

## 말기 신질환 환자에서 혈액투석 전후의 Contingent Negative Variation

서울의료원 신경과, 내과<sup>a</sup>, 성균관대학교 의과대학 신경과학교실<sup>b</sup>, 배재천 신경과<sup>c</sup>

배종석 윤수진<sup>a</sup> 김병준<sup>b</sup> 배재천<sup>c</sup> 고석민 박성식 안진영 김민기

### Contingent Negative Variation of Pre- and Post-Hemodialysis in Patient with End Stage Renal Disease

Jong Seok Bae, M.D., Soo Jin Yoon, M.D.<sup>a</sup>, Byoung Joon Kim, M.D.<sup>b</sup>, Jae Chun Bae, M.D.<sup>c</sup>,  
Seok Min Go, M.D., Sung Sik Park, M.D., Jin Young Ahn, M.D., Min Ky Kim, M.D.

*Departments of Neurology, Internal Medicine<sup>a</sup>, Seoul Medical Center, Seoul;*

*Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>b</sup>, Seoul; Seoul,*

*BaeJaeChun Neurology Clinic<sup>c</sup>, Chuncheon, Korea*

**Background:** The contingent negative variation (CNV) reflects neuronal activities related to sensorimotor integration and motor planning or execution and is probably originated from the frontal-subcortical circuit. The aim of this study is to investigate the neurophysiologic changes in uremia and the effect of hemodialysis to them by utilizing the CNV test.

**Methods:** Fifteen right-handed healthy subjects and 12 patients with end stage renal disease (ESRD) were studied. CNV was recorded from Fz, Cz, and Pz referenced to linked ear lobes by using an S1 (click) - S2 (flashes) - key press paradigm. The amplitude of initial CNV (iCNV) was calculated as the average amplitude of 550-750 msec after S1. The amplitude of late CNV (lCNV) was calculated as the average amplitude between 200 msec before S1 and S2. The test was repeated for the patients group at the time of pre- and post-hemodialysis. Neuropsychological measurements, the trail making test (TMT) and mini-mental state score (MMSE), were conducted at the time of each test.

**Results:** Both the mean amplitudes of iCNV and lCNV at the vertex (Cz) were significantly lower in the patient group than those in the control group ( $p < 0.05$ ). The MMSE score and TMT were also significantly different between the patient and control group ( $p < 0.05$ ). There was no significant correlation between the values of neuropsychological tests and the parameters of CNV. Both iCNV and lCNV were not significantly different between the pre- and post-dialysis test.

**Conclusions:** It appears that CNV negativity in uremia reflects dysfunctions in the frontal-subcortical circuit. In addition, hemodialysis seems to have no significant effect on it in patients with ESRD.

J Korean Neurol Assoc 24(6):550-556, 2006

**Key Words:** Contingent negative variation, Event-related potentials, Chronic renal failure, Hemodialysis

## 서 론

요독증의 중추신경계에 대한 영향은 경한 피곤, 무감동, 둔 함에서부터 치명적인 요독증성 뇌병증까지 다양하게 나타난다. 경한 요독증에서는 단순히 집중력 장애 정도만이 유일하게 나타날 수 있으나 병이 진행됨에 따라 환자들은 감정적 불안정, 건망증, 서동증이 현저해지고 심한 섬망이나 환각, 격양상태를 거쳐 의식 장애까지 나타날 수도 있다.<sup>1-3</sup> 한편 말기신질환(end stage renal disease; ESRD) 환자들에게 추상적 사고 장애와

Received January 4, 2006 Accepted August 3, 2006

\* Jong Seok Bae, M.D.

Department of Neurology, Seoul Medical Center  
171-1 Samsung-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-090, Korea  
Tel: +82-2-3430-0643 Fax: +82-2-562-9883  
E-mail: neurobae@yahoo.co.kr

같은 신경심리학적 이상과 비정상적인 행동장애가 발생하기도 하는데 특히, 신경학적 징후로 반속저항증(paratonia), 파악반사 및 손바닥 턱 반사 등을 동반하기도 하여 ESRD에서 전두엽 장애가 동반됨을 시사하는 소견들로 보고되었다.<sup>3</sup> 즉, 요독증의 뇌에 대한 영향은 대개 미만성이고 비특이적이지만 경우에 따라서는 선택적인 전두엽 장애로 발현하기도 한다. 지금까지 ESRD 환자에서 전두엽 이상소견을 선택적으로 반영하는 검사를 이용하여 ESRD의 임상소견과의 연관성을 알아 본 연구는 드물었다. 또한 ESRD환자의 치료로서 혈액투석이 이러한 뇌기능 이상에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구도 드물다.

