



ORIGINAL ARTICLE

가역적뇌혈관수축증후군에서 경두개 초음파를 이용한 뇌혈류 속도의 추적조사

충남대학교병원 신경과

정성해 임종걸 함주연 임영기 박상민 정혜선 송희정 김재문

Hemodynamic Changes of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Follow-up study with Transcranial Doppler Ultrasonography

Seong-Hae Jeong, MD, Jung Geol Lim, MD, Joo Yeon Ham, MD, Young Gi Lim, MD, Sangmin Park, MD, Hye Seon Jeong, MD, Hee-Jung Song, MD, PhD, Jae Moon Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Background: It has been known that the thunderclap headache and vasoconstriction had a different time courses in reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). Even though noninvasive transcranial Doppler Ultrasound (TCD) is an important tool to study the cerebral hemodynamics in RCVS, the previous studies on TCD findings were concentrated on anterior intracranial circulation, especially on middle cerebral arteries. Here, we tried to demonstrate the changes of individual cerebral blood flow velocities on TCD according to clinical period. **Methods:** Patients with RCVS were retrospectively recruited. Sequential TCD findings (9 segments; both middle cerebral arteries, anterior cerebral arteries, vertebral arteries, posterior cerebral arteries and basilar artery) were analyzed in ictal and interictal period. Total 115 segments in ictal and 116 segments in interictal segments were analyzed. **Results:** Thirteen patients (all female, age = mean±standard deviation, 45.6±7.9 years) were enrolled. The significant change of blood flow was only observed in basilar artery between ictal and interictal period (62.3 ± 13.1 vs. 49.7 ± 8.2 , $p < 0.001$). **Conclusions:** Our study suggests the cerebral hemodynamics of RCVS can be evaluated in basilar artery based on TCD, more concurrently matched to the clinical stage.

Journal of Neurosonology 7(1):19-23, 2015

Key Words: Transcranial doppler ultrasonography, Reversible cerebral vasoconstriction syndrome

■ 서 론

가역적뇌혈관수축증후군(reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)에 기인한 두통은 일반적으로 성행위, 운동, 발살바수기, 감정변화 등에 의해서 유발되며, 1-2주에 걸쳐 반복되는 벼락두통 양상이며, 전형적인 경우 혈관조

영술에서는 염주모양의 혈관이 관찰된다.¹ 두통이 RCVS의 유일한 증상인 경우가 흔하지만, 두통과 함께 국소신경징후나 발작이 동반되기도 한다.¹ 그러나, 임상증상 발현 후 1주 이내에는 자기공명혈관조영술, 전산화단층혈관조영술, 카테터혈관조영술에서 정상으로 보이는 경우가 많으며, 이 경우에도 개연 RCVS를 고려하여, RCVS에 준해 치료할 것

Received October 28, 2015 / Accepted December 9, 2015

Address for correspondence: Jae Moon Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7806, Fax: +82-42-252-8654, E-mail: jmoonkim@cnu.ac.kr

을 권유하고 있다.¹ 이외에도 뇌혈관수축의 가역적인 변화를 경두개 초음파(transcranial doppler ultrasound, TCD)로 확인하는 것은 진단기준은 아니지만, 뇌혈류영상에서 특징적인 혈관협착 소견이 없는 경우 임상적으로 진단을 공고히 하며, 병태생리를 이해하는데 많은 도움이 될 수 있다.² RCVS에서 TCD에 관한 기존 보고는 두통이 호전되었음에도 불구하고 TCD로 측정된 뇌혈류속도는 여전히 증가되어 있는 경향을 보여, 두통의 호전과 TCD의 호전 경과는 일반적으로 일치하지 않다고 알려져 있다.^{2,3} 그러나, 이들 대부분 연구는 RCVS 환자에서 TCD의 분석 인자로 중대뇌동맥을 고려하였으며,^{2,3} RCVS 환자에서 TCD를 이용한 전체 혈류 변화를 동시에 관찰한 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 RCVS로 내원한 환자의 증상기와 무증상기에 시행한 TCD로 검사한 전반적인 혈류변화를 비교하고자 한다.

