

간질 치료에서 뇌파의 임상적 유용성에 관한 논란: 부정적 관점에서

강원대학교 의과대학 신경과학교실, 서울대학교 의과대학 신경과학교실¹, 동국대학교 의과대학 신경과학교실²

이서영 · 이상건¹ · 김남희²

Controversies in Usefulness of EEG for Clinical Decision in Epilepsy: Cons.

Seo-Young Lee, M.D., Sang-Kun Lee, M.D.¹, Nam Hee Kim, M.D.²

Department of Neurology, Kangwon National University, Kangwon, Korea;

¹Departments of Neurology, Seoul National University, Seoul, Korea;

²Department of Neurology, Dongguk University, Gyeonggi, Korea

Electroencephalogram (EEG) is a representative diagnostic tool in epilepsy. However, there are several points of debate on the role of EEG in diagnosis and management of epilepsy. We suggest that EEG has some limitations for differential diagnosis from nonepileptic episodic diseases, classification of epilepsy, prediction of recurrence, and evaluation of treatment response. Interictal EEG cannot diagnose or exclude epilepsy because interictal epileptic discharge (IED) is frequently absent in epilepsy and can appear in nonepileptic conditions. Although EEG is helpful in classification of epilepsy, focal spikes in generalized epilepsy and secondary bilateral synchrony in localization related epilepsy cause interrater disagreement. It is controversial whether EEG predicts recurrence after the first seizure in adults. The predictive value of EEG in antiepileptic drug (AED) withdrawal is not absolute. The prognosis after AED withdrawal depends on epilepsy syndrome. Many studies could not confirm the value of EEG in assessing the treatment response. After all, epilepsy is clinically diagnosed and assessed. Interictal EEG alone does not provide decisive information and routine follow-up of EEG is not recommended.

Key words: Electroencephalogram (EEG), Usefulness, Prognosis

서 론

뇌파는 간질을 진단하는 데 핵심적인 검사로 여겨져 왔다.

간질은 다른 신경계 질환과는 달리 뇌세포의 간헐적인 전기 변화로 인해 생기는 질환으로, 뇌파와 같은 전기생리학적 검사의 의미가 크다. 그러나, 다른 한편으로는 증상이 간헐적이기 때문에, 발작간기의 뇌파는 도움이 안 되는 경우가 흔하다. 간질은 반복되는 경련이 있을 때, 뇌파가 뒷받침되지 않아도 임상적으로 진단할 수 있다. 또한, 발작간기 간질모양방전(interictal epileptiform discharge)가 경련의 경향성(propensity for seizure)을 나타내는 지표가 될 수 있는지에 대해서는 부정적인 견해가 많다. 간질 환자에서 어떤 경우에 뇌파검사를 하는 것이 좋은지, 치료하는 동안 얼마나 자주 추적 검사를 해야 하는지 등에 대해서 합의된 의견은

Address for correspondence;

Nam Hee Kim, M.D.

Department of Neurology,

Dongguk University International Hospital

814, Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang-si,

Gyeonggi-do, 411-773, Korea

Tel: +82-31-961-7214 Fax: +82-31-961-7212

E-mail: nheekim8@duih.org

없다.

저자들은 뇌파검사를 함으로써 기대하는 효과들이 어느 정도 근거가 있는지를 고찰하고, 간질을 진단하고 치료하는데 뇌파를 이용하는 지침을 마련하고자 한다. 본고에서는 발작간기 뇌파에 대해 내과적 치료를 할 때의 효용성에 중점을 두어 검토하였다.

본 론

간질 진단에 대한 유용성

1) 비간질성 간헐 증상과의 감별 진단

일과성 의식소실이나 쓰러짐, 이상행동 등의 간헐 증상은 병원 방문시에는 무증상인 경우가 대부분이어서 진단에 어려움이 있다. 실신, 대사뇌병증, 일과성뇌허혈 발작 등이 간질발작과 유사할 수 있고, 이의 감별을 위해 뇌파검사를 하게 된다. 그러나, 처음 경련을 경험한 환자에서 뇌파에 간질모양방전이 나오는 경우는 12~50% 정도이다.¹ 또, 비간질 환자에서도 간질모양방전이 관찰될 수 있는데, 건강한 소아에서 1.9~3.5%, 건강한 성인에서 0.5% 정도이다.¹ 간질모양방전이 나왔던 정상 소아 중 5.3%에서만 추후 간질이 생겼고,² 성인에서는 1.4%에서만 추후 간질이 생겼다는 보고가 있으며,³ 이 외의 많은 다른 연구에서는 추후 경련 발생이 없었다.⁴ 대상군이 환자인 경우, 신경계 외의 질환을 가진 환자의 2~2.6%에서 간질모양방전이 나타나고, 신경계 환자의 경우는 경련이 없더라도 간질모양방전이 더 자주 관찰된다.¹