Contingent negative variation (CNV)은 연속된 두 자극, 즉 경고 자극(warning stimulus)과 연속된 명령 자극(imperative stimulus) 사이에 발생하는 인체의 정신-운동적 반응을 반영하는 광범위한 뇌 피질 전위이다.<sup>4</sup> CNV는 운동신경통합과 수의적 운동의 계획 및 실행과 연관된 신경원의 활성을 반영하는 것으로 알려져 있으며 뇌 피질 표면의 광범위한 음성 전위는 피질피라미드세포의 가지돌기에서 발생한 광범위한 탈전위에 기인하는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> CNV는 두 개 이상의 요소로 구성된 전위로, 초기 CNV 요소(initial CNV; iCNV)는 경고 자극(warning stimulus)에 의해 유발되는 경고 신호에 포함된 정보를 평가하는 감각 처리 과정과 관계가 있고 후기 CNV 요소(late CNV; lCNV)는 명령 자극(imperative stimulus)에 선행되어 발생하는 운동-인지 준비 단계(cognitive-motor preparation)로 알려져 있다.<sup>6,7</sup> CNV의 발생기나 연관된 뇌 구조로는 대표적으로 전보조운동영역(pre-supplementary motor area; preSMA), 대상(anterior cingulate; AC)과 기타 외측 전두엽 구조들이 가능성 있는 구조물로 고려되고 있지만 이 외에도 다른 많은 피질하 구조물들과 회로들도 CNV 형성에 관여할 것으로 추정되고 있다.<sup>8,9</sup>

본 연구의 목적은 ESRD 환자에서의 무증상성 뇌기능 장애의 존재 여부를 CNV를 통해 전기생리학적으로 확인하고 신경심리학적 평가의 병행과 이와 연관성을 분석함으로써, 특히 ESRD에서의 전두엽 인지-운동 통합 장애가 CNV의 이상으로 반영되는지 알아보고자 하였다. 또한 요독증의 대표적인 치료 방법인 투석이 이들에 어떠한 영향을 주는지 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

ESRD로 혈액 투석중인 15명의 오른손잡이 환자들을 대상으로 하였다. 포함된 환자들은 만성 피곤이나 무력증 등의 비특이

적 증상 이외에 다른 신경학적으로 측위화되는 증상이 없었으며 특히, 전두엽 유리징후나 추체외로징후가 의심되는 경우 이를 철저히 배제하였다. 뇌졸중, 뇌외상, 내이병변, 경련 및 치매의 병력이 있는 경우도 배제하였다. 집중력과 감정 상태가 검사 상에 주는 영향을 고려하여 심한 피로감 및 우울감을 호소하거나 검사를 거부하는 경우도 배제하였다. 전날 수면이 부족했던 경우, 음주나 카페인의 다량 섭취력이 있는 환자, 검사를 거부하는 경우, 항정신성약을 비롯한 뇌의 인지기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용한 경우 검사에서 배제하였다. 정상대조군은 직원 중에서 자원자에 한하여 오른손잡이 17명을 선정하고 환자군과 동일한 과정으로 검사를 진행하였다.

### 2. 신경심리검사

환자군 및 대조군의 지남력, 기억력, 집중력, 계산 및 언어 능력 등을 판단하기 위한 방법으로 mini-mental status examination-Korea (MMSE-K)를 30점 만점으로 측정하였다. 또한 한국어 번역판 Trail making test<sup>10</sup> (TMT)를 함께 병행하여 인지적 세트를 변환하는데 요구되는 집중력, 시각적 탐사활동, 융통성을 평가하였다. 검사는 A형과 B형으로 구성되며 A형은 피검자에게 번호가 매겨진 원들을 번호순서에 따라 빠르고 정확하게 연결하는 검사방법이고 B형은 번호와 글자(요일)가 써진 원들을 번호와 요일을 교대로 순서에 맞게 연결하는 방법이다. 환자군 및 대조군 각각에서 본 검사에 선행하여 검사 방법의 설명과 연습용 단축 검사를 시행한 후에 본 검사를 시행하였고 소요되는 시간(초)을 측정하여 분석하였다. 상기 검사는 투석 중이나 전후에 관계없이 임의로 시행하였다.

