

비혈관 중추현훈의 약물치료

최서영, 최광동

부산대학교병원 신경과, 의생명연구원

Medical Treatment of Nonvascular Central Vertigo

Seo-Young Choi, Kwang-Dong Choi

Department of Neurology, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

• Received Aug 22, 2021
 Revised Aug 31, 2021
 Accepted Sep 1, 2021

• Corresponding Author:
 Seo-Young Choi
 Department of Neurology, Pusan National University Hospital, 179 Guduk-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
 Tel: +82-51-240-7805
 Fax: +82-51-240-7805
 E-mail: csy035@hanmail.net
 ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-5320-7828>

• Copyright © 2021 by
 The Korean Balance Society.
 • This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Central vertigo is the common symptom resulting from abnormalities in the central nervous system, caused by various diseases, which include neurodegenerative, vascular, inflammation, infection, tumor, paraneoplastic, toxic, or metabolic disorders. Since the treatment of central vertigo depends on the causes, an accurate diagnosis should be preceded the treatment through a detailed neurotologic examination and laboratory evaluation. Also, it is important to identify and document the neurologic findings accompanied by central vertigo, because some medication focuses on the ocular motor abnormalities as nystagmus or saccadic intrusion. Here, we will review the medical treatment for central vertigo.

Res Vestib Sci 2021;20(3):75-80

Keywords: Central vertigo; Dizziness; Vestibular disorder; Treatment; Medication

서 론

중추현훈은 대뇌와 소뇌, 뇌줄기를 포함하는 중추신경계의 이상으로 나타나는 어지럼을 통칭한다[1]. 중추신경계 질환은 혈관성, 종양, 대사성, 퇴행성, 염증 및 자가면역성, 감염 등 원인이 매우 다양하기 때문에, 중추현훈은 구체적인 병력 청취와 면밀한 신경학적 검사를 통한 감별 진단이 가장 중요하다[1]. 중추현훈의 원인 중에는 뇌줄 중추렴 현재 임상에서 그 기준이 비교적 명확하게 협약되어 표준진료지침이 있는 질환이 있는 반면, 아직 치료에 대한 합의가 이루어져 있지 않거나 완치가 어려운 신경퇴

행성 중추신경장애도 있다. 또한, 질환이 아니라 중추현훈에서 보이는 특정한 안진이나 신경학적 이상에 초점을 맞춘 치료를 우선해야 하는 경우도 있다. 결국 진단에 따른 원인 질환의 종류, 질환의 중등도, 혹은 환자의 임상적 증상이나 특정 징후 등을 통합적으로 고려하여 약물, 수술, 재활 등의 치료 방법을 결정해야 한다. 본고에서는 중추현훈의 원인 질환, 혹은 중추신경계의 병변과 관련한 신경학적 이상 징후의 약물치료에 관해 고찰하고자 한다.

본 론

중추 전정계의 신경 회로와 관련 질환의 병태 생리에 대한 연구의 발전에 따라, 중추현훈의 약물치료에 대한 연구들이 현재까지도 활발히 진행 중이다[2,3]. 그러나, 질환의 특성으로 인해 진단 자체가 어렵거나, 환자 수가 많지 않아 피험자 선정이 어려운 경우 등의 이유로 대규모 무작위 대조군 연구가 부족한 것이 사실이다. 따라서 전문가의 의견이나, 임상적 경험, 혹은 작은 규모의 연구를 바탕으로 약물치료를 하고 있는 경우도 많다[4]. 위에서 언급했듯이 뇌경색을 비롯한 뇌혈관질환, 중양, 대사성, 염증이나 감염에 의한 뇌병변 등은 중추현훈의 흔한 원인이기는 하나, 질환에 대한 약물치료가 진료지침 등을 통해 결정되어 있기 때문에 본 종설에서는 제외하도록 하겠다. 따라서 본고에서는 반복 자발 어지럼을 주로 보이는 전정편두통과 전정발작, 지속적인 어지럼과 균형 장애를 호소하는 소뇌실조와 지속적 체위지각어지럼에 대한 약물치료와 대표적 중추전정기능 이상으로 보이는 하향안진, 후천 시계추안진에 대한 약물치료에 대해 논하도록 하겠다.

