

감마나이프 방사선 수술 후 발생한 지속성 부분 간질 1예

이일형¹ · 김원찬¹ · 김현숙¹ · 김옥준¹ · 안정용²

포천중문의과대학교 의과대학 신경과학교실,¹ 신경외과학교실²

A Case of Epilepsia Partialis Continua after Gamma Knife Radiosurgery

Il-Hyung Lee, M.D.¹, Won-Chan Kim, M.D.¹, Hyun Sook Kim, M.D.¹,
Ok Joon Kim, M.D.¹ and Jung Yong Ahn, M.D.²

Department of Neurology¹ and Neurosurgery² College of Medicine, Pochon CHA University, Korea

The gamma knife radiosurgery (GKS) is a safe and effective neurosurgical approach in the treatment of arteriovenous malformation (AVM). Seizures after GKS are rarely reported, but epilepsia partialis continua (EPC) has not been reported yet. We report a patient with EPC accompanied with cerebral edema after GKS in AVM. A 50-year-old man was admitted for EPC, dysarthria and monoparesis 20 days after GKS due to AVM. Brain MRI showed increased cerebral edema around AVM in the left premotor area. Symptoms were relieved by IV dexamethasone and antiepileptic drugs (AEDs). 15 weeks later, EPC recurred and aphasia and right hemiparesis were

rapidly aggravated. The follow up brain MRI showed markedly increased cerebral edema compared with previous MRI. EPC was well controlled by AEDs, but aphasia and hemiparesia were not responsive to IV dexamethasone until trying oral prednisolon. We think that cerebral edema induced by EPC, as a complication of GKS, might aggravate hemiparesis. (J Korean Epilep Soc 2005;9(2):172-176)

KEY WORDS : Arteriovenous malformation · Gamma knife radiosurgery · Epilepsia partialis continua.

뇌동정맥기형은 발생과정 중 태생초기에 모세혈관의 발육부전으로 생기는 기형으로, 임상양상은 두통, 간질발작, 뇌출혈 등이며 심각한 신경학적 손상 및 사망에 이르기도 한다.¹ 치료는 과거 수술이 흔하게 사용되었으나 최근에는 합병증이 적으면서 우수한 치료 결과를 나타내는 감마나이프와 같은 방사선 수술이 우선적으로 시행되고 있다.² 그러나, 임상 경험이 증가하고 추적 기간이 길어지면서 합병증의 발생율도 점차 증가하여 3.2~12.5%로 비교적 높게 보고되고 있고, 그 종류로는 방사선 괴사가 가장 흔하고, 낭종형성, 혈관협착, 경련, 뇌신경병증 등이 있다.^{3,4} 뇌동정맥기형 자체 혹은 방사선 수술 합병증에 따른 간질발작은 비교적 흔하며, 대부분 단발성으로 드물게 간질 중첩으로 나타나기도 하지만 비교적 항간질약제에 반응을 잘한다. 그러나 합병증으로 지속성 부분 간질이

유발되었다는 보고는 없다. 저자들은 최근 뇌동정맥기형 감마나이프 수술 후 지속성 부분 간질이 유발되었고 또한 간질이 뇌부종을 유발, 신경학적 장애를 악화시킨 예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

50세 남자 환자가 내원 한달 전부터 발생한 구음장애, 우측 상하지 마비증상으로 본원에 내원하였다. 과거력상 10년 전부터 만성 B형 간염으로 인한 간경화를 앓고 있으며 2003년에는 우측 신세포암으로 신절제술을 시행하였다. 내원 당시 시행한 이학적 검사상 활력징후는 정상이고 그 외에 특기할 만한 이상소견은 없었다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였고 지남력, 인지기능 등은 정상이었으나 경한 구음장애, 우측 상하지 근력약화(MRC grade IV)가 있었고 그밖에 신경학적 이상 소견은 없었다. 전 혈구검사상 혈소판이 $71000/\mu\text{L}$ 으로 감소되어 있었고 AST/ALT는 정상이었으나 총 빌리루빈치는 1.87 mg/dL , 암모니아는 $155 \mu\text{g/dL}$ 으로 증가된 소견을 보였다. 알

