ISSN 2287-6170
Journal of Pain and Autonomic Disorders

REVIEW
Vol. 1, No. 1, November 2012

뇌전증과 자율신경계

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과
서 대 원

Epilepsy and Autonomic Nervous System

Dae-Won Seo, MD, PhD

Department of Neurology, Sungkyunkwan University Samsung Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Epilepsy is closely related to the autonomic nervous system. Clinical manifestations of autonomic nervous system dysfunction are common in patients with epilepsy during the seizures. Also interictal autonomic dysfunction is reported. A variety of autonomic manifestation can be observed depending on the body parts. Pupils in face, cardiopulmonary function in chest, gastrointestinal function in abdomen, genitourinary function in pelvis, and skin manifestations in limbs can often be produced during the seizures. Seizure-induced autonomic dysfunction could cause serious clinical consequences, such as sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Many brain stimulation studies showed that parasympathetic and sympathetic responses could be evoked by direct electrical stimulations on the limbic areas including insula, amygdala, and hypothalamus. The localization and lateralization of autonomic manifestations are difficult, except for ictal vomiting, retching, spitting and urinary urge which suggest right hemispheric onset seizure. The autonomic manifestations should not be overshadowed clinically by more apparent motor and cognitive seizures.

(J Pain Auton Disorders 2012;1:24-29)

KEYWORDS Epilepsy, Autonomic nervous system, Limbic system

서 론

간질발작은 일시적인 신경세포의 전기적 이상의 다양한 이상 증상과 소견이 나타난다. 이상 증상과 소견은 감각계, 운동계, 자율신경계, 의식계 중 어느 기능적 부위를 침범하느냐에 따라 다르게 나타난다. 자율신경증상과 소견은 발작 시작 부위가 자율신경계 부위일 때 일어날 수 있지만, 실제로는 다른 신경계 부위에서 발작이 시작되어 자율신경계로 전파되면서도 일어날 수 있다. 또한 다른 부위에 의한 다른 발작이 나타나도, 전신 발작으로 진행할 때는 자율신경계가 당연히 포함되게 된다. 발작을 하고 있지 않은 상태에서도 반복적인 간질발작의 영향으로 자율신경의 이상이 나타날 수도 있다. 따라서 발작에 의한 자율신경의 영향은 시간적으로 발작 중에 나타나는 직접적인 영향, 간접적인 영향, 발작간에 일어나는 영향으로 나누어 볼 수 있다.

발작이 자율신경계에서 일어나서 다른 쪽으로 퍼지지 않

Received: September 2, 2012 / Revised: September 9, 2012 / Accepted: September 12, 2012

Address for correspondence: Dae-Won Seo, MD, PhD
Department of Neurology, Sunkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3599, Fax: +82-2-3410-0052, E-mail: daewon@skku.edu

고 단순히 자율신경의 이상 소견만을 보일 때 자율신경발작(autonomic seizure)라고 말할 수 있다. 또한 자율신경계 주변에 일어나서 자율신경계의 이상만을 보일 때도 자율신경발작이 있다라고 할 수 있다. 전자의 경우는 자율신경간질이라고 할 수 있고, 후자의 경우는 확인하기가 매우 어렵고 그 빈도 역시 매우 드물다고 본다.

이러한 다양한 관계에도 자율신경계와 간질에 대한 관계는 간질의 여러 주제에서 관심을 끈다. 첫째는 발작에 의한 자율신경의 이상을 확인하는 것으로 심혈관계에 대한 영향, 침 분비 등에 대한 영향을 들 수 있다. 둘째는 간질 돌연사(sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP)의 자율신경계와의 관련에 대한 관심이다. 셋째는 변연계에 포함되는 대상회(cingulate gyrus), 편도핵(amygdala), 시상하부(hypothalamus)의 이상에 의해서 발생하는 간질을 들 수 있다. 넷째는 발작의 유형에 따라 기모발작(pilomotor seizure), 동공발작(pupillary seizure) 등을 들 수 있다. 다섯째 항간질약의 자율신경영향을 고려해 볼 수 있다. 특히 최근에 이용되는 미주신경자극법에 대해서 생각해볼 수 있다. 본 논문에서는 이에 대해서 살펴보고자 한다.