### 3. CNV 검사

피검자는 소음이 차단된 조용하고 아늑한 조명이 설치된 검사실에 편안한 자세로 앉아 검사를 시행받았다. 검사는 투석 전 1시간 이내와 투석 후 1시간 이내에 각 1회씩 총 2회 시행되었다. 검사 전 환자는 눈을 움직이거나 깜빡이지 말고 검사 중에는 명령자극으로 사용되는 등에 시선을 고정하고 경고자극에 준비하도록 교육받았다. CNV는 the International 10-20 System에 의거하여 Fz, Cz, Pz에서 Ag/AgCl 표면 전극을 이용 측정하였고 기준전극은 유양돌기에 위치시켰다. 전극저항은 5 kOhm 이하를 유지하였고 band pass는 각 채널에서 0.1~30 Hz 사이로 설정하였다. 수직 안구운동에 의한 인공물을 방지하기 위해서 electro-oculogram (EOG)을 우안 주위에 부착하고 CNV와 병행하여 측정하였으며 만약 검사 중 20 uV 이상의

EOG 편향이 발생하면 당 회 파형은 자동 거부시킨 후 채택된 파형만으로 평균화하였다.

피검자가 받는 검사 자극은 첫 번째 자극(S1)으로 경고자극인 청각자극이 헤드폰을 통해서 80 dB의 강도와 1000 Hz의 주파수로 전달되었고 이어서 2초 후에 두 번째 자극(S2)인 명령자극으로 버튼의 적색등이 점등되었다. 이 때, 점등된 버튼을 피검자가 집게 손가락으로 누르면 자극반응이 완료되면서 1회의 파형형성이 측정되었다. 각 검사를 위한 S1-S2 자극과 그 다음의 S1-S2자극 사이의 간격은 5~20초 사이의 무작위적 간격으로 다양하게 이루어졌다. 하나의 CNV 파형은 약 50회 정도의 자극에 적절히 반응한 인공물에 오염되지 않은 각 파형을 평균화하여 구성되었으며 20% 이상의 파형이 인공물에 오염시에는 부적정한 검사로 판단하여 채택하지 않고 휴식 후 처음부터 재검사를 시행하였다.

#### 4. 통계분석

결과는 평균±표준편차로 나타내었으며, 통계학적 분석방법으로 독립된 두 군의 평균 비교는 Mann-Whitney U test, 동일군에서 반복 측정된 평균의 비교는 Wilcoxon signed rank test를 그리고 상관관계는 Spearman's correlation test를 이용하였다. 통계 프로그램으로는 윈도우용 SPSS 10.0을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 특징

총 15명의 환자군이 포함되어 검사를 시행하였으나 3명의 환자가 피곤함과 졸음을 호소하여 결과 분석에서 배제되었다. 정상대조군 중에서도 17명 중 2명의 환자가 전날 수면 부족에 의한 집중력 장애를 호소하여 배제되었다. 총 12명의 환자군에서 남녀 비는 남자가 7, 여자가 5명이었고, 연령은 평균 53.2±8.5세(36~61세)였다. 만성신부전의 평균 유병기간은 39.8±37.8개월, 혈액투석을 받은 평균 기간은 23.0±32.8개월로 나타났다(Table 1). 함께 비교된 정상 대조군의 남녀 비는 남자가 9, 여자가 6명이었고, 평균연령은 45.2±13.2세(27~63세)로 환자군과 유의한 차이가 없었다.

### 2. 신경심리검사 결과

MMSE-K 결과는 대조군과 환자군 사이에 유의한 차이가 없었다. TMT에서는 part A와 part B의 검사 완수까지 걸린 시간의 절대치가 환자군에서 대조군보다 모두 증가되었고( $P<0.01$ ), 각 절대치로부터 계산된 B-A와 B/A 척도들의 비교에서는 B-A의 차이 척도가 역시 환자군에서 유의하게 증가되어 있었으나 B/A의 비율 척도상에서는 두 군 사이에 유의한 차이는 존재하지 않았다(Table 2).

### 3. CNV 검사

기록 시작시점 500 msec 이전부터 S1사이 구간을 모든 측정의 기준점으로 하였다. 약 50 CNV 시도를 평균화하여 초기 CNV (initial CNV, iCNV), 후기 CNV (late CNV; lCNV)를 각각 측정하였다. CNV의 진폭을 측정하는 방법으로 iCNV는 S1이후 550~750 msec 근방의 음전위를 보이는 200 msec 기간의

