

난치성 간질 환자에서 미주신경자극술 치료결과 분석 (레녹스-가스토 증후군 환자)

동남보건대학 임상병리과¹, 서울아산병원 신경과²

김 대 식¹ · 김 천 식²

Vagus Nerve Stimulation Treatment for Children with Refractory Epilepsy (Lennox-Gastaut Syndrome)

Dae-Sik Kim¹ and Cheon-Sik Kim²

Department of Clinical Laboratory Sciences, Dongnam Health College, Suwon 440-714, Korea¹

Department of Clinical Neurosciences, Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea²

Lennox-Gastaut syndrome(LGS) is a severe age-specific epilepsy syndrome that causes medication-resistant seizures in childhood. Vagal nerve stimulation (VNS) has been proposed as a possible way to improve the treatment of refractory epilepsy. We treated 9 patients with Lennox-Gastaut syndrome between the ages of 2 and 11 years (mean 5.8 years), by using the vagus nerve stimulation. The mean follow-up duration was 35 months. The mean reduction of seizure frequency compared with baseline before VNS was 52% after 6 months (range, 0% to 89%; $P < 0.011$), and 58% after 1 year (range 0% to 89%; $P < 0.012$). Seven patients showed improvements of quality of life (QOL) such as alertness, mood, and language skills. The most common side effects were transient hoarseness (6 patients) and drooling (1 patient). Our results suggest that the vagus nerve stimulation could be an effective and safe adjunct therapy for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.

Key words : LGS, VNS, QOL

I. 서 론

간질은 소아의 신경계 질환 중 가장 흔한 질병으로 전체의 약 70%가 소아기에 발병한다. 대부분의 간질은 기

존의 항간질 약제로 잘 치료되고 있지만 간질환자의 약 20~30%는 적절한 약물치료를 받았음에도 불구하고 경련이 재발하는 약물 불응성 간질 환자로 분류되고 있다 (Begley CE 등, 1994; Duchowny 등, 1997).

특히 소아 간질 중 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut Syndrome)은 가장 심각한 간질로 분류되며, 대부분의 환자들이 약물 불응성이고 잦은 경련으로 인해 정신지연을

교신저자: 김천식, (우)138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-2, 서울아산병원 뇌신경센터
Tel : 02-3010-4831, 010-2282-5492
E-mail : dpel-kcs@hanmail.net

나타내는 경우가 많다.

레녹스-가스토 증후군은 전체 소아 간질 환자 중 3~10%를 차지하고(Gastaut와 Tassinari, 1975; Aliving, 1979; Beaumanoir, 1982; Genton 등, 2000), 여자보다는 남자에서 많은 것으로 보고되어 있다(Beaumanoir와 Dravet, 1992; Genton 등, 2000). 레녹스-가스토 증후군 환자의 일반적인 특징은 첫째로 뇌파검사에서 각성 시 1.5~2.5 Hz의 전반적 서극파(slow spike wave, SSW)를 보이고 수면 시 10~20 Hz의 폭발적인 속파를 나타낸다. 둘째로 다양한 형태의 경련 양상을 보이는데 주로 근육의 강직(tonic seizure), 비정형적 결여(atypical absences), 떨굼(drop attack) 등의 양상을 보인다. 떨굼 종류는 머리 떨굼(head drop)과 몸 전체 떨굼(whole body drop) 증상이 주로 나타나며 이로 인해 신체적 상해를 입는 경우도 많다. 셋째로 인지능력의 저하와 행동의 혼란(behavior disturbance)을 보이는 경우가 많다(Niedermeyer E, 1969; Chevrie와 Aicardi, 1972; Markand, 1977). 이와 같은 특징으로 인해 대부분 환자의 장기간 예후는 매우 좋지 않기 때문에 전문 기관에서 치료를 받아야 하는 실정이다.

