

한국인 자발 하방안진의 임상 특성: 218예의 분석

김기태^a 정일억^b 김지수^{a,b}

서울대학교 의과대학^a 분당서울대학교병원^b 신경과

Clinical Characteristics of Spontaneous Downbeat Nystagmus in Koreans: Analysis of 218 Cases

Ki Tae Kim, MD^a, Illok Jung, MD^b, Ji-Soo Kim, MD, PhD^{a,b}

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea^a

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea^b

Background: Downbeat nystagmus is the most-common type of central nystagmus. However, no published study has attempted to analyze the etiology and clinical features of downbeat nystagmus in a large sample of Korean patients.

Methods: We analyzed the demographic and clinical features of spontaneous downbeat nystagmus in 218 Korean patients who had been evaluated at the Dizziness Clinic of Seoul National University Bundang Hospital from 2003 to 2014.

Results: All patients were aged from 15 to 92 years (mean±SD: 58.7±18.0 years), and they included 117 (53.7%) men. Underlying causes were found in 162 patients (74.3%, secondary group), while no etiology was identified in the remaining patients (idiopathic group). The age and sex distributions did not differ between the idiopathic and secondary groups. The underlying etiology included hereditary disorders (n=48, 22.0%), vascular diseases (n=46, 21.1%), and inflammatory diseases (n=19, 8.7%). Infarctions (n=34, 15.6%) and episodic ataxia (n=32, 14.7%) were the most-frequent underlying disorders. The most-common site of lesions identified by MRI was the cerebellum (68.9%), followed by the brainstem (28.6%). Among the 74 patients with lesions confirmed by MRI, 25 (33.7%) showed an isolated cerebellar involvement, while 35 (47.6%) had lesions in multiple areas.

Conclusions: This study extends the clinical features of spontaneous downbeat nystagmus to Korean patients. Cerebellum is the most-common lesion site, which is consistent with the results of previous studies. The prevalence of Arnold-Chiari malformation is relatively low, which may be a distinct finding relative to those of previous studies involving other ethnic populations.

J Korean Neurol Assoc 34(1):27-32, 2016

Key Words: Downbeat nystagmus, Dizziness, Vertigo, Cerebellum, Brainstem

서 론

하방안진(downbeat nystagmus)은 가장 흔한 중추안진으로 양 안이 서서히 위로 치우쳤다가 교정신속보기(corrective saccades)에 의해 제일안위(primary position)로 되돌아오는 형태의 안진

Received September 12, 2015 Revised November 11, 2015

Accepted November 11, 2015

Address for correspondence: Ji-Soo Kim, MD

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7463 Fax: +82-31-719-6828

E-mail: jisookim@snu.ac.kr

이다.¹ 상방안진(upbeat nystagmus)과 달리 하방안진은 지속적인 경우가 대부분이다. 하방안진은 아래쪽을 쳐다볼 때 심해지고,² 대부분의 일상생활이 하방주시 상태에서 이루어지므로 환자들은 상방안진에 비해 불편을 호소하는 경우가 많다.

상방안진이 주로 뇌간의 국소 병변에 의해 발생하는데 비해,³ 하방안진은 원인이 밝혀지지 않는 경우도 흔하며(원발성, idiopathic), 원인이 확인되는 경우는 주로 소뇌나 뇌간 부위의 국소 병변이나 독성/대사성 질환,^{4,5} 소뇌변성 등과 같은 미만성(diffuse) 질환에 의한 경우가 많다.

현재까지 하방안진에 대한 국내 연구는 제한적이며,⁶⁻⁸ 많은 수의 환자를 대상으로 원인 및 인구학적 특성을 분석한 경우는 없었다. 외국에서도 대규모 환자들을 대상으로 인구학적이나 임

상적 특성을 분석한 논문은 소수에 지나지 않는다.^{1,9-11} 본 연구에서는 일개 대학병원에서 진단된 218명의 자발 하방안진 환자를 대상으로 한국인 하방안진의 임상적, 인구학적 특성을 규명하고, 기존의 외국 보고들^{1,9-11}과 비교함으로써 인종간의 차이가 있는지 확인하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2003년부터 2014년까지 분당서울대학교병원 뇌신경센터에서 자발 하방안진으로 진단된 218명의 환자를 대상으로 하였다. 환자 검색은 뇌신경센터 신경이안과클리닉에 등록된 환자를 대상으로 하였으며, 자발 하방안진 없이 특정 자세나 유발행위에 의해서만 하방안진이 유발된 경우는 제외하였다. 모든 환자는 신경학적 진찰과 더불어 하방안진에 대한 신경이안과적 검사를 해당 전문의로부터 받았다.

