

주기편측간질모양방전은 발작현상으로서 항경련제 치료가 필요하다

충남대학교병원 신경과

김재문

Periodic Lateralized Epileptiform Discharges Are Ictal Phenomena, and Need an Antiepileptic Treatment

Jae Moon Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Received 5 May 2011; accepted 12 May 2011.

Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) had been debated whether it is ictal or non-ictal phenomenon. As most of PLEDs occur in patients with acute structural lesions, some epileptologists prefer PLEDs as a non-ictal phenomenon, rather an obscure epiphenomenon of etiological diseases. But, almost half of the patients with PLEDs do not have acute structural lesions in the brain and metabolic disorders or old CNS lesions may cause PLEDs and even more, no brain lesion was identified in some patients. There are many data supporting PLEDs as ictal phenomena. Occurrence of PLEDs usually accompanied by decreased mentality and is improved as PLEDs disappeared. Current SPECT study showed marked hyperperfusion in the lesion side of PLEDs, that is striking evidence of PLEDs as ictal phenomena. Also careful review of EEG with PLEDs revealed it is a dynamic process rather than a static state. Despite of these evidences, as PLEDs are an end-stage of animal status epilepticus models, it may be a transition of ictal to interictal state.

Key Words: Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs), Status epilepticus, Ictal, Non-ictal

서론

주기편측간질모양방전(Periodic Lateralized Epileptiform Discharge: PLEDs)은 흔하지 않은 뇌파소견이다. PLEDs는 1964년 Chartrian 등이 처음 기술한 이후로 간질발작의 현상인지 혹은 병변에 의하여 나타나는 이차적인 현상인지에 대하여 많은 논란이 있어왔으나 아직 그 임상적인 의미

에 대하여는 명확히 규정되지 않았다. 그러나 만일 간질 지속증의 한 형태라면 심각한 뇌병변을 야기할 수 있으므로 즉각적인 치료가 필요할 것인지에 대하여는 중요한 임상적 논점이라고 할 것이다.

PLEDs는 뇌파용어로 서파 및 간질파 복합체가 0.5-3 Hz의 주기적인 간격으로 한 쪽 대뇌반구에 국한되어 다양한 기간 동안 나타나는 경우를 지칭한다.¹ 이는 단조로우며 비교적 느리고 발작기에 보이던 극파의 예리함이 소실된 시기이다.

PLEDs는 대뇌 반구에 국한된 급성, 아급성 혹은 만성인 비교적 큰 크기의 구조적 병변, 예를 들면 뇌졸중, 뇌종양, 간질, 헤르페스성 뇌염 및 뇌농양 등에서 주로 나타나며 드물게는 무산소성 뇌병증, 저혈당증, 전해질 장애 등 대

Address for correspondence;
Jae Moon Kim, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,
33 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7806 Fax: +82-42-252-8654
E-mail: jmoonkim@cnu.ac.kr

사성 뇌증 등에서도 보고 되고 있다.² 또한 임상적으로는 경련 발작(clinical seizure)과 자주 동반되어 나타나며 그 중에서도 부분 발작(partial epilepsy)이 가장 많은 것으로 알려져 있다.^{3,6}

1958년 Ralston 등은 부분 발작의 동물 모델을 연구하면서 일시적인 비정상 소견을 나타내는 후기파장(afterdischarges)을 관찰하였고 이들이 발작간기 극파와 발작기 간질파 사이에 존재하는 국소화된 주기적 파(rhythmic discharge)인 것을 관찰하였다.¹

