

뇌열환자의 임상, 신경방사선 및 뇌파소견

Schizencephaly : Clinical, Neuroradiologic and Electroencephalographic Features

송흥기¹ · 고임석¹ · 박세혁²

Hong-Ki Song, M.D.¹, Im-Seok Koh, M.D.¹ and Se-Hyuck Park, M.D.²

ABSTRACT

Purpose: Schizencephaly is an infrequent developmental disorder of cortical migration. Clinically it is often associated with epilepsy, developmental delay and motor weakness. We reviewed clinical, neuroimaging and EEG findings in the patients with schizencephaly to see the relations between those findings. **Subjects and Methods:** We investigated the type and location of the cleft, and associated brain anomalies as well as clinical manifestations in nine patients with schizencephaly. The presence of schizencephaly was established by means of magnetic resonance imaging (seven cases) and computed tomography (two cases). Serial EEGs during wakefulness and sleep state were recorded in seven patients. **Results:** Three patients had bilateral clefts, another two patients had left unilateral open lip clefts, and the rest four patients had right open or closed lip clefts. Clinically, these patients presented epileptic seizure in 4 patients, motor dysfunction in 7 patients and variable developmental delay in 3 patients. Associated cerebral anomalies were seen in all patients except one. They included absence of septum pellucidum, gray matter heterotopia, polymicrogyria and hypoplasia of optic nerves. Interictal epileptiform discharges were observed in four patients with unilateral clefts. Two of four patients who had epileptic seizure showed focal spikes on EEG and focal spikes were observed in two cases without history of epileptic seizure. Focal spikes were present ipsilateral to the lesion side in all cases. **Conclusion:** In this study, the presence and severity of motor dysfunction is correlated with the type, size and location of the lesion, and the side of interictal spikes or unilateral slowing is correlated with the location of the lesion. Further case study should be necessary to support positive relationship between clinical or EEG findings and the nature of involved brain, in the patients with schizencephaly. (J Korean Epilep Soc 1 : 119-124, 1997)

KEY WORDS : Schizencephaly · Seizure · EEG · Neuronal migration.

서론

뇌열 (Schizencephaly)은 임신 6~15주 사이에 일어나는 신경세포이주 (neuronal migration)의 장애로 인하여, 측뇌실의 상피세포층에서 피질의 연막층까지의 열 (cleft)이 회백질층으로 둘러 쌓이는 선천성 기형이다.¹⁾ 과거에 뇌열은 매우 드문 질환으로, 주로 부검에서만 발견되었으나, 진단적 영상기기의 발달에 따라 발견되는 빈도가 증가하게 되었다. 최근 신경방사선학적 소견과 임상증상의 관계를 조사한 연구에서, 뇌열에서 주로 나타나는 운동 증상들이 뇌

열의 영상소견상의 형태, 위치, 그리고 그 크기와 연관된다는 사실이 보고되고 있다.²⁾³⁾⁴⁾ 저자들은 뇌열의 주요 증상 중 하나인 간질발작의 특성과 뇌파소견에 중점을 두어, 뇌열환자에서의 뇌형상소견, 임상 및 뇌파 소견의 특징과 이들 사이의 상관관계를 조사하였다.

연구대상 및 방법

1989년부터 1996년까지 한림대부속병원에 내원하여 뇌 MRI와 CT에 의해서 뇌열로 진단된 9명의 환자들을 대상으로 하였다. 연령은 2세에서 28세로 평균 연령은 13.7세였으며, 성비는 남자가 5명, 여자가 4명이었다. 추적기간은 2주에서 7년이었다. 환자들의 내원 기록을 검토하여, 운동 장애의 유무와 정도 및 장애의 부위, 발육지연의 정도, 뇌파

¹한림대학교 의과대학 신경과학교실, ²신경외과학교실
Department of Neurology¹, Neurosurgery², Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자 : 송흥기, 134-701 강동구 길동 445
TEL : (02) 224-229 · FAX : (02) 473-8101

소견 등을 분석하였다. 간질환자의 경우는 발작의 유형과 유병기간, 항경련제 종류와 항경련제에 대한 반응 등에 관해서도 조사하였다. 방사선학적 소견으로는 CT, MRI에서 열의 유형, 위치, 크기 등과 투명중격의 무발생(agenesis of septum pellucidum)이나 다소뇌회증 (polymicrogyria) 등과 같은 동반된 뇌병변의 유무도 조사하였다. 뇌파는 추적이 안된 경우를 제외하고는 수면뇌파를 포함하여 적어도 3회 이상 실시하였다.