2. 방법

안진을 검사하기 전 환자의 두위에 이상이 있는지를 확인하였다. 이후 시력, 시야, 색각, 입체시력 등을 측정하고 검안경으로 안저검사를 하였다. 동공과 눈꺼풀의 이상, 사시 유무와 눈운동의 제한 여부도 확인하였다. 안진을 검사할 때는 안진의 방향, 속도, 크기, 주시 방향에 따른 변화 등을 관찰하였다. 제일안위, 좌우상하 주시, 눈모음(convergence) 상태에서 안진의 양상이 양안에서 차이가 있는지도 확인하였다. 앞서 기술한 안진검사 외에, 비디오안구운동기록(video-oculography)을 이용하여 안구운동을 측정하였다. 시고정(visual fixation)을 없앨 필요가 있거나 암시야가 필요한 경우에는 적외선 카메라를 장착한 프렌젤고글을 이용하여 안진을 관찰하였다. 수평과 수직 안구운동은 동공의 변연부와 중심점을 계산하여 중심점의 이동을 추적 기록하였고, 회선(torsional) 운동은 흥채의 특성을 촬영한 영상을 분석하여 측정하였다.

모든 환자에서 1.5-T 또는 3.0T MRI 기기(Intera; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)를 사용하여 뇌영상검사를 진행하였다. 표준영상프로토콜로 axial turbo spin-echo T2-강조영상 (weighted imaging), axial spin-echo T1-강조영상, 경사에코영상 (gradient-echo imaging)을 얻었다. 각각의 영상에서 사용된 매개 변수 값은 다음과 같다: T2 강조영상: 4,800/100 [반복시간(ms)/에코시간(ms)], T1 강조 영상: 500/11, 단면 두께: 3 mm, 경사에코영상: 700/23, matrix 값: 256×256 (보정값: 512×512), a field

of view: 200-220 mm. 급성 뇌경색 환자의 경우 확산강조영상 (diffusion-weighted imaging)이 추가적으로 시행되었고, 사용되었던 매개변수 값은 다음과 같다: b=1000, 4119/89, 단면 두께: 3 mm, matrix 값: 128×128 (보정값: 256×256), a field of view: 220 mm.

모든 환자의 원인질환을 진단명과 병변 부위로 분류하였다. 원인질환은 전자의무기록에서 등록된 진단명 중 하방안진과 가장 관련 깊은 질환으로 하였다. 뚜렷한 원인질환이 발견되지 않은 경우는 원발성으로 분류하였다. 유전자 이상이 알려진 조화운동불능 (ataxia)은 유전성(hereditary), 소뇌 위축(cerebellar atrophy)만이 확인된 경우는 퇴행성(degenerative) 질환으로 분류하였다. 뇌경색 (infarction), 뇌출혈(hemorrhage), 혈관기형(vascular anomaly) 등의 질환들은 혈관성으로, 림프종(lymphoma), 수막종(meningioma), 뇌실막세포종(ependymoma), 표피유사(epidermoid), 부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome) 등의 질환들은 종양성(neoplasm)으로 분류하였다.

뇌병변 부위는 MRI 판독을 기준으로 하방안진과 관련이 있는 부위를 기록하였다. 하방안진과 관련된 부위가 여러 부분일 경우에는 관련 병변을 모두 포함시켰다.

