

# 주기편측간질모양방전은 발작현상이 아니라 단지 급성 뇌손상을 반영하는 것이다

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과

이 상 암

## Periodic Lateralized Epileptiform Discharges Are Not Ictal Phenomenon, and Just Reflect an Acute Brain Damage

Sang Ahm Lee, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Received 1 May 2011; accepted 12 May 2011.

Although the pathophysiologic mechanism is unknown, there has been long-running debate on whether periodic discharges such as periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) and generalized periodic epileptiform discharges are an ictal or interictal EEG pattern. The goal of this review is to give evidence that such periodic discharges on EEG are not ictal phenomenon and just represent underlying acute brain damage. This review includes coma with epileptiform EEG pattern and its prognostic and therapeutic implications. Based on previous reports, rather than taking the view PLEDs represent either an underlying ictal process or an electrographic correlate of neuronal injury, it would be more reasonable that PLEDs are considered as a dynamic pathophysiological state in which unstable neurobiological processes create an ictal-interictal continuum.

**Key Words:** Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs), Coma, Brain injury, Nonconvulsive status epilepticus, Seizure

### 서 론

주기편측간질모양방전(periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs)은 1964년 Chatrian에 의해 처음으로 보고 되었고,<sup>1</sup> 그 다음해인 1965년 “주기적으로 반복되는 국소 방전(periodically recurring focal discharges)”이라는 이름으로 Hughes와 Schlagenhauff에 의해 그 임상적 특성이 재

차 보고되었다.<sup>2</sup> 그런데, PLEDs는 임상적으로 명백한 증상을 동반하기도 하지만 그렇지 않은 경우, 즉 아무런 임상 증상 없이 뇌파에서만 기록되는 경우도 많아서 PLEDs가 과연 ‘발작현상(ictal phenomenon)인가 아닌가’라는 논란이 지금까지 계속되고 있다. 우선적으로 이러한 논쟁이 생기는 이유를 보면, 첫째는, 뇌손상에 의해 발생하는 부수현상(epiphenomenon)인 전기적 이상 소견을 간질중첩증(status epilepticus)의 뇌파소견과 감별할 수 있는 뇌파적 특징이 없다는 점이고,<sup>3</sup> 둘째는, 뇌손상의 원인이나 병리기전과 상관없이 심한 상태의 혼수에서는 종종 뇌파에서 주기방전(periodic discharges)을 볼 수 있다는 점이다.<sup>4</sup>

‘PLEDs가 발작현상인지 아니면 단지 급성 뇌손상의 부수현상인지’ 이를 확인하기 위해서는 첫째, 환자의 임상증상이 주기방전에 의한 것인지 아니면 기저 뇌손상 자체에

Address for correspondence;

Sang-Ahm Lee, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center,

86 Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3445 Fax: +82-2-474-4691

E-mail: salee@amc.seoul.kr

의한 것인지 확인해야 하고, 둘째, 주기방전이 환자의 예후에 영향을 미치는지 알아야 하고, 셋째, 혼수를 포함해서 특정 임상상태에서 발견되는 주기방전을 치료해야 하는지 등의 문제를 해결해야 한다. 본 저자는 ‘PLEDs가 발작현상이 아니라 단지 급성 뇌손상의 부수현상’이라는 점을 여기서 주장할 것이며, 그 근거를 본문에서 기존의 연구결과들을 통해 제시할 것이다.

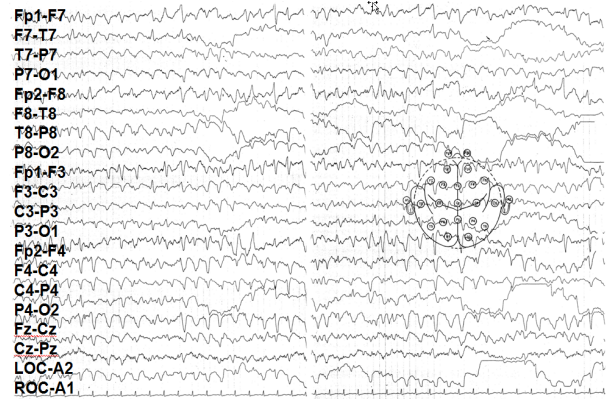
이 주제의 본문으로 들어가기 전에 먼저 말씀 드리고 싶은 것은, 첫째, 논의를 PLEDs에 한정시키지 않고, 논의의 폭을 주기방전으로 넓혀 기술한다는 점이다. 그 이유는 전반화주기 간질모양방전(generalized periodic epileptiform discharges, GPEDs) 또한 PLEDs와 같은 맥락에서 ‘발작현상이나 아니냐’ 즉 ‘비경련성 간질중첩증(nonconvulsive status epilepticus, NCSE)이나 아니냐’ 논란의 중심에서 있기 때문이다.

