

혈관성 두통환자에서의 Transcranial Doppler이용

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과

정진상·이혜승

Transcranial Doppler Ultrasonography in Vascular Headaches

Chin-Sang Chung, M.D., Ph.D., Hye-Seung Lee, M.D.

Department of Neurology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine

- Abstract -

The most significant factor in pathogenesis of vascular headaches like migraine and cluster headache is dynamic changes of diameters of the cerebral arteries. TCD is a valuable noninvasive tool to assess the cerebral hemodynamic status by measuring the flow velocities of the intracranial cerebral arteries around the circle of Willis. TCD can evaluate flow velocities and vasoreactivity of the patients with a vascular headache during the ictal phase as well as during interictal phase. Distributions of the changes recorded differ between types of headaches and also between the major ictal symptoms. The changes suggest the presence of prolonged vasospasm interictally and more marked relaxation of the cerebral arteries. TCD can be used to monitor the long-term clinical courses of patients with vascular headache by correlating the symptomatic improvement and TCD data before and after long-term pharmacological prophylactic treatments. During the ictal phases large intracranial cerebral arteries can be monitored before and during headache attacks and after pharmacological intervention. The results may be used in selecting and evaluating the agents for abortive therapy for acute attacks. In conclusion TCD can quantitatively evaluate vascular headaches when making diagnosis and classification and can provide guidelines to choose more individualized therapeutic options for both acute and long-term treatment.

Key Words : Transcranial Doppler Ultrasonography, Vascular headache, Cerebral hemodynamic status

혈관이론(vascular theory)은 1963년 Wolff가 처음으로 주장한 이래 편두통과 기타 여러 두통질환에 있어서도 중요한 발생원인중의 하나로 자리잡고 있어 두통에 있어 두개내 혈관의 변화에 대한 연구가 많이 보고되었다²⁻⁵. 이러한 혈관 변화의 분포나 두통발작기 및 비두통기에 따른 양상은 연구자에 따라 차이를 보여 아직도 논란이 되고 있지만 이 분야에 대한 많은 연구 덕분에 편두통을 비롯한 여러가지 두통 질환들의 자연경과를 보다 잘 이해할 수 있게 되었다⁶.

따라서 국소뇌혈류(regional cerebral blood flow, rCBF) 기록방법의 발전과 함께 이 분야에 대한 임상연구에 큰 진전이 있었다. 유전조성 편두통에서는 '전형적인' 혈류감소현상이 대뇌반구의 후두부로부터 시작하여 전두엽쪽으로 진행하면서 뇌조직 혈류가 감소하는, 소위 'spreading depression' 이라는 현상이 발생한다⁷. 이 현상은 Leao⁸가 1944년에 처음으로 보고했던 전기적인 현상과 비슷한데 편두통 발작이 시작되기 직전에 나타나는 일시적인 신경학적 증상이나 징후의 발생

교신저자 : 정진상

서울특별시 강남구 일원동 50번지

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과

Tel) 02-3410-3596, Fax) 02-3410-0052, e-mail) cschung@smc.samsung.co.kr

과 관련이 있는 기전으로 생각되고 있다. 반대편 대뇌에서는 산소추출능(oxygen extraction)이 증가하는 반면, 뇌혈류는 일시적으로 감소한다. 두통기에는 감소되었던 뇌혈류가 서서히 회복되다가 두통이 완전히 소실될 즈음에는 오히려 혈류량이 증가해 전조기 때에 저혈류영역(low-flow zone)이었던 부위가 고혈류영역(high-flow zone)으로 바뀐다. 이 현상들은 유전조성 편두통 환자들에게서는 PET(positron emission tomography)나 fMRI(functional MRI)로 확인되었지만 무전조성 편두통에서는 이러한 소견이 전혀 관찰되지 않는다.