PLEDs는 다양하게 분류할 수 있는데 뇌파상으로는 초기와 말기로 나눌 수 있으며 말기의 PLEDs는 일정한 기간 PLEDs가 나타난 후 PLED에 속발되어 나타나는 저진폭의 단일발작(discrete seizure)과 같은 변화를 보이는 시기이다. 뇌파상의 톱니모양(saw-tooth appearance)이라 표현할 수 있다. 이는 PLEDs가 간질지속증 중에 보이는 하나의 연속선상에서 나타나는 현상이라고 상정한다면 정상화되기 전 단계의 뇌파의 단계를 의미한다고 할 수 있다. 따라서 고전적인 의미기기는 하나 PLEDs를 초기와 말기의 단계로 나누는 것은 뇌의 생리학적 변화를 감안하면 유용하다고 할 수 있을 것이다. 초기 PLEDs는 비교적 빠르며 단조롭고 간단한 모양을 보이는 것이 일반적이며 말기 PLEDs의 경우는 이와 달리 더 느리고 주기적 극파의 형태가 복잡하여진다. 실제 동물모델에서는 이러한 말기 PLEDs의 상태가 되면 동물이 더 각성하고 더 잘 움직이게 되는 것을 관찰할 수 있어 말기의 PLEDs가 SE가 정상화되기 위한 전단계로 생각할 수 있다. 실제로 말기의 PLEDs가 초기의 PLEDs에 비하여 더 치료에 잘 반응한다.

본 론

1. 임상적인 증거

PLEDs가 거의 대부분 의식의 변화나 미세한 운동증상을 동반함은 잘 알려져 있다. 또한 이러한 의식의 변화는 PLEDs의 소실과 더불어 회복되며 이는 PLEDs가 ictal phenomenon임을 반영하는 결정적인 증거라 할 것이다.

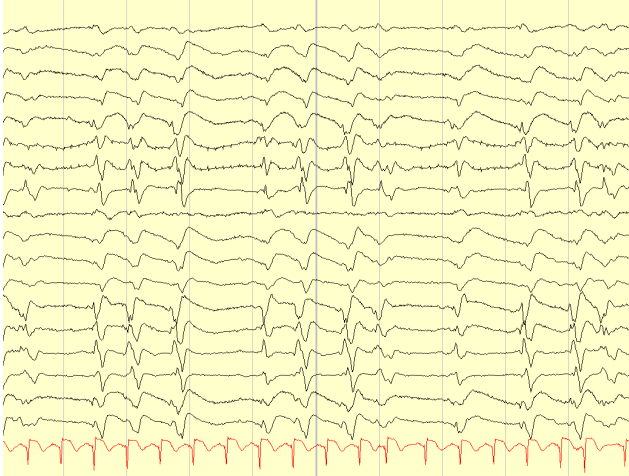
2. PLEDs is a dynamic phenomena

1991년, Reiher등은 Ralston등의 연구에서 관찰된 저진폭의 국소화된 주기적인 파장(PLEDs)이 인간의 두피 뇌파 기록에서도 관찰이 되는지, 만약 그렇다면 얼마나 자주, 어떤 종류의 발작간기 파장과 연관이 있는지에 대한 연구를 시행하였다.⁷ 이들은 높은 진폭을 가진 발작간기 간질파에 대해 시공간적으로 근접해 있는 모든 종류의 짧고 국

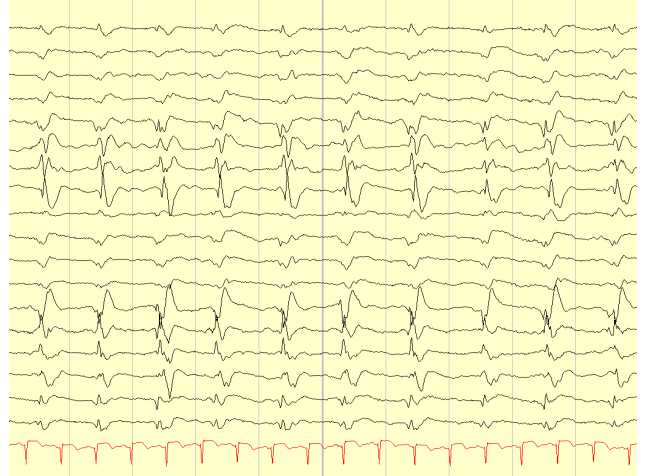
소적이며 전형적인 파를 주기적 파장(rhythmic discharge)으로 정의하였고, 이 파의 존재 유무를 기준으로 PLEDs를 분류하였다. 즉, 주기적 파장이 동반되는 경우는 PLEDs plus라고 하였고, 그렇지 않은 경우는 PLEDs proper라고 하였다. PLEDs plus는 다시 주기적 파장이 1분 이상 지속되는 경우는 class 5로, 1분 미만 동안 지속되는 경우 class 4로 구분하였다. PLEDs proper는 한 뇌파에서 불규칙적인 주기를 가지고 서파 및 간질파 복합체가 나타나는 경우는 class 1, 부분적으로만 규칙적인 주기를 가지고 나타나는 경우는 class 2, 뇌파를 시행하는 동안 지속적으로 규칙적인 주기를 가지고 나타나는 경우는 class 3로 각각 다시 분류하였다. 이후 여러 연구에서 PLEDs plus가 임상적으로 경련을 보이는 경우가 더 많음을 보고하였다.

