

중심-측두엽 극파 동반 양성 간질에서의 인지 행동 관찰 및 topiramate 1일 1회 투약 효과

연세대학교 의과대학교 소아청소년과학교실

김윤미 · 김흥동 · 이준수 · 강훈철

= Abstract =

Cognitive and Behavioral Problems and the Effectiveness of Topiramate Once per Day in the Control of Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes

Yun-Mi Kim, M.D., Heung Dong Kim, M.D., Ph.D.
Joon Soo Lee, M.D., Ph.D. and Hoon-Chul Kang, M.D., Ph.D.

*Department of Pediatrics, Pediatric Epilepsy Clinics, Severance Children's Hospital,
Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : This study was aimed to evaluate cognitive and behavioral problems in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS) using objective scales. In addition, we investigated the efficacy and cognitive effects of topiramate by introducing it once a day as a pilot study.

Methods : Seven patients were evaluated. They were diagnosed as BECTS based on clinical features and electroencephalography findings. We assessed cognitive and behavioral functions with several neuropsychological tests and followed up the seizure frequency, side effects, and cognitive dysfunction for six months after introducing topiramate once per day.

Results : The mean intelligence quotient, memory quotient, and social quotient of patients show the difference as compared to the general population. However, three patients showed attention deficit/hyperactivity disorder. Further, the seizure reduction rate was 100% after receiving topiramate once a day and there were no newly reported neuropsychological problems on questionnaires.

Conclusion : This study demonstrated that a significant number of children with BECTS have behavioral problems and that topiramate monotherapy once a day is effective.

Key Words : Benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes, Cognition, Behavior, Topiramate

서 론

접수 : 2010년 8월 29일, 수정 : 2010년 10월 12일
승인 : 2010년 10월 14일
책임저자 : 강훈철, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-2050, Fax 02)393-9118
E-mail : hipo0207@yuhs.ac

중심-측두엽 극파 동반 양성 소아 간질 (benign
childhood epilepsy with centrottemporal spi-

kes, BECTS)은 소아간질 중에서 유병률이 10-24%로 가장 발생 빈도가 높은 질환이다¹⁾. 주로 수면 중에 정형화된 부분 발작을 보이고 이차적인 전신 발작을 동반할 수 있으며 뇌파 검사상 배경파는 정상이며 특징적인 극과파 일측성 또는 양측성으로 중심-측두엽에서 발생한다. BECTS는 대부분이 사춘기 이후에 자연 관해되고 인지장애나 발달장애를 동반하지 않는 양성 경과를 보이는 것으로 알려져 있다²⁾. 그러나 최근의 여러 연구에서 BECTS 환자들이 유의한 인지-행동 장애를 보인다는 보고들이 있었다³⁻⁴⁾. 특히 항경련 약물의 인지-행동에 미치는 영향은 논란이 되고 있다⁵⁾. 일차 선택 약물로 carbamazepine과 더불어 topiramate를 추천하고 있으며⁶⁾ 일반적으로 1일 2회 분복을 원칙으로 하고 있다. 일차 선택 약물 한가지만으로도 대부분 간질 완해가 가능하지만 일반적인 최소 용량 투약으로도 신경정신과적 측면에서의 부작용은 여전하다⁷⁾. 이러한 부작용을 최소화하는 방안으로서, BECTS에서의 발작이 대부분 수면 중에 발생하며 오전에 약물 복용을 함으로서 학습 활동에 미치는 악영향을 고려할 때 오후 1일 1회 복용만으로 발작의 조절이 충분하다면 BECTS 환자의 삶의 질에 기여하는 바가 크다 하겠다.

이에 본 연구는 객관적인 검사 도구를 이용하여 BECTS 환자의 인지 기능 및 행동을 평가하고 장애 여부를 판단하고자 하였다. 더불어 topiramate 1일 1회 투약과 1일 2회 분복 투약의 효과를 비교하는 무작위 통제 전향적 연구를 위한 선행 연구로서 1일 1회 투약 후 최소 6개월간 간질 조절 효과 관찰 및 설문을 통한 인지-행동에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2009년 9월부터 2010년 2월까지 세브란스 어린이 병원을 내원한 환자 중 임상 증상 및 뇌파 검사에서 BECTS로 진단 받은 환자를 대상으로 전향