MRI는 1.5 Tesla Magnetom 63 sp (Siemens, Germany)를 사용하여 5mm 두께의 횡단면, 시상면 및 관상면으로 스캔하였고, CT는 나선식 CT인 Somatom plus-S (Siemens, Germany)를 사용하여 10mm 두께의 횡단면으로 스캔하였다. 방사선 소견상 뇌열의 유형은 기존의 기준에 따라,⁵⁾ 폐쇄형 (closed lip)과 개방형 (open lip)으로 분류하였고, 열이 위치하고 있는 뇌엽 및 양측성과 일측성인지를 각기 구분하였다. 개방형 뇌열의 경우에는 열의 크기에 따라, 뇌열이 한 뇌엽의 2/3 이상 혹은 한 뇌엽 이상을 차지할 때는 대 (large), 뇌열이 한 뇌엽의 1/3에서 2/3까지 차지할 때는 중 (medium), 뇌열이 한 뇌엽의 1/3미만을 차지할 때는 소 (small)의 3가지로 분류하였다.⁶⁾

결 과

1. 임상소견 (Table 1, Table 2)

주요 증상은 운동장애, 간질발작, 발달지연 순이었다. 전반적으로 개방형이 폐쇄형에 비해서, 그리고 양측성이 일측

성에 비해서 그 임상증상이 심하게 나타났다. 운동장애는 강직성 편마비가 5예, 사지마비가 2예, 단마비 (monoparesis)가 1예에서 관찰되었다. 일측 뇌열의 경우 모두 병변의 반대측에서 편마비가 있었고, 양측의 경우 개방형 뇌열의 반대측에 전부 편마비가 있었다. 양측 모두 개방형이었던 증례 4의 경우는 크기가 더 큰 측의 반대측 편마비가 더 심하여, 병변의 위치, 종류, 크기와 운동장애의 정도가 부합하는 상관관계를 보였다. 4명의 환자가 간질발작을 주 증상으로 내원하였다. 전반발작과 부분발작을 모두 보인 간질이 1예였고 (증례 6), 나머지 3예는 부분간질 (이차성 전반발작 포함)이었다. 증례 8은 단순운동부분발작과 동작정지와 발작 후반에 입술의 자동증이 있는 복잡부분발작이 있었다. 양측에 개방형과 폐쇄형을 가진 증례 6을 제외한, 3예에서 병변측 및 부위와 일치하는 발작증상을 보였다. 대부분의 환자들은 보행이 가능한 정도였으나 양측성 개방형 대형 뇌열환자 (증례 4)의 경우에는 마비가 심하여 혼자서 전혀 거동을 할 수 없는 상태였다. 개방형 중에서 뇌열크기가 중간 이상인 4명 중 3명에서 언어장애, 지능저하 등의 발육장애 소견을 볼 수 있었고, 특히 대형인 증례 4의 경우는 발육장애가 가장 심하였다.

2. 신경방사선학적 소견 (Table 1)

대상 환자 전부에서 전두엽 혹은 전두-두정엽에 뇌열이 있었으며, 폐쇄성 뇌열의 경우는 모두 특징적으로 전두엽에만 위치하고 있었다. 일측성 뇌열은 6명, 양측성 뇌열은 3명에서 볼 수 있었고, 개방형이 7예, 폐쇄형이 5예로 일측성 및 개방형 뇌열이 다소 많았다. 일측성 5명 중 개방형과

