improvement for at least 6 months)	Head-mounted Display (HMD) much like a visor with mounted video screens	(i) DHI (ii) Vestibulocular reflex (VOR)
Pavlou et al. (2012) J Vestib Res [34]	n = 16 (18–75 years, mean 40 years) (i) n = 11 (Group S = static virtual reality) (ii) n = 5 (Group D = dynamic virtual reality) (iii) n = 5 Group DI (3 patients from Group S who had also dynamic treatment)	Confirmed peripheral vestibular deficit (caloric test and/or rotational test on ENG)	KeaCloK to the Department of Computer Science: immersive projection theatre (IPT). 3 rear-projected vertical screens (3 m × 2.2 m)	(i) Situational Vertigo Questionnaire (ii) Beck Depression Inventory (iii) Beck Anxiety Inventory (iv) Fear Questionnaire (v) Dynamic Gait Index (DGI) (vi) Virtual reality exercise symptom scores (VRCRSS)
Sparrer et al. (2002) Acta Otolaryngol [35]	n = 71 (18–84 years, mean 43 years) (i) n = 37 patients (ii) n = 34 controls	Acute vestibular neuritis (sudden spontaneous and unilateral loss of peripheral vestibular function within 48 h of the onset of vertigo)	Wii Fit balance board with image on screen	(i) DHI (ii) Wii Fit age (iii) Sensory Organization Test (SOT) (iv) Vertigo Symptom Scale (VSS) (v) Tinetti questionnaire
Whitney et al. (2006) Physical Therapy Reviews [36]	n = 12 (18–80 years, mean 52 years)	Vestibular disorders with dizziness and loss of balance	Treadmill in a virtual grocery store on a screen	(i) DHI (ii) Activities-specific Balance Confidence Scale (ABC) (iii) Dynamic Gait Index (DGI) (iv) Timed Up and Go (TUG) (v) Sensory Organization Test (SOT)
Garcia et al. (2013) Braz J Otorrinolaringol [37]	n = 64 (18–60 years, mean 48 years) (i) n = 25 cases (ii) n = 39 controls	Unilateral or Bilateral Ménière's disease	Balance Rehabilitation Unit (BRU) with virtual reality glasses projecting visual stimuli	(i) DHI (ii) Analog dizziness scale (iii) ENT examination (iv) PTA audiometry, impedance (v) Functional vestibular examination (vi) Speech intelligibility testing (vii) Posturography

Bergeron, 2015

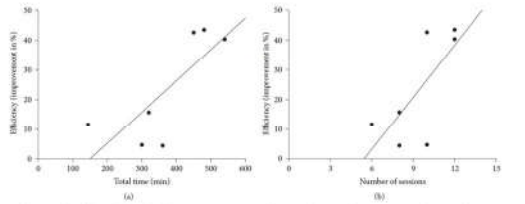


FIGURE 1: Impact of the duration of virtual reality exposure on treatment efficiency. (a) Average efficiency in terms of symptoms' improvement as a function of the total time spent in virtual reality-based therapy (linear regression, $r^2 = 0.5975$, $P < 0.05$). (b) Average efficiency in terms of symptoms' improvement as a function of the total number of sessions of virtual reality-based treatment ($r^2 = 0.5164$, $P = 0.07$).

Bergeron, 2015

TABLE 3: Efficiency of rehabilitation regarding the type of device.

Study	Efficiency	Active versus passive	Average efficiency
dos Santos et al. (2009) [31] ACTA ORL	Low	Passive	15.75%
Rodrigues et al. (2009) [32] Equilíbrio Corporal e Saúde	High	Passive	43.50%
Viaro and Sitarz (2002) [33] Laryngoscope	Low	Passive	4.65%
Pavlou et al. (2002) [34] J Vestib Res	Low	Active	4.40%
Sparrer et al. (2013) [35] Acta Otolaryngol	High	Active	42.61%
Whitney et al. (2009) [36] Physical Therapy Reviews	Low	Active	11.67%
Garcia et al. (2013) [37] Braz J Otorhinolaryngol	High	Passive	40.35%

Bergeron, 2015

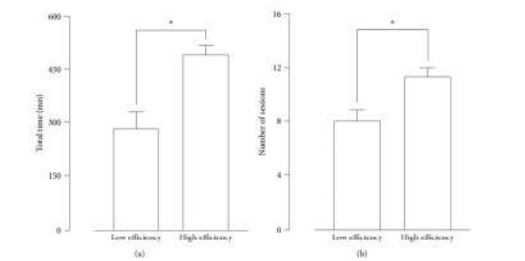
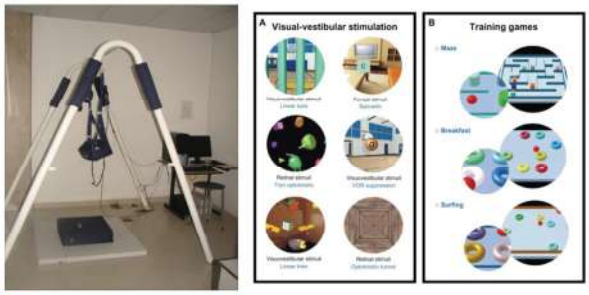


FIGURE 2: Differential characteristics of virtual reality protocols according to average efficiency. (a) Time spent in virtual reality-based treatment. (b) Number of sessions depending on the clinical impact of the treatment ("low efficiency" defining studies with less than 20% of improvement on average efficiency and "high efficiency" studies with more than 20% of improvement). *$p < 0.05$.

Bergeron, 2015



Pavlou et al. (2012)



Garcia et al. (2013)

frontiers in Neurology

ORIGINAL RESEARCH

Balance in Virtual Reality: Effect of Age and Bilateral Vestibular Loss

Elodie Chiarovano[1,2], Wei Wang[2,3], Stephen J. Rogers[2], Hamish G. MacDougall[2], Ian S. Curthoys[2] and Catherine de Waele[2,4]*

Background: Quantitative balance measurement is used in clinical practice to prevent falls. The conditions of the test were limited to eyes open, eyes closed, and sway-referenced vision. We developed a new visual perturbation to challenge balance using virtual reality (VR), measuring postural stability by a Wii Balance Board (WBB).

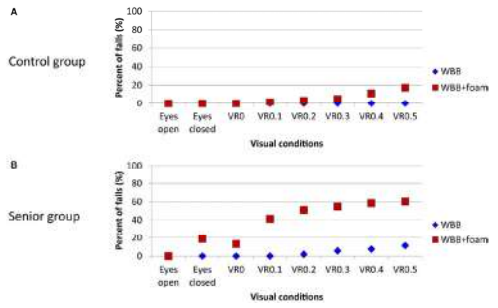
Methods: In this study, we recorded balance performance of 116 healthy subjects and of 10 bilateral vestibular loss patients using VR to assess the effect of age and the effect of total loss of vestibular function. We used several conditions: eyes open (normal visual inputs), eyes closed (no visual inputs), stable visual world (vision referenced), and perturbed visual world (visual perturbation) at different amplitudes of perturbation. Balance under these visual conditions was assessed on the WBB (stable support surface) and on the WBB plus foam rubber (unstable support surface).