적 연구를 하였다. 진단 기준은 첫째 5세에서 10세 사이의 연령의 환아에서 지난 6개월간 적어도 2회 이상의 수면 중 경련이 있거나, 둘째 뇌파 검사상 배경파가 정상이고 수면에 의해 활성화되는 특징적인 중심-측두엽 극과파 예과를 보이는 BECTS의 전형적인 뇌파 소견을 보이는 경우로 하였다. 1회의 경련만 있었던 경우도 보호자가 적극적으로 약물 복용을 원하는 환자는 연구 대상에 포함하였다. 다른 종류의 항경련제를 이미 복용하고 있거나 항정신성 약물을 6개월 이내 복용했거나 뇌신경계에 영향을 줄 수 있는 약물을 지난 1개월 이내 복용한 경우, 뇌 자기공명영상을 시행하여 병변이 발견된 경우 그리고 진행성 뇌신경 질환이 의심되는 경우, 마지막으로 신경결석의 기왕력이 있는 환아는 대상에서 제외하였다.

2. 인지 기능 및 행동 평가

인지 기능 및 행동 평가를 위해 세브란스 어린이 병원의 기본 간질 인지 검사를 시행하였으며 이 검사는 한국판 웨슬러 아동용 지능검사(K-WISC-III), Rey-Kim 기억 검사, 주의력 검사(ADHD diagnostic system, ADS), 사회 성숙도 검사, 아동 우울척도, 아동 불안척도, 아동-청소년 행동평가 척도(K-CBCL), Conners scale, K-ARS를 포함한다. 만 6세 이하의 환자에게는 검사 항목 중 한국판 웨슬러 아동용 지능 검사를 대신하여 한국판 웨슬러 유아용 지능 검사(K-WPPSI)를 시행하였다.

3. Topiramate 1일 1회 투약 연구 설계

대상 환자들은 선별 검사 기간 2주 동안 보호자의 진술에 의해 출생력, 가족력, 발달력 및 경련의 임상 양상을 기록하였고 뇌파 검사와 뇌 자기공명영상을 시행하였다. Topiramate 단일 요법으로서 처음 2주간 하루 25 mg씩 경구 투여하고 3주째부터 하루 50 mg으로 증량하여 그대로 유지하기로 하였으며 발작이 조절되지 않을 시 100 mg까지 단계적으로 증량할 수 있도록 하였다. 환자들은 약물 투약 후 4주째, 12주째, 24주째 외래를 방문하여 간질

일기를 통한 경련의 횟수와 양상, 약물의 부작용을 추적 관찰하였다. 특히 약물에 의한 뇌신경계 부작용으로 기억력 감퇴, 졸림, 피곤, 어지러움, 흥분, 우울 및 학습 수행에 대해 설문 조사하였다. 약물 투약 후 12주째와 24주째 혈액 검사로 부작용 여부를 관찰하였다(Fig. 1).

결 과

1. 임상 양상

본 연구에 포함된 중심-측두엽 극과를 동반한 양성 소아 간질(BECTS) 환자는 모두 7명이었고 남자는 3명, 여자는 4명이었으며 평균 연령은 8.9세

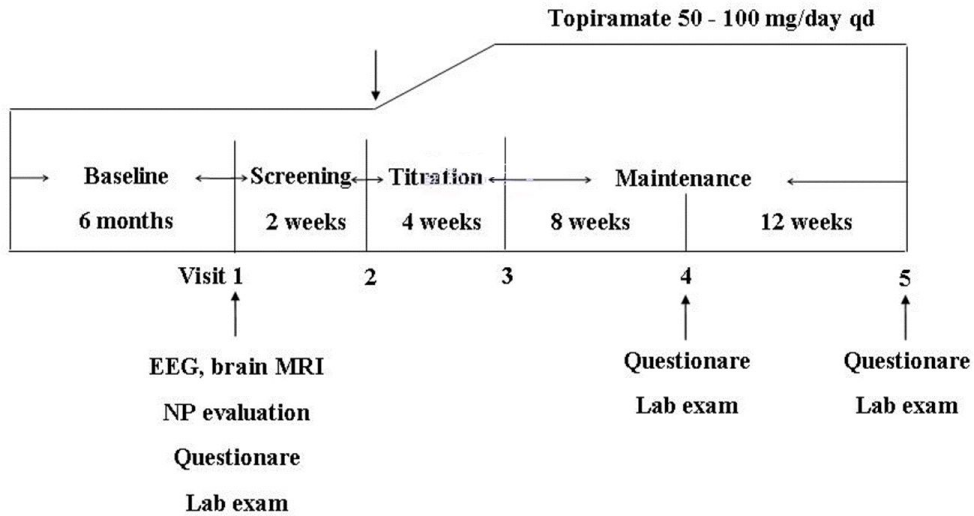


Fig. 1. Study design.