본 론

1. 발작에 의한 자율신경 이상

발작에 대한 자율신경의 영향은 경미한 것부터 중한 것까지 다양한 양상으로 나타난다. 자율신경계는 뇌에서 광범위한 네트워크를 형성하고 있어서 흔히 자율신경소견이 동반될 수 있다. 그러나 임상에서는 이러한 자율신경소견보다는 의식의 변화나 경련성발작에 주로 관심을 보이게 된다. 흔히 발작에 대한 병력 청취에서 침이 많아져 흐르거나, 분비의 증가로 구강의 경련성 동작으로 거품이 나거나, 구토가 나오거나, 소변이 나오거나 하는 이상이 보일 때 자율신경의 영향을 알게 된다. 그러나 심박수의 변화, 호흡의 변화, 닭살의 변화 등에 대해서는 간과하게 된다

간질에서 자율신경의 침범은 18세기에 가슴통증을 관련증상으로 보면서 처음 기록되었다. 가슴통증은 구역과 구토가 항상 동반하였고, 후에 발작에 나타나는 관상동맥의 수축과 관련되는 것으로 밝혀지게 된다. 뇌 자극에 의한 자율신경의 변화를 확인한 Penfield에 의해서 발작에 의해 자율신경이 영향을 받는다고 입증되었다. 이에 대한 연구는 초기 전기적 경련발작 치료(electroconvulsive therapy)에서 심장과 호흡에 대한 연구로 알려져 있다. 흔히 심박수가 변화하지 않으면서 혈압이 떨어지고, 그 후 혈압과 맥박이 올랐다가 떨어지면서 발작 후 상태까지 지속하게 된다. 동시에 호흡정지도 나타날 수 있다. 발작에 의한 심박수의 변화(heart rate variability)가 심장에 미치는 영향을 직접적으로 측정할 수 있는 방법으로 확인할 수 있다. 이러한 발작에 의한 자율신경계 영향은 SUDEP에 관여하는 것으로 알려져 있다. SUDEP의 정확한 기전은 모르고 있지만, 자율신경이 중요한 역할이 가능할 것으로 생각하고 있다.

발작 중 일어나는 반응은 주로 교감신경반응으로 동공확대, 빈맥, 호흡증가, 혈압증가, 발한(diaphoresis), 홍조를 들 수 있다. 긴장-간대 발작, 복합부분발작에서 나타날 수 있다. 부교감 반응이나 교감억제 반응은 축동, 침 분비 증가, 위액 분비, 장 운동 증가, 심박수 감소, 호흡감소, 혈압감소를 일으킬 수 있다. 이러한 증상은 동시에 나타나기도 하거나 순차적으로 나타날 수 있다. 또한 단독으로 나타날 수도 있다.

발작에 따라 동반되는 자율신경반응을 보면 단순 부분발작과 국소적인 발작은 얼굴 홍조, 발한, 기모를 보일 수 있다. 복합부분발작에서는 광범위한 자율신경징후인 서맥, 심장의 방실차단, 고혈압, 위장관 활동 감소 또는 증가(구토), 분비의 증가를 보일 수 있다. 전신적 긴장-간대성 발작에서는 심한 심박수와 전도 장애(complete nodal block)와 혈압의 심한 증가를 초래할 수 있다. 일부에서는 서맥, 무수축, 부검에서는 폐부종이 나타날 수 있다. 이에 대해서 자세히 살펴보면 다음과 같다.

1) 전신 긴장-간대성 발작에서의 자율신경변화

전신발작 동안에 광범위한 자율신경 변화가 나타나며, ECT에서 주로 밝혀졌다. 그러나 발작은 미주신경의 흥분을 일으키며 그 후 교감신경과 호르몬계의 변화를 일으키게 되는데, 이것은 근육의 수축과는 무관하게 발생한다. 자율신경의 반응으로 부정맥이 증가하고 폐혈관의 교감신경 흥분이 일어나면서 폐혈관압이 증가되고 결국 신경성 폐부종이 나타날 수 있다. 이러한 현상은 100% 산소로 호흡을 도와 주면 부정맥 등의 치명적인 위험성을 막을 수 있고, ECT에 이용되

고 있다, 이러한 현상은 증거는 부족하지만 SUDEP의 한 원인으로 생각되고 있다.