Centrotemporal spike나 occipital spike는 건강한 소아에서도 종종 발견되며, 이러한 간질모양방전이 관찰되는 소아 중 각각 40%, 50%가 간질을 앓는다.⁵ Photoparoxysmal response가 다른 간질모양방전 없이 나올 경우, 간질 외의 환자들을 대상으로 한 Zivin 등의 연구에서는 20%에서 경련이 생겼으나,^{6,41} 근래 정상인을 대상으로 한 연구에서는 경련과 무관함을 보고하였다.^{7,8} Zivin 등의 선행 연구에서는 대사 이상, 심한 뇌질환 등이 포함되었기 때문에 경련의 빈도가 높게 나온 것으로 생각된다.

즉, 발작간기 뇌파 결과로는 간질을 진단할 수도 배제할 수도 없다.

2) 간질의 분류

간질로 진단되었을 때, 간질증후군에 따라 분류하는 것은 치료 약제의 선택이나 예후를 아는 데 중요하다. 뇌파에서 전반성 간질모양방전이 나오는가 초점성 간질모양방전이 나오는가는 간질의 분류에 도움이 된다. 그러나 전신간질에서 초점성 간질모양방전이 나올 수 있고, 국소간질에서 전반성

간질모양방전, 즉 이차양측동기화(secondary bilateral synchrony, SBS)가 나올 수도 있으므로 주의해야 한다. 청소년 근육간대경련간질(Juvenile myoclonic epilepsy)의 경우 초점성 간질모양방전이 16~54%에서 발견되고,¹ 이마엽간질의 경우 전반성 간질모양방전이 2/3까지 발견되는 것으로 알려져 있다.⁹ SBS를 일차전반극파(primary generalized spike)와 구분하는 감별점으로 Blume 등은 1) 2초 이상의 도입 시간(lead-in time), 2) 국소 유발 극파(focal triggering spike)의 모양이 전반성 간질모양방전과 모양이 확연히 다를 때, 즉 전반성 간질모양방전의 단편(fragment)이 아닌 것으로 생각될 때, 3) 국소 유발 극파가 다른 시기에 같은 부위에 나오는 극파와 모양이 같을 때 등을 제시하였다.¹⁰ Fisch 등은 2.5 Hz 미만이고, 위상 역전(phase reversal)이 한 군데서 되며, 일관되게 비대칭이 있는 것 등도 SBS의 특징으로 기술하였다.¹¹ 그러나 이러한 기준들은 다소 모호하여 판독자마다 차이가 있다. 간질증후군의 분류는 경련 양상 등의 임상 소견을 바탕으로 이루어지고, 뇌파는 분류에 절대적이라기보다는 임상적 판단을 지지하는 역할을 한다.

간질 치료에 대한 유용성

1) 첫 번째 경련의 재발 예측

처음 발작을 했을 때 투약을 시작할 것인가는 재발의 확률, 발작으로 인해 입을 피해, 투약으로 인한 불이익을 고려하여 결정한다. 신경영상에서 이상 소견이 있으면 증후성 간질을 시사하며 재발의 위험이 높다. 그렇다면 뇌파 소견도 재발의 확률과 관련이 될 것인가? 소아에서 많은 연구가 되어 있고, 대체로 뇌파 이상이 재발의 위험을 높이는 것으로 알려졌다. 2000년 AAN/AES practice parameter에 따르면 소아의 첫 번째 비유발경련에 대해서는 뇌파검사를 추천하였으나,¹⁸ 성인에 대해서는 지침이 없다. 열성경련의 경우는 1996년 AAP practice parameter에 의하면, 뇌파가 간질발생을 예측하지 못하므로 뇌파검사가 추천되지 않는다.¹⁹ 성인의 첫 번째 경련에 대한 연구는 드물며 이견이 있다. Van Donselaar 등의 연구에서는 간질모양방전, 비간질성 이상, 정상의 순으로 재발의 위험이 높았으나,¹⁷ 더 많은 환자를 대상으로 오래 추적한 Hopkins 등의 연구에서는 간질파의 유무가 예후에 미치는 영향은 유의하지 않았다(Table 1).¹⁶