■ 대상 및 방법

1986년 1월부터 2015년 9월까지 내원한 충남대학교병원 신경과 환자 중 “reversible cerebral vasoconstriction syndrome,

thunderclap headache”의 검색어를 통해 선택된 106명의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 이 중 TCD를 2회 이상 시행한 18명의 환자 중, 국제두통학회 질환 분류 제 3판의 RCVS와 개연 RCVS의 진단기준을 만족하는 환자 13명이 최종적으로 본 연구에 포함되었다.¹ 이들을 대상으로 연령, 성별, 두통 발작부터 내원까지의 기간, 두통의 지속시간, 초기 TCD와 두통 호전 후 TCD 추적검사 소요시간, 과거 편두통 병력 등의 임상적 지표를 조사하였다(Table 1). 두통의 지속시간은 간헐적인 벼락두통의 발작이 호전될 때까지의 시간으로

Table 1. Demographic features of patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome

Age (years)	45.6±7.9
Sex (female, %)	100%
Disease duration before admission (days)	5.2±6.0 (0-23)
Disease duration after admission	7.0±3.4 (1-13)
Total disease duration	12.2±8.5 (2-36)
Previous migraine	30.8%
TCD follow up (days)	13.1 (1-48)

TCD; transcranial doppler ultrasound.