이들의 연구 이후 PLEDs의 병태 생리와 경련 및 간질지속증과의 연관성을 이해하기 위한 수많은 연구가 있었으나 아직도 그 본질에 대해서는 알 수 없는 상태이다. 저자는 37명의 환자의 113개의 PLEDs를 분석하여 일관되게 초기의 PLEDs는 주기성이 지속적으로 유지되고 극파나 예파 복합체의 진폭이 높고 모양 또한 주변의 배경파와 뚜렷이 구별되나 시간이 지나고 적절한 치료를 시행하게 되면 극파나 예파 복합체의 진폭이 감소하고 지속 시간이 길어지면서 진정한 의미에서의 극파나 예파로써의 의미를 점점 잃어가게 되며 대신 급기야는 서파의 모양으로 변해가고 주변의 배경파는 점점 활성도를 되찾게 되며 결국에는 기존의 극파나 예파였던 파장과 배경파가 서로 혼재되어 구별점을 찾을 수 없게 되면서 점점 정상 뇌파 소견에 가까워지게 됨을 관찰하였다(Figure 1).⁸ 이는 malignant PLEDs plus에서 benign PLEDs proper로 PLEDs가 순차적으로 진행해간다는 기존의 연구들과 일치하는 소견이다. 이 원칙을 잘 만족시키는 한 환자의 PLEDs의 순차적 진행 양상을 그림 1에 제시하였다. 이러한 원칙은 최초의 PLEDs class의 종류에 상관없이 일관되게 지켜짐을 관찰할 수 있었다. 이러한 변화는 최초로 관찰된 PLEDs class의 종류별로 단계적으로 호전되어 나가는 PLEDs의 생명 주기를 보여준다.

초기의 기술 이후로 이러한 간질파와 위치에 따른 분류가 중요한 것으로 주장되었다. 따라서 PEDs, BIPLEDs, burst-suppression 등의 많은 이름으로 불렸다. 그러나 아직도 근본적으로 이러한 형태의 차이와 기본적인 병태생리의 상관관계에 대하여는 잘 알려져 있지 못하다. 그러나 대부분의 뇌파학자들은 PLEDs가 역동적으로 변하는 생리 지표임을 부인하지 않는다. 이는 PLEDs가 기존의 질병을 보여주는 현상이라기 보다는 시간과 공간적으로 지속적으



First: Suppressed PLEDs proper of class 3



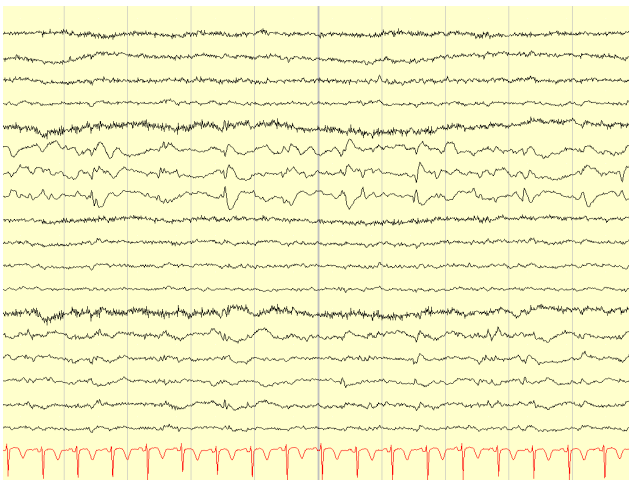
Second: Suppressed PLEDs proper of class 3