Results: In healthy subjects, we found that the percentage of falls increased with age and with the amplitude of perturbation for both conditions: WBB or WBB + foam. Moreover, we can define a threshold for falls in each age group as the amplitude of perturbation which induced falls. For bilateral vestibular loss patients, on the WBB + foam, all of them failed with eyes closed and with perturbed visual world even at the minimal amplitude of perturbation. Finally, we observed that stable visual world induced fewer falls than eyes closed whatever the subject's group (healthy or bilateral vestibular loss) and whatever the age decade.

Conclusion: VR allowed us to develop a useful new tool with a wide range of visual perturbations. Rather than only two levels of visual condition (eyes open and eyes closed), the VR stimulus can be continuously adjusted to produce a visual perturbation powerful enough to induce falls even in young healthy subjects and which has allowed us to determine a threshold for falls.



FIGURE 7 | New portable and mobile configuration of the material used in this study: (A) foam rubber; (B) Samsung virtual reality (VR) headset; (G) iPhone running BalanceTite App; (D) switch on/off foot button for the Wii Balance Board (WBB); (E) remote controller to launch the visual perturbation; (F) Samsung Galaxy S6 phone running TuscanVilla App (visual perturbation); (G) WBB.





Gait & Posture

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gaitpost

Full length article

Virtual reality balance training for elderly: Similar skiing games elicit different challenges in balance training

Aijse W. de Vries, Gert Faber, Ilse Jonkers, Jaap H. Van Dieen, Sabine M.P. Verschueren

ARTICLE INFO

ABSTRACT



https://www.youtube.com/watch?v=mmYQl1xiKHw

https://www.youtube.com/watch?v=S3x3iI-w_NU

https://www.youtube.com/watch?v=9Z8IolvhE0E

Thank you for your attention!

MOG와 GFAP 자가면역 질환의 면역학적 특성

석 진 명
순천향의과대학 천안병원 신경과

Pathogenesis and immunologic features of MOG and GFAP autoimmune diseases

Jin-Myoung Seok
Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital

Clinical and research fields of autoantibodies related central nervous system (CNS) inflammatory disorders are growing. Following the identification of aquaporin-4 autoantibody for neuromyelitis optica, myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) autoantibodies has been reported recently, which could help better understanding of certain types of CNS inflammatory diseases. In this review, I summarized recent studies of MOG and GFAP autoantibodies in terms of pathogenesis and immunologic features.

Key Words: Mog, GFAP, CNS autoimmune disease

서론

중추신경계 자가면역성 질환에는 대표적으로 다발성 경화증(Multiple sclerosis, MS), 시신경척수염 범주질환(Neuromyelitis spectrum disorder, NMOSD) 및 급성파종성뇌척수염(acute demyelinating encephalomyelitis, ADEM) 등이 있으며, 병리학적 소견 및 임상소견 에서 공통점과 차이점 등이 있어, 임상의로 진료함에 있어, 이들 질환을 구분하여 진단하고 적절하게 치료하는 것은 매우 중요한 일이다.[1] 아쿠아포린-4 단백 자가항체(Aquaporin-4 autoantibody, AQP4)의 발견을 통해 NMOSD 질환에 대한 이해가 급격히 확장되었던 것처럼, 최근 Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 및 Glial fibrillary acidic protein (GFAP)과 관련된 자가항체들이 소개되고 이에 대한 질환들이 주목받고 있다.[2-4] 이에 저자는 MOG 및 GFAP 항체 관련 자가면역 질환의 발병기전과 면역학적 특성에 관해 살펴보고자 한다.

Jin Myoung Seok
Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea
31 Soonchunhyang 6 gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-721, Korea
Tel.: +82-41-570-2290,
Fax: +82-41-592-3810
E-Mail: jm.seok@schmc.ac.kr

본론

1. MOG autoimmune disease

(1) MOG 와 MOG 자가항체

MOG는 면역글로불린 상과(immunoglobulin superfamily)의 하나의 구성원으로 전체 길이가 218개의 아미노산으로 구성되어 있다 (28kDa). 특히 이 당단백은 중추신경계에만 선택적으로 존재 하며 myelin sheath의 바깥쪽과 oligodendrocyte 의 세포면에 분포한다. MOG는 myelin 의 약 0.05% 로 작은 비율로 존재하며, oligodendrocyte가 maturation됨에 따라 관찰된다. 기능은 명확하게 밝혀져 있지 않으나, cell adhesion molecule의 기능을 할 것으로 생각되고 있다.[5] (Figure 1)

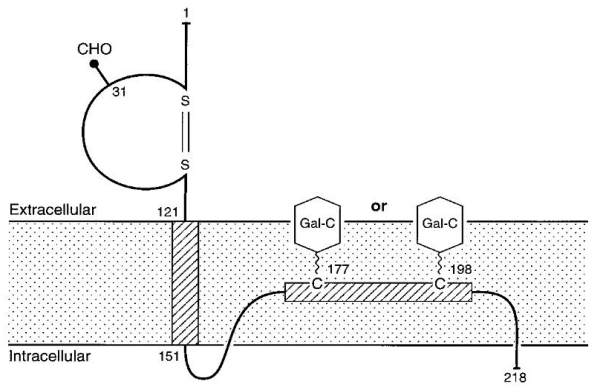


Figure 1. Myelin oligodendrocyte glycoprotein from Johns et al. 1999[5]

MOG 를 이용한 하여 유도된 실험적 자가면역 뇌척수염 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 동물 모델에서, MS 와 비슷한 양상의 병리학적 특성을 보이는 병변을 관찰할 수 있었으며, 이러한 병변은 MOG-specific T cell과 MOG 자가항체에 의해서도 유도될 수 있음이 알려졌다.[6,7] 이에 MS를 포함한 중추신경계 탈수초성 질환에서 중요한 항체로 MOG 자가항체에 대한 많은 연구들이 있었다. 하지만, 연구 결과들이 일관되지 않은 소견을 보이는 경우가 많아 해석의 어려움이 있었으며, 이는 연구에 따라 다양한 특성의 환자군이 이용되고, 또한 MOG 자가항체 검사를 위한 방법에 제한점이 있었던 것으로 생각된다.[8,9]

MOG 자가항체 연구 초기에는 ELISA 나 western blot 을 이용하였으며, 대표적으로 1999년 Reindl 등이 시행한 연구에서는 *Escherichia coli*를 이용한 recombinant human MOG 의 extracellular domain 이용하여 연구를 수행하여, MS 환자에서 38% (49/130), 다른 염증성 중추신경계질환에서 53% (17/32)에서 항체 양성을 확인할 수 있었다.[10] 하지만 이러한 초기 연구에서는 정상인에서도 다양한 빈도로 MOG 자가항체가 관찰되는 결과들이 확인되어 해석에 제한점이 있었으며, 검사에 이용된 MOG 는 linear 형태로, conformational structure나 glycosylation에 대한 고려가 부족하였다.[8]