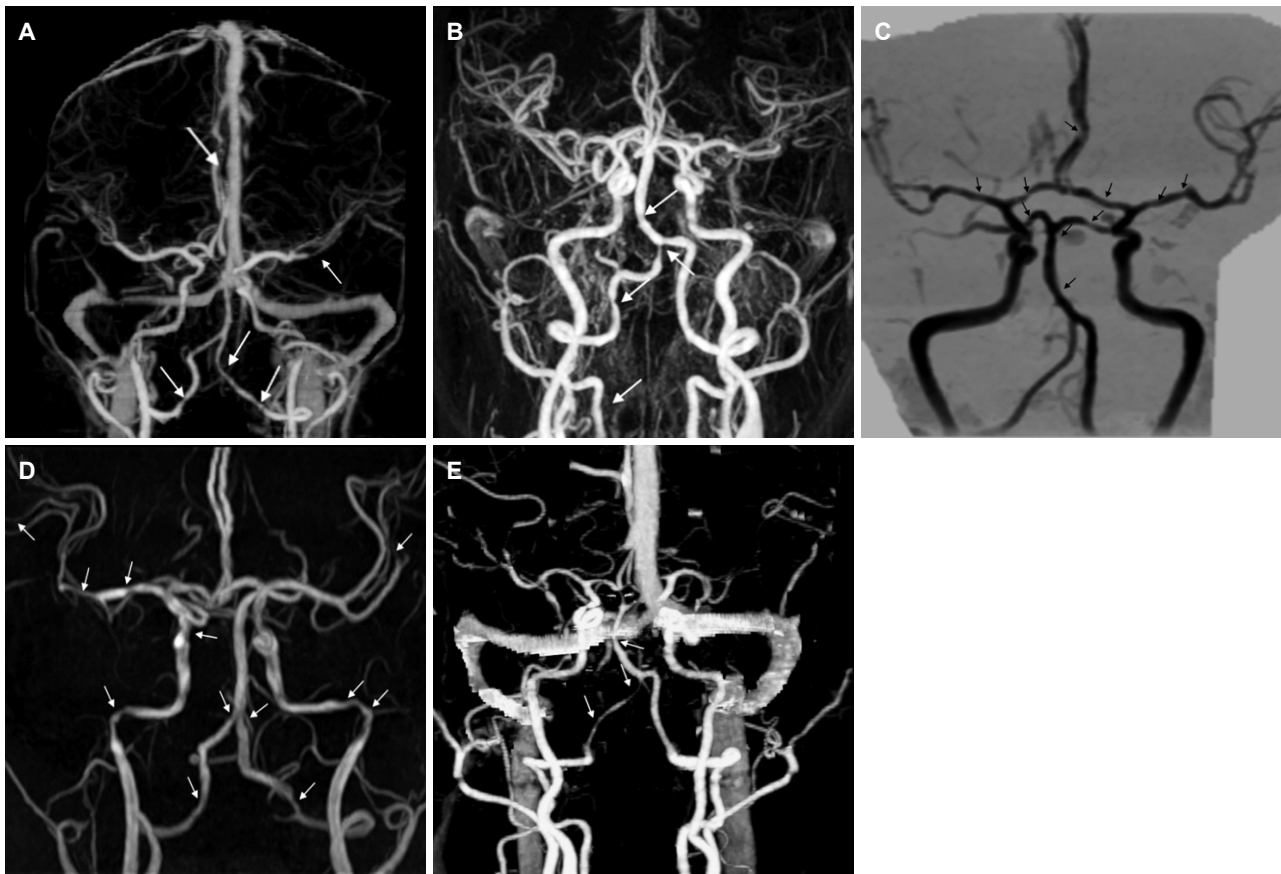


Figure 1. Angiography findings demonstrate multiple stenosis (arrows) in 5 patients (A; patient 3, B; patient 5, C; patient 7, D; patient 8 and E; patient 10).

로 정의하였다. TCD 검사는 두통기와 비두통기에 1명의 검사자가 환자를 양와위로 눕힌 후 양측 측두창(temporal window)를 통해 좌우 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA), 좌우 전대뇌동맥(anterior cerebral artery, ACA), 좌우 후대뇌동맥을 후두하창(suboccipital window)으로는 기저동맥(basilar artery, VA)과 좌우 추골동맥(vertebral artery, VA), 총 9분절에서 시행하였다. 최고 혈류속도(peak flow systolic velocity)와 이완기말 혈류속도(end diastolic flow velocity)를 측정한다. 다음 이를 이용하여 해당 동맥의 평균 혈속도(mean flow velocity)를 구하였다(Pioneer TC 8080, Nicolet, UK). 통계적 처리는 혈류속도의 변화 분석을 위해 Paired *t*-test를 사용하

였으며, 다중비교에 의한 제 1종 오류의 가능성을 배제하기 위해 Bonferroni correction을 적용하였다(SPSS version 20.0).

■ 결 과

1. 임상소견

대상군 13명 모두 여자였고, 평균 연령은 45.6±7.9세(30-56세)였다. 내원할 때까지 걸린 시간은 평균 5.2일이었으며, 입원 후 두통 호전까지 걸린 시간은 평균 7일, 총 RCVS 발작이 호전될 때까지 총 소요기간은 약 12.2일이었다. 이전에 편두통 병력이 있는 경우는 30.8%였다. 무증상기 TCD