둘째는, 논의를 벌이는 현시점에서 주기방전을 발작현상, 즉 NCSE라고 확신할 수 있는 최소한의 기준이 명확히 설정되어 있는 반면, 주기방전을 발작현상인 NCSE가 아니라 뇌손상의 부수현상이라고 증명할 수 있는 객관적인 기준은 없다는 점이다. 다시 말하면, 항경련제 치료로 주기방전이 없어지면서 임상 상태가 호전된다면, 이는 발작현상인 NCSE로 진단할 수 있다.<sup>5</sup> 그러나 항경련제로 충분히 치료하였음에도 불구하고 뇌파나 임상증상이 좋아지지 않는다고 해서 NCSE가 아니라 뇌손상에 의한 부수현상이라고 말할 수 없다는 것이다. 만약 항경련제 치료에 호전되지 않는다고 이를 비간질성(nonepileptic condition)으로 간주한다면, 약물 불응성 간질중첩증은 모두 비간질성 상태로 진단해야 하기 때문이다. 이와 같이 발작현상인 NCSE가 아닌, 뇌손상의 부수현상으로써의 이상뇌파 소견을 일정한 기준에 의해 확신할 수 있는 방법이 아직 없기 때문에, 여기에서 PLEDs가 발작현상이 아니라는 확실한 부정적 증거를 제시하는 데에는 일정한 한계가 있을 수밖에 없다.

## 본 론

### 1. 전반화주기간질모양방전(generalized periodic epileptiform discharges, GPEDs)

GPEDs의 원인을 보면, 1) 저산소성, 독성, 대사성, 감염성 등 광범위한 뇌손상, 2) 뇌간을 압박하는 공간점유병변(space-occupying lesions), 3) 간질 등이 있다.<sup>6</sup> 그런데, 깊은 혼수 환자에게서는 이런 다양한 원인과는 상관없이 흔히 뇌파 상 주기방전을 관찰할 수 있다(Figure 1).<sup>4,7</sup> 혼수 환자



**Figure 1.** Portable EEG in 63-year-old woman presenting postanoxic coma shows generalized periodic epileptiform discharges (GPEDs), which were not accompanied with any clinical seizures.

에게서 관찰되는 주기방전을 포함한 일정한 형태의 뇌파 소견을 통해 그 환자의 뇌손상 원인은 알 수 없으나, 그 뇌파의 형태로서 혼수의 깊이는 가늠할 수 있다.

그럼, 혼수 환자에게서 관찰되는 GPEDs의 뇌파 형태로 그 뇌파 소견이 간질성인지 아니면 비간질성인지 알 수 있는가? 결론은 뇌파 형태 자체로 그 둘 간을 감별할 수 없다는 것이다. GPEDs의 한 형태인 돌발파억제 형태(burst-suppression pattern)를 예로 들어 보면, 소아에서의 West 증후군, Ohtahara 증후군, 그리고 미세간질중첩증(subtle status epilepticus)에서 관찰되는 돌발파억제는 분명히 간질성인데,<sup>8</sup> 이것은 전신호흡마취 때 보이는 비간질성 돌발파억제와 형태 상으로 구별할 수 없다. 또한 간질중첩증의 치료로서 pentobarbital 등의 정맥마취제를 사용할 때도 돌발파억제 형태가 관찰되는데, 물론 간질성 돌발파억제와 형태 상으로 감별할 수 없고, 치료 시작 후 점차 마취제의 용량을 증가시켜 돌발파억제가 나타나는 용량으로 치료를 유지하는 것이 바람직하다.<sup>9</sup>