Received 26 September 2005

Accepted 23 December 2005

Corresponding author: Ok Joon Kim, M.D., Department of Neurology, Pochon CHA University, College of Medicine, 351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea
E-Mail: okjun77@cha.ac.kr, okjun77@hanmail.net

파-페토프로테인(Alpha feto protein ; AFP)은 19.4(0~0.96 ng/mL)었고 HBV-DNA는 양성이었다. 뇌자기공명 영상에서 좌측 전운동영역에서 동정맥기형이 의심되는 소견이 관찰되어 뇌혈관 조영술을 시행하였으며 좌측 전두엽에 2 cm 크기의 동정맥기형이 관찰되었다(Figure 1). 병변위치 등을 고려하여 감마나이프 방사선수술을 시행하기로 하고 타병원으로 전원하였다. 전원 다음날 뇌동정맥 기형 병소(nidus) 11.5 cc에 최대선량 40 Gy, 주변부선량 16 Gy를 1회 조사하였고 시술 6일 후 별다른 후유증 없이 퇴원하였다. 그러나 수술 2개월 후 수초에서 수분간 지속되는 우측 상지와 입주위에 국한된 국소성 운동성 경련이 수십분 간격으로 5~6차례 있다가 계산불능증, 구음장애 및 우측 상지 근력약화(MRC grade IV)가 나타났다. 추적 뇌자기공명 영상에서 좌측 전운동영역 주변으로 증가된 뇌부종(Figure 2A)이 관찰되었고, 발작간 뇌파 소견상 좌측 대뇌반구에 불규칙한 세타 및 멜타 서파 외에

뚜렷한 간질파(ictal discharge)나 간질양뇌파(interictal epileptiform discharge) 소견은 관찰되지 않았다. Topiramate(200 mg/day) 및 dexamethasone(20 mg/day I.V.) 치료 후 지속성 부분간질은 호전되었으나 의식혼미가 나타나 topiramate 투여 중지 후 혼미는 소실되었다. 그 후 2주간의 스테이로이드 치료(dexamethasone 20 mg/day I.V.) 후 구음장애와 편마비는 완전히 사라졌다. 그러나 치료 종료 직후 폐렴 및 폐농양이 발생하여 내과로 전과되어 치료를 받았다. 감마나이프 방사선수술 시행 후 15주 지나서 다시 수초에서 수분간 지속되는 우측 상지와 입주위에 국한된 국소성 운동성 경련이 수십차례 나타났는데, 간혹 우측 하지까지 진행되었으며 드물게는 이차성 대발작을 동반하였다. 타과 입원치료 중 간질에 대한 치료를 적절히 받지 못하던 중 3일만에 마비가 급속히 진행하여 신경과로 다시 전과될 당시 우측 편마비는 MRC grade 0로 매우 심하였고 운동성 실어증이 동반되었다. 추

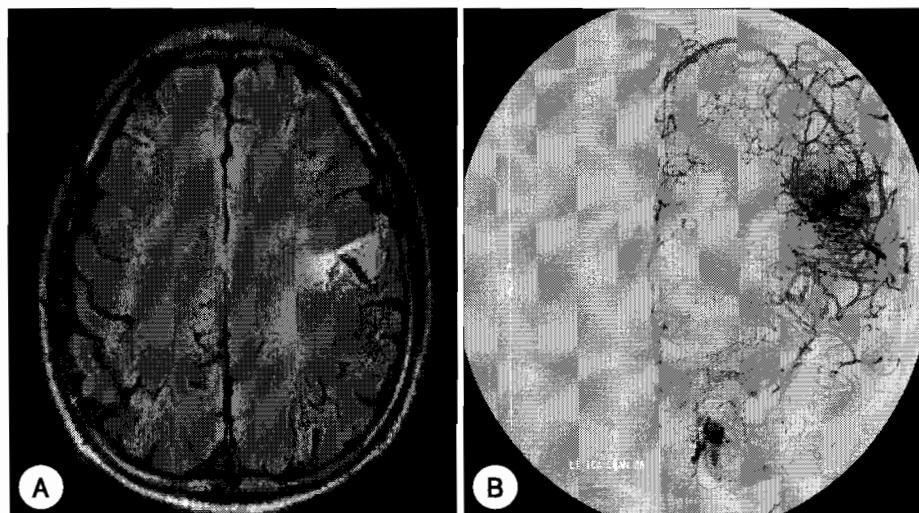


Figure 1. Initial pre-radiosurgical brain MRI and cerebral angiogram images. A : FLAIR image shows AVM with a signal void structure surrounded edema in the left premotor area. B : Angiogram shows a focal AVM in left frontal area.