전정편두통(VESTIBULAR MIGRAINE)

전정편두통은 독일과 미국의 역학 연구에서 성인의 약 1%-2% 정도 유병률을 보이는, 자발성 반복 어지럼의 가장 흔한 원인 중 하나이다[5,6]. 비교적 최근인 2013년에 바라니학회와 국제두통학회의 합의로 진단 기준이 확정되어[7], 전정편두통 단독의 대규모 임상연구는 일반 편두통 관련 연구에 비해 아직 많지 않다. 따라서 현재 임상에서는 급성 발작이나 예방을 위한 약물치료는 일반 편두통의 약물과 거의 비슷한 종류의 약을 주로 사용하고 있다.

칼슘통로차단제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), 베타차단제의 몇 가지 약물만이 무작위 연구에 포함되어 있다. 48명의 환자를 대상으로 12주간 확인한 무작위 연구에 의하면, flunarizine과 betahistine의 복용이 betahistine 단독보다 어지럼 발작 횟수와 그 강도를 유의하게 감소시키는 결과를 보였다[8]. 두통 횟수와 강도는 두 군에서 차이를 보이지 않았다. 다른 무작위 연구에서는 64명의 환자를 대상으로 4개월간 venlafaxine과 propranolol을 각각 투

여한 후 어지럼, 두통의 정도를 확인하였으며 두 약 모두 유의하게 어지럼의 강도와 빈도를 호전시켰으나 두 약물 간의 차이는 보이지 않았다[9].

최근 한 메타분석에서는 이전 진단 기준으로 진단한 전정편두통을 포함한 13개의 연구를 통해 예방적 약물의 효과를 분석하였고[10], 베타차단제 12주 투약 이후 가장 뚜렷하게 어지럼 척도(dizziness handicap inventory)의 호전을 보인 것을 확인했다. 그 다음으로 SNRI인 venlafaxine이 어지럼의 호전에 효과적이었다. 칼슘통로차단제인 flunarizine, cinnarizine, lomerizine도 어지럼과 두통을 유의하게 호전시켰으나, 대상 연구들의 방법론이 통일되지 않아 다른 약보다 더 효과적이라는 증거는 찾지 못했다. 항경련제인 valproate, lamotrigine도 어지럼과 두통에 유의한 효과를 보였으나 부작용으로 인해 중간 중단율이 높아 데이터의 유의성을 확인하기 어려웠다[10].

기타 소규모 연구들에서는 베타차단제(atenolol, metoprolol), 항경련제(topiramate, gabapentin, lamotrigine, valproic acid), 칼슘통로차단제(cinnarizine, verapamil, diltiazem, lomerizine), 삼환계 항우울제(amitriptyline, nortriptyline), 기타(cyproheptadine, pizotifen) 등의 약물이 효과적이라고 보고하였다[11].

발작 시의 급성기 치료 또한 일반 편두통의 치료와 비슷하다. 구토가 심할 경우 경구 투여 약물을 복용할 수 없으므로, 같은 성분이라도 주사제가 더 효과적일 수 있다. 증상에 따라 항히스타민제, 벤조다이아제핀, 항진토제를 적절히 사용한다[4,11]. 트립탄이 전정편두통에 유효하다는 대규모 무작위 연구는 아직 없으나, 두통을 동반하는 경우의 전정편두통에서 효과를 기대할 수 있다[11]. Zolmitriptan이 효과적이라는 소규모의 연구가 있었으나, 저조한 피험자 선정 수로 인해 통계적 유의성을 얻지 못했다[12].

전정발작(VESTIBULAR PAROXYSMIA)

전정발작은 8번 뇌신경이 혈관에 의해 압박되어 발작성으로 어지럼을 일으키는 신경혈관압박 증후군의 하나이다. 2016년 바라니학회에서 진단 기준이 제시되었다(Fig. 1). 확정 전정발작(definite vestibular paroxysmia)으로 진단하려면 반드시 carbamazepine 혹은 oxcarbazepine에 반응이 있어야 한다는 항목이 기준에 포함되어 있다[13].

