

난치성 간질의 미주신경자극 치료 : 18개월 추적 다기관 임상연구*

Vagus Nerve Stimulation Therapy in Refractory Epilepsy : 18-Month Follow-up Multicenter Study

한국 미주신경자극 치료 연구회

Korean Vagus Nerve Stimulation Study Group

ABSTRACT

Purpose : Vagus nerve stimulation (VNS) with the NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) is a recently approved treatment for patients with medically intractable epilepsy in Korea, who are unsuitable candidates for conventional epilepsy surgery. This is the first report about the efficacy and safety of VNS in Korea. **Methods** : Fourteen patients (male 9 and female 5) recruited from 5 epilepsy centers were treated with VNS for 18 months : 13 suffered from partial epilepsy and 1 from Lennox-Gastaut syndrome. Mean age was 24 years (range : 7-45 years) and mean age at seizure onset 10.9 years (range : 0.5-41 years). All had medically intractable epilepsy and 4 patients had the previous history of epilepsy surgery. They were prospectively assessed at 3, 12, and 18 months after VNS with regard to seizure frequencies and side effects. **Results** : The number of patients achieved greater than 50% reduction of seizure frequency were 4, 6, and 6 (43%) at 3-, 12-, and 18-month follow-up respectively. Two patients who had showed initial improvement (at 3 month follow-up) returned to the baseline overtime. Four patients without initial improvement had more than 50% reduction of seizure frequency at 12-month follow-up. Side effects were usually mild and related to the period of stimulation : hoarseness, dysphonia, coughing, and local paresthesia. In 3 patients, the stimulators were turned off, due to the patient's refusal, severe dental pain, and dyspnea in each patient. **Conclusions** : Our data suggest that vagus nerve stimulation is an effective and safe adjunctive treatment for patients with medically refractory epilepsy. One should pay attention to rare but potentially serious adverse effects including dyspnea. (**J Korean Epilep Soc 5 : 46-51, 2001**)

KEY WORDS : Vagus nerve stimulation · Intractable epilepsy · Outcome.

서 론

1988년 난치성 간질 환자의 치료를 위해 미주신경자극 (vagus nerve stimulation)이 처음으로 시술 된 이후,¹⁾ 미주신경자극 치료는 간질의 새로운 치료법으로서 그 효과와 안전성이 인정되고 있다. 미주신경자극 치료의 적응증은 항간질약에 난치성이면서 간질수술의 대상이 되지 않거나 간질수술로 발작 조절에 실패한 경우이다.²⁾ 미주신경자극이 항발작 효과를 보이는 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 간질환자에서 미주신경 자극 후 소뇌, 시상, 및 대뇌피질에서 뇌 혈류량이 증가하는 것이 관찰되어, 아마도 미주신경자극이 뇌에서 억제 작용을 하는 구조물을 활성화시켜서 항

발작 효과가 나타날 것으로 추정하고 있다.^{3,4)} 동물에서는 locus ceruleus가 미주신경자극의 작용기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 이는 locus ceruleus에 병변을 만들고 미주신경을 자극하면 항발작 효과가 감소한다는 동물실험 결과에 근거한다.⁵⁾

미주신경자극 치료와 유럽과 미주에서 활발히 이루어지면서 많은 연구결과가 발표되고 있지만⁶⁻⁸⁾ 국내에서는 아직도 경제적인 문제로 인해 극히 일부의 환자에서만 시행되고 있고 이에 관련된 연구논문은 아직 발표된 바 없다. 본 연구회에서는 국내에서 처음으로 미주신경자극 치료를 시작한 14명의 난치성 간질환자를 대상으로 미주신경자극 치료의 항발작 효과와 안전성에 대해 보고한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