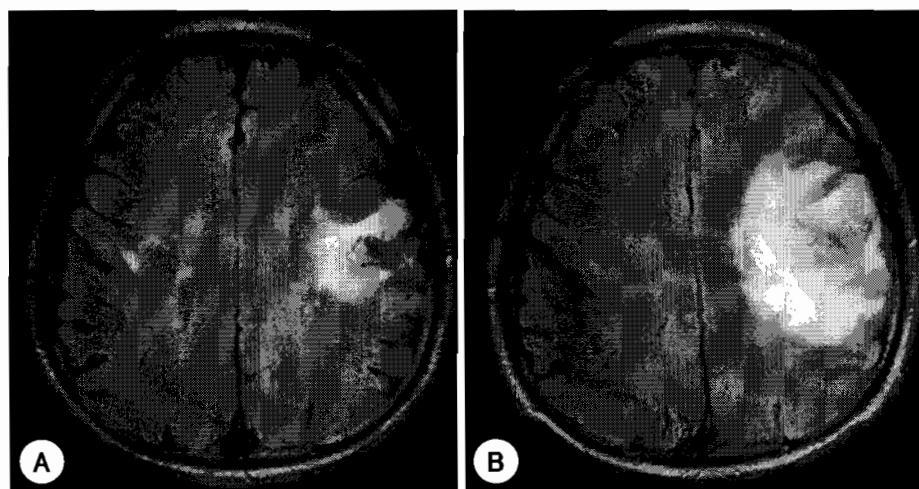


Figure 2. Postictal brain MRI images after GKS. A : FLAIR image when EPC, dysarthria and monoparesis developed 2 months after GKS shows increased edema in the premotor area compared with the initial brain MRI before GKS. B : FLAIR image when EPC, aphasia and right hemiplegia developed 15 weeks after GKS shows markedly increased cerebral edema in left MCA territory compared with (A).

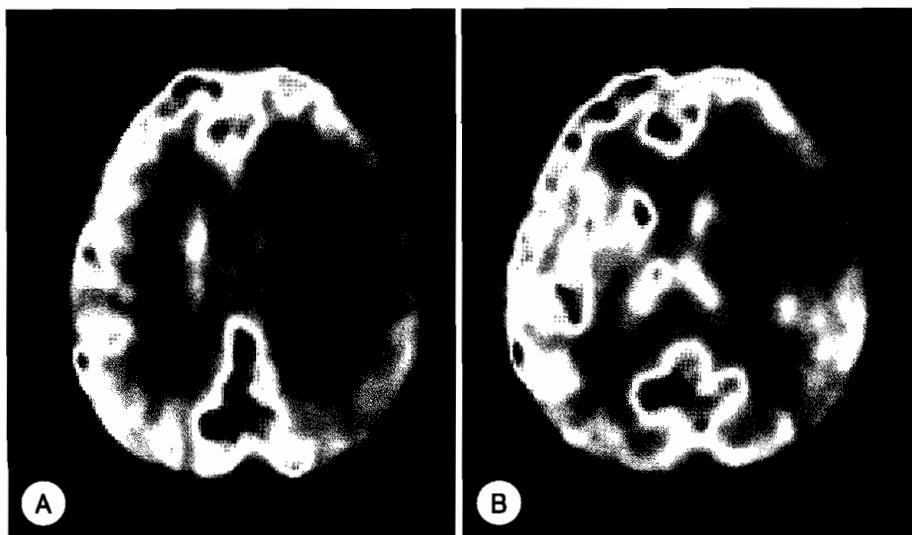


Figure 3. Brain PET (Positron emission tomography) image after EPC. It shows decreased glucose metabolism of left cerebral hemisphere including left basal ganglia and thalamus when aphasia and right hemiplegia developed 16 days after EPC.