Table 1. Clinical and imaging findings in the reported patients

No.	Age (yr)	Sex	Neurological examination	Location, type and size of the schizencephaly			Associated anomalies
1.	2	M	Rt. hemiparesis Mild developmental delay	Lt. F-P Rt. F	Open Closed	Medium —	Absence of septum pellucidum polymicrogyria, gray matter heterotopia hypoplasia of optic nerves
2.	4	F	Rt. hemiparesis	Rt. F	Closed	—	Polymicrogyria, gray matter heterotopia
3.	5	F	Rt. hemiparesis	Lt. F	Open	Small	Absence of septum pellucidum
4.	8	M	Quadriparesis(Rt.<Lt) Severe developmental delay Decreased visual acuity	Rt. F-P Lt. F	Open Open	Large Medium	Absence of septum pellucidum Polymicrogyria, gray matter heterotopia hypoplasia of optic nerves
5.	11	M	Quadriparesis(Rt.>Lt.)	Lt. F-P	Open	Medium	Absence of septum pellucidum
6.	20	F	Mild developmental delay Rt. hemiparesis	Lt. F Rt. F	Open Closed	Medium —	Absence of septum pellucidum polymicrogyria, gray matter heterotopia
7.	21	F	Lt. leg monoparesis	Rt. F	Closed	—	Polymicrogyria, gray matter heterotopia
8.	24	M	Lt. hemiparesis	Rt. F-P	Open	Small	Absence of septum pellucidum
9.	28	M	Normal	Rt. F	Closed	—	None

F : frontal F-P ; fronto-parietal

Table 2. Epileptic features and EEG findings in the reported patients

Case ^a	Epilepsy	Age at onset	Seizure type	EEG findings	Medication	Frequency ^b
1.	No	_____	_____	Not done	_____	_____
2.	No	_____	_____	Not done	_____	_____
3.	No	_____	_____	Left frontal spikes	_____	_____
4.	No	_____	_____	Diffuse theta to delta slowing	_____	_____
5.	No	_____	_____	Left parieto-occipital spikes	_____	_____
6.	Yes	6 yr	CPS with automatism GTCS, rare drop attacks	Irregular background activity	PHT 300 mg/day PB 120 mg/day	Follow-up loss
7.	Yes	15 yr	Focal left motor(postural) or sensory, rare 2 GTCS	Right foronto-central spikes	CBZ 1,000 mg/day VGB 1,000 mg/day	1/year
8.	Yes	12 yr	Focal left motor(clonic) CPS with automatism	Left side slow waves	CBZ 1,200 mg/day VPA 1,000 mg/day	1/month
9.	Yes	17 yr	Focal left motor(clonic)	Right central spikes	CBZ 800 mg/day	0.5/year

^a : same order as those in Table 1. ^b : on medication CPS : complex partial seizure GTCS : generalized tonic clonic seizure PHT : phenytoin PB : phenobarbital CBZ : carbamazepine VGB : vigabatrin VPA : valproate



Fig. 1. Unilateral schizencephly with closed lips (case 7).

A : Axial MR image shows irregular gray matters extending from cortex to ventricular surface (black arrows) and a dimple in the ventricular wall (an arrow), suggesting opening of cleft to ventricle in the right frontal region. Thickened, broad and flat gyri adjacent to cleft (white arrow heads) suggest polymicrogyria (TR 640, TE 14). B : Axial proton image shows a nodular mass of gray matter above and adjacent to the cleft (arrow heads), representing subcortical gray matter heterotopia (TR 3500, TE 19).

폐쇄형이 각각 2예 및 3예였고, 양측성 뇌열의 경우는 1명은 좌우측 모두 개방형, 나머지 2명에서는 좌측은 개방형, 우측은 폐쇄형이었다. 뇌열의 크기는 개방형에서만 적용하여 조사였는데 중형이 4예, 소형이 2예, 대형이 1예씩 있었다. MRI를 시행한 7예 중 5예에서 뇌열과 동측에 동반된 다소회뇌증 (Fig. 1) 혹은 이소성회백질 (gray matter heterotopia, Fig. 1, 2)을 관찰할 수 있었고, 2예에서는 시신경의 발육부전 소견이 관찰되었다. 또한, 개방형 뇌열의 경우는 모든 예에서 투명중격이 보이지 않았다. MRI에

서 해마 (hippocampus) 부위의 위축이나 음영변화가 관찰된 경우는 없었다.