PET, fMRI같은 검사방법은 대뇌피질혈류를 측정할 수 있지만 침범한 혈관별로 그 차이를 구분하기 어렵고 이런 방법들은 방사능추적자(radioactive tracer)을 이용하는 경우가 많기 때문에 반복적으로 실시하기가 어렵다. 뇌혈역학적 변화를 기록하기 위해 최근 몇년간 경두개 도플러 초음파검사(Transcranial Doppler ultrasonography, TCD)가 편두통환자들의 두개내 동맥들의 혈관운동성 긴장도 변화에 따른 혈관구경의 변화와 이로 인한 혈류속도의 변화를 기록하는 방법으로 이용되고 있다. TCD는 비침습적으로 반복적으로 검사할 수 있기 때문에 여러가지 원인에 의한 혈관의 협착이나 폐쇄 등을 진단하고 추적하는데 매우 유용하다. TCD로는 뇌혈류량 자체를 측정하지는 못하지만 TCD로 모니터한 뇌혈류속도의 변화와 Xenon washout technique으로 측정한 뇌혈류량의 변화와는 어느 정도 상관관계가 있음을 알 수 있다. 대혈관이나 소혈관의 구경에 변화가 일어나거나 자동조절능 범위(60-100 mmHg)를 벗어나는 동맥압의 변화가 있으면 뇌혈류속도에 변화가 발생한다. 이런 변화는 CO₂흡입, 과호흡, 혈압증가, 그리고 nitroglycerin, L-arginine, clonidine과 같은 약물을 투여하는 동안에도 나타날 수 있다.

편두통에서의 TCD 이용

편두통 환자의 비두통기에 TCD를 시행하면 평균혈류속도는 상승하는 반면 맥동성 지수(pulsatility index, PI)는 낮아진다. 이것은 두통이 없는 시기에도 편두통환자들의 대뇌혈관에는 혈관연축상태가 지속적으로 존재하고 있거나 대뇌의 말초저항혈관(resistance arteries)의 확장으로 인한 혈류증가하기 때문에 발생하는 것으로 추정된다.

이러한 변화는 전조증의 동반유무와 상관 없이 모두 보일 수 있지만⁹⁻¹⁴ 두통의 위치, 두통기간, 두통의 심한 정도, 두통발작으로부터 경과한 시간, 그리고 치료방법에 따라 다르다^{9-11,15}. 그리고 비두통기 혈류속도의 변화는 편두통의 유형과 편두통 발작시에 동반되는 주증상

에 따라서도 다르게 분포한다. 전조성 편두통과 기저동맥 편두통에서 보다 뚜렷한 변화를 보이며 긴장형 두통에서는 이런 변화가 보이지 않는다¹⁶. 심한 안구통을 호소하는 환자들은 전대뇌동맥에, 현운증이 심한 사람은 기저동맥이나 추골동맥에, 복통, 오심, 구토 등과 같은 심한 위장관 증상을 동반하는 사람은 중대뇌동맥에, 시각증상이 심한 사람은 내경동맥에 보다 뚜렷한 변화를 동반하는 경향을 보인다¹⁶. 따라서 TCD는 두통의 감별진단에도 이용할 수 있다.

TCD상의 혈류속도변화를 해석할 때에는 여러 가지 요인을 감안해야 한다. 유전조성 편두통이나 무전조성 편두통에서 비두통기 동안 별다른 차이가 없이 뇌혈류속도가 현저하게 증가된다고 하지만¹¹ Thie등은 자연발생한 두통발작기간 동안에는 뇌혈류속도가 감소하고 두통발생직전에는 뇌혈류속도가 증가한다고 주장하였다^{9,10}. 일측성 편두통 환자에서 중뇌동맥 혈류속도의 비대칭적인 소견과 관련해서도 서로 상반된 결과를 주장하는 보고도 있다^{10,11,17}. 이와 같이 서로 다른 양상을 보이는 것은 편두통 환자들이 각자 나름의 특정한 불안정영역(instability zone)을 갖는 특별한 뇌혈류역동적 특징이 있기 때문인 것으로 생각할 수 있다. 따라서 TCD 검사를 할 때에는 TCD검사시기, 두통 발작기간 간격, 약물학적 치료(증상치료/예방치료), 그리고 하루 중 두통이 호발하는 특정시간, 여성의 월경주기, 주말과 휴식 등과 같은 여러 가지 변수들을 명확히 기록해두어야 한다. 즉 두통환자 뿐만 아니라 건강한 사람에서도 뇌혈류속도가 현저히 변할 수 있는 상황들을 감안해야 한다. 예를 들어 nitrate를 투여하고 15-45분 정도가 경과하면 두개내 뇌동맥들의 혈관확장으로 인해 비특이적인 두통이 발생하며 이것은 모니터링을 해보면 쉽게 알 수 있다^{18,19}.