레녹스-가스토 증후군을 포함한 난치성 간질 환자의 치료 방법에는 새로운 항경련제의 투여, 케톤생성 식이요법, 간질수술, 심부자극술(deep brain stimulation) 및 미주신경자극술 등이 시도 되고 있다. 항경련제 등의 약물로 조절이 되지 않을 경우 발작 초점을 찾아 수술로 제거하는 것이 가능하나, 간질 유발범위가 너무 광범위하거나 양측성인 경우, 간질 유발부위를 발견할 수 없거나 수술로 제거가 불가능한 경우, 수술로 제거한 후 심각한 신경학적 손상이 우려되는 경우 수술을 할 수 없다. 이러한 경우 미주신경자극술을 고려해 볼 수 있다(김 등, 2006). 미주신경자극술에 의한 전기적 자극은 조직에 손상을 주지 않으면서 과흥분만 억제할 수 있고, 증상에 따라 강도를 수시로 조절할 수 있다는 장점이 있다.

저자들은 성인과 소아의 난치성 간질 환자의 미주신경자극술의 효과에서 소아 난치성 간질 환자 중 레녹스-가스토 증후군 환자들의 미주신경자극술의 효과가 두드러지는 것을 확인하였기에 향후 레녹스-가스토 증후군 연구 분야에 있어서 기초자료로 제시하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 1999년 8월부터 2006년 3월까지 서울아산병원 소아과에서 난치성 간질로 진단되어 본원 신경외과에서 미국 Cyberonics사의 NeuroCybernetic Prosthesis(NCP)를 사용하여 미주신경자극 치료를 받은 9명 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

2. 미주신경자극술 방법

미주신경자극 치료는 뇌수술이 아니라, 치료 장치를 몸속에 이식하는 수술로 2시간 내외의 시간이 소요된다. 전신 마취 하에 좌측 경부에 있는 미주신경에 전극을 부착시킨 후 전극리드(bipolar lead)를 NCP(Houston, TX)라 불리는 작은 발전기에 연결하여 좌측 가슴부위 피하에 이식하는 시술을 시행하였다. 약 2주간의 회복기를 거친 후 외래 방문을 통하여 자극 값을 프로그래밍 하였다. 초기 자극 값의 입력은 모두 동일하게 자극강도 0.25 mA, 자극빈도 30Hz, 펄스 폭 500 μ s로 하였고, 30초간 자극 후 5분간의 무자극이 24시간 내내 반복되도록 프로그래밍 하였다. 이후 2주 간격으로 부작용, 발작빈도의 변화를 관찰하면서 자극 강도를 0.25 mA 씩 증가시켰고 최대 자극 강도는 3.5 mA 이하로 하였다.

3. 자료수집 및 분석

연구 대상의 성별, 나이, 첫 경련 발작 당시의 나이, 간질 분류, 과거력 상의 간질의 원인 유무, 수술 당시의 연령, 과거 간질과 관련된 수술의 유무 등을 의무기록을 통하여 후향적으로 조사하였다. 미주신경자극 후의 발작빈도는 6개월, 12개월로 나누어 조사하였고, 가장 최근 외래를 통한 추적에서 삶의 질 변화를 관찰하였다. 미주신경자극 후의 부작용에 대하여 조사하였으며, 미주신경자극 효과는 자극 전과 비교해서 경련 빈도의 감소가 50% 이상 감소하였을 때 효과가 있다고 판정하였다.

모든 환자들은 24시간 비디오모니터링 검사를 시행하였고 이를 통해 경련의 형태를 구분하였다. 각 환자의 입

Table 1. Patient characteristics

Age at implant, years	Sex	Sz type	Etiology	EEG findings	Neuroimaging
11	F	Head drop, atypical absence Myoclonoc tonic	Encephalitis	Diffuse slow spike waves	CC section
4	F	Head drop, atypical absence	Cryptogenic	Focal spike wave discharges with generalization	CC section
6	M	Atypical absence, falling attack	Cryptogenic	Diffuse slow spike waves	CC section
6	M	Head drop, atonia	Encephalitis	Focal spike wave discharge	CC section
5	M	Staring	Encephalitis	Generalization discharges	Diffuse atrophy
10	F	Head drop, myoclonic	Cryptogenic	Diffuse slow spike waves	Normal
3	M	Head drop	Cryptogenic	Focal spike wave discharge	Normal
2	M	Hypomotor, head nodding	Tuberous sclerosis	Generalization discharges	Tuberous sclerosis
5	M	Myoclonic jerk	Cryptogenic	Diffuse slow spike waves	Normal