Table 2. The raw data of TCD in interictal and ictal period

			Mean blood flow velocities (cm/s)																	
ID	Age	Sex	MCA RT		MCA LT		ACA RT		ACA LT		PCA RT		PCA LT		VA RT		VA LT		BA	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	41	F	14.0	60.0	125.0	54.0	NA	45.0	55.0	41.0	NA	NA	18.0	35.0	35.0	34.0	43.0	29.0	53.0	45.3
2	47	F	54.0	43.7	81.0	60.7	64.0	57.0	54.0	44.0	37.0	28.0	40.0	28.0	33.0	29.0	21.0	27.0	39.0	35.8
3	33	F	73.0	86.7	61.0	78.7	68.0	62.0	60.0	62.0	47.0	39.0	26.0	34.0	27.0	27.0	45.0	37.0	57.0	40.0
4	48	F	73.0	92.0	57.0	92.0	47.0	71.0	51.0	56.0	51.0	36.0	28.0	35.0	36.0	51.0	47.0	52.0	48.0	41.8
5	49	F	87.0	85.0	73.0	62.3	64.0	82.0	85.0	71.0	32.0	39.0	30.0	39.0	28.0	39.0	37.0	37.0	53.0	56.3
6	48	F	157.0	146.0	144.0	127	74.0	63.0	84.0	76.0	53.0	26.0	38.0	33.0	54.0	37.0	38.0	36.0	79.0	64.8
7	41	F	91.0	122.3	112.0	128.7	61.0	84.0	60.0	83.0	38.0	26.0	40.0	37.0	45.0	36.0	45.0	39.0	68.0	49.3
8	30	F	116.0	96.7	158.0	143.0	63.0	82.0	97.0	108.0	27.0	45.0	20.0	42.0	40.0	39.0	36.0	32.0	82.0	54.0
9	50	F	77.0	78.0	57.0	61.7	58.0	56.0	33.0	51.0	56.0	21.0	43.0	38.0	49.0	30.0	40.0	42.0	77.0	60.3
10	55	F	57.0	100.0	83.0	87.0	49.0	94.0	37.0	74.0	36.0	56.0	47.0	50.0	29.0	41.0	39.0	36.0	55.0	50.5
11	51	F	95.0	84.3	97.0	91.5	64.0	54.0	89.0	73.0	34.0	42.0	23.0	37.0	34.0	42.0	52.0	32.0	68.0	50.8
12	55	F	83.0	78.0	69.0	61.7	60.0	56.0	44.0	51.0	20.0	21.0	27.0	38.0	27.0	30.0	42.0	42.0	72.0	60.3
13	56	F	127.0	100.0	139.0	87.0	95.0	94.0	112.0	74.0	30.0	56.0	50.0	50.0	27.0	41.0	26.0	36.0	59.0	50.5

1; mean flow velocity in ictal period, 2; mean flow velocity in interictal period.

TCD; transcranial doppler ultrasound, ID; Patient number, MCA; middle cerebral artery, RT; right, LT; left, ACA; anterior cerebral artery, PCA; posterior cerebral artery, VA; vertebral artery, BA; basilar artery, F; female, NA; not available.

Table 3. The comparison of TCD findings between ictal and interictal period

	Ictal Mean±SD (range), cm/s	Interictal Mean±SD (range), cm/s	<i>p</i> value
MCA RT	84.9±35.6 (14.0-157.0)	86.2±27.3 (43.7-146)	> 0.05
MCA LT	91.5±35.4 (57.0-158.0)	85.0±30.4 (54.0-143.0)	> 0.05
ACA RT	63.9±12.3 (47.0-95.0)	64.6±16.7 (40.0-94.0)	> 0.05
ACA LT	66.2±24.6 (33.0-112.0)	64.6±19.1 (41.0-108.0)	> 0.05
PCA RT	38.4±11.1 (20.0-56.0)	35.2±9.9 (21.0-56.0)	> 0.05
PCA LT	33.1±10.5 (18.0-50.0)	35.8±6.2 (2.0-50.0)	> 0.05
VA RT	35.7±8.9 (27.0-54.0)	35.3±7.4 (24.0-51.0)	> 0.05
VA LT	36.3±8.4 (21.0-52.0)	35.0±7.1 (25.0-52.0)	> 0.05
BA	62.3±13.1 (39.0-82.0)	49.7±8.2 (35.8-64.8)	< 0.001

TCD; transcranial doppler ultrasound, SD; standard deviation, MCA; middle cerebral artery, RT; right, LT; left, ACA; anterior cerebral artery, PCA; posterior cerebral artery, VA; vertebral artery, BA; basilar artery

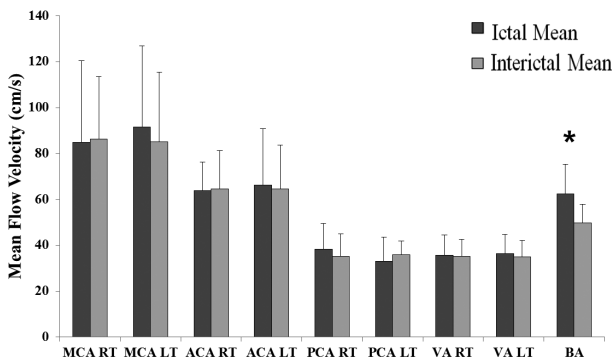


Figure 2. The significant change of blood flow velocities in TCD was observed only in basilar artery according to the clinical symptomatic period. MCA; middle cerebral artery, RT; right, LT; left, ACA; anterior cerebral artery, PCA; posterior cerebral artery, VA; vertebral artery, BA; basilar artery. *means statistically significant.