O'Connor 등은 2007년 folded human MOG tetramer를 이용한 radioimmunoassay (RIA)를 통해 MOG 자가항체를 확인하였으며, MOG extracellular domain 의 conformational change가 MOG 자가항체 확인에 중요함을 보고 하였다. 또한 이 MOG 자가항체를 통해 ADEM과, 성인 MS를 구별할 수 있었으며, Cell-based assay (CBA)를 통해 이를 재확인하였다.[11] 이후 Waters 등이 시행한 최근 연구에서는 full-length MOG 와 IgG1-specific antibody를 이용한 CBA 를 이용하여 연구를 시행하였다. 이 연구에서, aquaporin-4 antibody 검사를 위한 총 1109개의 샘플 중 65개에서 MOG-IgG1 자가항체가 양성이었으며, seropositive NMO 와 정상인에서는 항체가 관찰되지 않아, 상기 방법을 통해 특이도를 향상시켜 MS 외의 다른 중추신경계 염증성 질환을 구분할 수 있음을 보여주었다.[12] Full-length MOG 및 IgG1 antibody를 이용한 CBA 방법이 현재 가장 특이도를 높인 검사 방법으로 생각되며, 이를 바탕으로 한 연구들이 활발하게 시행되고 있다. MOG 자가항체는 임상적으로, 소아 MS 및 ADEM, seronegative NMO, optic neuritis 등에서 주로 관찰되며, 특히 CIS 나 ADEM 의 경우는 급성기 시기에만 단기간 MOG 자가항체가 관찰되기도 하여, 임상적인 상황이나, 환자군에 따라 MOG 자가항체 검사가 중요할 수 있겠다.

(2) MOG 자가면역 질환의 발병기전과 면역학적 특성

동물모델 연구와는 다르게 사람에서 MOG 자가항체가 발병에 직접적인 역할을 한다는 증거는 부족한 실정이다. 몇몇 MOG 자가항체 관련 병리조직학 연구 보고에 따르면, MOG 자가항체와 관련된 탈수초병변은 주로 MS pattern II 의 특징을 보여, myelin이 손실되고, 상대적으로 axon은 보존된 뚜렷한 plaque이 관찰되며, astrocyte는 잘 보존되어 있고, 혈관주위 T cell 침윤과, 보체 활성의 증거들이 관찰되는 것으로 보고되었다.[13] 하지만 MOG 자가항체로 인한 병변을 시사하는 특징적인 병리조직학적 특성은 아직 확실하지 않은 것으로 보인다. 병리소견에서 확인된 astrocyte 보존 및 myelin의 손상은 CSF 연구를 통해서도 확인할 수 있으며, Kaneko 등의 보고에 따르면, MOG 자가항체 양성 군에서, MBP수치는 AQP4 자가항체 양성 군과 비슷하게 MS 나 control 과 비교하여 더 높은 수치를 보이나, GFAP 는 관찰되지 않는 소견을 보였다.[14]

병리학적 소견 및 human MOG 자가항체가 주로 IgG1 인 점을 고려할 때, human MOG 자가항체를 통한 탈수초 병변은 보체 관련되어, 발생할 것으로 생각되며, 그 외 NK cell 유도를 통한 antibody dependent cytotoxicity 를 보고한 연구들도 있다.[15] 하지만, 다수의 연구들은 in vitro 연구이며, 발병 역할을 직접적으로 확인하기 위한 in vivo 연구는 아직까지 많지 않다. MOG 유전자는 종 간에 비교적 보존이 잘 되어있는 것으로 생각되나, 사람과 쥐의 MOG 의

항원 결정인자의 미세한 차이로도 항체 반응성이 달라 질 수 있는 것으로 알려져 있어, 이러한 쥐 동물모델에서 human MOG 자가항체의 effector mechanism에 대한 연구는 해석에 제한점이 있다.[9] 한 연구에서는 human MOG 자가항체를 경막 내 주입하여 가역적인 뇌부종과 myelin 손실이 관찰됨을 보고 하였으나, 보체 침윤은 매우 부분적으로 관찰되었다.[16] 다른 연구에서는 human MOG 자가항체 양성 군에서 rodent brain 에 반응성이 있는 대상들만 모아 ex vivo로 MOG 자가항체가 complement dependent demyelination 나타남을 보고 하여, cross-reactivity 가 쥐 동물모델에서 human MOG 자가항체 연구에 중요함을 확인하였으나 이 연구에서도 MBP 을 통해 유도된 rodent EAE 모델에서는 뚜렷한 병변을 만들지 못하는 소견을 보였다.[17]

MOG 자가항체 양성 질환에서의 cytokine 등에 관한 연구는 아직 많지 않으며, MOG 자가항체 양성 환자의 CSF 에서 B cell 관련 cytokine/chemokine (CXCL13, APRIL, BAFF, CCL19) 등이 주로 상승된 소견을 보였다.[18] 이 부분에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요한 것으로 사료된다.

2. GFAP autoimmune astrocytopathy

Autoimmune GFAP astrocytopathy는 2016년 처음 보고되었으며, 환자 CSF의 GFAP 자가항체가 indirect immunofluorescence 방법으로 mouse brain에서 관찰되었다.[2, 19] 또한 다양한 GFAP isoform plasmid 를 transfection 한 세포를 통해 GFAP 에 특이성을 확인하였다. 현재까지는 α isoform 이 임상적인 유용성이 가장 큰 것으로 생각되나,[20] 한 연구에서는 GFAPε-IgG 가 몇몇 환자에 관찰되어, 다른 GFAP isoform 의 진단적 유용성에 관한 추가적인 연구가 필요한 것으로 사료된다.[21] 몇몇 병리학적 연구에서 brain biopsy 조직과 meninges에서 혈관주위로 necrotizing inflammation 및 면역세포 (T cell 및 B cell) 침윤 소견이 관찰되었다. GFAP가 세포내에 존재하기 때문에, GFAP astrocytopathy 는 cytotoxic T cell이 주된 병리적인 역할을 할 것으로 생각된다. 향후 다양한 시기의 GFAP astrocytopathy 병변에 관한 병리학적 연구 및 면역학적 특성에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.[20]

결론

중추신경계 자가면역 질환에 대한 이해가 넓어지면서, 특히 중추신경계와 연관된 자가항체들은 병의 발병과정에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.[22-24] MOG 자가항체는 최근의 CBA를 통한 항체 검사 방법의 발전을 통해 좀 더 심도 있는 임상 혹은 면역학적 관련 연구가 활발히 진행되고 있으며, GFAP 자가항체는 최근 보고되어, 임상적인 특성에 대해 알아가고 있는 상황이다. 중추신경계 자가면역 항체를 통해 관련 질환의 발병기전을 이해하고, 더욱 명확하게 구분할 수 있을 것으로 기대된다.