CC section : Corpus Callosum section; EEG : Electroencephalogram

상 데이터와 발작과 발작 전 뇌파 결과를 확인하였고, 경련의 분류는 강직(tonic), 무강직(atonic), 비정형적 결여(atypical absence), 근간대성 강직(myoclonic tonic), 전반적 강직-떨림(generalized tonic-clonic), 복합부분경련으로 분류하였다. 4명의 환자는 전반적인 뇌량절제술을 시행하였고 3명의 환자는 케토제닉 식이요법을 시행하였다. 모든 환자는 수술 전 뇌파와 수술 후 뇌파를 확인하였다. 베이스라인 평균 경련 횟수는 미주신경자극기 삽입 전 2달 동안 경련한 횟수를 2로 나누었고, 미주신경 자극술 후 평균 경련 횟수는 미주신경자극기 삽입 후 6개월과 12개월로 나누어 조사하였다. 본 연구에서는 미주신경자극술 치료 후 경련 횟수의 변화를 다음과 같은 공식을 이용하여 조사하였다.

$$\frac{\text{미주신경 자극 후 평균 경련 횟수} - \text{베이스라인 경련 횟수}}{\text{베이스라인 경련 횟수}} \times 100$$

베이스라인 경련 횟수와 미주신경자극술 후 경련감소를 Wilcoxon matched pairs test로 분석하였다.

III. 결 과

본 연구 결과에서 레녹스-가스토 증후군을 가지고 있는 환자들에게 미주신경자극술 치료를 시행한 결과 경련 빈도의 감소와 함께 삶의 질이 향상되는 것을 볼 수 있었다. 9명의 환자 중 남자 6명과 여자 3명 이었고 이 중 4명은 뇌량절제술(corpus callosum section)과 미주신경자극기를 동시에 시행하였거나 예전에 뇌량절제술을 시행하였던 경험이 있는 환자들이었다. 미주신경자극기를 심었던 나이는 2세에서 11세로 평균 5.8세였다. 병인의 원인은 뇌염(encephalitis) 3명, 결절성 경화증(tuberous sclerosis) 1명, 특발성(cryptogenic) 5명으로 분류되었다. 경련의 형태는 머리 떨굼(head drop), 비정형적 결여(atypical absence), 근간대성 강직(myoclonic tonic), 응시(staring) 현상을 보였다(Table 1).

미주신경자극기를 심은 후 6개월과 12개월의 경련 감소율을 비교한 결과 6개월 후에는 전체 환자에서 52%(범위 0%~89%, P<0.011)의 경련 감소를 나타내었고, 12개월 후에는 59%(범위0%~91%, P<0.012)의 경련감소가 나타났다. 특히 미주신경자극술과 뇌량절제술을 동시에 시

Table 2. Changes in rates of reizesures with vagus nerve stimulation

Patient NO.	Baseline seizures /month	Median seizures over 6 months on VNS	Median seizures over 12 months on VNS	% Reduction in deizures 6 months Post VNS	% Reduction in deizures 12 months post VNS
1	75	25	16	66	78
2	95	10	8	89	91
3	130	70	50	46	61
4	78	20	17	74	78
5	197	170	165	13	16
6	168	67	67	60	60
7	87	90	87	0	0
8	67	25	17	62	74
9	96	40	25	58	73

행한 환자의 경우 6개월 후에는 69%, 12개월 후에는 77%의 경련 감소를 나타냈다(Table 2).

미주신경자극술 이후 삶의 질 평가는 보호자의 주관적인 보고이기는 하나 5명의 환자는 시술 전보다 의식이 훨씬 명료해졌고, 1명은 언어 향상, 1명은 감정조절 능력이 향상되어 전체 환자 9명 중 7명의 환자에서 삶의 질이 향상되었다. 미주신경자극술과 관련된 부작용은 6명이 일시적으로 쉼 목소리가 나타났고, 1명은 침흘림 증상 그 외 다른 부작용은 나타나지 않았다.