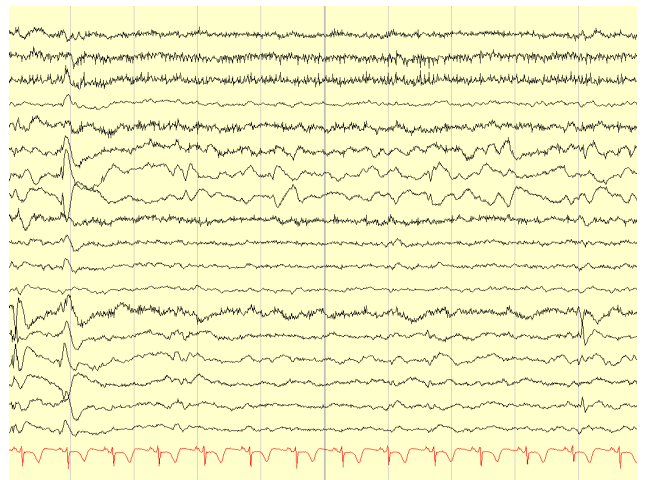
Third: Benign PLEDs proper of class 3



Fourth: Simple PLEDs proper of class 3



Fifth: PLEDs proper of class 2



Sixth: Occasional sharp

Figure 1. Serial, dynamic patterns of PLEDs in one patient.

로 변화하는 현상임을 증명하며 이는 복합부분간질지속증 (complex partial status epilepticus, CPSE) 등의 비발작성 간질지속증(non-convulsive status epilepticus, NCSE)에서 흔히 관찰하는 현상이라고 할 것이다.

실제 PLEDs는 CPSE의 유일한 EEG 형태(pattern)로 나타나기도 하며⁹ 부분간질지속증(epilepsia partialis continua, EPC)의 예로 보고되기도¹⁰ 한다. 또한 일부의 주장대로 구조적인 뇌병변에 의하여 나타나는 단순한 뇌파상의 변화라면 지속적이며 역동적인 변화를 설명할 수 없을 뿐 아니라 Kalamangalam 등의 보고¹¹와 같이 40% 이상에 달하는 정상(6.6%), 급성피질하병변(8.5%), 만성 피질하병변(29.3%), 만성 피질하병변(15.1%)의 뇌병변 이상에서 보이는 PLEDs를 설명할 수는 없을 것이다.

3. Clinical correlates of PLEDs

많은 연구자들이 PLEDs를 발작간 혹은 발작 후의 현상으로 간주하는 반면에 Snodgrass 등이나 Treiman 등은 SE의 한 형태로 간주하기도 한다. Snodgrass 등¹²은 147명의 환자에서의 총 493회의 뇌파를 분석하여 임상적인 경련이나 SE가 있는 4일 내에 대부분의 PEDs가 관찰됨을 보고하였다. 또한 약 1/3의 환자는 초기의 뇌파가 전기적으로 부분간질지속증(partial SE)를 보이고 일부는 지속적인 간질파와 PLEDs가 교차하며 나타나 PLEDs는 SE의 전기적인 신호의 하나라고 주장하며 PLEDs는 SE의 말기현상이라고 하였다. Reiher 등도 PLEDs를 “PLEDs proper”와 “PLEDs plus”로 구분하였는데 전자는 단조로운 파형을 유지하며 일정한 주기성을 유지하는 반면에 후자의 경우는 복합적인 모양을 보이면서 비교적 긴 후탈분극(afterdischarge)과 발작간 간질파를 보인다고 하였다. PLEDs plus에서 보이는 주기적 진동(oscillation)이 발작과의 연관성은 확실하지 않으나 Treiman 등¹³⁻¹⁷은 1) 초기의 출중 형태(ictal pattern) 이후에나 급성의 뇌증 이후에 주로 PEDs가 나타난다는 점; 2) 여러 가지 실험모델에서 PEDs가 극파지속기(continuous spiking)로부터 점차적으로 나타나기 시작한다는 점에서 발작간에 나타나는 파형으로 구분하기란 불가능하며; 3) 2-Deoxyglucose autoradiography를 통하여 PEDs가 나타나기 시작하여 시간이 경과한 이후에도 다른 부위에 비하여 심

부 대뇌피질과 해마의 대사가 증가하여 있는 점 등을 들어 PLEDs를 간질파로 간주하였다. 실제 PLEDs를 보인 각성상태의 환자에서 지속적인 안구의 편측화를 보인 사례¹⁸는 PLEDs가 대뇌의 활성화에 의하여 나타나는 현상임을 대변한다고 할 것이다.