Lennox-Gastaut 증후군 환자에게서 관찰되는 느린 극서파 복합체(slow spike-and-wave complexes)는 저산소성 또는 대사성 뇌병증의 혼수 환자에게서 관찰되는 GPEDs와 형태 상으로 구별할 수 없다. 일반적으로, 심한 저산소성 뇌병증이나 대사성 뇌병증에서 보이는 GPEDs 또는 삼상파(triphasic waves)는 비경련성 간질중첩증으로 여겨지지 않고, 오히려 뇌병증의 부수현상으로 이해되고 있다.<sup>4,10-12</sup> 즉, 심한 혼수 상태에서 지속적으로 관찰되는 GPEDs는 불특정 원인에 의한 비가역적 혼수의 마지막 단계를 시사하고, 이러한 GPEDs는 평탄뇌파가 되어 뇌사상태로 될 때까지 지속하는 것으로 생각한다.

Kaplan (2002)은 급성 뇌손상 자체가 충분히 혼수를 일으킬 수 있는 정도라면 혼수상태에서 보이는 GPEDs를 혼수의 원인으로 생각하지 않았다.<sup>5</sup> 이와 같이 판단하는 데에는 다소 무리가 있을 수 있으나, 다행히 GPEDs를 보이는 혼수 환자의 대부분은 급성 뇌병증을 일으킬 만큼 심한 급성 증상성 기저질환을 가지고 있다.<sup>13,14</sup>

## 2. 주기편측간질모양방전(periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs)

PLEDs의 원인을 보면, 1) 대부분의 경우에, 급성 국소 뇌병변, 2) 드물게, aminophylline 중독, 당뇨병성 혼수 등 광범위한 뇌손상, 3) 간질 등이 있다.<sup>6</sup> 그 형태로는 지속적인 국소 극파, 주기적으로 편측화된 간질모양방전, 양측으로 독립적으로 보이는 PLEDs, 편측에서 관찰되는 돌발파역제 형태 또는 삼상파 등이 있다.

Young 등(1988)은 PLEDs가 엄격한 기준으로 볼 때 발작 뇌파의 기준과 잘 맞지 않는다고 기술했고,<sup>15</sup> Lothman 등(1989)은 PLEDs가 발작뇌파에서 보이는 것처럼 시간에 따라 변하는 양상을 보이지 않고 일정한 형태를 보인다면, 지속적인 발작 뇌파 활동이라기 보다는 오히려 죽어가는 세포의 전기 활동을 보여주는 뇌파소견으로 생각했다.<sup>16</sup> 1991년 Reiher 등은 PLEDs를 PLEDs-plus와 PLEDs-proper 두 형태로 구분하였다.<sup>17</sup> PLEDs와 PLEDs 사이에 율동적인 전위가 관찰되고, PLEDs 자체에 그보다 더 빠른 빈도의 전위가 얹혀져서 나타나는 것이 PLEDs-plus이고, PLEDs만 관찰되면서 그 사이에 율동적 전위가 없는 것이 PLEDs-proper 라고 했다. 그런데, PLEDs-plus가 보이는 환자에서는 발작 현상이 74%에서 관찰되었던 반면, PLEDs-proper 환자에서는 6%에서만 발작이 관찰되었다. 그래서 Reiher 등은 PLEDs-plus가 발작(ictal) 상태와 발작간(interictal) 상태 사이에 위치한다고 기술하였다.<sup>17</sup> 1996년 Pohlmann-Eden 등<sup>18</sup>은 그때까지 발표된 PLEDs 관련 논문을 검토한 결과, 한편에서는 PLEDs가 임상발작과 연관되어 있는 증거가 뚜렷하여 PLEDs가 발작 현상을 의미한다고 주장하고 있고, 다른 한편에서는 PLEDs가 발작으로 진행할 수도 있고 진행하지 않을 수도 있는 발작간 상태라고 주장하고 있다. Pohlmann-Eden 등(1996)은 이러한 양편의 주장 중 한 편 의견의 취하는 대신, PLEDs를 발작 상태와 발작간 상태를 연결하는 연속선 상에 있는 불안정하고 역동적인 신경생물학적 상태를 의미한다고 생각했다.<sup>18</sup> 또한 이러한 역동적 상태는 기저 신경손상의 특징, 발작이 일어날 수 있는 환자의 유전적 경향, 그리고 급성 대사성 장애의 공존 등의 요인에 의해 발작을 일으킬 수도 일으키지 않을 수도

있다고 보았다.