평균 추적기간은 13.1일(1-48일)이었다(Table 1).

2. 혈관조영술

본 연구에 모집된 모든 환자에서 혈관조영술을 시행하였고, 4명은 컴퓨터단층영상혈관조영술을 9명은 뇌자기공명영상혈관조영술을 시행받았다. 이중, 다중 혈관협착은 5명에서 관찰되었으며, 한 명의 환자(Pt 5)는 추적 혈관조영술에서 혈관협착의 호전이 확인되었다(Fig. 1).

3. TCD 소견

초기 두통기에는 115뇌동맥 분절(13 우측 MCA, 13 좌측 MCA, 12 우측 ACA, 13 좌측 ACA, 12 우측 PCA, 13 좌측 PCA, 13 우측 VA, 13 좌측 VA, 13 BA) 검사가 가능하였고, 환자의 발작성 두통이 호전된 후 검사한 총 116뇌동맥 분절(13 우측 MCA, 13 좌측 MCA, 13 우측 ACA, 13 좌측 ACA, 12 우측 PCA, 13 좌측 PCA, 13 우측 VA, 13 좌측 VA, 13 BA)에서 속도 측정이 가능하였다. 증상 전후의 TCD 속도 변화를 비교한 결과 유일하게 BA에서 발작기에 비해 회복기에 혈류가 유의하게 감소하였다(62.3 ± 13.1 vs. 49.7 ± 8.2 , $p < 0.001$, Table 2 and 3, Fig. 2).

고 찰

본 연구결과 RCVS 증상의 호전에도 불구하고 경두개 초음파상 다른 혈류속도의 변화는 없었으나, 기저동맥의 혈류속도는 두통 발작기에 비해 유의하게 감소하였다(Table 3, Fig. 2). RCVS의 병태생리는 정확히 알려져 있지 않으나, 교감신경활성도의 지나친 증가나 혈액내 카테콜아민에 대한 혈관의 비정상적 반응으로 혈관 긴장도 조절이상의 결

과라는 가능성이 제기되고 있다.⁴ 물론 임상적으로 환자의 증상이 호전되었음에도 혈관 수축이 지속적으로 관찰되는 것은 교감신경활성도 이외의 다른 인자가 RCVS 혈관긴장도 조절에 관여할 것을 시사한다고도 볼 수 있다.⁶ 그렇다면 두통 휴지기에 기저동맥의 혈류속도만이 유의하게 변화하는 이유는 무엇일까? 현재까지 뇌혈류 조절에 교감신경이 얼마나 중요한 역할을 하는지 잘 알려져 있지 않으나, 뇌혈관에 분포하는 교감신경이 아드레날린을 통해 뇌혈관수축에 관여할 것으로 생각되고 있다.⁷ 과거 쥐를 이용한 동물 실험결과 뇌혈관 교감신경분포는 internal carotid artery나 ACA에서 높고, BA와 VA에서는 낮아지는 등 윌리스환에서 멀어질수록 교감신경분포 밀도가 낮아지는 경향을 보여 뇌혈관의 위치에 따라 교감신경의 영향은 다를 것을 시사하였다.⁷ 따라서, 본 연구 결과 다른 혈관과 달리 BA에서 혈류속도가 증상 호전과 함께 일치하여 감소한 것은 다른 혈관에 비해 낮은 교감신경 분포를 보이는 해부생리학적 차이에 기인한다고도 볼 수 있으나, 향후 이를 명확히 할 연구가 필요하다고 본다.