진단 기준에 있는 것처럼, 대부분의 환자에서 carbamaze-

<p>Vestibular paroxysmia (needs to be fulfilled)</p> <p>A. At least 10 attacks of spontaneous spinning or non-spinning vertigo</p> <p>B. Duration less than 1 minute</p> <p>C. Stereotyped phenomenology in a particular patient</p> <p>D. Response to a treatment with carbamazepine or oxcarbazepine</p> <p>E. Not better accounted for by another diagnosis</p> <p>Probable vestibular paroxysmia (needs to be fulfilled)</p> <p>A. At least 5 attacks of spontaneous spinning or non-spinning vertigo</p> <p>B. Duration less than 5 minutes</p> <p>C. Spontaneous occurrence or provoked by certain head movements</p> <p>D. Not better accounted for by another diagnosis</p>

Fig. 1. Diagnostic criteria for vestibular paroxysmia. Adapted from the article of Strupp et al. [13].

pine (200–600 mg/day), oxcarbazepine (300–900 mg/day)가 어지럼 횟수를 유의하게 감소시킬 수 있다[14]. 이 두 가지 약에 부작용을 보이거나 금기가 있는 다른 질환이 있는 경우, lacosamide가 대안이 될 수도 있다[15].

소뇌실조(CEREBELLAR ATAXIA)

소뇌실조는 소뇌의 기능 이상으로 나타나는 대표적 증상인 실조, 안구운동 장애, 균형 저하, 구음장애 등을 포함하여 다양한 신경학적 증상을 보이는 것이 특징인 광범위한 질환군이다. 원인은 매우 다양하며, 원인에 따라 대뇌 기능, 척수 기능 이상이나 말초신경 장애를 동반할 수 있다. 이 중 유전성 혹은 신경퇴행성 소뇌실조는 현재까지 뚜렷한 치료방법이 밝혀져 있지 않다. 특히, 신경퇴행성인 소뇌 기능 이상 아형의 다계통위축, 일부 유전성 소뇌 위축증은 비교적 빠른 시간 내에 휠체어 보행으로 진행하여 삶의 질을 급격히 떨어뜨리므로 많은 환자들이 고통받고 있다.

유전성, 퇴행성 소뇌실조는 재활치료와 전신 증상 경감을 위한 보존적 약물치료가 대부분이다[16]. 그러나 최근 몇 가지 약물이 증상 호전에 도움이 된다는 연구가 있었다[16,17]. 현재 class I의 근거로 척수소뇌실조 환자에서 일부 실조 증상을 호전시킨다고 알려진 약은 riluzole이 유일하다[18]. 무작위 이중맹검 대조군 연구로, 50%의 riluzole 복용 환자가(28명 중 14명) 1년 후 실조의 평가도구인 the Scale for the Rating and Assessment of Ataxia (SARA)의 호전을 보였으며, 평균 약 1점의 호전을 확인했다[18]. Valproate 1,200 mg/day를 척수소뇌실조 3형에서 3개월 간 유지했을 때 실조 증상의 호전을 보였고[19], 퇴행성 소뇌실조 환자에서 갑상샘자극호르몬 분비호르몬(thyrotropin releasing hormone)을 2주 정도 투약했을 때 실조 증상의 일부 호전을

보였다[20].

최근 소뇌실조에 시도하고 있는 약인 acetyl-DL-leucine은 아미노산 제제로 유럽, 주로 프랑스에서 주로 어지럼의 증상 호전을 위해 1950년대부터 사용되었던 약이다. 다양한 원인으로 인한 소뇌실조 환자 13명에서 N-acetyl-DL-leucine 5 g/day의 투약이 SARA와 the Spinocerebellar Ataxia Functional Index 점수를 유의하게 감소시키는 것이 확인되었다[21]. 뿐만 아니라, 보행 중 변이를 감소시켜 보행기능 개선의 효과를 확인한 연구도 있었다[22]. Niemann-Pick type C 환자 12명에서도 4주간 적정(titration)한 5 g/day 용량의 복용이 SARA를 포함한 실조 점수와 어지럼 증상을 부작용 없이, 유의하게 호전시켰다[23]. 아직 약물의 정확한 기전은 확인되지 않았으나, 동물실험 결과로 예측해 볼 때 소뇌 푸르키네(Purkinje) 세포의 막전위를 안정시키고, 전정소뇌를 활성화하여 증상을 호전시킨다는 가설이 있다[21,23].

기타 약제로, C-Abl 억제제 계통의 항암제인 nilotinib이 다양한 원인의 소뇌위축 환자의 실조 증상과 불균형을 호전시킬 수 있다는 소규모의 관찰 연구가 있었지만[24], 아직 연구가 더 필요한 실정이다. 현재에도 RNA targeting 약물, antisense oligonucleotide, 줄기세포 치료 등에 대한 동물실험 및 임상연구가 진행되고 있으며[16], 바로 임상에 적용하기는 어려우나 추후 희망적 결과가 있기를 기대해 본다.