1998년 Gross 등은 미상핵(caudate nucleus) 위축이 있는 환자에게서 수면 중 아무런 연관 증상 없이 주기방전만을 보이는 만성 PLEDs를 보고했다.<sup>19</sup> 이 증례는 39세 여자환자로 원인에 심한 미상핵 위축과 함께 오른편 반긴장이상증(hemidystonia)이 동반되어 있었다. 자는 동안 왼쪽 대뇌 반구에서 PLEDs가 관찰되었고, 이러한 PLEDs는 발작을 포함한 어떤 임상증상도 동반하지 않았으며, 수면에서 깨어나면 없어지는 양상이었다. 이 증례를 통해 알 수 있는 것은, PLEDs의 발생에 기저핵(basal ganglia)이 관여할 것이라는 것과 PLEDs가 발작과 전혀 상관없이 발생할 수 있다는 점이다.

## 3. 주기방전이 혼수 환자의 예후에 영향을 미치는가?

일반적으로 알고 있는 소발작 또는 복합부분발작 간질 중첩증 등의 NCSE는 예후가 좋으나, 주기방전을 보이는 혼수 환자는 예후가 매우 나쁘다. 이렇게 예후가 많이 다르기 때문에 주기방전을 보이는 혼수 환자에게서 주기방전을 NCSE로 보기 힘든 것이다.<sup>20</sup> 그러나 이전에도 이미 언급했지만, 치료 불응성으로 둘 간을 절대적으로 분류할 수는 없다.

주기방전이 있는 혼수 환자는 대부분 기저 뇌손상이 함께 있기 때문에 환자의 예후 측면에서 주기방전의 효과와 기저 뇌손상의 효과를 구분하는 것은 매우 어렵다. Shneker와 Fountain (2003)은 100명의 비경련 간질중첩증 환자를 후향적으로 조사한 결과, 환자의 예후는 혼수의 원인, 혼수의 중증도, 그리고 그에 따른 급성 합병증과 관련이 있다고 발표하였다.<sup>21</sup> 원인에 따라 보면, 급성 내과적 원인 때 사망률이 27%인데 반해, 간질이 원인인 경우는 사망률이 3%밖에 되지 않았다. 혼수의 중증도에 따라 보면, 심한 혼수에서는 39%, 경도의 혼수에서는 7%의 사망률을 보였다. 또한 급성합병증이 있는 경우는 36%, 없는 경우는 7%의 사망률을 보였다. 반면, 주기방전으로 GPEDs가 있는 경우는 사망률이 11%로 GPEDs가 없는 경우의 사망률 22%에 비해 높지 않았다. 따라서 Shneker와 Fountain(2003)은 GPEDs가 혼수 환자의 예후에 영향을 미치지 않을 것이라고 기술했다.<sup>21</sup> 이러한 연구결과와는 반대로, Rossetti 등(2007)은 166명의 무산소증 환자를 후향적으로 분석하여 뇌파에서의 비경련성 발작이 예후에 악영향을 끼친다고 발표했다.<sup>22</sup> 그들의 연구결과를 보면, 뇌파에서의 비경련성 발작이 있었던 경우에 사망률이 91%로 매우 높은 반면, 비경련성 발작이 없었던 경우는 사망률이 54% 정도였다. 그러나 사망률에 영향을 미치는 저체온 치료 시행 여부,

심정지의 종류와 기간 등이 제시되지 않아서, 그들의 결과를 해석하는 데에는 일정한 한계가 있다.