3. 통계처리

두 집단의 이분형 변수들은 카이제곱검정, 연속형 변수들을 비교할 때에는 독립검정 t-검정을 하였다. 세 집단이상의 비교에서는 비모수적 검정법(Kruskall-Wallis test)을 이용하였다. SPSS 프로그램(18.0 Version; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 통해 통계 처리를 하였고, 통계적 유의수준은 p값 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 인구학적 특성

본 연구에 선별된 총 218명의 환자 중, 남자는 117명(53.7%), 여자는 101명(46.3%)이었으며, 연령은 15세에서 92세까지 분포하였다. 전체 환자 나이의 중앙값은 60세, 평균은 58.7세, 표준 편차는 17.9였다(Table 1).

원발성 그룹의 환자는 56명(25.7%)이었고, 그중 남자가 34명 (60.7%), 이차성 자발 하방안진 환자 162명(74.3%) 중 남자는 83명(51.2%)이었다(Table 1). 기존의 논문들과 비교해 보았을 때 전체 환자군의 연령은 본 연구에서 유의하게 높았다($p<0.0001$, Table 1). 또한 본 연구와 Wagner 등¹¹의 논문에서는 남성의 비가 더 높았지만 다른 연구에서는 여성이 상대적으로 많았다. 본

Table 1. Demographic characteristics compared with previous studies

	Our study (n=218)	Yee, et al. ¹ (n=91)	Bronstein, et al. ¹⁰ (n=24)	Wagner, et al. ¹¹ (n=117)	Halmagyi, et al. ⁹ (n=62)	p value
Sex					NA	
Men (%)	117 (53.7)	35 (38.5)	6 (25.0)	64 (54.7)		0.005 ^a
Women (%)	101 (46.3)	56 (61.5)	18 (75.0)	53 (45.3)		
Etiology						<0.0001 ^a
Idiopathic (%)	56 (25.7)	5 (5.5)	5 (20.8)	45 (38.5)	27 (43.6)	
Secondary (%)	162 (74.3)	86 (95.4)	19 (79.2)	72 (61.5)	35 (56.4)	
Age (mean±SD)	58.7±18.0	50.2±17.6	49.5±18.1	NA	NA	<0.0001 ^b
Men	62.3±16.7	48.0±17.6	44.0±22.8			<0.05 ^b
Women	54.6±18.6	51.5±17.6	51.3±16.7			0.465 ^b
Idiopathic	59.8±17.2	47.6±14.5	62.4±18.0			<0.0001 ^b
Secondary	58.4±18.3	50.3±17.8	46.1±17.0			<0.0001 ^b

^a χ^2 (p) : Chi-square test, SD: standard deviation, NA: not available.^bKruskal Wallis test (p<0.05)

연구와 기존 4개의 연구 모두에서 원발성의 비중은 5.5-43.6%까지 폭넓게 분포하였다. 본 연구에서는 25.7%의 환자에서 원인을 찾을 수 없었는데, 원발성의 분율을 다른 연구들과 비교했을 때 중간값에 해당하였다.

2. 뇌 MRI 결과와 임상양상

218명의 환자 중 MRI로 병변 부위를 알 수 있었던 환자는 74명(33.9%)이었다. 가장 흔한 병변 부위는 소뇌(51/74, 68.9%)였다. 이 중에서는 소뇌 단독 병변이 25명(25/74, 33.8%)이었다. 소뇌 다음으로는 교뇌(15/74, 20.3%)가 가장 흔하였다. 교뇌에 병변이 있었던 경우 교뇌와 연수 부위를 동시에 침범한 경우(7/74 9.5%)가 가장 많았고, 교뇌만 단독으로 침범된 경우(6/74, 8.1%)가 그 다음으로 많았다(Table 2).