2) 치료 반응과 경련 정도의 척도

뇌파 소견과 임상 상태의 비례 관계는 3 Hz 전반화 극서파 복합체(3 Hz spike and slow wave, SSW)와 결신(absence) 발작 외에는 일반적으로 인정받고 있지 않다. Theodore 등이 다양한 환자군을 포함한 연구에서 입원, 퇴원, 추적 시

Table 1. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: EEG and risk of recurrence

Study	Study design	Population	Subject number	AED treated patients	Follow-up period	Relapse risk when abnormality present		
						IEDs	Non-IED abnormality	Any abnormality
Shinnar (1990) ¹²	Prospective	Children	283	9%	Mean 30months	-		+
Annegers (1986) ¹³	Historical cohort	Mixed	424	60%	~5years			+
Hauser (1990) ¹⁴	Prospective	Mixed	208	80%	Mean 4years	+	-	-
FIRST group (1993) ¹⁵	Prospective	Mixed	193	0	2years	+	(only generalized IED)	
Hopkins (1988) ¹⁶	Prospective	Adults	408 (Some provoked seizures included)	Occasional	3~4years	-	-	-
van Donselaar (1992) ¹⁷	Prospective	Adults	157	0	1-2years	+	+	+

AED; antiepileptic drug, IED: interictal epileptiform discharge

Table 2. Seizure recurrence after discontinuation of AED: EEG before discontinuation and risk of recurrence

Study	Population	Subject number	Seizure type or epilepsy syndrome	Seizure free period	Follow-up period	Definition of abnormality	Relapse risk when abnormality present	
							Relapse risk when abnormality present	Relapse risk when abnormality present
Shinnar (1985) ³²	Children	264	Mixed	Mean 2.9 years	Mean 58 months	IED, focal slowing	+	(slowing in idiopathic group: poor prognosis)
Emerson (1981) ³³	Children	68	Mixed	>4years	~4years	IED, focal slowing	+	
Thurston (1982) ³⁴	Children	148	Mixed	>4years	15~23 years	IED, slowing	-	
Todt (1984) ³⁵	Children	473	Mixed	Various	5~6 years	IED, slowing	+	(IED: poor prognosis)
Oller-Daurella (1987) ³⁶	Not defined	608	Mixed	1~5 years	1~39 years	Not defined	-	
Overweg (1987) ³⁷	Adults	62	Mixed	>3years		IED	-	
Callaghan (1988) ³⁸	Adults	92	GTCS or partial seizure	>2years with a single drug	Mean 35 months	IED, focal slowing	+	(abnormal before treatment, normal before withdrawal: best prognosis)

IED; interictal epileptiform discharge, AED; antiepileptic drug

뇌파검사를 한 결과, 간질모양방전과 경련 빈도의 상관 관계는 없었다.²⁰ 3 Hz SSW의 경우에도 burst의 최장 기간과 결신발작만이 관련이 되었고, 전신발작과는 관계가 없었다.²¹ 결신발작에서도 3 Hz SSW가 발작에 1:1 대응이 되는 것은 아니며,²² 임상적으로 완화가 됐음에도 3 Hz SSW가 나오는 경우도 있고, 뇌파가 정상화되었음에도 전신발작이 나오는 환자도 있다.²³

간질모양방전이 나오는 빈도는 간질증후군과 간질 병소의 위치에 따라 차이가 크다. 경련은 자주 있으나 간질모양방전은 발견되지 않는 경우가 있는데, 이는 뇌에서는 간질모양방전이 자주 생기나 두피에서 측정이 되지 않기 때문일 수도 있고, 발작 간기 간질모양방전과 발작기 뇌파 변화가 비례하지 않기 때문일 수도 있다. Opercular, subfrontal, medial frontal, interhemispheric, medial temporal 등의 영역에 간질 병소가 있는 경우 간질모양방전이 두피 뇌파로 측정이 잘 안될 수 있다.