3. 뇌파소견과 방사선학적 소견과의 관계 (Table 1, Table 2)

내원 당시 뇌파를 시행하지 않았고 추적기간이 짧았던 2명의 환자를 제외한 7명의 환자에서 적어도 3회 이상 수면 상태를 포함하는 두피뇌파를 시행하였다. 간질양파형은 모두 4명에서 - 간질병력이 있었던 환자 4명 중 2명과, 병력이 없었던 2명 - 일관된 국소 극파 (focal spikes)가 관찰되었다. 국소 극파는 4예 모두 병변과 동측 및 병변 위치와 관련된 부위에서 관찰되었다 (Fig. 3). 한편, 증례 8의 경우 네 차례의 뇌파에서 간질양파형은 관찰되지 않았으나, 병변측에서 일관된 (persistent) 국소 서파가 나타났다.

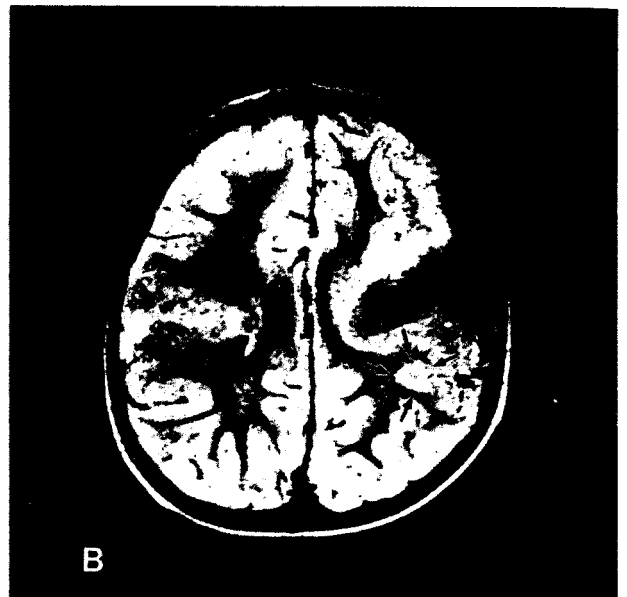
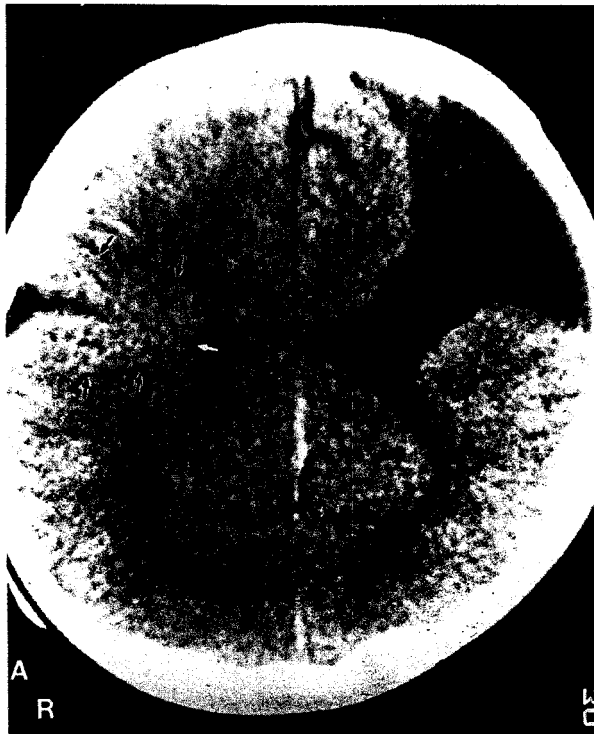


Fig. 2. Bilateral schizencephaly with open and closed lips (case 1). A : Axial CT scan reveals gray matters extending from cortex to a ventricular dimple (white arrow) in the right frontal region (black arrows) and gray matter-lined cleft in the left fronto-parietal region. B : MR images at the same level demonstrates gray matter heterotopia (arrows) adjacent to the open cleft (TR 3200, TE 19).