그리고 비두통기에 acetazolamide, CO₂, 그리고 호흡정지법(breath-holding technique)을 이용해 편두통환자들의 대뇌혈관의 반응도를 측정할 수 있다. 편두통환자들은 대뇌동맥이 더 쉽게 많이 이완되고 따라서 정상인에 비해 혈류속도 더 많이 감소한다.

편두통의 급성기 발작 때에는 다양한 소견을 보이는데, 편두통 환자에게 혈관확장제인 acetazolamide나 nitroglycerine를 투여해 급성 두통을 유발하고 이 때 TCD로 두통발생 전후로 모니터해보면 혈류속도가 감소하고 다시 수마트립탄같은 약물을 투약하면 혈류속도가 정상으로 돌아간다. 유전조성 편두통의 전조기에는 혈류속도가 일시 증가할 수도 있다.

또한 TCD를 편두통의 장기적인 추적에도 이용할 수 있는데 주관적인 증상의 호전과 TCD상의 혈류속도의 변화가 유의하게 비례한다²⁰. 따라서 편두통의 예방치료를 시행할 때 치료 효과를 환자들의 주관적인 기술 뿐만 아니라 보다 객관적인 방법으로 모니터할 수 있다. 대부

분의 편두통 예방약이나 예방적 조치들은 혈관을 이완시키는 효과를 가지고 있으며 이는 혈류역학의 변화를 일으켜 높아진 혈류 속도가 낮아지게 된다. 필자는 편두통 환자들의 예방적 치료를 시작하기 전과 평균 6개월정도 후에 추적검사를 실시하였는데 임상적으로 편두통발작의 빈도와 심한 정도가 좋아지는 경우 평균혈류속도도 감소하였으며 이상소견을 보인 혈관의 수도 함께 감소하는 것을 관찰하였다. 특히 편두통발작을 매우 성공적으로 억제한 환자들에서는 TCD소견도 뚜렷하게 좋아졌으며 종종 완전히 정상패턴으로 돌아가는 경우도 있었다²⁰.

군집성 두통에서 TCD 이용

혈관성 두통의 일종인 군집성 두통에서 혈류의 변화에 대한 관심이 상대적으로 적어 군집성 두통의 시기별, 즉, 활동기(active)/회복기(remission), 그리고 군집성 두통발작 동안에 뇌혈류와 뇌혈류 속도에 대한 연구는 거의 드물다. 그러나 최근 발생기전으로서 뇌내혈관 변화의 역할을 조사하는 데 TCD가 유용하게 사용되고 있다. 군집성 두통 환자는 두통발작기에는 뇌내 혈류에 변화를 보이지 않는다^{21,22}. 최근 Krabbe등은 조영증강제를 정맥내로 주입한 후 CT촬영을 하여 비두통기간 동안에 동통이 있는 쪽 두개내 전순환계의 혈관들이 확장되는 소견을 관찰하였다²³. 이러한 소견은 최근 군집성 두통발작동안과 발작이후에 검사한 MRI연구에서도 얻어진 결과를 통해 부분적으로 확인되었는데 두통과 동측의 안동맥 혈관이 확장되었고 두통발작이 끝날 때 서서히 정상화되었다²⁴. 군집성 두통발작기나 비두통기 동안에 다른 뇌내동맥들의 좌우간 차이는 없었다.