또 간질모양방전은 항간질제에 영향을 받는다. Pheno-barbital은 경련 억제와 비례하여 간질모양방전을 억제하는 것으로 알려져 있다.²⁴ Valproate는 3Hz SSW를 결신발작과 함께 줄이는 것으로 알려져 있으나, 다른 형태의 경련에서는 확실하지 않다.²⁵ Phenytoin은 약물 농도, 경련 빈도, 뇌파 간에 비례관계²⁶ 또는 역비례관계가²⁷ 보고되어 있으며, 무관하다는 보고들도 있다.²⁸ Carbamazepine에 대한 연구들은 치료 효과와 뇌파 변화가 무관하였고,^{29,30} 몇몇 연구들에서 경련 조절이 잘 되어도 간질모양방전이 증가하는 소견이 관찰되었다.²⁸

간질모양방전은 발작 빈도와 대체로 비례하지 않으므로, 경련 조절이 잘 안될 때 진단을 정확히 하기 위해서라거나 드러나지 않는 전기적 경련이 의심될 때가 아니면, 치료 중 뇌파 추적 검사는 필요하지 않다.

3) 투약 중지 시 재발 예측

1996 AAN Practice parameter에서는 성인과 소아 모두에 대해 다음과 같은 조건을 충족하면 투약 중지에 성공할 가능성이 높다고 제시하였다.³¹ 1) 2~5년간 경련이 없음, 2) 단일 형태의 부분 또는 전신 경련, 3) 정상 신경학적 소견과 IQ, 4) 치료로 뇌파가 정상화됨. 많은 연구들에서 투약 중지 전 뇌파 이상이 재발과 관련이 있다고 보고하였고, Berg 등의 meta-analysis에서 이상 뇌파의 relative risk는 1.45 (1.18~1.79)였다.³⁹ 몇몇 연구에서는 이상 뇌파가 예후에 영향을 주지 못하는 것으로 보고되었는데,^{34,36,37} 연구마다 결과가 다른 것은 환자군이나 투약 중지의 기준, 추적 기간 등이 다르기 때문이다(Table 2). 대부분의 연구가 다양한 간질

증후군 환자를 포함하고 있는데, 간질증후군 별로 뇌파의 영향이 다를 가능성이 있다. Benign rolandic epilepsy의 경우 1~2년 동안 경련이 없으면 뇌파에서 간질모양방전이 나오더라도 투약 중지 후 완화가 되는 경우가 많다. 소아 결신발작도 대체로 1~2년 간의 경련 없는 기간 후에 투약 중지를 시도할 수 있으며 이때 뇌파에 간질모양방전이 남아 있는 것이 어떤 영향을 주는지는 정확히 밝혀져 있지 않다.⁴⁰ 결신발작 환자에서 20년 가까이 투약 없이 경련이 없었는데 뇌파에 간질모양방전이 지속적으로 나왔던 보고가 있고, 부분 경련에서 성공적인 투약 중지 후에도 수년간 간질모양방전이 나오는 경우는 드물지 않다.⁴¹

결국, 투약 중지 시 예후를 결정하는 것은, 환자가 어떤 간질증후군을 앓고 있는가이다. 경련이 없는 환자에서 단지 뇌파 이상 때문에 투약을 지속해야 할 근거는 없다.

4) 비간질성 뇌질환에서 간질 발생의 예측

예방적 항간질제 사용의 이득이 증명된 바가 없지만,⁴² 외상성 뇌손상이나 뇌수술 후 예방적으로 항간질제를 투여하는 센터가 많다. 뇌손상 후 경련이 생길 것인지, 초기에 경련이 있었을 때 후기 간질로 발전할 것인지를 예측하는 인자로, 두개골의 함몰 골절, 뇌내출혈, 기억상실 여부 등이 알려져 있으나,⁴³ 뇌파의 역할에 대해서는 논란이 있다.⁶ 뇌종양 환자에서도 뇌파가 경련 발생을 예측하지 못했다.⁴⁴ 뇌졸중 후 경련에서, 초기에 생기는 경련이 간질로 발전하는 경우는 43% 미만으로, 뇌졸중 2주 이내에 경련이 생긴 경우는 장기간 항경련제가 추천되지는 않는다.⁴⁵ 뇌졸중 후 경련 발생의 위험은, 출혈이나 정맥혈전증일 때, 곁질에 위치할 때, 전두부(anterior hemisphere)에 위치할 때, 장애가 심할 때 등에서 높아진다.^{45,46} 뇌졸중 발생 1주 이내에 뇌파검사를 한 연구에 의하면 뇌파의 이상은 조기 또는 후기 경련의 발생의 위험을 높이지 못했다.⁴⁶ 즉, 간질모양방전 자체가 경련을 예고하는 것은 아니다.