3. 원인 질환

원인이 밝혀진 이차성 환자 162명(162/218, 74.3%) 중 유전성(48/218, 22.0%) 질환이 가장 흔하였고, 혈관성(48/218, 21.1%)과 염증성(19/218, 8.7%) 질환이 다음을 차지하였다. 유전성 질환 48명에서는 제2형 간헐실조(episodic ataxia 2)와 제 6형 척수 소뇌실조(spinocerebellar ataxia 6)가 2:1의 비율(32:16)을 차지하고 있었다. 혈관성 질환에서는 뇌경색이 15.6% (34/218)로 많은 원인을 차지했다. 뇌경색에서는 후하소뇌동맥(posterior inferior cerebellar artery, n=5) 공급 부위, 연수(medulla, n=4, 가쪽 3개, 안쪽 1개), 교뇌(pons, n=3)가 단독으로 침범되었고, 7명에서는 대뇌 백색질(cerebral white matter)에서 다발경색(multiple ischemia)

Table 2. Lesion location in our patients

	Number (%)
Cerebellum	51 (68.9)
Cerebellum alone	25 (33.8)
Plus pons	3 (4.0)
Plus medulla	1 (1.3)
Plus other site	5 (6.8)
Plus pons, medulla, and other site	17 (23)
Pons	19 (25.7)
Pons alone	6 (8.1)
Plus medulla	7 (9.5)
Plus cerebellum	3 (4.0)
Plus other site	3 (4.0)
Medulla	15 (20.3)
Medulla alone	5 (6.8)
Plus cerebellum	1 (1.3)
Plus pons	7 (9.5)
Plus other site	2 (2.7)
Midbrain	2 (2.7)
Others (temporal, parietal and occipital cortex)	10 (13.5)
Total	74 (100%)

○] 동반되었다(Table 3).

4. 다른 신경이안과적 소견

주시유발안진(gaze-evoked nystagmus)○] 83명(38.1%)에서 동반되었고, 두진후안진은 107명(49.1%)에 관찰되었다.

Table 3. Etiology of downbeat nystagmus compared with previous studies

	Our study (n=218)	Yee et al. ¹ (n=91)	Bronstein et al. ¹⁰ (n=24)	Wagner et al. ¹¹ (n=117)	Halmagyi et al. ⁹ (n=62)
Idiopathic	56 (25.7)	5 (5.5)	6 (25)	29 (24.8)	27 (42.2)
Hereditary	48 (22.0)	1 (1.0)		17 (14.5)	6 (9.7)
Episodic ataxia2	32 (14.7)			4 (3.4)	
Spino-cerebellar ataxia6	16 (7.3)			13 (11.1)	
Vascular	46 (21.1)	25 (27.5)	1 (4.2)	10 (8.5)	
Infarction	34 (15.6)				
VBI	7 (3.2)				
Hemorrhage	4 (1.8)				
RVAS	1 (0.4)				
Inflammation/infection	19 (8.7)	1 (1.0)		4 (3.4)	
Demyelination	3 (1.3)	12 (13.2)	2 (8.3)		
Migraine	13 (6.0)				
Arnold-Chiari malformation	9 (4.1)	11 (12.1)	6 (25)	8 (6.8)	17 (27.4)
Degenerative	8 (3.7)	24 (26.4)	6 (25)	23 (19.6)	9 (14.5)
Neoplasm	7 (3.2)	3 (3.3)	1 (4.2)	10 (8.5)	1 (1.6)
Cerebellar lymphoma	2 (0.9)				
Meningioma	2 (0.9)				
Cerebellar ependymoma	1 (0.4)				
Pontine epidermoid	1 (0.4)				
Paraneoplastic	1 (0.4)				
Toxic	8 (3.7)		1 (4.2)	5 (4.3)	1 (1.6)
Medication	1 (0.4)	4 (4.4)			
Others		5 (5.5)		11 (9.4)	1 (1.6)

Values are n (%)

RVAS; rotational vertebral artery syndrome, VBI; vertebrobasilar insufficiency.

고 찰

본 연구는 하방안진 환자를 대상으로 한 국내 최초의 대규모 연구이며, 외국에서 진행되었던 기존의 연구들과 비교해볼 때도 가장 많은 수의 환자를 대상으로 원인과 인구학적 특성을 분석한 논문이다. 본 연구는 기존의 외국 연구들과 비교해 볼 때 원인질환과 인구학적 특성에 있어 몇 가지 주목할 만한 유사점과 차이점을 보여주고 있다.