지속적 체위지각어지럼(PERSISTENT POSTURAL-PERCEPTUAL DIZZINESS)

이전에 발생했던 어지럼이나 스트레스, 공황발작, 혹은 기타 선행 질환 등이 있는 후로 만성적으로 지속되는 심리적인 원인의 어지럼에 대해 여러 이론과 정의가 제안되어 왔으며, 2017년 바라니학회에서 자세공포현훈, 만성주관어지럼, 시각어지럼 등을 통합하여 지속적 체위지각어지럼(persistent postural-perceptual dizziness, PPPD)의 진단기준을 발표하였다[25]. 여러 원인으로 어지럼이 처음 발생했을 때 보통은 신경계의 보상 기전을 통해 회복이 되지만, 개인의 성격, 불안, 어지럼 이후 이어지는 심리적 요인과 이에 따르는 보행과 자세의 문제 등으로 보상 과정이 제대로 이루어 지지 못하면 어지럼과 불균형의 과도한 인지, 이에 따르는 불안과 자세 불안정이 계속 이어지면서 부정주기로 만성으로 어지럼이 지속된다[26]. 결국 PPPD

에서는 인지행동 치료, 재활과 약물치료를 통해 적합한 보상과정을 도와주는 것이 효과적이라고 알려져 있다 [27]. 약물로는 선택적 세로토닌 재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitors)와 SNRI가 주로 사용된다[27]. Table 1는 만성주관적어지럼에서 사용되는 약물의 종류와 그 용량에 대해 정리한 내용으로, 현재 PPPD에서도 비슷한 약물을 적용하고 있다[28]. 용량은 환자의 증상이나 개인의 내성에 따라 가감할 수 있다.

하향안진(DOWNBEAT NYSTAGMUS)

포타슘통로차단제인 3,4-diaminopyridine과 4-aminopyridine은 소뇌의 푸르키네 세포에 작용하여 세포 내 재분극(repolization)을 늦추고 활동전위의 시간을 연장함으로써 소뇌 질환의 증상을 호전시키는 역할을 한다[2]. 2003년 다양한 원인으로 자발 하향안진을 보이는 환자 17명을 대상으로 한 첫 무작위 연구에서, 3,4-diaminopyridine을 20 mg 복용 후 30분 뒤 하향안진의 서상속도가 유의하게 줄어들음을 확인하였다[29]. 연구에 포함된 하향안진의 원인 질환은 퇴행성 소뇌위축, 소뇌경색, 아놀드키아리 기형, 특발성 등 다양했으며, 원인과 상관 없이 대조군과 비교하여 안진의 서상을 유의하게 감소시켰다[29]. 척수소뇌실조 6형에서도 실조에는 영향을 주지 않았으나 하향안진의 서상을 감소시키는 효과를 보였다[30]. 그 이후 같은 포타슘통로차단제인 4-aminopyridine이 혈액뇌관문 통과가 좀 더 원활하기 때문에 하향안진에 3,4-diaminopyridine보다 효과적이라는 다양한 연구들이 발표되었다[2,31,32]. 이 약은 하향안진 뿐만 아니라, 제2형 간헐실조에서도 무작위 대조군 연구를 통해 발작의 횟수, 발작 시간을 감소

시키며 삶의 질을 개선하는 효과를 보였다[33].

전정신경계에 4-aminopyridine이 작용하는 기전에 대해서는 안구운동의 체계적 분석을 기반으로 몇 가지 가설이 제시되어 있다[31,34]. 모세관확장실조(ataxia telangiectasia) 환자들이 4-aminopyridine을 10 mg 복용 후 도리 평면상의 전정안반사의 시간 상수(time constant)가 유의하게 줄어드는 반면 전정안반사의 이득에는 영향을 주지 않았기 때문에, 이 약이 전정안반사의 속도 저장(velocity storage) 경로에 선택적으로 작용함을 증명했다[34]. 또, 4-aminopyridine 10 mg을 복용 전과 후로 나눠서 피험자가 앉은 상태에서 보이는 하향안진을 비교 관찰했을 때 주시에 따른 안진의 drift가 유의하게 감소함을 근거로 4-aminopyridine이 신경적 분체(neural integrator)의 기능을 회복시켜주는 역할을 한다고 밝혔다[31].