**Table 1.** Demographic features and history of renal disease in enrolled patients with ESRD

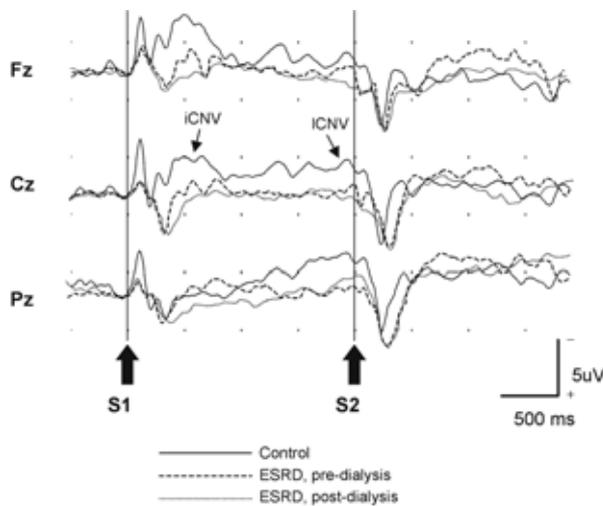
No. case	Age, y	Sex	Age at onset of ESRD, y	Duration of ESRD, m	Age at onset of HD, y	Duration of HD, m	Total HD frequency	Causes of renal disease
1	61	F	56	60	51	1	12	Kidney mass
2	63	M	56	84	56	84	1008	HT
3	58	M	56	24	58	1	12	DM
4	40	F	40	4	40	4	52	HT
5	60	F	59	12	60	2	24	Iatrogenic
6	44	F	41	29	42	23	299	DM
7	49	M	45	48	46	25	325	DM
8	63	M	61	16	63	2	24	Unknown
9	47	M	36	132	39	96	1344	HT
10	49	M	47	14	47	13	156	DM
11	60	M	60	7	60	1	8	DM
12	44	F	40	48	42	24	312	DM

ESRD; end stage renal disease, HD; hemodialysis, HT; hypertension, DM; diabetes mellitus, y; year-old, m; month

**Table 2.** Neuropsychological features in control and patients with ESRD

	Control (n=15)	Patients with ESRD (n=12)	P value
Age, y	45.2±13.2	53.2±8.5	0.17
Male-female ratio	9 / 6	7 / 5	0.93
Mini mental state score	28.7±1.1	28.0±1.2	0.16
Trail making test			
Part A, sec	15.6±4.0	36.6±14.0	<0.001
Part B, sec	21.7±8.1	51.9±14.0	<0.001
B-A	6.1±6.4	15.3±8.8	0.004
B/A	1.4±0.4	1.5±0.4	0.31

ESRD; end stage renal disease



**Figure 1.** Example of CNV wave from Fz, Cz, and Pz and schematic of the S1-S2 reaction time task. CNV of one control patient are denoted by the solid line, pre-dialysis test of case 5 by the dash line, and post-dialysis test of case 5 by the dotted line.

CNV; contingent negative variation, ESRD; end stage renal disease

평균 진폭을 측정하였으며 ICNV는 S2 이전 200 msec 의 평균 전위를 계산하여 측정하였다(Fig. 1). 측정된 파형 중에서 최대 진폭을 보이는 Cz의 파형을 분석한 결과 iCNV와 ICNV 평균 진폭 모두에서 투석전 환자군이 대조군보다 유의하게 높은 소견을 보였다( $1.26 \pm 1.06$  uV vs  $3.12 \pm 2.12$  uV와  $1.41 \pm 3.93$  uV vs  $3.85 \pm 2.16$  uV). 한편, ESRD환자군을 대상으로 혈액투석 전후에 각각 시행한 검사 결과는 투석전후의 평균 진폭간에 유의한 차이가 없었으며 ICNV의 경우는 오히려 투석 후 결과가 더 낮은 평균진폭을 나타냈다(iCNV:  $1.26 \pm 1.06$  uV vs  $1.29 \pm 0.89$  uV, ICNV:  $1.41 \pm 3.93$  uV vs  $1.07 \pm 1.22$  uV, Table 3, Fig. 2). iCNV와 ICNV 진폭과 ESRD의 기간 또는 HD의 기간 들 사이의 상관관계나 iCNV와 ICNV 진폭과 TMT-A, B 절대치 및 B-A, B/A 들의 지표들과의 상관관계는 통계학적으로 유의하지 않았다.