적 뇌자기공명영상 좌측 전운동영역을 포함한 전두엽 백질에 국한된 이전 소견보다도 현저하게 증가된 뇌부종이 관찰되었으나 피질부위에서는 관찰되지 않았다(Figure 2B). Phenytoin 900 mg을 부하 용량으로 경구투여 후 300 mg/day를 유지시키면서, zonisamide(200 mg/day), clonazepam(0.5 mg/day) 및 스테로이드(dexamethasone 20 mg/day I.V.)를 함께 투여한 후 간질 발작은 사라졌으나, 우측 편마비 및 실어증은 전혀 호전이 없었다. 추석 뇌파소견상 좌측 대뇌반구 전반에 걸친 불규칙한 델타 서행파 외에 특이 소견관찰되지 않았지만, 신경학적 장애의 원인으로 불현성 간질중첩증(non-convulsive status epilepticus)의 가능성을 배제하기 위하여, 또한 뇌자기공명영상 소견보다 심한 마비 정도를 설명하기 위해 18F-fluorodeoxyglucose(¹⁸FDG) 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography CT, PET/CT)을 시행하였는데, 뇌자기공명영상에서는 정상으로 보였던 좌측 기저핵 및 시상을 포함한 좌측 대뇌반구백질에 광범위한 포도당 대사저하가 관찰되었고 발작중의 대사증가소견은 보이지 않았다(Figure 3). 25일간의 정주 스테로이드에도 편마비 및 실어증이 호전되지 않아 경구 스테로이드(prednisolone 60 mg/day)로 전환하였고, 그 후부터 마비는 급격히 호전되는 양상(MRC grade IV)을 보였다. 그러나 환자 및 보호자 희망에 의해 감마나이프 방사선수술을 시행했던 병원으로 전원하였다.

고 짤

뇌동정맥기형의 임상양상은 출혈이 53%, 대발작이 30%, 국소성 발작이 10%, 만성 두통 14%, 진행성 신경학적 결

손이 5%, 영구적인 신경학적 결손이 7% 등으로 비교적 발작이 흔히 동반된다.¹ 치료를 하지 않을 경우 매년 출혈 확률은 2~4%이며 사망률은 1~2%로 알려져 있다. 따라서 뇌동정맥기형의 출혈을 방지하고 동정맥기형으로 가는 혈류를 없애 정상뇌조직으로 혈류를 보내고 수술 후 발생할 수 있는 신경학적 장애를 최소로하며 병소를 완전히 제거하는 것이 치료목적이라 할 수 있다.

과거에는 치료로 수술과 색전술 등이 주로 시행되었지만, 수술인 경우 병변이 뇌심부 혹은 중요 기능성 부위에 위치할 경우 합병증 및 사망률이 높기 때문에 어려운 경우가 많았다. 색전술 또한 단독 치료 성공률이 4~8% 정도로 높지 않으며, 재관류의 가능성도 있어 적합하지 않다.⁴ 그러나 그러나 최근 수술 후유증이나 합병증의 가능성이 낮고, 치료 결과가 우수하며, 또한 기존에 수술적 치료가 어려웠던 심부나 기능성 뇌 주요부위에 위치한 병변에도 비교적 안전하게 시행할 수 있다는 이점 때문에 방사선 수술 요법이 우선적으로 시행되고 있다.

방사선수술의 합병증은 총방사선량(total dose), 치료시간(treatment time), 방사선량 분할(dose fraction) 등에 의해 영향을 받기 때문에, 병변 주위의 정상 조직에 조사되는 방사선양을 극소화하면서 병소에만 다량의 방사선을 조사하여 부작용을 최소화할 수 있다.⁵ 방사선수술 합병증 때 발생하는 뇌실질의 반응은 세가지로 구분되는데 치료 중 발생하는 급성반응(acute reaction), 치료후 수주에서 수개월 사이에 발생하는 초기 지연성반응(early delayed reaction), 수개월에서 수년 사이에 발생하는 후기 지연성반응(late delayed reaction) 등이며,⁶ 급성반응과 초기 지연성반응의 경우는 가역적인 반면 후기 지연성반응은 뇌萎縮(cerebral atrophy)에 의해 용적이 감소하는 경우와

악성종양에서처럼 종괴를 나타내는 경우로 비가역적이고 진행성 경향을 나타낸다.