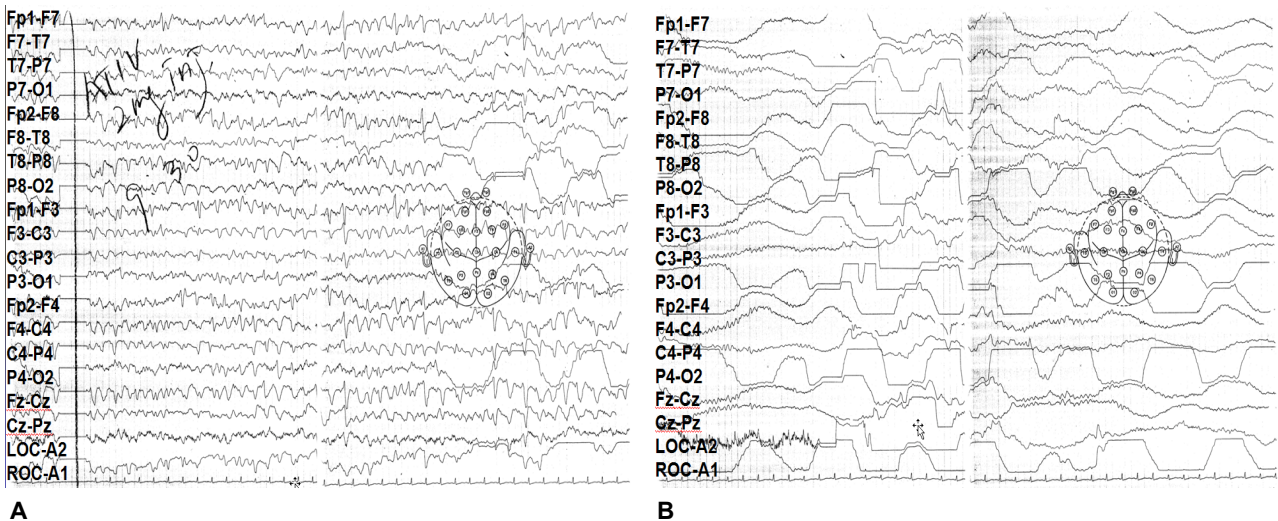
#### 4. 혼수환자에게서 관찰되는 주기방전을 반드시 치료해야 하는가?

주기방전이 있는 혼수 환자들은 중환자실에서 인공호흡기를 사용하면서 치료하고 있는 경우가 많다. 이런 경우는 주기방전을 치료하기 위해 항경련제를 사용해도 별 문제가 없다. 왜냐하면, 항경련제의 부작용으로 진정, 호흡억제가 초래된다 하더라도 이미 인공호흡기 치료를 하고 있기 때문이다. 그러나 충분한 자기 호흡이 있는 혼수 환자에게서는 주기방전을 없애기 위한, 추가적인 항경련제 약물치료를 혼수가 깊어져 호흡이 억제될 위험성이다. 따라서 과연 얼마만큼 적극적으로 이런 위험이 있는 항경련제 치료를 해야 하는지가 문제가 된다. 이러한 논쟁에서 Treiman (1997)은 항경련제 치료에 대해서 찬성하는 입장이다.<sup>23</sup> 그러나 Sharbrough (1997)는 발작으로 진행하지 않는 GPEDs를 없애기 위해 항경련제를 사용하는 것은 도움이 되는 것보다는 위해가 된다고 주장하면서 항경련제 사용을 분명 반대하는 입장이다.<sup>24</sup> Kaplan (1999)은 항경련제 치료의 이득보다는 위험성을 좀더 지적하면서, NCSE가 지나치게 치료되고 있는 경향이 있다고 생각하고 있다.<sup>25</sup> 2010년 Bauer와 Trinkka은 주기방전이 있는 혼수 환자에게서 충분한 항경련제 정맥치료를 시도해 볼 것을 권하고 있다.<sup>6</sup> 이와 같은 시도 후 뇌파와 임상적 호전이 있으면, 항경련제 치료를 계

속해야 한다. 그러나, 이 같은 항경련제 정맥치료 후 뇌파 소견은 좋아졌으나, 어떤 임상적 호전도 관찰되지 않는다면, 위해할 수 있는 이러한 치료를 계속할 필요가 없다고 제안하였다. 항경련제 투여 후 간질양 이상뇌파 소견은 임상양상의 호전 없이 좋아 질 수 있다(Figure 2). 특히 삼상파를 보이는 환자에서 이러한 것이 잘 관찰된다.<sup>26</sup> 그러나 대부분 이러한 뇌파의 호전은 일시적이다. 따라서, 임상적 호전이 동반되지 않는다면, 위험성이 있는 약제 사용을 지속적으로 계속 사용할 이유가 없다.