Reference

1. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48-49:134-142.
2. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1297-1307.
3. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:202-214.
4. Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:455-461.
5. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem* 1999;72:1-9.
6. Iglesias A, Bauer J, Litzenburger T, Schubart A, Linington C. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia* 2001;36:220-234.
7. Genain CP, Nguyen MH, Letvin NL, Pearl R, Davis RL, Adelman M, et al. Antibody facilitation of multiple sclerosis-like lesions in a nonhuman primate. *J Clin Invest* 1995;96:2966-2974.
8. Mayer MC, Meinl E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:147-159.
9. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2016;15:307-324.
10. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999;122 (Pt 11):2047-2056.
11. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med* 2007;13:211-217.
12. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, Lang B, Sato DK, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients

with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e89.
13. Spadaro M, Gerdes LA, Mayer MC, Ertl-Wagner B, Laurent S, Krumbholz M, et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:295-301.
14. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1257-1259.
15. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009;66:833-842.
16. Saadoun S, Waters P, Owens GP, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC. Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:35.
17. Peschl P, Schanda K, Zeka B, Given K, Bohm D, Ruprecht K, et al. Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination. *J Neuroinflammation* 2017;14:208.
18. Kothur K, Wienholt L, Tantsis EM, Earl J, Bandodkar S, Prelog K, et al. B Cell, Th17, and Neutrophil Related Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokines Are Elevated in MOG Antibody Associated Demyelination. *PLoS One* 2016; 11:e0149411.
19. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017;81:298-309.
20. Zekeridou A, McKeon A, Flanagan EP. A path to understanding autoimmune GFAP astrocytopathy. *Eur J Neurol* 2018;25:421-422.
21. Long Y, Liang J, Xu H, Huang Q, Yang J, Gao C, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2018;25:477-483.
22. Kim SH, Kim HJ. Central nervous system neuroinflammatory disorders in Asian/Pacific regions. *Curr Opin Neurol* 2016;29:372-380.
23. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.
24. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Sack U. Autoantibody diagnostics in clinical practice. *Autoimmun Rev* 2012;11: 207-211.

GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) meningoencephalomyelitis : clinical and MRI features

조 은 빈
창원경상대병원

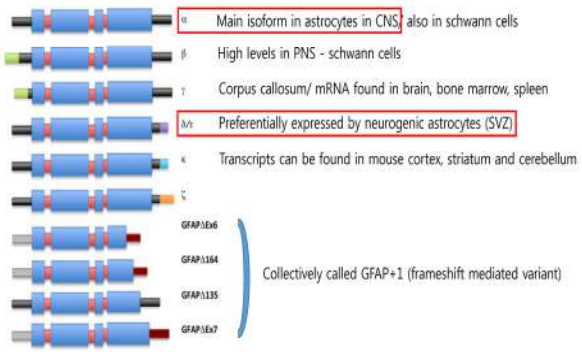
2018년 춘계 신경과학회

GFAP meningoencephalomyelitis: clinical and MRI features

2018년 04월 06일
창원경상대학교병원 신경과 조은빈

Glial fibrillary acidic protein (GFAP)

Cytosolic intermediate filament protein



Autoimmune GFAP Astrocytopathy

- A **episodic**, **relapsing**, **immunotherapy responsive** meningoencephalomyelitis
  - (m/c) *Subacute onset* of memory loss, confusion (with or without psychiatric symptoms), and 1 or more of meningeal symptoms (headache, photophobia, neck stiffness) and myelopathic symptoms (weakness or numbness in extremities)
  - outright paralysis (a frequent NMO accompaniment) is rare
- Unified by GFAP-IgG positivity
  - Surrogate marker for pathogenic GFAP peptide-specific cytotoxic $CD8^+$ T cells
  - CSF: more sensitive and specific

Presentations

- Median age, 44 (8-103); M=F (54%)
- Meningitis, encephalitis, myelitis (mild reversible)

TABLE 3. Detailed Clinical and Treatment Characteristics of 38 Mayo Clinic GFAP-IgG–Positive Cases

Clinical Features	Patients, No. (%)*
Subacute onset, <8 weeks	27 (71)
CNS disorder	33 (87)
Encephalopathy	21 of 37 (57)
Tremor	15 of 37 (41)
Headache	14 of 36 (39)
Myelopathic symptoms/signs	9 of 37 (24)
Other meningeal symptoms/signs	12 of 37 (32)
Optic disk edema[b]	12 of 37 (32)
Ataxia	10 of 35 (29)
Psychiatric symptoms[c]	10 of 35 (29)
Autonomic dysfunction[d]	8 of 34 (24)
Seizures	7 of 37 (19)
Eye movement disorder	6 of 37 (16)
Vomiting	6 of 37 (16)
Coexisting autoimmune disorder	8 of 37 (22)

Depression (6), anxiety (2), insomnia (2), vivid dreams (1), catatonia (1)

Orthostasis (5), gastrointestinal motility disorder (3), bladder dysfunction (2), erectile dysfunction (1)

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

Laboratory findings

TABLE 2. Laboratory and Serologic Findings of 102 GFAP-IgG–Positive Cases

	Patients (%)	Median [range]
Demographics		
Age at onset, yr		44 [8–103]
Female sex	55 (54)	
CSF findings		
Elevated white cell count, >5/μl*	45 of 51 (88)	78.5 [13–950]
Elevated protein, >35mg/dl	30 of 36 (83)	80 [44–205]
Hypoglycorrhachia, <40mg/dl	4 of 22 (18)	37 [36–38]
CSF-exclusive oligoclonal bands, ≥4	13 of 24 (54)	
Serological data		
GFAP IFA positivity	102 (100)	
Serum IFA positive, titer, end-dilution	56 of 83 (67)	1:7,680 [1:120–491,520]
CSF IFA positive, titer	64 of 66 (96)	1:128 [1:4–8,192]
GFAPα CBA positive	102 (100)	
GFAPβ CBA positive	76 of 94 (81)	
GFAPγ CBA positive	51 of 94 (54)	

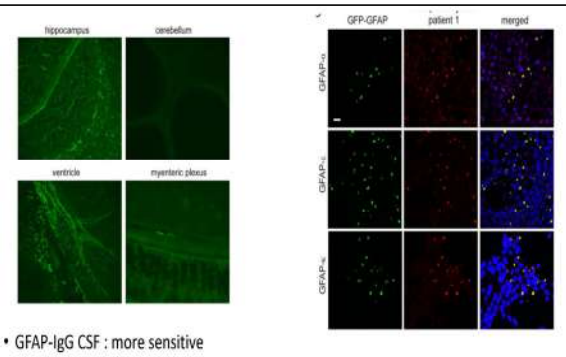
*Lymphocyte predominant, 94%; monocytic, 6%.
CBA = cell-based assay; CSF = cerebrospinal fluid; GFAP = glial fibrillary acidic protein; IFA = immunofluorescence assay.

Lympho-dominant : median, 93% range, 75-97%

Isoforms - not associated with frequency of meningoencephalitis, cancer detection

Also positive for GFAPε

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309



- GFAP-IgG CSF : more sensitive
  - *Among 49 patients both serum and CSF: positivity - 92% (CSF) vs. 45% (serum)*
  - Especially among those with meningoencephalitis?
- Meningoencephalomyelitis diagnosis is independent of IFA GFAP titer

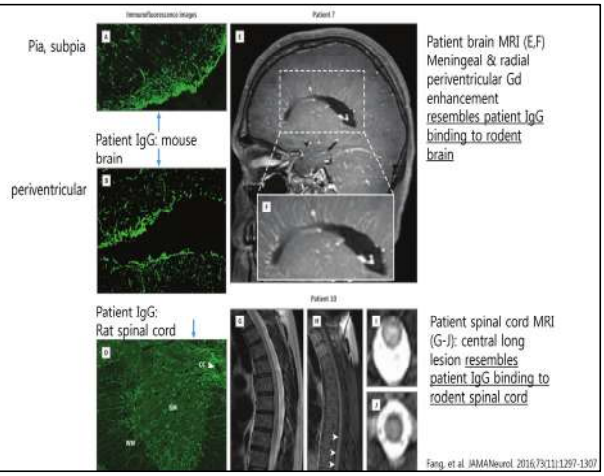
Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