현재 사용되고 있는 PLEDs에 대한 정의에 있어서 가장 중요한 단서(hallmark)는 주기성(periodicity)이다. 그러나 이전의 몇몇 연구에서 나타난 것처럼 PLEDs라는 뇌파적 현상 안에는 다양한 유형의 뇌파가 포함되어 있다. 고전적인 PLEDs의 정의를 인용한다면 엄격하게는 Reiher의 분류 중에서 class 1과 class 2는 PLEDs의 정의에 위배될 수도 있다. 그러나 PLEDs를 보이고 있는 환자의 뇌파를 주의 깊게 살펴보면 발작기와 발작간기를 거치면서 그 양상이 지속적으로 변하고 있고 그 동안 드러나는 PLEDs의 다형태성 (pleomorphism)이 대뇌의 흥분과 억제상태의 변화 양상을 반영하고 있음을 알 수 있다. 실제로 class 1, class 2, simple PLEDs proper class 3, benign PLEDs proper class 3의 과정 동안은 PLEDs 복합체의 진폭이 비교적 안정된 상태를 유지하다가 vigorous PLEDs proper class 3, suppressed PLEDs proper class 3의 과정 동안은 매우 높은 진폭을 보이고 class 4와 class 5로 진행하면 다시 진폭이 낮아지는 과정을 볼 수 있다(Table 1) 이를 통해 PLEDs가 진행하면서 대뇌 손상이 일정 수준까지 진행하다가 vigorous PLEDs proper class 3, suppressed PLEDs proper class 3의 과정 동안 극대화되고 이후 대뇌가 극도의 억제 상태에 빠져 흥분성을 상실하게 되면 오히려 간질파의 진폭이 낮아지게 되는 과정을 이해할 수 있다. 이런 의미에서 PLEDs, 특히, PLEDs plus는 간질지속증의 말기 단계로 생각할 수 있을 것이다. 이와 같이, PLEDs는 지속적으로 변하고 있는 대뇌의 흥분과 억제의 스펙트럼을 반영하는 뇌파적 현상이므로 그 다형태성을 인정해 주어야 할 것으로 생각한다. 이전의 많은 연구들이 PLEDs와 경련, 간질지속증과의 연관성을 보고하였고 PLEDs가 관찰된 환자들이 장기적으로 불량한 예후를 보이고 있음을 입증하였다.^{11,19} 따라서, 임상에서는 뇌파에서 PLEDs를 보이는 환자의 경우 언제부터 항전간제를 투여할 것인지, 어떤 항전간제를 얼마 동안 투여해야 할 것인지 등에 대한 문제에 부딪히게 된다. 저

Table 1. Morphology of PLEDs in each stages

	Class 1	Class 2	Simple Class 3	Benign Class 3	Vigorous Class 3	Suppress Class 3	Class 4	Class 5
Amp. (μV)	46.6±4.9	58.8±5.7	58.6±2.9	62.1±3.4	103.8±9.6	104.3±8.5	72.1±7.0	38.7±4.1
Dur. (ms)	0.3±0.03	0.2±0.0	0.2±0.0	0.3±0.0	0.2±0.0	0.2±0.0	0.4±0.1	1.9±0.3

자가 관찰한 37명의 환자들 중에서도 35명(94.6%)의 환자들이 경련을 경험하였고 이들 모두가 항진간제를 투여받았다. 아직까지 이 문제에 대한 정확한 해답은 없지만 많은 연구자들이 임상적으로 경련이 없는 상태에서도 3개월에서 12개월 이상의 장기간의 항진간제 투여가 필요하다고 하였다.