국내 5개 병원의 간질센터에서 병원 당 3명씩, 총 15명

*이 연구는 Cyberonics(주)의 연구비 보조로 이루어졌음.
한국 미주신경자극 치료 연구회

Korean Vagus Nerve Stimulation Study Group, Seoul, Korea

교신저자 : 이상양, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1

TEL : (02) 2224-3445 · FAX : (02) 474-4691

E-mail : salee@amc.seoul.kr

이 본 연구를 위해 선정되었다. 환자의 선정기준은 소아 및 성인 간질환자로서 2개 이상의 복합 약물치료에 난치성을 보이고 간질수술의 대상이 되지 않거나 간질수술을 시행했음에도 간질발작이 조절되지 않은 경우로 하였다. 총 15명 중 1명은 미주신경자극 시술 직후부터 간질발작이 소실되어 본 연구에서 제외되어 총 14명(남자 9명, 여자 5명)이 본 연구대상에 포함되었다(Table 1). 대상환자의 평균 연령은 24세(범위 7~45세), 평균 발작시작 연령은 10.9세(범위 0.5~41세)이었다. 월 평균 발작빈도는 1~10회 7명, 11~50회 5명, 100회 이상 2명이었다. 13명이 부분간질이었고 1명이 레녹스-가스토 증후군이었다. 간질의 원인을 알 수 없었던 환자가 8명, 과거에 뇌염 병력이 있었던 환자가 5명, 주산기 문제가 있었던 환자가 1명이었다. 신경학적 진찰상 4명이 정상이었으며, 10명이 이상 소견(지능지체 7명, 행동장애 2명, 반신마비 1명)을 보였다. 복용 중인 항간질약의 개수는 3명에서 2개, 5명에서 3개, 4명에서 4개, 2명에서 5개였다. 뇌자기공명영상에서 5명의 환자가 정상이었고, 9명의 환자가 이상 소견(해마위축 4명, 뇌연화증 4명, 시상하부 과오종 1명)을 보였다. 4명이 과거에 간질수술을 받은 병력이 있었다.

2. 미주신경자극

미주신경자극기는 미국 Cyberonics사의 NeuroCybernetic Prosthesis(NCP)를 사용하였다. 나선형의 전극을 좌측 미주신경에 부착하고 좌측 쇄골 아래 부위의 피하에 심은 발전기에 연결하였다. 미주신경자극은 30초 "on", 5분 "off" 방식으로 하루 24시간 동안 계속되도록 프로그래밍 되었다. 자극빈도는 30 Hz, 펄스폭(pulse width)은 500 μ s로 하였다. 자극 강도는 0.25 mA부터 시작하여 점차 증가시

켰으며, 자극강도의 증가 속도는 2~8주 간격으로 환자의 상태를 관찰하여 부작용 및 간질발작 상태에 따라 개인적으로 결정되었다. 환자가 전조를 느낄 때 추가적으로 미주신경을 자극할 수 있도록 한 자기 자극(magnet stimulation)의 강도는 기본 자극의 강도와 동일하거나 또는 그 보다 0.25 mA 높게 설정하였다. 지능지체 등의 이유로 3명의 환자에서는 자기 자극이 시행되지 않았다.

3. 자료수집 및 분석

미주신경자극 시술 후 3개월, 12개월 및 18개월 때 다음과 같은 자료를 전향적으로 수집하였다. 3개월간의 평균 발작빈도, 사용약물 및 용량, 미주신경자극 강도, 미주신경자극과 연관된 부작용, 미주신경자극 후 기타 효과(alertness, verbal communication, memory, school/professional achievements, mood changes, post-ictal state, cluster seizures) 등이다. 미주신경자극 후 기타 효과는 '많이 좋아짐', '좋아짐', '변화 없음', '나빠짐', '많이 나빠짐' 등의 5단계로 평가하였는데, 보호자 및 환자와 면담 후 결정되었다. 미주신경자극 후 발작빈도는 시술 전 3개월간의 평균 발작빈도와 비교하여 50% 이상 감소하였을 때 의미 있게 '호전' 된 것으로 정의하였다.