발작간기 간질모양방전과 경련

흔히 간질모양방전은 경련을 할 경향성이 높음을 시사하는 것으로 생각된다. 간질모양방전에서 발작기로 전이하는 경우가 관찰되기도 한다. 그러나, 발작간기 간질모양방전과 발작기 파의 발생기전이 같은지, 어떤 관계에 있는지는 아직 확실하지 않다. 3 Hz SSW를 제외하고는 발작간기 간질모양방전과 발작기 파는 모양부터가 다르다. 발작이 시작되면 대체로 간질모양방전은 줄어들고, electrodecremental response가 있고 나서 율동성 발작기 파가 잇따른다. 환자엽간질에서 발작 전에 간질모양방전이 줄어드는 것도 보고되었

다.⁴⁸ 관자엽간질의 동물 실험 연구에서, 발작기 파는 주로 entorhinal cortex에서 기원하여 NMDA수용체 매개 전달로 이루어지고, 발작간기 간질모양방전은 CA3에서 기원하고 NMDA수용체 대항제에 반응이 없는 것이 관찰되었다. CA3에서 CA1으로 연결되는 Schaffer collateral을 잘랐을 때, CA1, dentate gyrus, entorhinal cortex에 발작간기 간질모양방전이 전달되지 않으면서 발작기 파는 현저하게 길어졌다. 이것은 CA3에서 생긴 발작간기 간질모양방전이 발작기 파를 억제한다는 것을 시사할 수 있다.⁴⁹ 발작간기 간질모양방전과 발작기 파의 발생기전이 다르다면 항간질제에 대한 반응도 다를 수 있다. 발작기 파는 억제하지만, 발작간기 간질모양방전은 억제하지 못하는 항경련제가 있다면, 임상적으로 경련은 조절되어도 발작간기 간질모양방전은 지속될 수 있을 것이다.

결론: 뇌파 사용의 지침

간질모양방전과 경련 현상의 관계는 결신발작 외의 다른 경우에는 명확하지 않다. 특히 임상적으로 경련이 확실하지 않은 경우에 그 의미는 무시할 만하다.

경련 발작의 감별 진단 시, 발작간기 뇌파는 도움이 되지 않는다. 간질로 판명된 환자의 분류를 위해서는 필요하나, 전신간질에서 초점성 간질모양방전과, 국소간질에서 전반성 간질모양방전이 나올 수 있어서 임상 소견과 함께 판단해야 한다.

처음 경련이 발생했을 때 간질 발생의 위험을 평가하기 위해, 소아에서는 뇌파검사를 할 것이 추천되나, 열성경련에서는 필요하지 않으며, 성인에서는 논란이 있다.

간질의 치료 중에는, 경련이 조절이 잘 안 되는데 증후군 분류가 불확실하다거나, 드러나지 않는 전기적 발작이 의심되는 경우가 아니면, 일상적인 뇌파 추적은 필요하지 않다.

치료 중지를 고려 시, 재발의 위험을 평가하는 데 뇌파는 참고할 만하나 간질증후군에 따라서 적절히 결정하는 것이 더 중요하다.

비간질성 뇌질환에서 간질 발생 예측을 위해서는 뇌파검사가 유용하지 않다.

REFERENCE

1. Pedley TA, Mendiratta A, Walczak TS. Seizures and Epilepsy. In: Ebersole JS, Pedley TA. Current practice of clinical electroencephalography. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003;506-587.
2. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of

- epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980; 21:43-55.
3. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86:75-77.
4. Sam MC, So EL. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in community. *Epilepsia* 2001;42: 1273-1278.
5. Kellaway P. The incidence, significance, and natural history of spike foci in children. In: Henry CE, ed. Current clinical neurophysiology: update on EEG and evoked potentials. Amsterdam: Elsevier, 1981;151-175.
6. Zivin L, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91:751-778.
7. So EL, Ruggles KH, Ahmann PA, Olson KA. Prognosis of photoparoxysmal response in nonepileptic patients. *Neurology* 1993;43:1719-1722.
8. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, et al. Photoparoxysmal responses in non-epileptic children in long-term follow-up. *Acta Neurol Scand* 2002;105:400-402.
9. Rasmussen T. Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1983;24:482-493.
10. Blume WT, Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia* 1985;26:636-641.
11. Fisch BJ. Localized epileptiform patterns. In: Fisch BJ. Fisch and Sphelmann's EEG primer. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Science 1999;261-283.
12. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076-1085.
13. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986; 27:43-50.
14. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, et al. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-1170.
15. First seizure trial group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43:478-483.
16. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life. *Lancet* 1988;1:721-726.
17. Van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231-237.
18. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology* 2000 12;55:616-623.
19. Provisional committee on quality improvement, subcommittee on febrile seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic

- evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-772.
20. Theodore WH, Sato S, Porter RJ. Serial EEG in intractable epilepsy. *Neurology* 1984;34:863-867.
 21. Miller H, Blume WT. Primary generalized seizure disorder: correlation of epileptiform discharges with seizure frequency. *Epilepsia* 1993;34:128-132.
 22. Browne TR, Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE. Responsiveness before, during, and after spike wave paroxysms. *Neurology* 1974;24:659-665.
 23. Hedstrom A, Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy: EEG findings and their predictive value. *Pediatr Neurol* 1991;7:100-104.
 24. Rowan AJ, Pippenger CE, McGregor PA, French J. Seizure activity and anticonvulsant drug concentration. *Arch Neurol* 1975;32:281-288.
 25. Duncan JS. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia* 1987;28:259-266.
 26. Buchthal F, Svensmark O, Schiller PJ. Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. *Arch Neurol* 1960;2:624-630.
 27. Wilkus RJ, Green JR. Electroencephalographic investigations during evaluation of the antiepileptic agent Sulthiame. *Epilepsia* 1974;15:13-25.
 28. Wilkus RJ, Dodrill CB, Troupin AS. Carbamazepine and the electroencephalogram of epileptics: a double-blind study in comparison to phenytoin. *Epilepsia* 1978;19:283-291.
 29. Rodin EA, Rim CS, Rennick PM. The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: results of a double blind study. *Epilepsia* 1974;15:547-561.
 30. Pryse-Phillips WEM, Jeavons PM. Effect of carbamazepine (Tegretol) on the electroencephalograph and ward behavior of patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 1970;11:263-273.
 31. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;47:600-602.
 32. Shinnar S, Vining EP, Mellits ED, D'Souza BJ, Holden K, Baumgardner RA, Freeman JM. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. A prospective study. *N Engl J Med* 1985;313:976-980.
 33. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome. *N Engl J Med* 1981;304:1125-1129.
 34. Thurston JH, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. Prognosis in childhood epilepsy. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982;306:831-836.
 35. Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984;25:137-144.
 36. Oller-Daurella L, Oller F-VL. Suppression of antiepileptic treatment. *Eur Neurol* 1987;27:106-113.
 37. Overweg J, Binnie CD, Oosting J, Rowan AJ. Clinical and EEG prediction of seizure recurrence following antiepileptic drug withdrawal. *Epilepsy Res* 1987;1:272-283.
 38. Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. A prospective study. *N Engl J Med* 1988;318:942-946.
 39. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-608.
 40. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:112-116.
 41. Oller-Daurella L, Marquez J. Survey of 100 epileptics who have not had seizures for ten years or more. *Epilepsia* 1972;13:161-173.
 42. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003;60:10-16.
 43. Jennett WB. Post-traumatic epilepsy. In:Laidlaw J, Richens A. A textbook of epilepsy. 2nd ed. Edinburgh: *Churchill Livingstone* 1982;146-154.
 44. Glanz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2000;54:1886-1893.
 45. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006;67:S3-S9.
 46. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-355.
 47. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al., Seizure after stroke. *Arch Neurol* 2000;57:1617-1622.
 48. Lange HH, Lieb JP, Engel J Jr, et al. Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;56:543-555.
 49. Avoli M. Do interictal discharges promote or control seizure? Experimental evidence from an in vitro model of epileptiform discharge. *Epilepsia* 2001;42:2-4.