4. PLEDs & SPECT as an ictal evidence of PLEDs

PLEDs가 간질파 혹은 대뇌의 항진된 대사임을 증명하는 가장 중요한 단서는 SPECT이다. 수 많은 SPECT검사상의 과관류 (hyperperfusion)가 PLEDs에서 보고되며²⁰⁻²³ 일례로 Assal 등²²은 18명의 PLEDs환자 모두에서 과관류를 관찰하였고 이들 모두에서 PLEDs를 기록하기 전에 경련이 선행하였다고 하였다. 또 다른 연구에서는 PLEDs 동안의 과관류가 PLEDs가 종료된 후에는 소실되었다고 보고하였다.²³

결 론

이상에서 PLEDs는 졸중에 나타나는 현상으로 단순한 기저병변에 의한 뇌파현상이라고 할 수는 없다. 따라서 뇌손상을 증강시킬 수 있는 간질지속증의 한가지 유형으로 보아야 할 것이다. 따라서 즉각적이고 적절한 치료가 필수적이다.

REFERENCES

- Chartrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of PLEDs in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964;17:177-193.
- Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic lateralized epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:79-91.
- García-Morales I, García MT, Galán-Dávila L, Gómez-Escalonilla C, Saiz-Díaz R, Martínez-Salio A, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges etiology, clinical aspects, seizures, and evolution in 130 patients. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:172-177.
- Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JJ, Chiappa KH. Periodic lateralized epileptiform discharges-a critical review. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:519-530.
- Baykan B, Kinay D, Gokyigit A, Gurses C. periodic lateralized epileptiform discharges: association with seizures. *Seizure* 2000; 9:402-440.
- Snodgrass SM, Tsuburaya K, Ajmone-Marsan C. Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges: relationship with status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1989;6: 159-172.
- Reiher J, Rivest J, Grand'Maisonet F, Leduc CP. Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges: association with seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;78:12-17.
- Kim YS, Choi SY, Kwag HJ, Kim JM. Classification and serial evolution of PLEDs. *J Clin Neurol* 2006;2:179-185.
- Singh G, Wright MA, Sander JW, Walker MC. Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) as the sole electrographic correlates of a complex partial seizure. *Epileptic Dis* 2005;7:37-41.
- Young GB, Blume WT. Periodic lateralized epileptiform discharges with ipsilateral epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 2007;48:597-598.
- Kalamangalam GP, Diehl B, Burgess RC. Neuroimaging and neurophysiology of PLEDs: Observation and hypothesis. *Epilepsia* 2007;48:1396-1405.
- Snodgrass SM, Tsuburaya K, Ajmone-Marsan C. Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges: relationship with status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1989;6: 159-172.
- Treiman DM, Delgado-Escueta AV. Complex partial status epilepticus. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ, eds. *Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment*. NY: Raven Press. 1983;69-81.
- Treiman DM. Status epilepticus. In: Resor J, Kutt H, eds. *The medical treatment of epilepsy*. NY: Marcel Dekker. 1992;183-193.
- Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus in the adult. *Epilepsia* 1993;34:S2-S11.
- Treiman DM. Status epilepticus. In: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D, eds. *A textbook of epilepsy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993;205-220.
- Treiman DM. Electroclinical features of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:343-362.
- Kaplan PW. Gaze deviation from contralateral pseudoperiodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs). *Epilepsia* 2005;46: 977-979.
- Hughes JR. Periodic lateralized epileptiform discharges: do they represent an ictal pattern requiring treatment? *Epilepsy Behav* 2010;18:162-165.
- Cury RF, Wichert-Ana L, Sakamoto AC, Fernandes RM. Focal nonconvulsive status epilepticus associated to PLEDs and intense focal hyperemia in an AIDS patient. *Seizure* 2004;13:358-361.
- Bozkurt MF, Saygi S, Erbas B. SPECT in a patient with postictal PLEDs: is hyperperfusion evidence of electrical seizure? *Clin Electroencephalogr* 2002;33:171-173.
- Assal F, Papazyan JP, Slosman DO, Jallon P, Goerres GW. SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): a form of partial status epilepticus? *Seizure* 2001;10:260-265.
- Ali II, Pirzada NA, Vaughn BV. Periodic lateralized epileptiform discharges after complex partial status epilepticus associated with increased focal cerebral blood flow. *J Clin Neurophysiol* 2001;18: 565-569.