이와 같이 방사선 수술에 따른 뇌조직의 가역적 혹은 비가역적 변화에 의해 새로운 신경학적인 장애가 발생되거나, 기존의 간질의 악화 또는 새로운 간질이 유발될 수 있다. Flickinger 등¹에 따르면 감마나이프를 시행한 환자 1255명 중 22명에서 발작의 합병증을 보였고 이중 간질과 기억장애, 두통, 반신마비등 뇌실질손상의 증상을 동반한 환자는 10명, 악화된 간질만 있는 환자는 7명, 새로 발생한 간질만 있는 환자는 5명이었으며, 새롭게 발생한 간질 발현 시기는 감마나이프 치료 후 4개월에서 64개월 사이이고 항간질 약물에 잘 반응하였다. 그러나 본 환자와 같이 언어장애 및 마비 증상을 동반한 중첩성 간질 발작이 보고된 예는 없다.

본 중례의 환자는 간질의 병력이 없는 50세 남자로 동정맥기형으로 순운동반부전마비 증상이 있어 감마나이프 방사선치료를 받고 두 차례 지속성 부분간질 및 마비가 나타났다. 처음에는 topiramate, 스테로이드 치료로 간질발작 및 마비가 급속히 호전되었다. 그러나 두 번째 발병시에는 타파에 입원한 상태로 지속성 부분 간질에 대한 치료를 적절히 하지 않아 마비가 심해진 상태에서 신경과로 전과되어 항간질약을 쓰면서 간질 발작은 사라졌으나 마비는 스테로이드 사용에도 상당기간 동안 반응을 나타내지 않았다. 환자의 발작과 마비의 발병의 원인으로 처음에는 두 증상이 동시에 나타났으므로 초기 지연성 방사선 손상(early delayed radiational injury)으로 인한 뇌부종에 의해 간질 중첩이 발생되었다가 완치되었을 가능성과 간질 발작에 의해서 뇌부종 및 Todd paralysis가 생겼다가 완치되었을 가능성 둘 다 존재한다. 그러나 두 번째 발병시에는 초기 간질 시기 동안에는 마비 증상이 없다가, 3~4일간의 간질중첩증 지속 후, 특히 대발작 후에 급속히 마비가 진행했고 항간질약물과 스테로이드 치료를 동시에 시행하여 간질 발작은 소실되었으나 신경학적 장애가 25일이상 지속된 것으로 보아 간질중첩증으로 뇌부종이 악화되었고 이로 인해 마비가 생겼을 가능성이 매우 높다. 물론 시간 경과상 후기 지연성 방사선 손상(late delayed radiational injury)으로 여겨질 수 있으나, 궁극적으로는 경구 스테로이드 제재에 반응하여 비가역적이라는 반응에 배치되어 가능성이 떨어진다. 또한, 드물게 보고되는 수주간 지속되는 Todd paralysis일 가능성도 있으나, 환자 간질중첩증 때마다 시행한 뇌자기공명영상에서 뇌부종이 악화되는 소견이 관찰되었고, 경구 스테로이드 투여 시기와 신경학적 증상의 호전 시기가 우연치고는 너무

일치하여 뇌부종으로 인한 이차적 마비가 더 합당할 것으로 여겨진다.