- 22 patients with GFAP autoantibodies Iorio R, et al. JNNP 2018;89:138–146
  - Median age, 52 (6-80), Γ (59%)
  - Subacute (8), acute (11) onset and 3 with chronic epilepsy
  - (m/c) meningoencephalitis with or without myelitis (10, 45%)
    - Movement disorders (3), AED-resistant epilepsy (3), cerebellar ataxia (3), myelitis (2), ON (1)
  - CBA (serum)
    - Bound to GFAPα isoform in all (100%)
    - Bound to both GFAPα and GFAPδ isoforms (14/22, 64%)
    - Bound only to GFAPδ isoform (0%)
  - CSF of 12 patients: positive in 8 patients (67%)

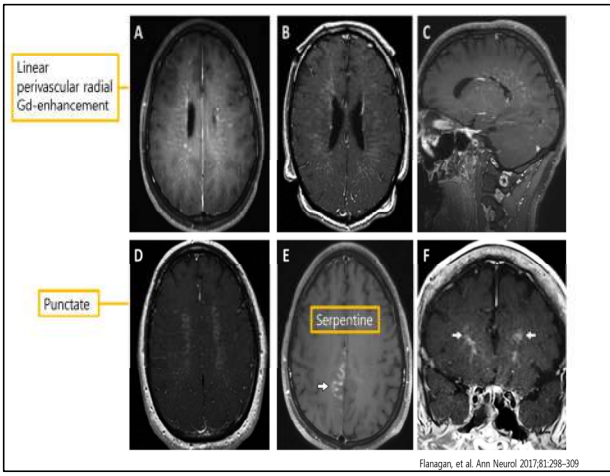
MRI findings: Brain

- T2 hyperintensities in 18/32 (56%)
- Gd enhancement in 21/32 (66%)
  - Linear (punctate) perivascular Gd-enhancement (17, 56%): radial to ventricles
  - Leptomeningeal (7, 22%), serpentine (6, 19%), ependymal (3, 9%)
  - Vs. CNS vasculitis (suspected in 12/38, 32%) – MRA (n=12) & DSA (n=6): WNL
- Normal DWI
- Normal brain MRI in 7/32 (18%)

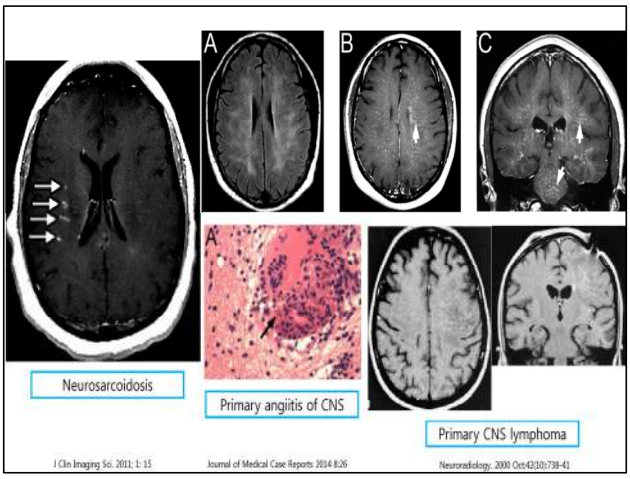
Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309



Fang, et al. JAMA Neurol. 2016;73(11):1297-1307



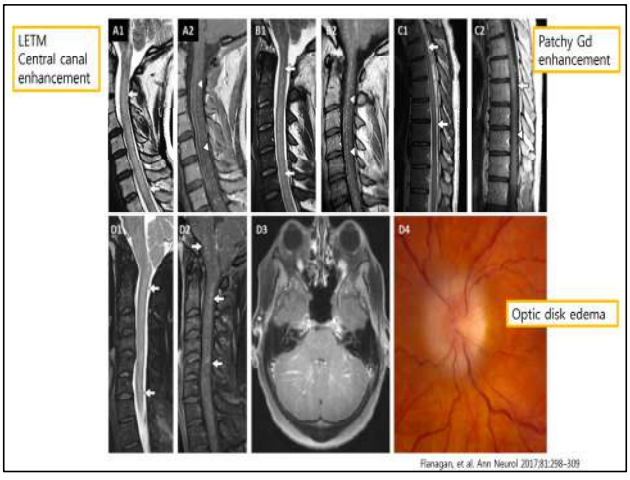
Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

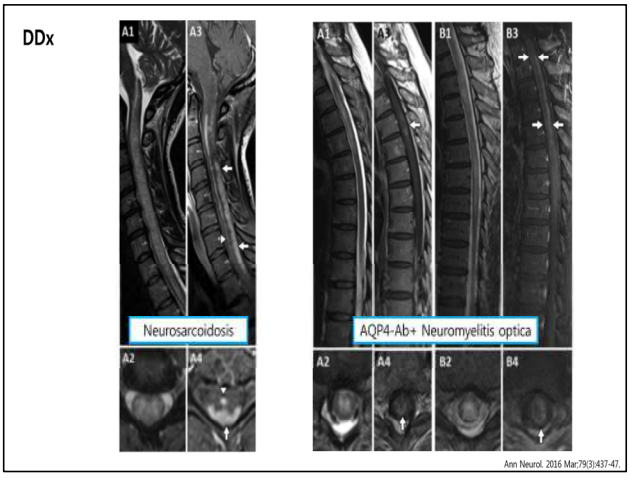


MRI findings: Spine

- Among 8 patients with myelitis and MRI spine images
  - longitudinally extensive myelitic abnormalities (3 vertebral segments long): 6 (75%)
    - With AQP4 Ab in 2
  - Short myelitis: 1, normal: 1
  - Linear-appearing central canal enhancement in 21%
  - Punctate or patchy enhancement

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309





Oncologic findings

- 35 patients /102 (**34%**) had neoplasia
  - 66%: tumors were detected within 2 years of symptom onset
- 24 newly detected neoplasms in 22 (median = 0.5 months, range = 0–60)
  - **Ovarian teratoma (15, mature:13)**, adenocarcinoma (3, endometrium, esophagus, kidney), *glioma* (2), *head and neck squamous cell carcinoma, multiple myeloma*, pleomorphic parotid adenoma, carcinoid
- 18 historical neoplasms in 14
  - Prostate adenocarcinoma (3), Hodgkin lymphoma (2), lung carcinoma (2), colon adenocarcinoma (2), melanoma (2), **ovarian teratoma**, ovarian adenocarcinoma, nasopharyngeal carcinoma, chronic lymphocytic leukemia, renal cell carcinoma, breast ductal carcinoma, urothelial bladder carcinoma

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

Infectious and immunodeficiency accompaniments

- Prodromal influenza-like symptoms in 11/38 (29%)
  - Infections in 5: URI (2), pneumonia (1), UTI (1), prostatitis (1)
- HIV/AIDS in one patient
- Treated with ipilimumab (monoclonal antibody antagonist of cytotoxic T-lymphocyte–associated protein 4) in one patient with melanoma