발작에 의한 요실금은 전신발작의 특이한 소견은 아니다. 전신발작에서는 간대성 발작기에 방광의 외괄약근의 이완이 일어나면서 발생하고, 강직기의 방광압력의 수축과는 무관하다. 단 방광에 소변이 있을 때 발생할 수 있게 된다.

전신발작에서 양측 반구의 흥분이 지속되면서, 자율신경계가 흥분되고, 혈압의 증가, 맥박수 증가, 혈당의 증가, 신경성 폐부종, 그리고 체온조절의 이상이 나타나다. 이것은 카테콜아민, 인슐린, 글루카곤의 분비 증가와 관련된다. 동맥압의 증가는 뇌압의 증가와 관련되고 동시에 부교감신경의 흥분을 초래하면서 심장의 치명적인 부정맥을 유발시킬 수 있다. 결과적으로는 저혈압이 나타나게 되는 데, 이것은 난치성 간질 지속상태에서 광범위한 대상성 과부하, 카테콜아민수용체의 하향조절(downregulation)과 탈감작(desensitization) 때문에 발생할 수 있다. 대뇌에서의 자율조절기능의 상실은 뇌혈류의 감소를 일으키고 결국 압력에 따른 뇌혈류의 변화는 저혈압이 지속되면서 뇌허혈 상태를 유발한다.

2) 부분발작에서 자율신경이상

편도핵-해마(amygdalo-hippocampal), 안와전두엽(orbitofrontal), frontal polar, opercula, 대상회(cingulate)에서 나타나는 발작은 자율신경의 이상을 보일 수 있다. 이러한 부위는 변연계의 일부로 시상, 연수, 척수를 포함하는 중추성 자율신경센터와 광범위한 연결을 가지고 있어 말초의 교감신경과 부교감신경의 이상을 보여주게 된다. 내측 측두엽간질에서 과호흡, 혈압과 심박수 변화를 흔히 볼 수 있다.

가장 흔히 발생하는 증상은 심혈관계와 위장관계에 미치는 영향이다. 호흡계, 비뇨생식계, 동공, 피부에서의 변화도 드물지는 않다. 빈맥성 부정맥을 흔히 보이는데 10회 이상 맥박이 증가하는 경우를 빈맥으로 볼 때 발작의 83% 이상에서 관찰된다. 내측두엽 간질환자에서는 복부전조로 명치에서 올라오는 듯한 느낌(epigastric rising sensation)을 흔히 보이게 된다.

발작간에 나타나는 자율신경현상으로 pentylenetetrazol로 발작을 유발한 고양이에서 발작간 간질파의 활동과 함께 일치해서 심장의 교감신경과 부교감신경활동이 관련되는 것을 관찰할 수 있다. 이를 발맞춤 현상(lockstep phenomenon)이라고 할 수 있다. 이러한 발작간 기간에도 혈압의 변화를 볼 수 있다.

3) 뇌전증의 자율신경 침투경로(pathways for spread of seizures to the autonomic nervous system)

신피질과 변연피질은 자율신경계와 잘 연결되어 있다. 편도핵의 중심핵, 선말단(stria terminalis)의 침상핵(bed nucleus), 해마이행부(subiculum)는선말단(stria terminalis)의 침상핵(bed nucleus), 해마이행부(subiculum)는 시상하부, 연수와 뇌하수체의 자율신경 중추의 주요입력경로이다, 시상하부에서 통합된 모든 경로는 동공, 심혈관계, 소화관계, 비뇨생식계, 말초 근육(pilomotor) 그리고 호르몬계에 영향을 주게 된다. 시상하부는 복외측 연수(ventrolateral medulla)와 수로주변회백질(periaqueductal gray)에 투사하여 척수의 중간내외측각(intermediolateral horn)의 교감신경전절에 직접 연결된다. 부교감신경계는 편도핵의 중심핵(central nucleus)과 시상하부의 뇌실옆핵(paraventricular nucleus)과 시신경상핵(supraoptic nucleus)에서 미주신경의 후운동핵(dorsal motor nucleus)과 미상핵(ambiguous nucleus)에 연결되며, 부교감 신경절 세포체에 연결된다. 또한 고립핵(solitary nucleus)을 거쳐서 척수의 중간내외측각(intermediolateral horn)으로 투사되어 서로 영향을 미치게 된다.