고 안

뇌열을 덮고 있는 회백질은 정상적인 층상배열 (lamination)을 하고 있지 않은 이형성 (dysplastic) 회백질로서, 실비안열 (sylvian fissure) 혹은 중심회 (central gyrus) 주위에 호발하고,^{6,7)} 열의 내부 혹은 주위에 이소성회백질과 다소회뇌증이 흔히 동반된다.⁸⁾ 뇌열의 병인은 신경세포이동 혹은 층상배열 기간 동안의 분수계부 (watershed zone)의 허혈, 감염, 독소 등이 방사성교섭유 (radical glial fiber) 혹은 그 주위의 신경세포를 파괴시켜 신경세포의 이동 혹은 피질층상배열을 저해함으로써, 피질기형을 야기하는 것으로 추정되고 있다.⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 뇌열의 진단은 뇌영상촬영으로 가능하며, MRI는 CT에 비해 회백질과 백질의 구분이 더 분명하여, 뇌열자체의 평가뿐만 아니라 동반된 기형을 발견하기 쉽다는 장점이 있다.

뇌열환자의 주요 증상은 간질발작, 운동장애, 발육지연, 정신지체 등 다양하며, 그 가운데 간질발작이 가장 흔하다.⁴⁾ 조 등³⁾의 경우는 16명 중 15명 (93.7%)에서 간질의 병력이 있었고, Granata 등²⁾의 연구에서는 9명 중 6명 (67%)에서 관찰되었다. 본 연구의 경우 9명 중 4명만 간질의 병력이 있었는데, 다소 빈도가 적은 이유는 발작의 발병연령이 뇌열의 유형과는 무관하게 10세에서 17세로 높았다는 보고²⁾

를 고려해 볼 때, 본 연구의 경우는 증례의 연령이 적고(증례 1-5), 따라서 장기간 추적이 안된 때문일 가능성을 생각해 볼 수 있다.

간질의 유형 및 뇌파 소견과 뇌열의 위치와의 연관관계에 관한 보고는 드물게 있으나, 아직 확립되어 있지 않다. 본 조사에서는 발작증상은 양측에 개방형과 폐쇄형을 가진 증례 6을 제외한 3예에서 병변측 및 병변부위와 일치하였고, 뇌파에서 간질양파형이 관찰된 4예 전부 국소 극파는 병변의 동측 및 병변 위치와 관련된 부위에서 관찰되었다. Granata 등²⁾의 보고된 9예를 검토해 보면 발작양상은 모든 예에서 뇌열의 위치와 부합하였고, 전반적인 비특이적 이상을 보인 2예와 동측의 서파와 반대측의 극파가 관찰된 1예를 제외한 6예 모두에서는 발작간극파의 초점과 뇌열의 위치가 정확히 일치하였다. 또한, 다른 보고에서도 부분발작이 있는 경우는 대부분 뇌열의 부위와 일치하는 발작양상과 뇌파상의 발작간극파가 관찰되었으며,¹²⁾¹³⁾ 병력상 전신 발작만 확인되었으나 뇌파에서는 뇌열과 일치하는 부위에 국소 이상이 관찰되었던 경우도 있었다.¹²⁾ 대뇌발달의 국소기형인 경우 해부학적 병소와 발작간극파의 초점이 자주 일치할 뿐 아니라,¹⁴⁾ 뇌열의 경우 다소회뇌증, 이소성회백질과 같은 epileptogenicity가 높은 기형이 그 주위에 잘 동반된다는 점에서 충분히 예상되는 결과라 할 수 있다. 전두정엽