## 고찰

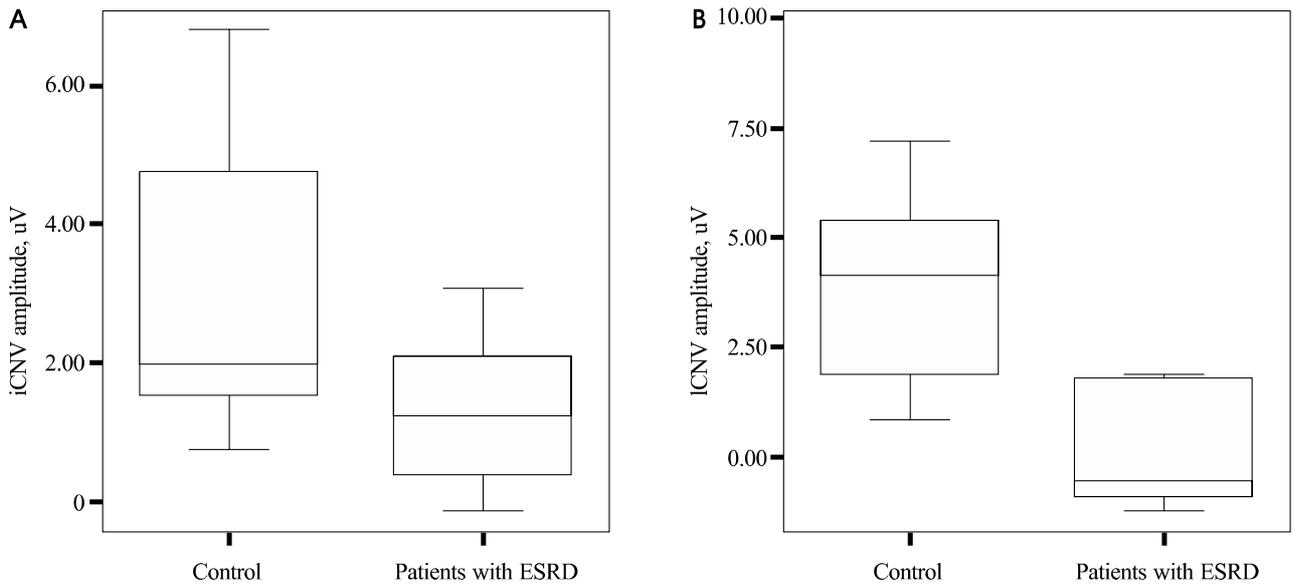
요독증에 의한 뇌기능장애의 병태생리는 아직 명확하게 알려져 있지 않다. 또한 ESRD 환자의 뇌 이상은 대부분 경미하고 비특이적이며 동반된 다른 질환과 더 연관성을 보이는 경향이 있는 것으로 보고된다.<sup>3,11</sup> 하지만 현재까지 제시되고 있는 몇 가지 가설들은 부갑상선 호르몬 장애와 연관된 비정상적 칼슘 농도의 역할, 만성신부전에서 흔히 관찰되는 뇌의 대사량 및 산소 소비율의 감소, 및 신부전증 식이와 인산염 결합성 약물에 기인하는 알루미늄의 역할에 대한 이론들이 있다. 즉, 요독증성 뇌병증의 병태생리는 매우 복잡하고 다인자성으로 추정되며 신경의 흥분성 및 저해성 효과의 조화가 저해됨으로써 미만성으로 뇌의 기능적 및 구조적 이상을 유발되는 것으로 이해되고 있다. 따라서 요독증성 뇌병증의 임상소견도 매우 다양하며 주로 미만성으로 발현하므로 병변의 측위화나 국소화가 명확하지 않은 경우가 대부분이다.<sup>12,13</sup> 한편 예외적으로 ESRD환자에서도 추상적 사고 장애, 변속저항증(paratonia), 파악반사 및 손바닥 턱 반사 등의 전두엽 장애 징후들이 발생하기도 하는데<sup>9</sup> 이의 원인이 국소적인 것인지 또는 이 역시도 미만성의 병적 변화가

**Table 3.** Parameters of CNV in control and patients with ESRD

	Control (n=15)	Patients with ESRD, pre-dialysis (n=12)	Patients with ESRD, post-dialysis (n=12)	P value <sup>a</sup>	P value <sup>b</sup>
iCNV, uV	3.12±2.12	1.26±1.06	1.29±0.89	0.02	0.64
ICNV, uV	3.85±2.16	1.41±3.93	1.07±1.22	0.01	0.70

Data are means±SD. <sup>a</sup>P value comparing control versus patients with ESRD (pre-dialysis) by Mann-whitney U test, <sup>b</sup>P value comparing patients with ESRD (post-dialysis) versus patients with ESRD (post-dialysis) by Wilcoxon signed rank test.

ESRD; end stage renal disease, iCNV; initial contingent negative variation, ICNV; late contingent negative variation



**Figure 2.** Distribution of the amplitude of iCNV and ICNV in patient with ESRD (pre-dialysis) and control group. Mean amplitudes of iCNV and ICNV significantly decreased in the patient group than in control group.

ESRD; end stage renal disease, iCNV; initial contingent negative variation, ICNV; late contingent negative variation

전두엽을 포함하는 광범위한 신경망을 침범한 것인지는 밝혀져 있지 않다.