지속성 간질 발작에 의한 뇌부종은 비교적 흔하며, T2 강조 뇌자기공명 영상에서 고신호음영이 나타나고 이러한 변화는 짧게는 수일 길게는 수개월까지 지속된다. 이전에는 혈관성 부종에 의한 가역적인 변화로 예후가 비교적 뛰어나다고 알려져 왔으나, 최근에는 자기공명 분광검사(magnetic resonance spectroscopy), 확산강조 영상(diffusion weighted image), 겉보기 확산 계수(apparent diffusion coefficient) 기법 등과 같은 뇌자기공명영상 활용의 발달로 세포독성과 혈관성 부종이 각각 단독 혹은 함께 작용하여 가역적 변화 혹은 영구적인 신경학적인 장애를 남긴다고 한다. 특히, 세포독성의 경우 확산강조영상에서 고신호를 나타내고 겉보기 확산 계수는 감소되는 반면 혈관성의 경우 겉보기 확산 계수는 증가하고 확산강조영상에서는 변화가 없어 쉽게 구분할 수 있다.^{8,9} 본 환자의 경우 확산강조영상을 시행하지 못한 한계가 있지만, 회질 부위에는 주로 세포독성 부종이 관여하여 신경학적 장애를 남기고, 백질 부위에는 주로 혈관성 부종이 관여하고 예후가 좋다는 기존의 보고를 참고하면, 환자의 병변이 주로 백질에 국한되었고, 초기에는 반응이 없었지만 궁극적으로 스테로이드에 반응하여¹¹ 신경학적 장애가 거의 호전된 양상이 나타나서 혈관성 부종일 가능성이 높다. 그러나 간질로 인한 뇌부종이 대부분 괴질부위를 침범한다는 보고와는 차이가 있는데, 이는 뇌동정맥기형의 간질 발현기전과 신경유구낭미충증(neurocysticercosis)의 예로서 추정해 볼 수 있겠다. 뇌동정맥기형에서 간질 발현대는 병변 주위의 대뇌피질에 형성될 수 있으나, 병변 주위 신경조직에 국소 허혈, 뇌출혈 등에 따른 신경교증, 혜모시데린 및 철 침착 그리고 칼슘대사 변화 등의 전기화학적 변화가 발생하여 대뇌 피질 이외의 병변 주위부(perilesional area)에 간질 발현대가 형성된다는 보고¹²도 많다. 따라서 뇌부종이 주로 간질 발현대와 간질발작의 침범부(spreading area)에 생기고, 병변 주위부의 뇌혈관장벽이 가장 취약하다는 기전을 생각하면 백질부위에 국한되어 나타난 본 환자의 경우를 설명할 수 있겠다. 또한 비활동성의 석회화된 신경유구낭미충증(neurocysticercosis)의 경우 간질 발작이 재발될 때 흔히 뇌부종이 뇌병변 주위에 동반되는데, 그 기전은 정확치 않지만 병변 주위의 염증 반응이 뇌부종을 일으켜 간질 발작의 원인일 수도 있지만,^{13,14} 지속적인 간질 발작으로 인한 흥분성 아미노산 분비, 뇌혈관 장벽 파괴 등으로 뇌부종이 유발된다는 보고^{14~16}도 있다.

환자는 두번째 마비가 왔을 당시에 시행한 MRI상의 뇌부종이 처음보다 악화된 것은 사실이나, MRC grade 0의 마비 및 완전 운동성 실어증까지 유발되기에 부족하다고 생각된다. 그러나 이러한 심한 신경학적인 장애는 PET상 좌측 기저핵, 시상 부위를 포함한 전체 좌측 대뇌반구의 포도당 대사가 관찰된 것으로 설명될 수 있다. 이전의 간질 발작 전후 혹은 간질 수술 후의 뇌기능회복에 관한 연구들¹⁷과 같이 증상이 호전된 후 PET의 추적검사를 시행하여 대사 증가를 확인했어야 하지만 환자의 급작스런 자퇴로 시행하지 못하였다. 그러나 스테로이드의 반응으로 이 부위의 기능이 회복되면서 환자의 신경학적인 장애가 호전된 것으로 생각된다.