9명의 미주신경자극기 시술 전 뇌파를 보면 4명은 산재성 서극파를 보였고(diffuse slow spike waves), 1명은 전반적 극파와 동시에 부분 극파(focal spike wave discharges with generalization), 2명은 부분 극파(focal spike wave discharge), 2명은 전반적 극파(generalization discharges)를 나타냈다(Table 1).

IV. 고 찰

Lennox-Gastaut syndrome(LGS)은 Gibbs 등(1939)에 의해 뇌파에서 소발작보다 서극서파 복합(slow spike and wave complex)을 보여 “petit mal variant”로 보고되었고, 정신지체의 발생률이 높고 서극파 복합을 보이면서 항경련제에 잘 반응하지 않는 난치성 간질로 분류되고 있다.

Gastaut 등(1966)이 산재성 서극서파 복합을 나타내는 간질성 뇌증에 대해 기술한 후 “Lennox” 또는 “Lennox-Gastaut syndrome”으로 명명한 많은 예가 보고되고 있다.

본 연구에서 레녹스-가스토 증후군에서 미주신경자극술은 경련을 감소시키는 데 효과가 있고 대부분의 환자들이 미주신경자극기에 잘 견디는 것으로 나타났다. 9명의 환자에서 경련감소율이 0%-89%로 개개인의 경련감소 차이는 있었으나 모든 환자에서 미주신경자극술 시행 전보다 경련 빈도가 감소하는 것으로 나타났다.

레녹스-가스토 증후군 환자 중 10% 내외만이 약물에 의해 경련 빈도가 90% 이상 감소하고, 나머지 90%는 경련과 동시에 정신 지연현상을 보이는 것으로 보고된다(Genton 등, 2000). 장기간 치료에서 나쁜 예후를 보이는 경우는 다음과 같다. 첫째, 웨스트 증후군(West's syndrome)처럼 asymptomatic type를 보이는 경우(Ohtahara 등, 1976), 둘째, 3세 이전에 경련이 처음 발생했을 시(Chevrie와 Aicardi, 1972), 셋째, 경련 빈도가 증가되거나 반복적으로 중첩성 경련으로 빠지는 경우(Doos와 Volzke, 1979; Hoffmann-Riem 등, 2000), 넷째, 뇌파 검사 시 지속적인 산재성 서파와 함께 전반적 서극파를 보이는 경우는(Ohtsuka 등, 1991) 레녹스-가스토 증후군을 가지고 있는 환자 중에서도 특히 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있다.

Ohtsuka 등(1991)과 Ohtahara 등(1995)이 발표한 10-29

년간의 장기간에 걸친 레녹스-가스토 증후군 환자의 뇌파를 분석한 결과 몇 가지 특징을 발견하게 되었다. 첫째, 전체 환자의 1/3에서는 산재성 서극파(diffuse slow spike waves)를 보였고 둘째, 1/3에서는 부분 극파(focal spike wave)를 나타내었지만 전반적 서극파는 보이지 않았고, 부분 극파를 보인 대부분의 환자들은 한 군데 또는 두 군데에서 독립적인 복합 극파를 나타냈다. 셋째, 약물에 불응성을 보이고 경련 형태도 다양한 레녹스-가스토 증후군을 보였던 아이들이 학동기가 되면 서극파에서 복합 극파(multifocal independent spike foci)를 보이는 것으로 보고하였다.

본 연구에서도 산재성 서극파(diffuse slow spike waves)와 부분 극파(focal spike wave discharge)를 보인 6명의 환자들이 전반적 극파와 동시에 부분 극파(focal spike wave discharges with generalization), 전반적 극파(generalization discharges)를 보인 환자들보다 미주신경자극기 삽입 후 경련 감소가 훨씬 좋아진 것으로 나타났다.