결 과

미주신경자극 치료 후 평균 발작 빈도가 50% 이상 감소된 환자는 3개월 때 4명(29%), 12개월 때 6명(43%), 18개월 때 6명(43%)이었다(Table 2). 시술 후 3개월 때 50% 이상 발작빈도가 감소된 환자 4명중 2명은 12개월 및 18개월 때까지 항발작 효과가 지속되었으나, 나머지 2명에서

Table 1. Clinical data of 14 patients included in this study

Case	Age (yr)	Sex	Onset (yr)	Etiology	Epilepsy	Neurologic status	AEDs*	Surgery
1	24	M	10	Unknown	Partial, temporal	Normal	3	Yes
2	26	F	15	Unknown	Partial, temporal	Normal	2	No
3	18	F	11	Unknown	Partial, temporal	Behavioral problem	2	No
4	33	M	7	Unknown	Partial, temporal	Normal	3	No
5	14	F	0.5	Unknown	Partial, unlocalized	Mental retardation	3	No
6	7	M	0.6	Unknown	Partial, frontal, bilateral	Mental retardation	3	No
7	17	F	0.8	Unknown	Lennox-Gastaut syndrome	Mental retardation	4	No
8	18	M	5	Unknown	Partial, bilateral	Mental retardation	4	No
9	21	F	7	Encephalitis	Partial, unlocalized	Mental retardation	5	Yes
10	35	M	16	Encephalitis	Partial, temporal	Mental retardation	4	Yes
11	42	M	13	Encephalitis	Partial, unlocalized	Left hemiparesis	3	Yes
12	45	M	41	Encephalitis	Partial, temporal, bilateral	Behavioral problem	2	No
13	21	M	19	Encephalitis	Partial, temporal	Normal	4	No
14	19	M	6	Perinatal	Partial, bilateral	Mental retardation	6	No

* : number of antiepileptic drugs

Table 2. Changes in seizure frequency in 6 patients with more than 50% seizure reduction

Case	Baseline frequency (/month)	Percentage of seizure reduction after VNS		
		3 months	12 months	18 months
3	6	83	90	90
14	30	100	80	93
7	120	37	90	92
8	30	33	67	73
9	8	37	62	50
6	9	0	56	56

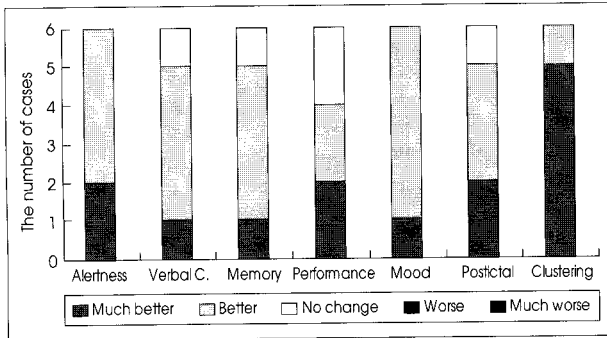


Fig. 1. Other effects of vagus nerve stimulation compared to pre-implant status in 6 patients with > 50% seizure reduction. No cases reported 'worse' or 'much worse'. Especially, the aspect of clustering seizures were reported to be much better in 5 of 6 cases.

는 시술 3개월 이후 발작빈도의 감소가 50% 미만으로 항 발작 효과가 소실되었다. 시술 후 12개월 때 50% 이상 발작빈도가 감소된 환자 6명중 4명은 시술 후 3개월 때까지는 호전을 보이지 않다가 그 이후 발작빈도가 의미 있게 감소하여 호전된 환자들이었다. 시술 후 12개월 때 호전을 보인 환자들은 모두 18개월 때까지 항발작 효과가 지속되었다. 12개월 및 18개월 때 호전을 보인 6명 중 3명은 80% 이상의 현저한 발작 감소를 보였다. 간질의 원인이 미상이었던 환자 8명 중 4명이 12개월 때 호전을 보인 반면, 뇌염의 병력이 있던 환자 5명 중에서는 1명에서만 호전을 보였다. 12개월 및 18개월 때 호전을 보인 6명에서 미주신경자극 후 기타 효과를 보면, 대부분의 환자에서 좋아진 경향을 보였는데, 특히 군집성 발작은 6명중 5명에서 많이 호전되었다(Fig. 1).

12개월 및 18개월 때 호전을 보인 6명 중 3명에서 항간질약을 1개씩 중단할 수 있었으며, 나머지 3명 중 2명에서는 항간질약 1개의 용량을 감량할 수 있었다. 호전을 보이지 않았던 8명에서는 항간질약을 중단하거나 감량한 환자가 없었다.