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

Coexisting neural autoantibodies

- 41/102 (40%) patients had ≥1 other autoantibodies in serum or CSF
  - **NMDA-R IgG** (m/c) in CSF (22/102, **22%**)
  - **AQP4-IgG** in 10 (10%), serum or CSF

NMDA-R IgG and AQP4-IgG (n=7)	NMDA-R IgG alone (n=15)	AQP4-IgG alone (n=3)
• **Encephalitis (100%)** • **Teratoma (71%)**	• encephalitis (n=13) • encephalomyelitis (n=1) • meningoencephalomyelitis (n=1) • Teratoma (53%)	• encephalomyelitis (n=2) • neuromyelitis optica (n=1) • Teratoma (66%) No CSF available for NMDA-R IgG

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

Coexisting neural autoantibodies

- Glutamic acid decarboxylase 65 (GAD 65) in 7
- Striated muscle antigens in 5
- Ganglionic acetylcholine receptor in 4
- P/Q-type calcium channel in 3
- voltage-gated potassium channel complex in 2

- GABAAR-IgG, Yo-IgG

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309
Iorio R, et al. JNNP 2018;89:138–146

Treatment Response and Outcome (Mayo Clinic 38 Patients)

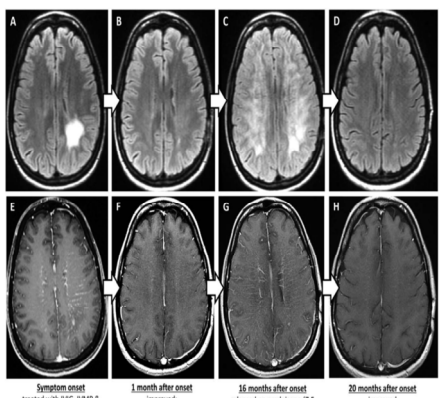
- Median follow-up duration: 20 months (range 0 – 174)
- Among 26 patients with meningoencephalomyelitis, or limited forms
  - 50%: relapsing course
  - 27%: monophasic course
  - 23%: progressive despite treatment

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

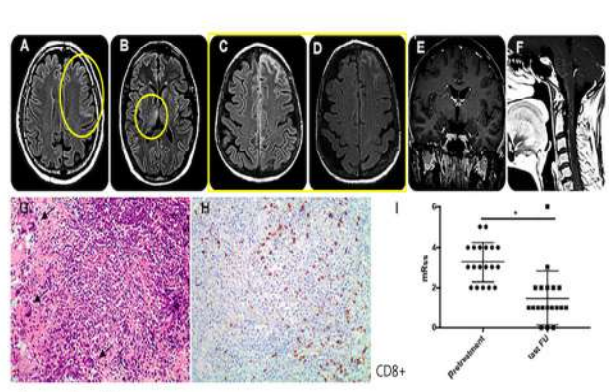
- Among 9 patients with long-term (≥24 months) treatment details
  - 3 pts with coexisting NMDA-R IgG: IV steroid in 3, oral Pd in 2, PE in 1, MMF in 1, AZT in 1 → successful steroid tapering without relapse
  - 6 pts without other autoantibodies: encephalitis with/without meningeal or myelitic findings
    - IV steroid in 6, oral Pd in 6, MMF in 5, AZT in 2
    - Relapse
      - 50% (n=3): not taking a steroid-sparing drug (Pd <20mg/day)
      - 50% (n=3): when steroid-sparing immunotherapy was discontinued
      - frequently accompanied by recurrent gadolinium enhancement on MRI and elevated CSF white cell counts
    - All in remission at last follow-up; 5 had discontinued Pd

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309

MRI abnormalities after steroid Tx



Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309



Leptomeningeal biopsy
- necrosis(+), lymphocytes intermixed with macrophages, histiocytes and some multinucleated giant cells

Iorio R, et al. JNNP 2018;89:138–146

Summary (autoimmune GFAP astrocytopathy)

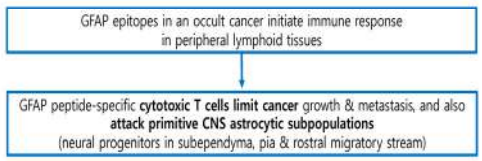
- Episodic, relapsing, immunotherapy-responsive meningitis, encephalitis, or myelitis
- **Manifestations**
  - Headache; subacute encephalopathy; optic papillitis (normal intracranial pressure); inflammatory myelitis; postural tremor; cerebellar ataxia; seizure; dysautonomia
- **CSF**: leukocytosis; lymphocyte-predominant (up to 550/mL)
- **MRI**
  - ***Brain***: periventricular white matter T2 abnormality; predominant linear perivascular enhancement (radial to ventricle); leptomeningeal enhancement
  - ***Spine***: central long T2 lesion, more subtle to NMO

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309
Iorio R, et al. JNNP 2018;89:138–146

- Differential diagnosis
  - Infectious, granulomatous, inflammatory demyelinating disorders; vasculitis; CNS lymphoma & carcinoma
- Co-existing neural antibodies
  - **40%** (**NMDAR-IgG > AQP4-IgG** > GAD65 > VGCC-P/Q, PCA-1/Yo, ANNA-1/Hu,GABAA-R)
  - When NMDAR-IgG or AQP4-IgG co-exist (minority or cases) → teratoma (predicted); meningoencephalomyelitis (predominant)
- Co-existing autoimmune disorders
  - type 1 diabetes, Graves, cerebellar ataxia, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis
- **Long-term immunosuppressive treatment to prevent relapse**

Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309
Iorio R, et al. JNNP 2018;89:138–146

- **Cancer association**
  - ~1/4 cases (ovarian teratoma; carcinomas: ovary, breast, prostate, esophagus, stomach) melanoma, myeloma, carcinoid, parotid adenoma
- Hypothesis for GFAP autoimmunity origins



Flanagan, et al. Ann Neurol 2017;81:298–309
Iorio R, et al. JNNP 2018;89:138–146

혈관내 혈전제거술을 받은 뇌졸중 환자 관리



정 진 헌
동아대학교병원 중환자의학과 신경과

Managing Stroke Patients with Endovascular Thrombectomy

Jin-Heon Jeong
Department of Intensive Care Medicine & Neurology, Stroke Center, Dong-A University Hospital

Patients with acute ischemic stroke caused by the occlusion of large cerebral vessels can be seriously disabled or dead if reperfusion is not achieved in a timely manner. With the introduction of the advanced endovascular therapy that enables faster and more successful recanalization, recent randomized clinical trials demonstrated the benefits of endovascular thrombectomy. Endovascular thrombectomy is associated with a number of intra-procedural or post-operative complications, which need to be minimized and effectively managed. In this article, we will discuss the intensive care management of peri-interventional stroke management based on the current evidence.