군집성 두통환자에서 뇌혈관기능을 알아보기 위해 검사를 할 때는 검사시기가 중요한데 그 이유는 서로 다른 환자들로부터 균일한 자료를 수집하기 위해서다. 군집성 두통환자에서 TCD에 관한 중요한 연구로 두가지 들 수 있다. 첫번째 연구는 Dahl등의 연구²²로서 비두통기 동안 증상이 있는 쪽에서 뇌혈류속도가 현저하게 증가하였던 반면 두통 발작기에는 양쪽에서 뇌혈류 속도의 감소를 보였으나 증상이 있는 쪽에서는 그렇게 현저하지는 않았다. 양측 뇌혈류속도의 감소현상은 nitroglycerine을 투여할 때 보이는 반응과 동일하였다. Hitroghy-cerine에 의해 유발된 두통에서 두통발작이 끝나면서 중대뇌동맥내에 평균 뇌혈류 속도의 증가가 수반된다. 두번째 연구는 GaweI등의 연구²⁵로서 Dahl등의 연구와는 완전히 다른 결과를 보여주었다. 즉 군집성 두통환자들은 비두통기에 두통측의 중뇌동맥과 후뇌동맥에서 뇌혈류속도가 증가되었지만 전뇌동맥에서는 반대현상이 관찰되었다. 이 연구에서는 두통과 동측에 전뇌동맥이 hypercapnia에 대해 상당히 과민

한 반응을 보여주었다. 이러한 사실들은 군집성 두통환자들의 두개내 혈류순환 상태가 불안정하다는 사실을 간접적으로 보여준다.

GaweI등은 또한 군집성 두통의 활동기와 회복기 모두에서 양측 중대뇌동맥과 기저동맥의 혈류속도가 증가한다고 보고하였다²⁵. 이 연구에서는 두통이 있는 동측 후대뇌동맥에서 뇌혈류속도가 증가하였다. 이와는 반대 현상이 전대뇌동맥에서 관찰되었는데 두통기와 회복기 양기간 동안에 두통과 동측에 전대뇌동맥의 뇌혈류 속도가 감소되었다. 자연발생한 두통 발작기간 동안 중대뇌동맥과 전대뇌동맥영역에서 뇌혈류 속도의 증가는 두통측에서 작은 범위의, 비교적 비대칭적인 양상을 보인 반면 후대뇌동맥은 두통과 동측에서 뇌혈류의 증가를 보였다. 요약해보면 이러한 변화들은 회복기에 평균 뇌혈류 속도의 변화가 전대뇌동맥에서 크게 관찰되고 이는 두통과 동측 뇌혈류가 상대적으로 감소하기 때문이다. 이러한 소견은 활동기 동안에는 관찰되지 않지만 비두통기 동안에 관찰되는 것과는 대조적이다. 전대뇌동맥에서 평균혈류속도의 감소는 전형적인 활동기 동안에는 관찰되지 않을 수도 있는데 이는 아마도 활동기 동안에는 전반적으로 뇌혈류 속도가 광범위하게 증가될 가능성 때문일 것이다.

군집성 두통환자에서는 호흡정지상태에 의해 과민반응이 유발되는데 이는 이미 기존의 연구에 의해 알려져 있다²⁵. 이때 과호흡상태 대신 호흡정지상태를 이용하는 이유는 반복적으로 검사해도 그 차이가 적기 때문이다. 전대뇌동맥의 비정상적인 혈관 반응성은 다른 저자들에 의해서도 밝혀졌다²⁶. 군집성 두통환자에서 이산화탄소 과다상태(hypercapnia)는 활동기동안과 회복기동안 양측 중뇌동맥에 평균혈류속도의 현저한 증가를 유발하는 반면에, PI는 활동기 동안에만 현저하게 감소한다. 군집성 두통환자에서 보이는 두통과 동측 전대뇌동맥의 혈관 확장소견과 혈관운동반응성(vasomotor reactivity)의 광범위한 증가와 같은 소견은 군집성 환자들의 전형적인 특징인 것으로 보인다. 실제로 두통과 동측의 혈관확장을 나타내는 과민반응을 시사하는 임상적, 검사적인 증거들이 있는데, 각막 indentation pulse의 증가, 결막 충혈, 코막힘, 콧물 등의 임상적 소견들과 자연발생한 또는 유발성 군집성 두통의 두통발작기 동안에 산소흡입에 의한 치료효과, 그밖에 두개내 혈관들에 직접적으로 작용할 것으로 알려진 sumatriptan을 투여한 후 즉시 두통이 가라앉는 현상 등이 그 예라고 할 수 있다.