우선 본 연구에서 환자군의 평균연령은 50대 후반으로 기존의 연구에 비해서 높았다(Table 1). 그러나 연령을 원발성과 이차성으로 나누어 다른 두 연구와^{1,10} 비교했을 때 원발성 그룹간 평균 연령이 통계적으로 유의한 차이를 보였고($p<0.0001$), 이차성 그룹 간에도 통계적으로 유의미한 차이가 있었다($p<0.0001$)¹⁰. 이러한 이유는 확실하지 않으나 진단 기술의 발달에 따른 원인 질환의 재분류가 중요한 요인이 되었을 가능성이 있다. 즉 기존에 원발성으로 분류되었던 고령의 경미한 소뇌변성 환자들이

영상기술과 유전자 진단법의 발달로 퇴행이나 유전질환으로 분류되었을 수 있기 때문이다.

두 번째로 하방안진의 원인질환에 있어 기존 연구와 차이를 보였다(Table 3). 보고마다 차이가 있으나 일반적으로 하방안진의 중요한 원인으로는 원발성, 소뇌변성, 아놀드-키아리기형, 뇌경색 등이 제기되어 왔다.^{1,9,12-14} Bronstein 등¹⁰은 24명의 하방안진 환자에 대한 분석을 통해 하방안진의 원인은 원발성, 소뇌변성, 아놀드-키아리기형 그리고 나머지 원인들이 각각 1/4을 차지한다고 주장한 바 있다. 이러한 주장은 62명의 환자를 분석했던 이전의 논문에서 원발성이 40%를 차지하고 소뇌이소증(cerebellar ectopia)과 소뇌변성이 각각 25%를 차지하며, 기타 원인이 나머지 10%를 차지한다는 결과와도 어느 정도 일치한다고 볼 수 있다.⁹ 그러나 이후 91명의 환자를 대상으로 했던 또 다른 연구에서는 소뇌변성과 함께 뇌경색이 각각 25% 정도로 가장 흔했으며 다발경화증(multiple sclerosis)도 13%를 차지했던 반면, 소뇌이소증과 원발성은 12%과 5%에 불과하였다.¹ 또한 비교적 최근에

진행되었던 연구에서는 원발성이 38%를 차지하였고, 이차성 원인 중에서는 소뇌변성, 뇌혈관질환, 아놀드-키아리기형이 가장 흔하였다.¹¹ 본 연구에서 하방안진의 원인은 원발성(25.7%), 유전성(22.0%), 혈관성(21.1%), 염증성(8.7%) 순이었다(Table 3). 특히 소뇌변성을 포함한 퇴행질환의 비중은 3.7%로 낮았고 아놀드-키아리기형 또한 4.1%로 낮게 조사되었다. 반면 유전질환과 혈관질환의 비중이 높았고, 기존에는 중요하게 생각되지 않았던 염증질환의 비중이 높은 것을 알 수 있다. 특히 유전질환 중에서는 간헐실조의 비중이 높은 것이 특징이었다. 본 연구에서 기존 연구에 비해 퇴행질환의 비중이 낮았던 것은 유전자 검사법의 발달로 기존에 단순 소뇌변성으로 분류되었던 많은 질환들에서 유전자 이상이 확인됨으로써 유전질환으로 분류되었기 때문으로 생각된다. 실제 유전질환으로 분류된 질환 중에 소뇌변성을 주로 하는 간헐실조와 척수소뇌실조 질환들을 함께 뮤을 경우 전체 원인 중 22% (48/218)를 차지함을 알 수 있다. 아놀드-키아리기형의 빈도가 낮은 이유는 분명하지 않다. 아놀드-키아리의 별병률에 있어서 인종이 중요한 요소로 알려져 있는데 본 연구는 한국인만을 대상으로 한 것이 하나의 요인으로 추정할 수 있다.¹⁵ 그러나 본 연구에서 아놀드-키아리기형으로 진단된 대부분의 환자들이 어지럼과 자세불안으로 신경이안과클리닉을 직접 방문했던 경우이고, 신경외과에서 수술 전 신경안과적 평가를 위해 의뢰했던 경우는 거의 없었던 것으로 미루어 우리나라의 의료행태도 중요한 요인으로 판단된다. 본 연구에서 원인 질환에 대한 또 다른 특징으로는 간헐실조와 염증질환의 비중이 높았다는 것이다. 기존의 보고 중 간헐실조가 원인으로 분류되었던 것은 비교적 최근에 진행되었던 Wagner 등¹¹의 연구에서였고, 전체 117명의 환자 중 4명에 불과하였다. 따라서 본 연구에서 총 218명의 환자 중 간헐실조가 32명(14.7%)을 차지한 것은 매우 이례적으로 볼 수 있다. 이러한 이유에 대한 설명으로는 간헐실조의 임상진단과 유전자적 확인이 2000년도 이후에 일 반화되었다는 점을 들 수 있다. 또한 본 연구가 진행되었던 신경이안과클리닉이 주로 진단이 어려운 환자들이 의뢰되는 의료기관에 속했던 점도 하나의 요인이 될 수 있을 것으로 보인다. 본 연구에서 다발경화증을 제외한 염증질환의 비중이 높았던 이유는 감염 원인이 뚜렷하지 않지만 뇌척수액 검사에서 백혈구증가가 있는 경우나 뇌 MRI에서 염증을 시사하는 소견을 보이는 경우 염증질환으로 분류하였기 때문으로 보인다. 하나 더 언급할 점은 선천안진에서는 자발 하방안진이 거의 없다고 알려져 온 것처럼⁹ 본 연구에서도 전체 218명의 환자 중 선천안진은 없었다는 것이다.