이러한 요독증의 뇌기능 이상을 객관적으로 측정하고 해석하는 방법으로 신경심리검사와 전기생리학적 검사를 이용한 연구가 시도되어 왔다. 특히, 전기생리학적 검사 중 대표적인 사건 유발전위 중의 하나인 P300을 이용한 연구가 활발하였는데 P300 전위와 신부전 환자의 인지기능장애의 연관성을 알아 본 몇몇 보고들이 있었다.<sup>14-16</sup> 최근에 신경심리검사와 P300 검사를 병행하여 투석 전후의 결과를 분석한 연구 결과 역시 정상인과 유의한 인지 장애가 신경심리적 전기생리학적으로 판명되었으나 투석 전후의 차이는 유의하지 않은 것으로 밝혀졌다.<sup>17</sup>

본 연구에서는 전기생리학적 검사로 사건유발전위인 CNV를 이용하고 TMT를 신경심리검사로 병행하여 요독증의 뇌기능 이상을 객관적으로 확인하고 이의 병태생리를 추정해보고자 하였다. 본 연구에서 얻어진 결과를 요약하면 다음과 같다. 첫째, ESRD 환자들은 정상인에 비해 CNV의 진폭이 유의하게 감소하였으며 또한 투석이 이들의 CNV에 뚜렷한 영향을 주지 않음을 확인할 수 있었다. 둘째로는 임상적으로 신경학적 이상이 없는 ESRD 환자들에서도 전두엽 기능을 주로 반영하는 신경심리적 이상이 존재함을 TMT의 결과를 통해서 확인할 수 있었다. 마지막으로 CNV의 이상과 신경심리적 전두엽 이상은 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다는 것이다. 이 중에서 ESRD에서의 CNV 이상은 무증상의 ESRD에서 나타날 수 있는 뇌기능의 이

상이 반영되었다고 생각되며 본 연구에서 사용된 신경심리검사인 TMT의 이상은 ESRD에서 종종 보고되는 전두엽 기능 이상이 무증상의 ESRD에서도 존재할 수 있음을 보여 준 것으로 판단하였다. 만약 CNV의 이상 정도와 신경심리검사의 이상 정도가 유의한 상관 관계를 나타냈다면 ESRD의 무증상성 뇌기능 이상 중에서 특히 전두엽 기능 이상이 전기생리학적 및 신경심리학적으로 일관되게 반영됨을 의미하지만 이들 검사간에 유의한 연관성이 없었다는 점에 대해서는 별도의 분석이 필요할 것으로 생각된다. 또한 요독증의 대표적인 치료의 하나인 투석이 CNV에 개선 효과를 주지 않고 본 연구의 결과에서는 오히려 악화를 시킨 원인에 대해서도 논의가 필요하다.

CNV는 경고 자극(warning stimulus)과 연속된 명령 자극(imperative stimulus) 사이의 선행 간격 사이 두정 부위에 발생하는 파형으로 선행 주의력(anticipatory attention), 준비(preparation), 동기부여(motivation) 및 정보 처리과정(information processing)과 연관된 대뇌 피질 각성의 반영으로 알려져 있다.<sup>18</sup> 신경생리학적 연구는 이의 기원이 시상으로부터의 구심성 신경원에 의한 피질피라미드세포의 가지돌기들에서 발생한 광범위한 탈전위에서 비롯되며 확장된 범위의 피질영역 흥분도를 반영함을 밝혀낸 바 있다.<sup>5,19</sup> CNV의 발생기전에 연관된 뇌 구조는 아직 명확하게 알려져 있지 않지만 전보조운동영역(pre-supplementary motor area; preSMA)이나 대상(anterior cingulate; AC)과 같은 주로 전두엽 구조들이 가능성 있는 구

조물로 고려되어 왔다.<sup>8,9</sup> 또한 기저핵의 구조물도 연관이 있다는 보고가 있다.<sup>20</sup> 최근의 뇌파와 기능적 MRI를 병행하여 CNV의 연관 구조를 알아보려 한 연구<sup>21</sup>는 기존의 알려진 구조물들 외에도 시상핵 특히, 내배 부위(mediodorsal region)의 핵들의 중요성을 입증하였다. 이들의 CNV에 대한 작용가설은 시상-피질 회로의 음성 되먹이기 기전으로 CNV 검사 과정과 같은 주의력이 요구되는 상황에서는 중뇌 망상체의 활성 증가로 인해 피질 저해성 GABA성 시상 신경원이 저해되는 탈억제가 발생하게 되는데 이러한 일련의 탈억제 과정에 의해 시상핵들에서 대뇌 피질로 이어지는 회로를 통한 정보전달 처리가 항진되고 이들이 전기생리학적으로 광범위한 음 전위인 CNV로 발생한다는 것이다.<sup>21,22</sup> 따라서 각성의 정도와 시상-피질 회로를 통한 감각정보의 전달 정도와 CNV 음 전위는 선형비례관계를 보이게 된다는 것이다.<sup>18,23</sup>