결론

결론적으로 TCD는 편두통과 군집성 두통과 같은 혈관성 두통환자의 두개내 동맥의 국소적인 긴장도 변화

를 진단하고 혈관반응도를 측정할 수 있는 도구로서 병인론을 연구하는데 뿐만 아니라 동반되는 증상을 이해하는 데 유용한 도구로 이용할 수 있다. 또한 TCD상의 변화는 두통기 뿐만 아니라 비두통기에도 뚜렷이 나타나기 때문에 환자들의 급성기 뿐만 아니라 장기적인 예방치료를 모니터링할 목적으로도 사용할 수 있다. 그러나 아직도 연구자에 따라 논란이 많은 부분이므로 이에 대한 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. Wolff HG. Headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 1963:1-688.
2. Pearce JMS. Migraine: a cerebral disorder. *Lancet* 1984;2:86-90.
3. Lauritzen M, Skyh J, Olsen T, Larssen NA, Paulson DB. The regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann Neurol* 1983;14:569-572.
4. Olesen J. The pathophysiology of migraine. In: Rose FC, editor. *Handbook of clinical neurology, vol 4(48)*. Amsterdam: Elsevier, 1986:59-83.
5. Olesen J, Skyh J, Olsen T, Friberg L. Regional cerebral blood flow in migraine. In: Sandler M, Collins G, editors. *Migraine: a spectrum of ideas*. Oxford: Oxford Medical Publications, 1990:80-104.
6. Moskowitz MA. Interpreting vessel diameter changes in vascular headaches. *Cephalalgia* 1991;12:5-8.
7. Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends Neurosci* 1987;10:8-13.
8. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
9. Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache* 1990a;30:201-208.
10. Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990b;30:209-215.
11. Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992;23:680-685.
12. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalalgia* 1995;15:109-116.
13. Anzola GP, Magoni M, Volta GD. Abnormal photoreactivity in ictal migraine: reversal by sumatriptan. *Headache* 1993;33:417-420.
14. Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, et al. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994;34:198-203.
15. Zwetsloot CP, Caekebeke JFV, Jansen JC, Odink J, Ferrari MD. Blood flow velocities in the vertebrobasilar system during migraine attacks--a transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 1992;12:29-32.
16. Chung C-S, Lee K-H. Subtype-specific hemodynamic changes in headache-free migraineurs: a transcranial Doppler(TCD) ultrasonographic study. *Headache* 1996;36:263-264(abstract).
17. Zwetsloot CP, Caekebeke JFV, Ferrari MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke* 1993;24:1335-1338.
18. Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R, Roohvelt K. Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT. *Stroke* 1989;20:1733-1736.
19. Zanette ME, Agnoli A, Cerbo R, Chiarotti F, Roberti C, Buzzi G, et al. Transcranial Doppler(TCD) after nitroglycerin in migraine without aura. *Headache* 1991;31:596-598.
20. Chung C-S. Monitoring of long-term anti-migraine prophylaxis using TCD ultrasonography. *J Neuroimag* 1997;7:233(abstract).
21. Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Steiner TT. Tc-99m HMPAO cerebral blood flow study during cluster headache period and in acute attacks. *Cephalalgia* 1991;11 Suppl 11:206-207.
22. Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R, Roohvelt K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. *Cephalalgia* 1990;10:87-94.
23. Krabbe AAE, Henriksen L, Olesen J. Tomographic determination of cerebral blood flow during attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 1984;4:17-23.
24. Waldenlind E, Ekblom K, Torhall J. MR-Angiography during spontaneous attacks of cluster headache: a case report. *Headache* 1993;33:291-295.
25. Gawel M, Krajewsky A, Chadwick L. Intracranial haemodynamics in cluster headache. In: Clifford Rose F, editor. *New advances in headache research*. London: Smith-Gordon, 1989:179-187.
26. Shen MJ, Johnsen JH, Juul R. Cluster headache: transcranial Doppler assessment of dynamic cerebral circulatory changes during hypocapnia and attack. *Headache* 1993;33:488-492.