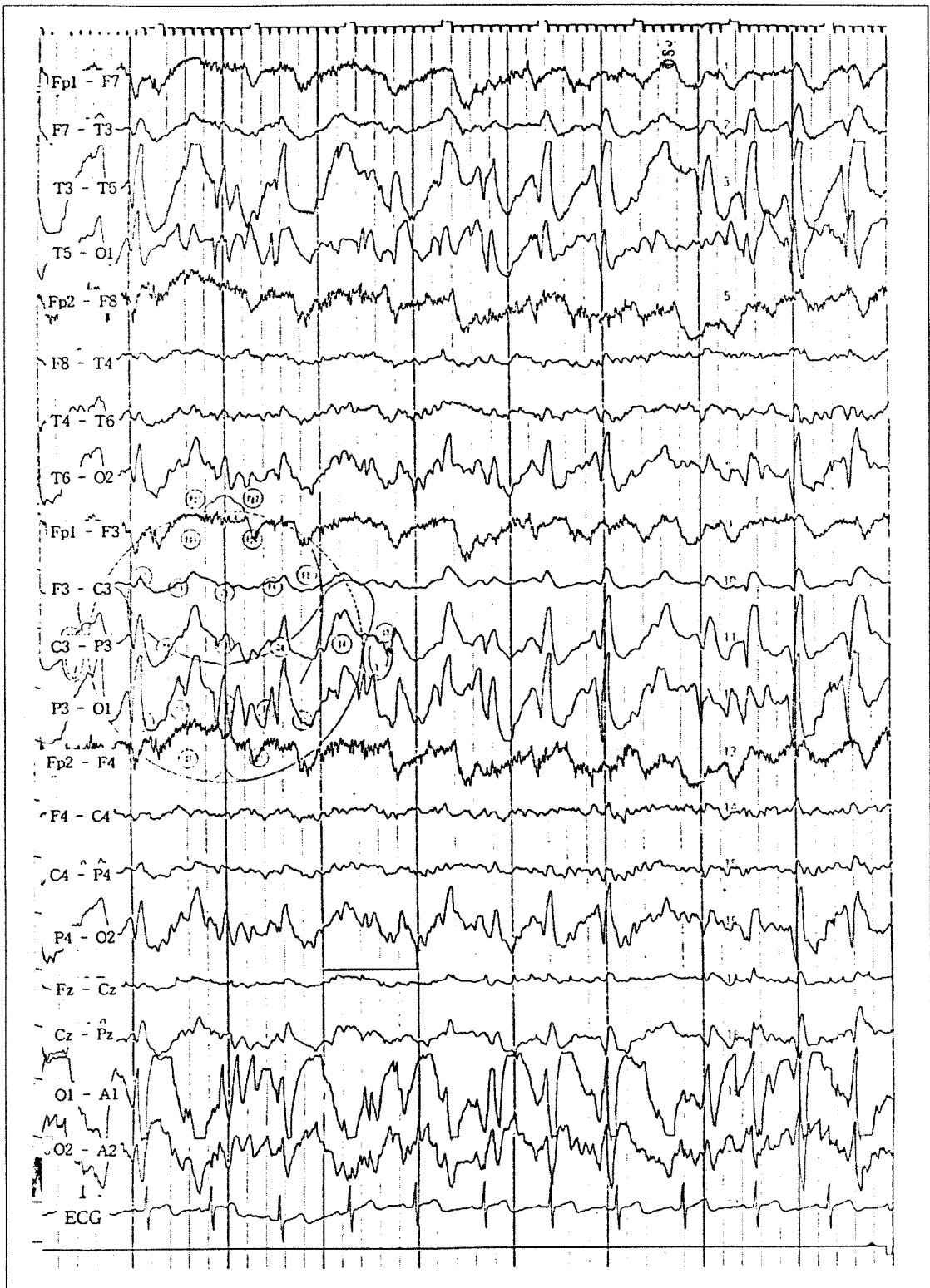


Fig. 3. The scalp EEG recording shows repetitive interictal discharges of irregular sharp and slow waves on the left posterior head regions with synchronization (case 5).