본 연구에서 CNV의 결과와 신경심리학적으로 전두엽 기능 검사로 널리 사용되는 TMT 결과간에 유의한 상관 관계가 없었다는 점은 대상환자의 CNV 이상이 전두엽 구조나 회로보다는 시상-피질 회로 또는 기저핵의 이상을 더 선택적으로 반영했을 가능성을 생각해 볼 수도 있게 한다. 하지만 전두엽 피질, 시상-피질 및 기저핵을 이루는 소위 “전두엽-피질하 회로(frontal-subcortical circuit)”들이 서로 구분 가능한 구조라기보다는 하나의 큰 폐쇄형 회로로 인지기능에 작용하고 있음이 알려져 있고 특히, 이들 서로간은 일종의 되먹이기 체계를 유지하고 각 구조끼리 유기적으로 영향을 주고 있기 때문에 선택적인 이상의 반영이나 선택적인 병변의 침범에 대한 가능성은 높지 않을 것으로 생각한다. 또한 전두엽 징후보다는 훨씬 전형적인 추체외로 징후같은 기저핵 이상을 시사하는 임상 증상이 환자군에서 전무했다는 점 및 기술적인 면에서는 작은 표본 수로 인한 통계학적 검증의 한계점도 반드시 감안해야 할 점들로 생각된다.

투석이 요독증 환자의 사건유발전위에 영향을 주는지에 대한 연구는 드물지만 전위를 개선시킨다는 주장과 아무런 영향을 주지 않는다는 주장이 혼재한다.<sup>16,17,24,25</sup> 하지만 본 연구처럼 혈액 투석 후 CNV 음성도가 개선되기보다 악화된다는 보고는 존재하지 않았다. 저자들은 이러한 예상치 못한 결과의 원인으로 다음과 같은 가능성을 생각해 보았다. 즉, ESRD 환자들이 수시간의 투석을 받은 직후 육체적으로 피로한 상태가 고도의 집중과 명료한 각성이 요구되는 CNV 검사를 수행하는데 영향을 줬을 가능성과 육체적 피곤 외에도 첫 번째 CNV검사, 수시간의 투석, 두 번째 CNV 검사로 이어지는 장시간의 인쇄 및 긴장으로 인해 적절한 검사의 수행을 위한 정신적인 집중력의 장애도 CNV의 결과에 영향을 주었을 가능성이다. 물론 투석 전후에 육체적 및 정신적 긴장도나 피곤을 객관적인 척도로 측정함 없이

이를 추정하는데 다소 무리가 있음을 인정하나 앞에 언급되었듯이 CNV의 형성에 관여하는 구조물들 중에서 의식이나 집중에 연관된 구조들이 다수 포함되고 이들이 CNV에 영향을 주는 것이 밝혀져 있기 때문에 CNV 검사가 실제 적정하게 시행되기 위해서는 뇌신경계의 상태뿐만 아니라 전반적인 각성 상태, 감정 상태 등의 고려가 반드시 선행되어야 한다는 것은 분명하다. 또한 이러한 점이 CNV의 임상적 활용에 세심한 주의가 요구되는 점이고 시행 및 결과 해석상의 한계점으로 반드시 염두에 두어야 할 측면이라고 하겠다.

저자들은 본 연구를 통해서 ESRD에서 나타나는 무증상성 뇌 기능 이상을 CNV의 측정을 통해 전기생리학적으로 확인할 수 있었고 이의 원인으로는 전두엽, 시상-피질 회로, 및 기저핵의 이상이 가능하나 구체적으로 어느 구조의 이상이 주인지는 본 연구만으로는 추정하기 힘들 것이다. 하지만 상기 구조들이 총체적으로 전두엽-피질하 회로로 명명되는 복잡한 신경망의 구성 요소들로 서로간에 연계성을 갖고 있기 때문에 요독증의 중추신경계 영향은 구체적인 구조나 단계는 알 수 없지만 거시적으로는 전두엽-피질하 회로의 이상에 의해 발생한다고 결론지을 수 있었다. 또한 요독증에서의 신경학적 징후도 이들 구조들의 이상에 의한 것으로 추정 가능하지만 요독증의 임상상조건들이 매우 다양하고 비특이적인 경우가 많아 이의 평가가 쉽지 않다. 특히 본 연구에서는 전두엽 징후가 없는 무증상의 환자들만을 대상으로 하였고 신경심리검사 중 전두엽기능 검사만을 시행하였기 때문에 징후성 환자들을 대상으로 다른 대뇌엽들의 기능평가가 함께 이루어지기 전에는 이 역시 단언하기 어려울 것으로 생각한다. 요독증에서의 전두엽-피질하 회로의 침범 및 임상적 연관성에 대한 연구는 향후에도 규명이 필요한 주제라고 생각되며 본 연구는 이를 위한 신경심리 및 전기생리학적 검사를 이용한 실험적 시도라고 할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