하방안진의 기전은 몇 가지 가설들로 설명되고 있다. 그 중에서 가장 중요한 것은 1) 수직 전정안반사의 불균형,¹⁶ 2) 하방

원활추종운동(smooth pursuit)의 장애,¹² 3) 이석전정안반사의 불균형, 4) 뇌간 방정중신경로세포군(paramedian tract cell group)의 손상이다.^{9,17} 소뇌 타래엽(flocculus)의 푸르킨예세포(Purkinje cell)는 전반고리관(anterior semicircular canal)으로부터의 신호를 주로 억제하기 때문에¹⁷ 소뇌 병변에서는 전반고리관신경로가 탈억제(disinhibition) 상태가 되어 눈이 위로 치우치고 결과적으로 하방안진이 발생이 된다는 것이 수직 전정안반사의 불균형 기전에 대한 설명이다.^{12,13} 실제로 기존 연구에서는 소뇌 타래를 절제할 때 하방안진이 발생하였다.^{12,18} 또한 소뇌 타래-소절엽의 푸르킨예세포 활성도가 상방보다 하방 원활추종운동 시에 더 높다는 것이 동물실험을 통해 알려졌다.¹⁹ 따라서 이 부위에 병변이 생기면 하방 원활추종운동에 장애가 생겨 눈이 위로 향하고 하방안진이 발생된다는 설명이다. 실제로 원발성 하방안진 환자에서 하방 원활추종운동 시에 결타래(paraflocculus)와 교뇌-연수 부위에서 뇌활성도가 감소되었음이 보고된 바 있다.²⁰ 반면 뇌간에서 눈움직임 관련 정보를 소뇌로 전달하는 방정중신경로 세포군의 손상이 하방안진을 유발한다는 주장도 있다. 실제로 원승이에서 교뇌의 방정중신경로세포군을 불활성화 시켰을 때 하방안진이 유발된 바 있다.¹⁷ 이 모든 주장과 연구 결과들이 하방안진의 원인 병변 부위로 소뇌와 뇌간을 지목하고 있다. 본 연구에서도 MRI를 통하여 원인 부위를 알 수 있었던 환자 중 가장 흔한 병변 부위는 소뇌였고(68.9%), 그중에서는 소뇌가 단독으로 침범된 경우가 가장 많았다(49.0%, Table 2). 기존 연구에서도 소뇌가 가장 많이 침범된 부위였고, 그 중에서도 소뇌 단독 병변인 경우가 가장 많았던 것으로 보아,¹ 본 논문의 결과가 기존 연구와 일치함을 알 수 있다.