Abbreviations : EEG, electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging; NP, neuropsychologic; Lab exam, laboratory examination

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

Patient	Age (years.months)	Sex	Age at 1 st seizure (years.months)	Previous seizure frequency /duration of epilepsy (months)	Follow up duration (months)	Location of epileptiform discharges	Brain MRI
1	9.3	F	8.1	2/9	7	Bilateral	Normal
2	9.8	F	9.1	3/4	7	Left	Normal
3	5.1	F	2.11	10/9	7	Bilateral	Normal
4	8.2	F	7.7	2/4	5	Right	Normal
5	10.4	M	9.8	2/16	5	Bilateral	Normal
6	8.10	M	8.8	1/1	4	Right	Normal
7	9.11	M	9.9	1/1	7	Bilateral	Choroidal fissure cyst

Abbreviations : EEG, Electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging

Table 2. Neuropsychological and Behavioral Test Scores

Patient	FIQ	VIQ	PIQ	MQ	SQ	ADS	Emotion
1	98	97	98	108	98	Not significant	Not significant
2	74	88	65	92	79	Possible ADHD	Not significant
3	80	84	82	Not done	103	Not done	Not done
4	122	118	120	94	122	Not significant	Not significant
5	96	107	85	86	99	Possible ADHD	Significant depressed
6	95	91	101	114	108	Not significant	Not significant
7	64	67	66	80	92	Possible ADHD	Not done

Abbreviations : FIQ, full intelligence quotient; VIQ, verbal intelligence quotient; PIQ, performance intelligence quotient; MQ, memory quotient; SQ, social quotient; ADS, ADHD diagnostic system; ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder

(범위, 5.1-10.3세)였다. 경련의 시작 시기는 평균 8.0세(범위, 2.9-9.8세)였고 경련의 빈도는 대부분의 환자가 유병기간 동안 3회 이하의 낮은 빈도를 보였고 1명의 환자만이 2년간 총 10회의 빈도를 보고하였다. 발작이 주로 나타나는 시기는 야간이었으며 7명의 환자 모두 수면 중 경련을 보고하였다. 뇌파 검사상 중심-측두엽 극파의 발생 위치는 한쪽 반구에 국한된 경우가 3례였으며, 이중 우측 1례, 좌측 2례이고, 양측 대뇌 반구 모두에서 발생한 경우가 4례였다(Table 1).

2. 인지 기능 및 행동 평가

세브란스 어린이 병원의 기본 간질 인지 검사의 결과는 Table 2와 같다. 대상 환자들의 지능 지수(full intelligence quotient, FIQ)는 평균 90(범위, 64-122)으로 일반 인구군과 비교하였을 때 차이가 없었다. 또한 언어성 지능 지수(verbal intelligence quotient, VIQ)는 평균 93(범위, 67-118), 동작성 지능 지수(performance intelligence quotient, PIQ)는 평균 88(범위, 65-120)로 언어성 지능이 다소 높았고 동작성 지능은 일반 인구군의 평균보다 다소 떨어지는 경향을 보였다. 언어성 지능과 동작성 지능이 20점 이상 편차를 보이는 환자들(환자 2번, 5번)이 있었으나 임상 증상이나 뇌파상에서 유의미한 연관 관계를 보이는 항목은 없었다. 또한 기억 지수(memory quotient, MQ)는 평균 96(범위, 80-114), 사회성 지수

(social quotient, SQ)는 평균 100(범위, 79-122)으로 일반 인구군과 차이가 없었다. 주의력 검사(ADS) 결과 주의력 결핍/과잉행동장애의 가능성이 시사되는 환자가 3명 있었으며 그 밖에 정서상의 문제에서 약한 우울감을 보이는 환자가 1명 있었다.

3. 치료 효과 및 부작용

환자들의 평균 추적 관찰 기간은 6개월이며 평가 시점까지 경련을 보고한 환자는 없어 간질 관해율이 100%였다. 치료 시작 후 2명의 환자가 식욕 감소를 호소하였고 1명에서는 무한증을 호소하였으나 약물을 중단한 환자는 없었다. 특히 뇌신경계 관련 부작용을 호소하는 환자는 없었다.