12개월 및 18개월 때 호전을 보인 6명 중 5명의 미주신

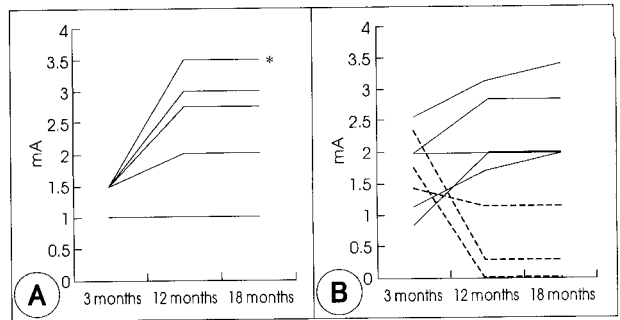


Fig. 2. Current intensity of vagus nerve stimulation in patients with >50% seizure reduction (A) and in those with <50% seizure reduction (B). The current intensity was >2 mA in 4 of 6 cases (A), but only in 2 of 8 cases (B). (The dashed lines represent the cases in whom the stimulators were turned off continuously or temporarily. The asterisk mean 2 cases.)

경자극 강도는 2~3.5 mA 였으며, 1명은 1 mA의 자극 강도에서 발작이 크게 감소하여 되어 더 이상 자극 강도를 높이지 않았다(Fig. 2). 반면 12개월 및 18개월 때 호전을 보이지 않았던 8명의 환자 중 미주신경자극 강도가 2 mA 이상이었던 환자는 단 2명 뿐이었고, 1.75 mA가 3명이었다.

총 대상환자 14명 중 3명에서 연구기간 중 미주신경자극을 일시적으로 또는 지속적으로 중단하였다. 1명은 호흡곤란, 1명은 심한 치통으로 일시 중단하였다가 다시 자극하고 있는데, 호흡곤란이 있었던 환자는 0.25 mA, 심한 치통이 있었던 환자는 1 mA로 유지되고 있다. 나머지 1명은 미주신경자극 치료와 관련이 없이 중단되었는데, 시술 후 장결핵이 발생하여 항결핵제를 함께 복용하면서 발작이 악화되어 환자가 미주신경자극을 거부하였다. 수술 부위의 농양이 1명에서 발생하였다. 잔기침(mild cough), 현목소리(hoarseness), 발성장애(dysphonia) 등이 가장 흔한 부작용으로 대부분의 환자에서 치료 초기에 관찰되었으나, 주로 전기 자극이 들어가는 때와 연관되어 일시적으로 나타났으며 참을 만한 정도였다. 두통을 호소하는 환자가 2명이었으며, 자극 강도가 2.75 mA 이상 높아지면서 자극 부위에 따끔 따끔한 통증을 호소하는 환자가 2명이었다.

고 찰

미주신경자극의 치료효과에 대한 본 연구결과를 요약하면, 미주신경자극 후 12개월 때 43%의 환자(6명)가 50% 이상의 발작 감소를 보였고, 이들 6명 중 3명은 발작이 80% 이상 현저히 줄었다. 미주신경자극 후 12개월 때 50% 이상의 발작 감소를 보인 6명 중 4명은 자극 후 3개월 때 항 발작 효과를 보이지 않다가 시간이 지나면서 발작이 감소된 환자였다. 이는 미주신경자극 효과가 시술 후 1년까지 점

차 증가된다는 점을 보여준다. 이와 같은 본 연구결과는 국내에서 처음으로 미주신경자극 치료를 시작한 14명의 난치성 간질환자를 대상으로 한 소규모 연구에서 얻은 것이기 때문에 대규모로 시행된 외국의 연구와 직접적으로 비교하기는 힘들지만, 미주신경자극이 일부 난치성 간질환자의 치료에 안전하면서 효과적이라는 기존의 연구결과를 확인할 수 있었다.