무작위 임상연구의 결과에 근거한 하향안진의 4-aminopyridine 치료 용량은 5 mg을 하루 2-4회, 서방형은 10-20 mg/day가 추천된다[2]. 3,4-diaminopyridine, 4-aminopyridine은 뇌전증, 천식, 신장질환, 간질환이 있는 환자에게 주의해서 투약해야 하며, 특히 3,4-diaminopyridine은 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약과는 같이 복용하지 않아야 한다[2].

후천 시계추안진 (ACQUIRED PENDULAR NYSTAGMUS)

뇌교와 소뇌에 걸친 Mollaret 삼각이나 중뇌-시상경로 등의 병변이 있을 때 보이는 안구입천장떨림(oculopalatal tremor)에서 후천 시계추안진을 관찰할 수 있으며[35], 환자는 어지럼과 진동시를 주로 호소한다. 아직 대규모 연구는 없으나, 소규모의 무작위 연구에서 gabapentin (1,200 mg/

Table 1. The medical treatment strategies of serotonergic antidepressants for chronic subjective dizziness

Medication	Initial therapy	Titration (2 wk)	Therapeutic range
Selective serotonin reuptake inhibitors			
Fluoxetine	5-10	10-20	20-60
Sertraline	12.5-25	25-50	50-150
Paroxetine	5-10	10-20	20-60
Citalopram	5-10	10-20	20-40
Escitalopram	2.5-5	5-10	10-20
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor			
Venlafaxine	25-37.5	37.5-50	75-225
Milnacipran	12.5-25 twice daily	25-50 twice daily	50-75 twice daily
Duloxetine	20-30	40-60	40-60

Adapted from the article of Staab [28].

day), memantine (40-60 mg/day)이 안진의 서상 속도를 감소시키고 진동시를 호전시켜 시력을 개선시킨다는 결과를 보였다[36]. 이 두 가지 약을 효과를 비교한 최근 한 연구에서는 두 약 모두 시력을 호전시키고 안진을 감소시켰으나, 약 20%의 환자에서 memantine의 부작용으로 약을 중단했기 때문에 gabapentine을 우선적 투여 약물로 추천하였다[37].

결 론

중추현훈은 다양한 원인의 중추신경계 장애에서 나타나는 흔한 증상이다. 원인 질환에 근거하여, 혹은 특정 신경학적 이상 소견의 호전을 목표로 약물치료를 하기 때문에, 치료 전 면밀한 신경학적 검사와 감별진단이 필요하다. 최근까지 효과적 약물치료에 대한 많은 노력과 발전이 있었으나, 퇴행성 소뇌실조처럼 아직 치료법이 밝혀지지 않은 질환들이 남아 있다. 중추현훈은 환자의 삶의 질에 막대한 영향을 미칠 수 있으며, 특히 신경퇴행으로 인한 중추현훈은 지속적으로 증상이 진행하기 때문에 예후가 매우 불량하다. 기존 약물을 이용한 체계적 방법론 하에 진단 기준에 합당한 환자 선정을 통한 대규모 무작위 연구가 필요하며, 동시에 최근 활발히 진행되고 있는 유전자, 줄기세포 치료, 신약의 개발에 대한 지속적 노력이 완치로의 가능성을 높일 수 있다고 생각한다.

중심 단어: 중추현훈, 어지럼, 전정장애, 치료, 약물

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글(ACKNOWLEDGMENTS)

본 연구는 2021년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 수행되었습니다.