고 찰

본 연구는 객관적인 검사 도구를 이용하여 중심-측두엽 극파를 동반한 양성 소아 간질(BECTS) 환자의 인지 기능 및 행동을 평가하였으며 그 결과 행동 장애를 보이는 환자가 상당수(43%) 있었다. 또한 topiramate 1일 1회 투약 후에 간질 관해율을 100%였으며 6개월간의 추적 관찰 기간 동안 시행한 설문 조사에서 약물 투여와 관련된 인지 장애를 호소한 환자는 없었다.

BECTS의 전통적인 정의는 인지-행동 장애를 동반하지 않는 것을 포함하지만 이미 여러 연구에서 BECTS 환자들이 다양한 인지-행동 장애를 나타

내고 있다고 보고하였다³⁻⁴⁾. 그러나 현재까지 이러한 장애의 임상적 의의는 불분명하며 특정 뇌파소견이나 임상 증상과의 관계 또는 장애를 예측할 수 있는 인자들에 대해서는 충분히 연구되지 않은 상태이다.

Baglietto 등⁸⁾은 BECTS 환자가 대조군에 비해서 지능 지수가 떨어짐을 보고하였으나 다른 대부분의 연구에서는 BECTS 환자의 지능 지수는 일반 인구군과 비교하였을 때 차이가 없었다⁹⁻¹¹⁾. 본 연구에서도 웨슬러 지능 검사를 이용한 전체 대상 환자의 지능 지수는 일반 인구군의 평균 수준으로 이전의 연구들과 같은 결과를 보였다.

BECTS 환자에서 특히 언어 장애가 두드러지게 나타난다는 보고들이 있는데, Yung 등¹²⁾은 언어 습득 연령 이전에 발생하는 경련이 향후 언어 능력에 장애를 초래할 수 있다고 하였고, Monjauze¹³⁾ 등은 BECTS 환자 16명 중 9명이 언어 장애를 가지고 있음을 보고하였다. 일부에서는 BECTS의 이러한 특성이 Landau-Kleffner Syndrome 또는 Continuous Spike and Wave activities during slow wave sleep (CSWS)과 유사성이 있다는 것에 주목하기도 하였다¹⁴⁾.

이외에도 BECTS 환자에서의 과잉행동, 충동성, 주의력 장애, 사회성 부족 등의 행동 장애를 보고한 몇 개의 연구들이 있다^{11, 12, 15, 16)}. 본 연구에서는 주의력 검사(ADS)에서 주의력 결핍/과잉행동장애를 시사하는 환자가 세 명 있었으며 이 중 한 명은 약물 치료를 시작하였다. 행동 장애를 보이는 환자들은 질병의 경과에 의한 것 이외에 항경련제의 영향 또는 부모의 과잉 우려로 인한 보고일 가능성도 있으므로 객관적 검사를 통한 평가가 반드시 필요할 것으로 여겨진다.

BECTS 환자의 인지-행동 장애의 병리생리에 대한 가설 중에 가장 유력한 것은 수면에 의해서 활성화되는 중심-측두엽 극과가 원인이라는 설이다^{8, 9, 17-20)}. 여러 연구에서 BECTS 환자의 인지-행동 장애는 질병이 활성화된 상태에서 주로 나타나며 뇌파 또는 임상 증상이 호전되었을 때 인지-행동 장애도 호전되었다는 보고를 하였다^{8, 9, 15)}. 또한, 소

아기에 BECTS를 진단받았던 환자들이 성인이 되어 완치된 이후에는 전혀 인지-행동 장애를 보고하지 않았다는 연구도 있다²¹⁾. 중심-측두엽 극과의 편향성에 대한 연구에서 좌측 극과의 경우 언어 장애와 관련이 있고 오른쪽 또는 양측 극과는 시각 운동 장애와 관련이 있다는 결과 또한 이 가설을 뒷받침한다²²⁾. 본 연구에서는 대상 환자수가 부족하여 인지-행동 장애와 특정한 임상 양상 및 뇌파 소견과의 통계적인 관련성에 대한 통계적인 분석은 시행하지 못하였다. Massa 등²²⁾은 BECTS 환자들에서 향후 인지 장애를 유발할 수 있는 뇌파의 특징을 제시하기도 하였으나 아직까지 논란이 많은 상태이다.