### 결론

기존의 여러 연구결과들을 종합해 보면, PLEDs를 ‘발작 현상이다’ 또는 ‘발작 현상이 아니라 단지 부수현상이다’라고 이분론적으로 생각하는 것은 명확한 한계가 있다. 따라서 PLEDs를 발작 상태와 발작간 상태를 연결하는 연속선 상에 있는 불안정하고 역동적인 신경생물학적 상태를 의미한다고 보는 것이 합리적이다. 이러한 역동적 상태는 기저 신경손상의 특징, 발작이 일어날 수 있는 환자의 유전적 경향, 그리고 급성 대사성 장애의 공존 등의 요인에 의해 발작을 일으킬 수도 있고, 일으키지 않을 수도 있다. PLEDs가 예후에 미치는 직접적인 효과는 아직 명확히 밝혀져 있지 않아서 향후 이 방향의 연구가 필요하다. PLEDs가 뇌파에서 관찰될 때, 일단 적극적인 항경련제 치료를 시도해 보고, 그 결과 임상 증상이 뇌파에서의 호전과는 달리



**Figure 2.** Portable EEG in 63-year-old woman presenting postanoxic coma. (A) Lorazepam 2 mg IV was injected. About 15-20 seconds after injection (right end of this figure), generalized periodic epileptiform discharges begin to disappear. (B) About one minute after Lorazepam injection, generalized periodic epileptiform discharges disappeared but any clinical improvement was not noticed in this patient.

좋아지지 않는다면, 위험성이 있는 항경련제 치료를 계속할 필요가 없다.

REFERENCES

1. Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic clinical and pathologic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964;17:77-93.
2. Hughes JR, Schlagenhauff RE. The periodically recurring focal discharge. *Epilepsia* 1965;6:156-166.
3. Brenner RP. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:319-331.
4. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia* 1996;37:643-650.
5. Kaplan PW. Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2002;3:122-139.
6. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010;51:177-190.
7. Bauer G. Coma and brain death. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;471-487.
8. Lux AL. Is hypsarrhythmia a form of non-convulsive status epilepticus in infants? *Acta Neurol Scand* 2007;115:37-44.
9. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001; 57:1036-1042.
10. Jordan KG. Nonconvulsive status epilepticus in acute brain injury. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:332-340.
11. Aminoff JM. Do nonconvulsive seizures damage the brain? - No. *Arch Neurol* 1998;55:119-120.
12. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-89.
13. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, DeLorenzo GA, Brown A, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39:833-840.
14. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-741.
15. Young GB, Goodenough P, Jacono V. Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs); electrographic and clinical features. *Am J EEG Technol* 1988;28:1-13.
16. Lothman EW, Bertram EH, Bekenstein JW, Perlin JB. Self-sustaining limbic status epilepticus induced by 'continuous' hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics. *Epilepsy Res* 1989;3:107-119.
17. Reiher J, Rivest J, Grand'Maison F, Leduc CP. Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges: association with seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;78:12-17.
18. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH. Periodic lateralized epileptiform discharges-a critical review. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:519-530.
19. Gross DW, Quesney LF, Sadikot AF. Chronic periodic lateralized epileptiform discharges during sleep in a patient with caudate nucleus atrophy: insights into the anatomical circuitry of PLEDs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:434-438.
20. Niedermeyer E. Epileptic seizure disorders. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;505-619.
21. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2003;61: 1066-1073.
22. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus. An independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255-260.
23. Treiman DM. Controversies in clinical neurophysiology: which EEG patterns of status epilepticus warrant emergent treatment? *J Clin Neurophysiol* 1997;14:159.
24. Sharbrough FW. Controversies in clinical neurophysiology: Which EEG patterns of status epilepticus warrant emergent pharmacologic treatment. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:159.
25. Kaplan PW. Assessing the outcome in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:341-352.
26. Fountain NB, Waldman WA. Effects of benzodiazepines on triphasic waves: implications for nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:345-352.