Key Words: acute ischemic stroke, endovascular thrombectomy, intensive care management

서론

급성 허혈뇌졸중 환자에서 효과가 입증된 유일한 초기 치료는 4.5시간 이내에 재조합조직플라스미노젠활성제(recombinant tissue plasminogen activator, rTPA) 투여였다.[1,2] 그러나 큰 대뇌동맥폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자에서 rTPA는 혈관재개통률이 낮아 한계가 있었다. 혈관내 혈전제거술(endovascular thrombectomy, EVT)은 rTPA에 비해 혈관재개통률을 증가시켜 중증 허혈뇌졸중 환자의 치료 결과를 호전시킬 수 있을 것으로 기대되었으나, 초기 EVT 연구 결과들은 rTPA 단독치료에 비해 환자의 예후를 개선시키지 못하였다.[3-5] 이후 EVT 치료에 효과가 좋을 환자를 선별하는 뇌영상 기법이 발전하고 스텐트를 이용한 혈전제거술(stent-retriever thrombectomy)이 개발되면서 대규모 임상연구들이 성공을 거두었고, 현재는 6시간 이내 급성 허혈뇌졸중 환자에서 EVT는 표준적인 치료로 사용되고 있다.[6-11] 최근에는 6시간 이후의 급성 허혈뇌졸중 환자에서 EVT의 효과를 입증하는 연구 결과들이 발표되면서 적절한 환자를 선별하면 EVT 적용이 가능한 시간을 연장할 수 있을 것으로 기대된다.[12,13]

EVT의 효과가 입증되면서 EVT를 받은 중증 허혈뇌졸중 환자들이 점점 증가하고 있다. 이런 환자들은 초기 심한 신경학적 증상을 동반하고, 심장 등 다른 장기부전이 동반되는 경우가 많으며, EVT 이후 발생하는 합병증의 발생을 감시하기 위해 뇌졸중 집중치료실 혹은 신경계 중환자실에서 집중적인 치료를 받는다. 본 리뷰에서는 EVT 전후로 이루어지는 신경집중치료에 대하여 살펴보고자 한다.

Jin-Heon Jeong, MD
26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan (KS012), South Korea
Tel: +82-51-240-5266
Fax: +82-51-244-8338
E-mail: nr.jungjh@gmail.com

본론

1. 진정치료

중증 허혈뇌졸중 환자는 시술 중 협조가 되지 않고 심한 초조(agitation), 혼돈(confusion)을 보이는 경우가 흔하다. 이로 인하여 EVT 시술이 불가능하거나 시술 중 합병증이 발생할 위험이 증가할 수 있으며, 이런 이유로 EVT 대상 환자들은 적절한 진정치료가 필요하다. 진정치료의 방법은 크게 얕

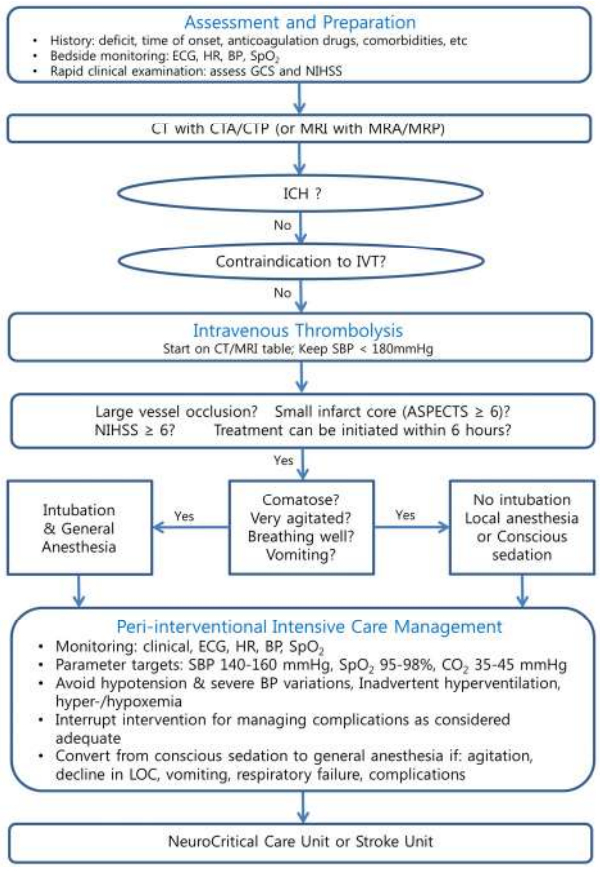


Figure 1. Approach to intensive care of the ischemic stroke patient receiving endovascular treatment

은진정(conscious sedation) 혹은 기관내삽관(endotracheal intubation)을 포함한 전신마취(general anesthesia)로 나뉘며, 병원에 따라 진정을 위해 투여하는 약제는 달라질 수 있다.

전신마취는 적절한 진정상태를 유도하기 위해 약제를 충분히 사용할 수 있으며 시술 중 움직임을 효과적으로 조절하여 시술시간이 감소하고 혈관천공 등 시술 중 부작용의 발생을 줄여줄 수 있다. 하지만 기도확보 등 준비에 많은 시간이 소요되어 EVT 치료를 지연시킬 수 있으며 약제 사용으로 인해 저혈압이 발생하여 허혈반음영(ischemic penumbra) 부위의 뇌관류압(cerebral perfusion pressure)이 떨어질 수 있고 신경학적 상태를 평가할 수 없다는 단점이 있다.[14,15] 얕은진정은 전신마취에 비해 준비과정이 적어 빠른 EVT 치료가 가능하며, 신경학적 상태 변화를 확인할 수 있다는 장점이 있다. 반면 얕은진정에 사용되는 약물도 저혈압을 유발할 수 있으며 기도확보가 되어 있지 않아 적절한 진정상태를 유지하기 경우가 있다.[14,15]

EVT 환자에게 얕은진정과 전신마취를 비교한 메타연구 결과를 보면 전신마취를 하는 경우 사망률과 호흡기계 합병증이 증가하였고 좋은 예후를 보이는 환자도 감소하였다.[16,17] EVT의 효과를 알아보고자 하였던 MR CLEAN 연구의 사후분석에서 EVT군의 환자 중에서 전신마취를 받은 환자들의 치료 시작이 얕은진정에 비해 30분 가량 지연되었고 EVT로 인한 치료 효과가 사라지는 결과를 보였다.[18] 하지만 EVT를 받은 환자들을 대상으로 전신마취와 비교하여 얕은진정의 우월함을 확인하고자 하였던 무작위 연구에서 진정 방법에 따른 예후의 차이는 없었으며,[19-21] 최근 메타연구 결과를 보면 진정 방법에 따른 3개월째 예후의 차이는 없었다.[22]

지금까지의 연구 결과와 진정방법에 따른 차이점을 종합해 보면 EVT 환자에게 우선적으로 얕은진정을 적용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.[16,17,22] 하지만 심한 초조를 보이면서 얕은진정으로 충분한 진정이 되지 않는 경우, 의식 저하가 동반된 경우, 기도 유지가 되지 않는 경우 등에서는 전신마취가 필요하며, 실제 EVT 임상연구에서도 EVT를 받은 환자들 중 6.7~37.8%는 전신마취를 받았다. 따라서 얕은진정에서 전신마취로 넘어가는 기준과 기도확보 방법, 사용 약제 등에 대하여 병원내 지침을 마련해 놓는 것이 필요하겠다.