BECTS의 항경련제 치료의 필요성에 대해서는 여러 연구가 시행되었으나 상이한 결과가 보고되고 있다. 대부분의 연구에서 치료 유무에 관계 없이 장기적인 예후는 양호한 것으로 보고되고 있으나 환자가 어리거나 첫 번째 경련 후 두 번째 경련까지의 시간이 짧은 경우에는 향후 잦은 경련이 예상되므로 치료를 시작하는 것을 권유하고 있다²³⁻²⁵⁾.

간질 환자의 치료에서 topiramate가 11-20%에서 인지 장애를 초래하는 것으로 알려져 있으며 여러 연구에서 환자의 주관적 증상이나 객관적 검사를 토대로 이를 증명하였다^{26, 27)}. 한 국내 다기관 연구에서는 BECTS 환자의 치료에 있어서 topiramate와 carbamazepine을 비교하여 topiramate가 전반적으로 인지 장애를 더 초래하나 최소 용량에서는 차이가 없다는 결과를 보고한 바가 있다⁷⁾.

본 연구에서는 인지 기능의 평가에 혼란을 줄 수 있는 변수를 최소화하기 위해서 간질을 처음 진단받고 항경련제 치료를 시작하는 환자를 대상으로 하였고 topiramate 단일요법으로 치료함으로써 다른 약물의 영향을 배제하였다. 또한 치료를 시작하기 전에 인지 검사를 시행하여 향후 인지 기능 평가에 비교 기준을 마련하였다.

Topiramate로 인한 인지 장애는 약물의 용량과 관계가 있는 것으로 알려져 있으나 적정 치료 용량에 대해서는 아직까지 논란이 많은 단계이다. 최근 새로 진단된 간질에서 하루 50 mg의 topiramate가 59%의 환자에서 경련 조절 효과를 보였다는 보

고가 있으며²⁸⁾ 국내의 한 연구에서 하루 75 mg 이상 투여했을 때 인지 기능에 영향을 미친다는 결과²⁹⁾에 근거하여 본 연구에서는 적정 용량을 하루 50 mg으로 설계하였다.

현 평가 시점에서 추적 관찰 기간이 평균 6개월로 짧아 효과를 단정짓기는 어려우나 topiramate 1일 1회 투약 후에 간질 관해율은 100%이며, 설문조사에서 약물 투여와 관련해서 새롭게 발생한 인지-행동 장애를 호소한 환자는 없었다. 이전 연구에서 간질 관해율은 69.6% 이고 추적 기간 중 기억 장애를 호소한 환자가 있었던 것⁷⁾에 비하여 본 연구는 좋은 결과를 보였으나 대상 환자 수가 적어 정확한 비교는 어렵다. Topiramate 1일 1회 투약으로 간질이 충분히 조절되고 인지-행동에 미치는 영향을 최소화할 수 있을지에 대해서 추적 관찰 및 객관적 검사 도구를 이용한 인지-행동 평가를 지속할 계획이다.

이번 연구는 객관적 검사 도구를 이용하여 BECTS 환자의 인지 기능 및 행동 평가를 시행하였다는 의의가 있다. 일반적으로 BECTS는 인지-행동 장애를 동반하지 않는 것으로 알려져 있으나 본 연구에서는 상당수의 환자들(43%) 이 행동 장애를 보였다. 본 연구는 대상 환자의 수가 적어 이 결과만으로 유의한 결론을 도출하기 어려우나 BECTS 환자의 초기 진찰 및 추적 관찰 중에 이러한 가능성을 염두에 두고 면밀한 면담과 검사가 필요할 것으로 보인다. 또한, 향후 더 많은 환자들을 대상으로 인지-행동 장애를 초래할 수 있는 세분화된 위험 인자들을 밝히는 연구가 이루어져야 할 것이다.

요 약

목적: 본 연구는 객관적인 검사 도구를 이용하여 BECTS 환자의 인지 기능 및 행동을 평가하고 장애 여부를 판단하고자 하였다. 또한 본 연구는 예비 연구로서 BECTS 환자의 topiramate 1일 1회 투약의 항경련 효과 및 인지 기능 및 행동에 미치는 영향을 분석할 예정이다.