부위에 뇌열이 있으나 측두엽기원의 복합부분발작을 보인 증례 8의 경우도, MRI에서 전형적인 해마위축은 발견되지 않았고 열성경련의 병력도 없을 뿐 아니라 입술의 자동증이 발작 후반에 나타난 점을 고려하면, 환자의 복잡부분발작은 측두엽기원 보다는 뇌열병변에 초점을 둔 발작발사가 파급되어 나타났을 가능성이 있다. 한편, 방사선소견과 간질유형 및 뇌파소견의 뚜렷한 상관관계는 관찰되지 않았다는 보고도 있으며,³⁾ 간질의 유무 혹은 심한 정도와 뇌열의 크기와 유관¹⁵⁾ 또는 무관²⁾하다는 보고도 있다.

운동장애는 뇌열이 운동을 담당하는 중심회 주위에 주로 발생했기 때문에 나타난 것으로 이해할 수 있으며, 본 연구의 경우 운동장애의 정도는 뇌열의 위치, 종류, 크기와 부합하는 상관관계를 보였다. 전반적으로 개방형이 폐쇄형에 비해서, 양측성이 일측성에 비해서 그 임상증상이 심하게 나타났다. 일측 뇌열의 경우 모두 병변의 반대측에서 편마비

가 있었고, 양측 뇌열의 경우 개방형의 반대측에 전부 편마비가 있었다. 이는 개방형인 경우 폐쇄형 보다 병변이 대부분 더 크고 광범위한 때문으로 생각된다. 양측 모두 개방형이었던 경우 (증례 4)도 크기가 더 큰 측의 반대측 편마비가 더 심하였다.

결론적으로, 뇌열환자에서 국소 극과는 모두 병변과 동측 및 병변 위치와 관련된 부위에서 관찰되었고, 운동장애의 정도는 뇌열의 위치, 종류, 크기와 부합하는 상관관계를 보였다. 그렇지만, 뇌파의 이상소견 혹은 발작유형과 뇌열과의 상관관계를 보기 위해서는 향후 더 많은 증례에 대한 조사가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 뇌열 · 간질발작 · 뇌파 · 신경세포 이주.

- 논문접수일 : 1997년 9월 19일
- 심사완료일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

- 1) Barkovich AJ, Kuzniecky R. Neuroimaging of focal malformations of cortical development. *J Clin Neurophysiol* 1996;16:481-94.
- 2) Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Battino D, Savoiardo M, Avanzini G. Schizencephaly: neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia* 1996;37:1185-93.
- 3) 조광덕, 황연미, 이명종. Schizencephaly의 임상적 및 신경방사선 소견에 관한 고찰. *대한신경과학회지* 1993;11:404-14.
- 4) Miller GM, Stears JC, Guggenheim MA, et al. Schizencephaly: a clinical and CT study. *Neurology* 1984;34:997-1001.
- 5) Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle, I: clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946;5:116-30.
- 6) Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies. *AJNR* 1987;8:1009-17.
- 7) Bird CR, Gilles FH. Type 1 schizencephaly: CT and neuropathologic findings. *AJNR* 1987;8:451-4.
- 8) Dekaban AS. Large defects in cerebral hemispheres associated with cortical dysgenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965;24:512-30.
- 9) Barkovich AJ, Norman D. MR imaging of schizencephaly. *AJR* 1988;150:1391-6.
- 10) Padgett DH. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Carnegie Inst Contr Embryol* 1948;32:205-61.
- 11) Skarf B, Hoyt CS. Optic nerve hypoplasia in children: association with anomalies of the endocrine and CNS. *Arch Ophthalmol* 1984;102:62-7.
- 12) Leblanc R, Tampieri D, Robitaille Y, Feindel W, Andermann F. Surgical treatment of intractable epilepsy associated with schizencephaly. *Neurosurgery* 1991;29:421-9.
- 13) Silbergeld DL, Miller JW. Resective surgery for medically intractable epilepsy associated with schizencephaly. *J Neurosurg* 1994;80:820-5.
- 14) Raymond AA, Fish DR. EEG features of focal malformations of cortical development. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:495-506.
- 15) Palmieri A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, Wright G. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991;30:741-9.