2. 기계환기

EVT를 위해 전신마취가 필요한 환자들은 기관내삽관과 함께 기계환기의 적용이 필요하다. EVT 시술 도중 기계환기의 적용에 대해서는 연구된 바가 많이 없지만 기계환기의 일반적인 원칙인 '폐보호 환기(lung protective ventilation) 전략'을 유지하는 것이 좋겠다.[23,24] 허혈반음영 부위에 적절한 산소 공급을 위해 정상산소혈증(normoxemia)을 유지하는 것이 필요하지만 100% 이상의 고농도 산소를 공급하는 것은 불필요하며, 고농도의 산소는 산소라디칼(oxygen radical)을 만들거나 고산소혈증(hyperoxemia)에 의한 혈관수축을 유발할 가능성이 있다.[25] 이산화탄소는 강력한 혈관 확장 작용이 있기 때문에 허혈반음영 부위에 곁순환을 유지하는데 중요하다.[26] EVT 중에는 과호흡에 의한 저탄산혈증이 흔히 발생하며 이는 대뇌 혈관 수축을 유발할 수 있어 주의가 필요하다. 따라서 호기말이산화탄소분압(end-tidal carbon dioxide) 모니터링 혹은 동맥혈가스 검사를 통해 이산화탄소농도를 모니터링하여 동맥혈 이산화탄소분압 40 mmHg 정도를 목표로 기계환기를 설정한다.[27]

3. 혈압조절

현재 급성 허혈뇌졸중 치료지침에서는 rTPA를 사용한 환자에게 혈압을 180/105 mmHg 미만으로 조절할 것을 권고하고 있다.[11] EVT를 받은 환자들에게도 시술 전후의 혈압을 180/105 mmHg 미만으로 조절할 것을 권고하고 있으나[11] 이는 EVT의 효과를 확인하였던 연구들에서 rTPA와 같은 기준으로 혈압을 조절하였기 때문이며 EVT 시술 전후의 혈압 조절에 대해서는 아직 불분명하다.

급성 허혈뇌졸중 환자에서 혈압과 환자의 예후는 U자 형태의 연관 관계를 보이며 높은 혈압은 뇌혈관자동조절(cerebrovascular autoregulation)이 깨진 허혈반음영 부위에 뇌관류압을 높여 줄 수 있다는 측면에서 유리하지만 초기 뇌졸중 재발과 뇌부종을 증가시킬 수 있다.[28] rTPA 치료를 받은 환자에서도 초기 혈압은 환자의 예후와 U자 형태의 연관 관계를 보였으며, 수축기 혈압 140-150 mmHg에서 가장 좋은 결과를 나타냈다.[29] rTPA 사용 후 높은 수축기혈압은 증상성 뇌출혈을 증가시켰고 불량한 예후와 연관되어 있었다.[29,30] 혈관 재개통 여부에 따라 혈압과 환자의 예후를 연관성을 살펴본 연구에서는 혈관 재개통이 되지 않은 환자들에서 혈압과 예후는 U자 형태의 연관성을 보인데 반해 혈관 재개통이 이루어진 환자들에서는 혈압이 증가할수록 환자들의 예후가 악화되는 결과를 보여주었다.[31]

EVT 이후 혈압 조절에 대한 전향적 대규모 연구는 아직 없으며 몇몇 후향적 연구들은 rTPA와 비슷한 결과를 보여주었다. EVT를 받은 환자에서 초기 혈압과 환자의 예후는 U자 형태의 연관 관계를 보였다.[32] EVT 이후 24시간 동안의 혈압과 환자의 예후와의 관계를 보았던 후향적 연구에서 높은 수축기 혈압은 출혈 부작용을 증가시키고 3개월째 예후를 악화시켰다.[33] 다른 후향적 연구에서도 EVT 이후 높은 수축기 혈압은 환자의 예후를 악화시켰으며 중등도(BP 〈 160/90 mmHg)로 혈압을 조절하였던 환자들에서 사망률이 감소하였다.[34]

아직 EVT 이후 혈압 조절에 대한 명확한 근거는 없으나 혈관 재개통 여부에 따라 혈압 조절 목표를 다르게 설정해야 하며 특히 재개통 직후 혈압을 낮추는 것은 증상성 뇌출혈의 발생을 낮춰줄 수 있을 것이다. ESCAPE 연구에서는 혈관 재개통 이전에는 뇌관류압과 곁순환을 유지하기 위해 수축기 혈압을 150 mmHg 이상으로 유지하였고 재개통 이후에는 정상 혈압으로 유지하는 프로토콜을 사용하였으며[8] 이를 실제에도 비슷하게 적용해 볼 수 있을 것이다.

결론

중증 허혈뇌졸중은 심각한 신경학적 후유장애와 높은 사망률을 보이는 질환이다. EVT는 막힌 혈관을 뚫고 혈류를 재개통시켜 환자의 신경학적 예후를 호전 시킬 수 있는 강력한 치료이다. 효과적으로 EVT를 시행하기 위해서는 대상 환자 선별과 치료과정이 신속하고 체계적으로 이루어져야 하며, 시술 전후로 적절한 신경집중치료가 병행될 때 EVT의 효과를 높여줄 것으로 생각된다.

References

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008;359:1317-29.
3. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013;368:893-903.
4. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:904-13.
5. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:914-23.
6. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20.
7. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015;372:1009-18.
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:1019-30.
9. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2296-306.
10. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med 2015;372:2285-95.
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018.
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018;378:11-21.
13. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for

Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018;378:708-18.
14. Bosel J. Intensive Care Management of the Endovascular Stroke Patient. Semin Neurol 2016;36:520-30.
15. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. Int J Stroke 2017: 1747493017743051.
16. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. AJNR Am J Neuroradiol 2015;36:525-9.
17. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol 2018;17:47-53.
18. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS, et al. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. Neurology 2016;87:656-64.
19. Schonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. Jama 2016;316:1986-96.
20. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen LH, et al. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2018.
21. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). Stroke 2017;48:1601-7.
22. Ilyas A, Chen CJ, Ding D, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Under General Anesthesia Versus Conscious Sedation: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2018.
23. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1301-8.
24. Young N, Rhodes JK, Mascia L, Andrews PJ. Ventilatory strategies for patients with acute brain injury. Curr Opin Crit Care 2010;16:45-52.
25. Diringer MN. Hyperoxia: good or bad for the injured brain? Curr Opin Crit Care 2008;14:167-71.
26. Ashkanian M, Borghammer P, Gjedde A, Ostergaard L, Vafaee M. Improvement of brain tissue oxygenation by inhalation of carbogen. Neuroscience 2008;156:932-8.
27. Mundiyanapurath S, Stehr A, Wolf M, et al. Pulmonary and circulatory parameter guided anesthesia in patients with ischemic stroke undergoing endovascular recanalization. J Neurointerv Surg 2016;8:335-41.
28. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. Stroke 2002;33:1315-20.
29. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). Stroke 2009;40:2442-9.
30. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST). Stroke 2008;39:3316-22.
31. Martins AI, Sargento-Freitas J, Silva F, et al. Recanalization Modulates Association Between Blood Pressure and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2016;47:1571-6.
32. Maier B, Gory B, Taylor G, et al. Mortality and Disability According to Baseline Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Thrombectomy: A Collaborative Pooled Analysis. J Am Heart Assoc 2017;6.
33. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Systolic Blood Pressure Within 24 Hours After Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Correlates With Outcome. J Am Heart Assoc 2017;6.
34. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. Neurology 2017;89:540-7.