특이한 것은 처음에는 dexamethazone의 정주에 마비가 완전 호전되었으나, 두번째 마비에는 dexamethazone에 전혀 반응이 없다가, 경구 제재인 prednisolone으로 전환 후에야 호전 양상을 보인 점이다. 처음 스테로이드를 사용할 때는 함께 복용한 topiramate가 간효소에 거의 영향을 미치지 않아서 스테로이드 대사에 영향을 미치지 않다가 두번째 간질 발작시 부작용을 보인 topiramate 대신에 phenytoin, clonazepam을 사용하여 이들 약물이 간효소의 inducer로 작용하여 cytochrome p450에 의해 대사되는¹⁸ 스테로이드의 효과를 반감시켜 반응을 보이지 않다가 스테로이드의 효과가 축적되어 나중에 나타났을 가능성도 있다. 그러나 마비와 관련된 정주와 경구 스테로이드 제재의 완전 대조적인 반응의 차이를 설명하기엔 부족하다. 많은 보고에 따르면 본 환자와는 달리 스테로이드 경구 제재보다는 정주가 부종에 있어서 그 효과가 뛰어나다고 하는데 이는 대부분 과용량의 methylprednisolone과 prednisolone과 비교치이다. Prednisolone의 단백질과의 결합력이 dexamethazone 보다 높아 뇌혈관장벽의 투과율이 떨어지기 때문에 효과가 떨어진다¹⁹는 기준 보고에 착안해 본다면, 본 환자는 간경화 환자로 혈중 단백형성에 장애가 있고 단백질 결합력이 영향을 미치지 않아서 혹은 간질 약제에 의한 간효소의 유도 작용이 상대적으로 경구 제재에 영향이 적게 되어 prednisolone의 효과가 더 뛰어났을 가능성이 있다.

본 중례는 감마ナイ프 등 방사선 수술 후 흔히 동반되는 간질을 초기에 적절하게 치료하지 않을 경우 뇌부종을 악화시켜 신경학적 손상을 유발할 수 있기 때문에 방사선 수술에 있어서 간질의 보다 적극적인 조기치료가 필요하다는 점을 시사하는 점에서 의의가 있다. 또한 방사선 수술과 연관되어 나타나는 간질의 경우 항경련제제 뿐만 아니라, 스테로이드치료가 중요할 수 있다는 것을 보여주며 스

테로이드 사용에 있어서 보다 세심한 선택이 요구된다고 할 수 있다.

REFERENCES

- Hofmeister C, Staph C, Hartmann A, et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *J Stroke* 2000;31:1307-10.
- Mestrovic A, Clark BG. Geometric parameter analysis to predetermine optimal radiosurgery technique for the treatment of arteriovenous malformation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:940-51.
- Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG. Interim report on the radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. The influence of size, dose, time, and technical factors on obliteration rate. *J Neurosurg* 1995;83:832-7.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multiple-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1999; 44:67-73.
- Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, Kobe B, Pasty O, Lorenz WJ. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1185-92.
- Briellmann RS, Wellard RM, Jackson GD. Seizure-associated abnormalities in epilepsy: evidence from MR imaging. *Epilepsia* 2005; 46:760-6.
- Lansberg MG, O'Brien MW, Norbush AM, Moseley ME, Morrell M, Albers GW. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology* 1999;52:1021-7.
- Chu K, Kang DW, Kim JY, Chang KH, Lee SK. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in nonconvulsive status epilepticus. *Arch Neurol* 2001;58:993-8.
- 최혜연, 허 경, 김미애, 이병인. 부분 간질 중첩증 환자에서의 혈관성 부종. *대한간질학회지* 2005;9:86-9.
- Kim JA, Chung JI, Yoon PH, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonic-clonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2001;22: 1149-60.
- Dimmeler S, Brinkmann S, Neugebauer E. Endotoxin-induced changes of endothelial cell viability and permeability: protective effect of a 21-aminosteroid. *Eur J Pharmacol* 1995;287:257-61.
- Kotagal P, Luders HO. The Epilepsies: Etiologies and Prevention.: Academic Press, 1999:371-83.
- Nash TE, Pretell J, Garcia HH. Calcified cysticerci provoke perilesional edema and seizures. *Clin Infect Dis* 2001;33:1649-53.
- Antoniuk SA, Bruck I, Dos Santos LH, Pintarelli VL, Navolar FB, Brackmann PC Jr, de Moraes RL. Seizures associated with calcifications and edema in neurocysticercosis. *Pediatr Neurol* 2001;25: 309-11.
- Nash TE, Patronas NJ. Edema associated with calcified lesions in neurocysticercosis. *Neurology* 1999;53:777-81.
- Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology* 2004;62:1934-8.
- Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, et al. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57:1447-52.
- You L. Steroid hormone biotransformation and xenobiotic induction of hepatic steroid metabolizing enzymes. *Chem Biol Interact* 2004; 147:233-46.
- Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:202-7.