본 연구의 제한점으로 연구대상이 일개 대학병원 신경이안과 클리닉에 국한되었다는 점을 들 수 있다. 일반적으로 진단이 잘 되지 않거나 난치성 환자들이 본 클리닉으로 의뢰되는 점을 고려할 때 본 연구의 대상이 비교적 드물거나 치료가 힘들었던 질환들로 선택지우침이 있었을 가능성이 있다. 실제로 본 연구에서 하방안진의 원인질환으로 간헐실조의 비중이 높았던 것은 이러한 가능성을 시사한다고 볼 수 있다. 본 연구의 이러한 제한점은 향후 국내 다기관 연구를 통해 극복되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Yee RD. Downbeat nystagmus: characteristics and localization of lesions. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:984-1032.
- Kim JS. Nystagmus. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:177-191.
- Choi JH, Jung NY, Kim MJ, Choi KD, Kim JS, Jung DS. Pure upbeat nystagmus in association with bilateral internuclear ophthalmoplegia. *J Neurol Sci* 2012;317:148-150.

4. Corbett JJ, Jacobson DM, Thompson HS, Hart MN, Albert DW. Downbeating nystagmus and other ocular motor defects caused by lithium toxicity. *Neurology* 1989;39:481-487.
5. Oh SY, Kim JS, Lee YH, Lee AY, Kim J, Kim JM. Downbeat, positional, and perverted head-shaking nystagmus associated with lamotrigine toxicity. *J Clin Neurol* 2006;2:283-285.
6. Shin HJ, Oh SY. Treatment of Downbeat Nystagmus in Arnold-Chiari Malformation using 3,4-Diaminopyridine. *J Korean Neurol Assoc* 2014;32:206-208.
7. Choi JH, Yang TI, Cha SY, Lee TH, Choi KD, Kim JS. Ictal downbeat nystagmus in cardiogenic vertigo. *Neurology* 2010;75:2129-2130.
8. Moon KH, Ahn JS, Kwun BD. Downbeat Nystagmus Associated With Brainstem Compression by Vertebral Artery. *J Korean Neurosurg Soc* 2007;41:190-192.
9. Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, Sanders MD. Downbeating nystagmus. A review of 62 cases. *Arch Neurol* 1983;40:777-784.
10. Bronstein AM, Miller DH, Rudge P, Kendall BE. Down beating nystagmus: magnetic resonance imaging and neuro-otological findings. *J Neurol Sci* 1987;81:173-184.
11. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M. Downbeat nystagmus: aetiology and comorbidity in 117 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:672-677.
12. Zee DS, Friendlich AR, Robinson DA. The mechanism of downbeat nystagmus. *Arch Neurol* 1974;30:227-237.
13. Marti S, Straumann D, Glasauer S. The origin of downbeat nystagmus: an asymmetry in the distribution of on-directions of vertical gaze-velocity Purkinje cells. *Ann NY Acad Sci* 2005;1039:548-553.
14. Cogan DG. Down-beat nystagmus. *Arch Ophthalmol* 1968;80:757-768.
15. Caetano de Barros M, Farias W, Ataide L, Lins S. Basilar impression and Arnold-Chiari malformation. A study of 66 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:596-605.
16. Baloh RW, Spooner JW. Downbeat nystagmus: a type of central vestibular nystagmus. *Neurology* 1981;31:304-310.
17. Nakamagoe K, Iwamoto Y, Yoshida K. Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration. *Science* 2000;288:857-859.
18. Bohmer A, Straumann D. Pathomechanism of mammalian downbeat nystagmus due to cerebellar lesion: a simple hypothesis. *Neurosci Lett* 1998;250:127-130.
19. Marti S, Straumann D, Buttner U, Glasauer S. A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus. *Exp Brain Res* 2008;188:613-631.
20. Hufner K, Stephan T, Kalla R, Deutschländer A, Wagner J, Holtmannspötter M, et al. Structural and functional MRIs disclose cerebellar pathologies in idiopathic downbeat nystagmus. *Neurology* 2007;69:1128-1135.