REFERENCES

1. Choi JY, Lee SH, Kim JS. Central vertigo. *Curr Opin Neurol* 2018;31:81-9.
2. Strupp M, Teufel J, Zwergal A, Schniepp R, Khodakhah K, Feil K. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract* 2017;7:65-76.
3. Zwergal A, Feil K, Schniepp R, Strupp M. Cerebellar dizziness and vertigo: etiologies, diagnostic assessment, and treatment. *Semin Neurol* 2020;40:87-96.
4. Zwergal A, Strupp M, Brandt T. Advances in pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:1267-76.
5. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol* 2007;20:40-6.
6. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, Sharon JD. The epidemiology of vestibular migraine: a population-based survey study. *Otol Neurotol* 2018;39:1037-44.
7. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria: consensus document of the Bárány Society and the International Headache Society. *Nervenarzt* 2013;84:511-6.
8. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:2931-6.
9. Salviz M, Yuce T, Acar H, Karatas A, Acikalin RM. Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Laryngoscope* 2016;126:169-74.
10. Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, Brennan E, Rizk HG. Treatment of vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2021;131:186-94.
11. Eggers SDZ. Episodic spontaneous dizziness. *Continuum (Minneapolis)* 2021;27:369-401.
12. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs. *J Headache Pain* 2011;12:81-8.
13. Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim JS, Straumann D, Jen JC, Carey J, et al. Vestibular paroxysmia: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2016;26:409-15.
14. Bayer O, Brémová T, Stupp M, Hüfner K. A randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over trial (Vestparoxy) of the treatment of vestibular paroxysmia with oxcarbazepine. *J Neurol* 2018;265:291-8.
15. Strupp M, Elger C, Goldschagg N. Treatment of vestibular paroxysmia with lacosamide. *Neurol Clin Pract* 2019;9:539-41.
16. Gandini J, Manto M, Bremova-Ertl T, Feil K, Strupp M. The neurological update: therapies for cerebellar ataxias in 2020. *J Neurol* 2020;267:1211-20.
17. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, et al. Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:464-71.
18. Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:985-91.

19. **Lei LF, Yang GP, Wang JL, Chuang DM, Song WH, Tang BS, et al.** Safety and efficacy of valproic acid treatment in SCA3/MJD patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;26:55-61.
20. **Sobue I, Takayanagi T, Nakanishi T, Tsubaki T, Uono M, Kinoshita M, et al.** Controlled trial of thyrotropin releasing hormone tartrate in ataxia of spinocerebellar degenerations. *J Neurol Sci* 1983;61:235-48.
21. **Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP, et al.** Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol* 2013;260:2556-61.
22. **Schniepp R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, et al.** Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia: a case series. *Cerebellum Ataxias* 2016;3:8.
23. **Bremova T, Malinová V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolníková M, et al.** Acetyl-dl-leucine in Niemann-Pick type C: a case series. *Neurology* 2015;85:1368-75.
24. **Lee WJ, Moon J, Kim TJ, Jun JS, Lee HS, Ryu YJ, et al.** The c-Abl inhibitor, nilotinib, as a potential therapeutic agent for chronic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2017;309:82-7.
25. **Staab JP, Eckhardt-Henn A, Honii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, et al.** Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017;27:191-208.
26. **Popkirov S, Staab JP, Stone J.** Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol* 2018;18:5-13.
27. **Staab JP.** Persistent postural-perceptual dizziness. *Semin Neurol* 2020;40:130-7.
28. **Staab JP.** Chronic subjective dizziness. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:1118-41.
29. **Strupp M, Schüler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Büttner U, et al.** Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:165-70.
30. **Tsunemi T, Ishikawa K, Tsukui K, Sumi T, Kitamura K, Mizusawa H.** The effect of 3,4-diaminopyridine on the patients with hereditary pure cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 2010;292:81-4.
31. **Kalla R, Glasauer S, Büttner U, Brandt T, Strupp M.** 4-aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. *Brain* 2007;130(Pt 9):2441-51.
32. **Claassen J, Spiegel R, Kalla R, Faldon M, Kennard C, Danchaivijitr C, et al.** A randomised double-blind, cross-over trial of 4-aminopyridine for downbeat nystagmus: effects on slowphase eye velocity, postural stability, locomotion and symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1392-9.
33. **Strupp M, Kalla R, Claassen J, Adrion C, Mansmann U, Klopstock T, et al.** A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. *Neurology* 2011;77:269-75.
34. **Shaikh AG, Marti S, Tarnutzer AA, Palla A, Crawford TO, Zee DS, et al.** Effects of 4-aminopyridine on nystagmus and vestibulo-ocular reflex in ataxia-telangiectasia. *J Neurol* 2013;260:2728-35.
35. **Shaikh AG, Hong S, Liao K, Tian J, Solomon D, Zee DS, et al.** Oculopalatal tremor explained by a model of inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity. *Brain* 2010;133(Pt 3):923-40.
36. **Starck M, Albrecht H, Pöhlmann W, Dieterich M, Straube A.** Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol* 2010;257:322-7.
37. **Nerrant E, Abouaf L, Pollet-Villard F, Vie AL, Vukusic S, Berthiller J, et al.** Gabapentin and memantine for treatment of acquired pendular nystagmus: effects on visual outcomes. *J Neuroophthalmol* 2020;40:198-206.