레녹스-가스토 증후군을 가지고 있는 환자를 대상으로 미주신경자극술을 시행한 환자들의 관찰 보고를 보면 Hornig 등(1997)은 6명의 환자를 대상으로 평균 26개월간 관찰한 결과 경련감소가 베이스라인과 비교하여 90% 이상이라고 보고하였고, Hosain (2000)은 13명을 대상으로 8개월간 추적 관찰한 결과 52%, Ben-Menachem 등(1999)은 8명의 환자에서 60%의 경련 감소를 나타낸 것으로 보고하였다.

본 연구에서 미주신경자극술 후 6개월 후 전체 환자에서 52%의 경련빈도가 감소하였고, 12개월 후에는 59%의 경련감소로 자극전과 비교 시 미주신경자극술이 레녹스-가스토 증후군 환자에게 효과가 있음이 증명되었다. 특히 미주신경자극술과 뇌량절제술을 동시에 시행한 환자의 경우 6개월 후에는 69% 경련감소와 12개월 후에는 77%의 경련 감소를 나타내어 레녹스-가스토 증후군 환자에 있어 두 시술을 동시에 시행하는 것이 경련을 감소시키는 데 효과가 있는 것으로 나타났다(Table 2).

Handforth 등(1998)에 의하면 성인에서 미주신경자극술의 부작용으로 씹는 소리, 성대 마비, 하안면 마비 및 감염이 되어 기구를 제거한 경우가 있었고, Helmers 등(2001)의 보고에서 소아에 시행한 연구에서 부작용은 1% 미만으로 특징적으로 침흘림(drooling), 과잉행동이 관찰

되었다.

본 연구에서는 9명 중 7명이 미주신경자극술에 의한 부작용이 나타났고, 그 중 6명이 미주신경자극술 시행 3개월 안에 씹는 소리를 나타내었고, 1명은 침흘림 증상이 나타났으나 발생 후 1달 안에 모든 환자들에서 치료 없이 호전되었다.

미주신경자극술은 간질발작 감소뿐 아니라 삶의 질적 향상에도 효과가 있다고 보고하고 있다. Carmer (2001)에 의하면 미주신경자극술 후 삶의 질이 향상되었다고 보고하고 있으며, Clark 등(1999)에 의하면 간질발작 빈도가 50% 이상 감소한 환자에서 각성상태, 기억력, 감정 등의 호전에 의하여 환자들의 삶의 질이 향상되었다고 보고하였고, Hassert 등(2004)의 보고에서는 미주신경자극술 이후 norepinephrine이 미주신경자극술 시행 전보다 98% 이상 증가하였고 이는 norepinephrine이 뇌 전체적으로 영향을 줌으로 인해 환자의 각성상태가 미주신경자극술 시행 전보다 더 명확하여 졌다는 보고가 있으며, Aldenkamp 등(2002)에 의하면 레녹스-가스토 증후군을 가지고 있는 환자에서 미주신경자극술 이후 과잉행동을 보인 것으로 보고하였다.

본 연구에서 7명이 미주신경자극술 이후 언어, 행동, 감정 전달 등이 향상된 것으로 나타났다. 5명의 환자는 시술 전보다 의식이 훨씬 명료해졌고, 1명은 언어 향상, 1명은 감정의 조절 능력이 좋아져 다른 여러 연구에서 나타났던 것처럼 본 연구에서의 미주신경시술 후 전반적으로 환자들의 생활의 질이 향상된 것으로 나타났다.