방법: 세브란스 어린이 병원에서 임상 증상 및 뇌파 검사 상 BECTS로 진단 받은 7명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상 환자들을 기본 소아 간질 인지 검사를 시행하여 인지 기능 및 행동을 평가 하였고, topiramate 단일 요법으로 치료하면서 경련의 횟수와 양상, 약물의 부작용, 환자가 호소하는 인지 기능 및 행동 장애를 추적 관찰하였다.

결과: 대상 환자들의 지능 지수, 기억 지수, 사회성 지수는 일반 인구군과 비교하였을 때 차이가 없었으나, 행동 평가에서 주의력결핍/과잉행동장애를 보인 환자가 3명(43%) 있었다. 평균 6개월 간 추적 관찰하였고 topiramate 투약 후에 간질 관해율은 100%이며 투약과 관련해서 새롭게 발생한 인지-행동 장애를 호소한 환자는 없었다.

결론: BECTS 환자들은 인지-행동 장애를 보일 수 있으므로 면밀한 면담과 객관적인 검사가 필요하며 topiramate 1일 1회 투약으로 간질이 충분히 조절될 수 있는 가능성을 확인하였다.

References

- 1) Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
- 2) Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: Clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia* 2002;43: 27-32.
- 3) Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood: a follow up study of 100 recovered patients. *Arch Neurol* 1975;32: 261-4.
- 4) Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood school adjustment. *Epilepsia* 1975;16:679-87.
- 5) Corda D, Gellise P, Genton P, Dravet C, Baldy-Moulinier M. Incidence of drug induced aggravation in BECTS. *Epilepsia* 2001; 42:754-9.
- 6) Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilep-

- sy : European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9:353-412.
- 7) HC Kang, BL Eun, CW LEE, HK Moon, JS Kim, DW Kim, et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1716-23.
 - 8) Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:407-12.
 - 9) D'Alessandro P, Piccirilli M, Tiacci C, Ibba A, Maiotti M, Sciarra T, et al. Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Ital J Neurol Sci* 1990;11:265-9.
 - 10) Gündüz E, Demirbilek V, Korkmaz B. Benign rolandic epilepsy : neuropsychological findings. *Seizure* 199;8:246-9.
 - 11) Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Eeg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:813-8.
 - 12) Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatr Neurol* 2000;23:391-5.
 - 13) Monjauze C, Tuller L, Hommet C, Barthez MA, Khomsi A. Language in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes abbreviated form : Rolandic epilepsy and language. *Brain Lang* 2005;92:300-8.
 - 14) Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshe SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 200;22:279-95.
 - 15) Weglage J, Demsky A, Peitsh M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patient with and without seizure. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:645-51.
 - 16) Chevalier H, Mets-Lutz M, Segalowitz S. Impulsivity and control of inhibition in benign focal childhood epilepsy. *Brain Cogn* 2000;3:86-90.
 - 17) Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 1993;15:23-30.
 - 18) Morikawa T. Rolandic discharges in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, and in other forms of partial epilepsies. *Epileptic Disord* 2002;2(suppl 1):s23-8.
 - 19) Pan A, L ders H. Epileptiform discharges in benign focal epilepsy of childhood. *Epileptic Disord* 2002;2(suppl 1):s29-36.
 - 20) Papazian O, Alfonso I, Garcia-Galaterra V. The effect of interictal epileptiform discharges on cognitive function in children with idiopathic epilepsy. *Rev Neurol* 2003;36:282-4.
 - 21) Hommet C, Billard C, Motte J, Passage GD, Perrier D, Gillet P, et al. Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epileptic Disord* 2001;3:207-16.
 - 22) Massa R, Saint Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seeguller C, Kleitz C, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001;57:1071-9.
 - 23) Loiseau P, Duche B, Cordova S, Dartigues JF, Cohadon S. Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes : a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia* 1988;29:229-35.
 - 24) Loiseau P, Duche B. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Cleveland Clin J Med* 1989;56(suppl 1):17-22.
 - 25) Ambrosetto G, Giovanardi Rossi P, Tassinari CA. Predictive factors of seizure frequency and duration of anti-epileptic treatment in rolandic epilepsy. *Brain Dev (Tokyo)* 1987;9:300-4.
 - 26) Tatum WO 4th, French JA, Faught E, Morris GL 3rd, Liporace J, Kanner A, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134-40.
 - 27) Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP,

- Arends J, Diepman L, Hulsman J, et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2004;5:380-7.
- 28) Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugo DJ, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:214-22.
- 29) Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2006;8:736-41.