1. Lockwood AH. Neurologic complications of renal disease. *Neurol Clin* 1989;7:617-627.
2. Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 1988;109:143-153.
3. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:810-821.
4. Chao LL, Cardenas VA, Meyerhoff DJ, Rothlind JC, Flenniken DL, Lindgren JA, et al. Abnormal contingent negative variation in HIV patients receiving antiretroviral therapy. *Neuroreport* 2003;14:2111-2115.
5. Rockstroh B, Muller M, Wagner M, Cohen R, Elbert T. "Probing" the nature of the CNV. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;87:235-241.

6. Strenge H, Kropp P, Hoffmeister J, Verri A, Galli C, Gerber WD. Contingent negative variation indicates phasic arousal for externally cued unilateral eye blink in human subjects. *Neurosci Lett* 1999;266:57-60.
7. Rohrbaugh JW, Syndulko K, Lindsley DB. Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science* 1976;191:1055-1057.
8. Ikeda A, Yazawa S, Kunieda T, Ohara S, Terada K, Mikuni N, et al. Cognitive motor control in human pre-supplementary motor area studied by subdural recording of discrimination/selection-related potentials. *Brain* 1999;122(Pt 5):915-931.
9. Hamano T, Luders HO, Ikeda A, Collura TF, Comair YG, Shibasaki H. The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104:257-268.
10. Yi HS, Chin JH, Lee BH, Kang SJ, Cho HI, Park KC, et al. Development and validation of Korean version of trail making test for elderly persons (K-TMT-e). *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:189.
11. Fraser CL. Neurological manifestations of the uremic state. In: Arieff AI, Griggs RC editors. *Metabolic brain dysfunction in systemic disorders*. Boston: Little Brown, 1992;139-166.
12. Battaglia F, Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Floccari F, et al. Brain dysfunction in uremia: a question of cortical hyperexcitability? *Clin Neurophysiol* 2005;116:1507-1514.
13. D'Hooge R, De Deyn PP, Van de Vijver G, Antoons G, Raes A, Van Bogaert PP. Uraemic guanidino compounds inhibit gamma-aminobutyric acid-evoked whole cell currents in mouse spinal cord neurones. *Neurosci Lett* 1999;265:83-86.
14. Gallai V, Alberti A, Buoncristiani U, Firenze C, Mazzotta G. Changes in auditory P3 event-related potentials in uremic patients undergoing haemodialysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994;34:397-402.
15. Wolcott DL, Wellisch DK, Marsh JT, Schaeffer J, Landsverk J, Nissenson AR. Relationship of dialysis modality and other factors to cognitive function in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1988;12:275-284.
16. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, Landsverk J, Nissenson AR. Electrophysiological indices of CNS function in hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 1986;30:957-963.
17. Bae JC, Lee SM. Event-related potentials of pre- and post-hemodialysis in patients with chronic renal failure. *J Korean Society for Clinical Neurophysiology* 2001;3:136-142.
18. Tecce JJ. Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychol Bull* 1972;77:73-108.
19. Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990;70:1-41.
20. Bares M, Rektor I. Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2022-2030.
21. Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Fenwick PB, Trimble MR, Dolan RJ. Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. *Neuroimage* 2004;21:1232-1241.
22. Yingling CD, Skinner JE. Regulation of unit activity in nucleus reticularis thalami by the mesencephalic reticular formation and the frontal granular cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:635-642.
23. Guillery RW, Feig SL, Lozsadi DA. Paying attention to the thalamic reticular nucleus. *Trends Neurosci* 1998;21:28-32.
24. Souheaver GT, Ryan JJ, DeWolfe AS. Neuropsychological patterns in uremia. *J Clin Psychol* 1982;38:490-496.
25. McKee DC, Burnett GB, Raft DD, Batten PG, Bain KP. Longitudinal study of neuropsychological functioning in patients on chronic hemodialysis: a preliminary report. *J Psychosom Res* 1982;26:511-518.