본 연구에서 미주신경자극술 12개월 후 경련 빈도가 50% 이상 감소한 환자는 전체 9명 중 7명이었고 특히 뇌량절제술과 미주신경자극술을 동시에 시행한 환자의 경련 감소는 77%로 미주신경자극술만 시행한 환자의 경련 감소 45%보다 훨씬 효과가 있는 것으로 나타났다. 이에 저자들은 미주신경자극술은 약물불응성 간질 환자에 있어 보조적 치료 수단으로 효과적이며, 삶의 질을 호전시키는 비교적 안전하고 효과적인 치료 방법 중의 하나라고 생각되어진다. 그러나, 그 결과가 반응이 없는 환자부터 탁월한 효과를 보이는 환자까지 다양하다. 향후 다양한 요인들을 가진 환자들에게 적용하여 최대의 치료 효과를 나타낼 수 있는 적응증 확립과 LGS 환아에 대한 임상적 고찰이 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 3:475-479, 2002.
2. Alving J. Classification of the epilepsies: an investigation of 402 children. *Acta Neurol Scand* 601:75-163, 1979.
3. Beaumanoir A. The Lennox-Gastaut syndrome: a personal study. *Electroencephalogr am Clin Neurophysiol Suppl* 35:85-99, 1982.
4. Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: *John Libbey* 115-132, 1992.
5. Begley CE, Annerggers JF, Lairson DR. Cost of epilepsy in the United States: A model based on incidence and prognosis. *Epilepsia* 35:1230-1243, 1994.
6. Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 12:52:1117-1118, 1999.
7. Carmer JA. Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2:460-465, 2001.
8. Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 2:94-98, 1999.
9. Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave: a statistical study of 80 cases. *Epilepsia* 13:259-271, 1972.
10. Doose H, Volzke E. Petit mal status in early childhood and dementia. *Neuropediatrics* 10:10-14, 1979.
11. Duchowny MS, Harvey AS, Sperling MR, Williamson PD. Indication and criteria for surgical intervention. In: Engel J Jr and Pedley TA, ed. *Epilepsy*. Philadelphia: *Lippincott-Raven* 1677-1685, 1997.
12. Gastaut H, Tassinari CA. Tonic seizures. In: Gastaut H, Tassinari CA, eds. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*. Vol. 13, Part A. Amsterdam: *Elsevier* 29-31, 1975.
13. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari CA, Regis H, Dravet C. Childhood epileptic encephalopathy of children with diffuse slow spike waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome. *Epilepsia* 7:139-179, 1966.
14. Genton, Guerrini R, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Meinardi H ed. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 73 (29): The epilepsies. Amsterdam: *Elsevier Science* 211-222, 2000.
15. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. The influence of blood sugar level on the wave and spike formation in petit mal epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 41:1111-6, 1939.
16. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active control trial. *Neurology* 51:48-55, 1998.
17. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The effects of peripheral vagus nerve stimulation at a memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdale. *Behav Neurosci* 118:79-88, 2004.
18. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Sates S, Levisohn P, Trardo C. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy : retrospective study. *J Child Neurol* 16:843-848, 2001.
19. Hoffmann-Rein M, Dienor W, Benninger C. Nonconvulsive status epilepticus: a possible cause of mental retardation in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics* 31:169-174, 2000.
20. Horing G, Murphy J, Schallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: An update. *South Med J* 90:484-488, 1997.
21. Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, Labar D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut

- syndrome. *J Child Neurol* 15:8:509-512, 2000.
22. Markand ON. Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features: often called "Lennox" or "Lennox-Gastaut" syndrome. *Neurology* 27:746-757, 1977.
23. Niedermeyer E. The Lennox-Gastaut syndrome: a severe type of childhood epilepsy. *Dtsch Z Nervenheilk* 195:263-282, 1969.
24. Ohtsuka Y, Amano R, Mizokawa M, Maniwa S, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome: considerations in its evolutionary change. In: Fukuyama Y, Kamoshita S, Ohtsuka C, Suzuki Y. Modern perspectives of child neurology. Tokyo: Japanese Society of Child Neurology 215-222, 1991.
25. Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome: long-term clinical and electroencephalographic follow-up study, especially with special reference to relationship with the West syndrome. *Folia Psychiatr Jpn* 30:275-287, 1976.
26. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Kobayashi K. Lennox-Gastaut syndrome: A new vista. *Psychiatry Clin Neurosci* 49:S179-183, 1995.
27. 김천식, 노영주, 최상용, 김대식. 소아와 성인의 난치성간질 환자에서 미주신경자극술의 효과 대한임상검사학회지 38:2:141-146, 2006.