미주신경자극 치료의 효과와 안전성을 평가한 연구결과는 지난 10년간 꾸준히 보고되고 있다. Ben-Menachem 등⁶⁾은 67명의 미주신경자극 치료 환자를 대상으로 고강도 자극군과 저강도 자극군(대조군)으로 나누어서 시술 후 14주 때 발작 빈도를 조사하였는데, 평균 발작 감소율은 고강도 자극군에서 30.9%, 대조군에서 11.3%, 50% 이상 발작이 감소한 환자는 고강도 자극군에서 38.7%, 대조군에서 19.4%로 미주신경 고강도 자극군에서 의미 있는 발작 감소 효과를 관찰하였다. Handforth 등⁸⁾은 198명의 환자에서 Ben-Menachem 등⁶⁾과 같은 방법으로 분석하였는데, 평균 발작 감소율은 고강도 자극군에서 28%, 대조군에서 15%로 Ben-Menachem 등⁶⁾의 결과와 비슷하였다. 또한 양군간에 50% 이상 발작이 감소한 환자수에서는 통계학적 차이가 없었으나, 75% 이상 발작 감소를 보인 환자수에서는 고강도군에서 유의하게 높았다. 본 연구에서는 미주신경자극 후 3개월 때 50% 이상 발작이 감소한 환자 29%로 Ben-Menachem 등⁶⁾의 결과에 비해 다소 낮은 편이었다.

Ben-Menachem 등⁶⁾ 및 Handforth 등⁸⁾은 미주신경자극의 효과를 시술 후 3개월 때 판정하였기 때문에, 시간이 지나면서 미주신경자극의 항발작 효과가 어떻게 변화할 것인지를 알 수 없었다. Salinsky 등⁷⁾은 114명의 환자를 대상으로 미주신경자극의 장기간 효과를 처음으로 연구하였는데, 평균 발작 감소율이 자극 후 3개월 때 20%, 자극 후 12개월 때 32%로 시간이 지남에 따라 의미 있게 증가하였다. 또한 첫 3개월의 치료 반응이 장기간의 치료효과를 예측하는데 의미 있는 인자라고 보고하였다. DeGiorgio 등⁹⁾은 미주신경자극의 단기간 연구를 끝낸 환자를 대상으로 장기간 효과에 대한 연구를 시행하였는데, 발작 감소율의 중앙값은 단기간 연구 종료시 23%, 장기간 연구 시작 3개월 후 37%, 장기간 연구 시작 12개월 후 46%로 점차 증가하였다. 본 연구는 미주신경자극 후 18개월 때까지의 결과를 분석하였는데, 50% 이상 발작이 감소된 환자가 미주신경자극 후 3개월 때 29%에 비해 자극 후 12개월 때 43%로 증가하였고, 자극 후 18개월 때는 43%로 자극 후 12개월 때와 차이가 없어서 미주신경자극 후 12개월 때까지 항

발작 효과가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 Morris 등¹⁰⁾은 기존의 5개 미주신경자극 연구에 포함된 454명의 환자를 대상으로 미주신경자극 후 3년 때까지의 항발작 효과를 연구한 결과, 미주신경자극의 항발작 효과는 시술 후 2년까지 증가한다고 하였다. 그들의 연구결과를 보면, 50% 이상 발작이 감소된 환자는 시술 후 1년 때 36.8%, 시술 후 2년 때 43.2%, 시술 후 3년 때 42.7%였고, 발작 감소율의 중앙값은 시술 후 1년 때 35%, 시술 후 2년 때 44.3%, 시술 후 3년 때 44.1%였다.

소아 간질 환자에서의 미주신경자극 치료에 대한 연구는 성인에 비하면 아직 많이 이루어져 있지 않다. 몇몇 연구 결과를 보면, 성인에서 만큼 소아에서도 미주신경자극이 항발작 효과가 있다는 것을 알 수 있다. Murphy 등¹¹⁾은 4~16세 사이의 12명의 난치성 간질 소아 중 3명에서 90% 이상의 발작 감소를 보였다고 했고, Lundgren 등¹²⁾은 4~19세 사이의 16명의 소아 중 38%에서 50% 이상의 발작 감소를 관찰하였다고 했다. Hornig 등¹³⁾은 19명의 소아환자 중 53%에서 50% 이상의 발작감소를 보였는데, 특히 레눅스-가스도 증후군인 6명의 소아 중 5명에서 90% 이상의 간질발작 감소를 보였다고 했다. 본 연구에서는 레눅스-가스도 증후군 환자가 1명이었는데, 이 환자 역시 90% 정도의 간질발작 감소를 보였다. 또한 본 연구에서 10세 미만의 환자가 1명이었는데, 이 소아환자도 50% 이상의 발작 감소를 보였다.