기존 연구에 따르면 RCVS 환자의 반복되는 임상증상에도 불구하고, 뇌자기공명영상소견은 정상일 수가 있는데, 이러한 경우 비침습적 방법으로 가역적 혈관협착을 시사하는 경두개 초음파 소견을 관찰하는 것은 질환을 이해하고, 진단하는데 많은 도움이 된다.^{2,3,5} 그러나, RCVS에서 경두개 초음파에 대한 기존 대부분의 연구는 중대뇌동맥 혈류 변화에만 초점을 맞추고 있었다. 이에 대한 당위성은 다음과 같이 소개하고 있다.³ 1) RCVS에서 혈관협착은 전반적으로 발생하여, 분수계성 지역 혈류를 감소시키며, 중대뇌동맥이 가장 흔히 이환된다.⁸ 2) 경두개 초음파를 이용한 혈관 연축에 대한 기존 연구가 중대뇌동맥에서 가장 잘 알려져 있다.⁹⁻¹² 3) 다른 혈관의 혈관 연축에 대한 기준이 잘 확립되어 있지 않다⁹⁻¹² 등의 이유를 들어 중대뇌동맥의 혈류속도만을 고려하였다. 그 결과를 보면, RCVS 환자에서 두통이 사라진 후 10일이 지난 시점에서도 중대뇌동맥의 속도가 정점까지 빨라져 있었고 중대뇌동맥 뇌혈류속도가 정상화되는 기간은 평균 12주였다.^{3,5} 저자들은 두통의 호전이 혈관협착과 동시에 나타나지 않는 것은 혈관협착이 두통의 직접적인 원인이라기보다는 RCVS의 병태생리학적 결과일 가능성을 제시하였다. 실제로 우리 연구에서도 두통이 호전된 후에도 중대뇌동맥의 혈류속도는 두통 발작기와 차이 없이 여전히 증가되어 있었다(Table 2). 이처럼 두통과 혈관변화가 일치되지 않을 경우 경두개 초음파를 이용하는 것이 임상적으로 질환의 경과나 예후를 평가하는데 장점이 될 수는 없다. 그러나, 기존 연구와 달리 RCVS 환자에서 전체 혈류를 분석한 본 연구결과 기저동맥의 혈류속도는 두

통의 호전과 더불어 유의하게 감소됨을 확인할 수 있었다. 따라서, RCVS 환자에서 중대뇌동맥에 비해 기저동맥의 혈류는 보다 빠르게 정상화됨을 시사하며, RCVS의 가역적인 뇌혈류역동학을 이해하고, 환자의 경과를 평가하는데 있어 경두개 초음파 검사시 기저동맥을 포함 분석하는 것이 필요하다 할 수 있다. 본 연구는 RCVS 환자 중 TCD를 2회 이상 시행한 환자만 후향적으로 분석한 연구로 선택 오류의 가능성이 있다. 또한, 본 연구에 포함된 13명의 환자 중 8명의 환자는 뇌혈관영상에서 혈관협착이 관찰되지 않은 개연 RCVS 환자로 본 연구의 TCD 소견을 모든 RCVS 환자에 일반화를 적용하기에 무리가 있을 수 있다. 추후 다수의 환자를 대상으로 체계적 전향적 연구가 필요하다고 본다.

■ 감사의 글

We thank Lee EM for her technical assistance.

■ REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
2. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-3101.
3. Chen SP, Fuh JL, Chang FC, Lirng JF, Shia BC, Wang SJ. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2008;63:751-757.
4. Dodick DW., Eross EJ, Drazkowski JF, Ingall TJ. Thunderclap headache associated with reversible vasospasm and posterior leukoencephalopathy syndrome. *Cephalalgia* 2003;23:994-997.
5. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146:34-44.
6. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:24-34.
7. Edvinsson L, Owman C, Sjöberg NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical pharmacological study. *Brain Res* 1976;115:377-393.
8. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006;67:2164-2169.
9. Proust F, Callonec F, Clavier E, et al. Usefulness of transcranial color-coded sonography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1999;30:1091-1098.
10. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 2001;32:2292-2298.
11. Aaslid R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *Eur J Ultrasound* 2002;16:3-10.
12. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468-1481.