대부분의 난치성 간질환자들은 발작 조절을 위해 항간질약을 최대 용량으로 여러 개 복용하고 있기 때문에 약물의 부작용도 큰 문제가 된다. 미주신경자극 치료가 발작빈도를 감소시키고 이에 따라 항간질약도 감소시킬 수 있을 것으로 생각되지만, 아직 이 부분에 대한 연구는 거의 없는 상태이다. 본 연구에서는 자극 후 12개월 때 50% 이상 발작빈도가 감소한 6명의 환자 중 3명에서 한 개의 항간질약을 중단할 수 있었고, 2명에서는 항간질약의 용량을 감소시킬 수 있었다. 최근 Tatum 등¹⁴⁾은 미주신경자극 치료를 시행한 21명의 환자를 대상으로 약물 감소 효과를 전향적으로 연구하였는데, 9명(43%)에서 한 개씩의 항간질약을 중단할 수 있었고, 약물을 중단하지는 못했지만 용량을 줄일 수 있었던 환자가 6명(28.6%)였다. 이러한 결과로 볼 때, 미주신경자극 치료는 발작을 만족스럽게 조절하면서 항간질약을 감소시켜 약물로 인한 부작용도 동시에 줄일 수 있는 것으로 생각된다.

미주신경자극 치료 때 어떤 자극 조건이 가장 적절한가 하는 문제는 아직 해결되지 않은 상태이다.¹⁵⁾ 동물실험 및 임상경험을 통해 현재 가장 흔하게 사용되고 있는 자극 조

건은 본 연구에서 사용된 것과 같은 자극강도 3.5 mA까지, 펄스폭 0.5 ms, 자극 빈도 30 Hz, 자극 주기 30초- 'on' 5분- 'off' 이다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 자극 후 12개월 때 호전을 보인 6명 중 5명의 미주신경자극 강도는 2~3.5 mA 였던 반면, 호전을 보이지 않았던 8명에서는 미주신경자극 강도가 2 mA 이상이었던 환자가 단 2명 뿐이었다. 이와 같은 본 연구결과는 최소 2 mA 이상의 자극강도가 항발작 효과를 보이는데 적절하다는 것을 보여준다. DeGiorgio 등⁹⁾의 장기간의 전향적 연구에서 보면, 항발작 효과가 높았던 12개월 때 자극 조건은 연구 초기에 비해 자극강도가 높았고, 'off' 시간이 짧았다. 이러한 자극강도의 증가가 비록 통계학적으로 유의하지는 않았으나(p=0.056) 발작 감소와 뚜렷한 상관관계를 보였다.

미주신경자극의 부작용은 주로 자극이 들어갈 때 흔히 나타나는데, 따끔따끔한 통증, 잔기침, 목소리의 변성 등이다. 이런 부작용은 자극강도와 직접적인 연관성이 있기 때문에 환자가 불편할 정도의 부작용이라면 자극강도를 낮추어서 조절할 수 있다.⁶⁻⁹⁾ 임상적으로 문제가 되는 것은 자극을 중단해야 할 정도의 심한 부작용¹⁶⁻¹⁹⁾으로 일반적으로 약 2% 미만으로 보고되고 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 14명 중 1명(7%)이 호흡곤란으로 일시 중단하였다가 재자극 중이지만 자극강도가 0.25 mA로 지극히 낮은 강도로 자극되고 있다. 다른 1명은 심한 치통으로 자극을 일시 중단 후 1 mA로 유지 중이다. 본 연구에서는 연구기간 중 사망한 환자가 없었으나 대규모 외국의 연구에서는 갑자기 사망하는 환자가

있어서⁸⁾⁹⁾ 이것이 미주신경자극과 연관된 것인지를 Anegers 등²⁰⁾이 분석하였다. 그들은 791명의 미주신경자극 치료를 받고 있는 환자를 대상으로 평균 2년간 추적하였는데, 15명이 연구기간 동안 사망하였고 그들 중 6명이 sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)였다. 분석결과, SUDEP의 발생빈도는 4.5/1000 person-years, 표준화된 사망률(standardized mortality ratio)은 일반인에 비해 5.3배였다. 이와 같은 미주신경자극 치료를 받고 있는 환자에서 SUDEP의 발생빈도와 사망률이 높은 것으로 계산되었지만, 난치성 간질환자를 대상으로 한 새로운 항간질약의 최근 연구²¹⁻²³⁾에서 관찰되는 사망률과 비슷하기 때문에 미주신경자극에 기인한다고 할 수 없다고 결론지었다.

결론적으로, 미주신경자극 치료는 외국에서 보고된 바와 같이 난치성 간질환자의 치료에 안전하면서 효과적인 방법으로 사료된다. 50% 이상 발작이 감소하는 환자가 자극 후 1년 때 약 43% 정도이며, 이러한 항발작 효과는 약 1년간에 걸쳐 증가하며, 최소 2 mA 정도의 자극강도가 발작 감소에 효과적이라는 것을 알 수 있었다. 드물게 호흡곤란 등의 심각한 부작용이 나타날 수 있기 때문에 이점에 항상 주의 기울이며 환자를 관찰하여야 한다.

중심 단어 : 미주신경자극 · 난치성 간질 · 수술성적.

- 논문접수일 : 2001년 7월 18일
- 심사통과일 : 2001년 7월 30일

Appendix

한국 미주신경자극 치료 연구회(Korean Vagus Nerve Stimulation Study Group)의 연구자와 연구기관은 다음과 같다.

연 세 의 대(신경과) : 이 병 인(주연구자), 허 경	연 세 의 대(신경외과) : 장 진 우
울 산 의 대(신경과) : 이 상 압, 강 중 구	울 산 의 대(신경외과) : 이 정 교
서 울 의 대(신경과) : 이 상 건	서 울 의 대(신경외과) : 정 천 기
성균관의대(신경과) : 홍 승 봉, 서 대 원	성균관의대(신경외과) : 홍 승 철
인 제 의 대(소아과) : 김 흥 동	인 제 의 대(신경외과) : 황 용 순

REFERENCES

1) Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. <i>Epilepsia</i> 1990;31 (suppl 2) :S40-3.	3) Ko D, Heck C, Grafton S, et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H ₂ (15) O blood flow imaging. <i>Neurosurgery</i> 1996;39:426-30.	4) Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I Acute effects at high and low levels of stimulation. <i>Epilepsia</i> 1998; 39:983-90.	5) Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning
---	---	---	---

- RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:709-14.
- 6) Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1 A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994;35:616-26.
- 7) Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB, and the Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures: results of a 1-year open-extension trial. *Arch Neurol* 1996;53:1176-80.
- 8) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
- 9) DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, *et al.* Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-200.
- 10) Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999;53:1731-5.
- 11) Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. *Arch Neurol* 1995;52:886-9.
- 12) Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:809-13.
- 13) Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: An update. *South Med J* 1997;90:484-8.
- 14) Tatum WO, Johnson KD, Goff S, Ferreira JA, Benbadis SR, Vale FL. Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology* 2001;56:561-3.
- 15) McLachlan RS. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: A review. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:358-68.
- 16) Ramsay RE, Uthman B, Augustinsson LE, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2 Safety, side effects, and tolerability. *Epilepsia* 1994;35:625-34.
- 17) Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH Jr. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: A rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1999;40:1452-4.
- 18) Duhaime AC, Melamed S, Clancy RR. Tonsillar pain mimicking glossopharyngeal neuralgia as a complication of vagus nerve stimulation: case report. *Epilepsia* 2000;41:903-5.
- 19) Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, *et al.* Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999;52:1267-9.
- 20) Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J, Duffell W, Tarver B. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 1998;39:206-12.
- 21) Leppik IE, So EL, Hauser WA, Annegers JF, Campbell R, Walczak E. Prospective study of death in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36 (Suppl 3):S224.
- 22) Neurontin. In: *Physician's Desk Reference*. Montvale, NJ: Medical Economics, 1996.
- 23) Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, *et al.* Sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP): observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997;38:47-55.