2. 간질돌연사(sudden death in epilepsy: SUDEP)

간질돌연사는 일반인보다 20-40배 정도 높다. 1,000명당 1명 정도 발생한다고 알려져 있다. 이는 간질환자 사망률의 7-17% 정도 차지하는 것이며, 난치성간질 환자에서는 50%까지 증가한다. 이러한 SUDEP의 5-15%는 자율신경이상이 주원인이며 빈맥성 부정맥이 발생하여 일어나는 것으로 생각하고 있다.[1]

일부 연구에 의하면 라모트리진은 심장의 지연성 정류형 포타슘 전류(delayed rectifier potassium current)를 억제하여 부정맥의 위험성을 증가시키며 SUDEP의 위험성을 일차성 전신간질에서 증가시키는 것으로 알려져 있다.[2] 또한 라모트린진을 복용하는 여생에서의 SUDEP의 빈도가 증가하는 것이 보고되기도 했다.[3] 그러나 이보다 복수의 항간질제를 복용하며, 난치성 간질에서도 발병률이 증가하는 것으로 보여 진다.

간질 발작에서 자율신경이상은 대부분 발작중(ictal) 활동에 의해서 심장부정맥이 발생하는 것으로 보이지만, 발작간

(interictal) 활동에 의해서도 이상을 보일 수 있다. 반복적인 간질 발작으로 심장의 전기적 불안정(cardiac electrical instability)을 일으키면서 이상을 나타낼 수 있다. 실제 SUDEP 환자에서 심근의 섬유화된 흉터가 보고되었다.[4]

3. 자율신경간질

중추성 자율신경 네트웍은 대상회의 앞쪽, 안와전두엽의 후반부, 도엽(insular cortex)의 앞쪽, 편도핵(amygdala)의 중심핵(central nucleus), 피질하 구조물로 시상하부(hypothalamus)의 뇌실곁핵(periventricular nucleus), 외측핵(lateral nucleus), 등내측핵(dorsomedial nucleus), 수로옆 회백질(periaquductal gray), 뇌교의 parabrachial 부위, 고립핵(solitary nucleus), 연수의 복외측(ventrolateral) 부위를 들 수 있다. 이 부위들은 교감신경과 부교감신경의 신결절전(preganglionic) 자극을 조절하고 있으며 서로 밀접히 연결되고 있어서 한군데의 병변은 다른 곳에도 같이 영향을 보일 수 있다. 이러한 영향은 자율신경계는 물론 호르몬의 이상도 보일 수 있다.

뇌자극 검사에 의한 연구를 보면 편도핵과 편도핵 주변의 자극에 의해서 심혈관계 반응, 동공의 확장, 침분비, 위장관 활동, 직모, 침분비, 호흡수의 변화를 일으킬 수 있다. 이러한 변화는 교감신경계와 부교감신경계를 자극에 의해서 일어날 수 있다.[5] 좌측 도엽의 자극에 의해서는 서맥과 호흡의 억제를 유발할 수 있고, 우측 도엽의 자극에 의해서는 빈맥과 호흡의 증가를 일으킬 수 있다.[6]

1) 시상하부과오종 간질

자율신경의 중추인 시상하부에서의 발작은 흔히 시상하부 과오종에 대한 연구로 잘 알려져 있다. 시상하부 과오종은 홍소발작, 성조숙증, 지능저하를 보이는 특징이 있는 것으로 알려져 있다. 특히 홍소발작은 시상하부의 간질파와 관련 있다고 알려져 있고,[7] 시상하부의 간질파는 측두엽 내측과 전두엽 안와부로 퍼지면서 자율신경 현상인 안면홍조, 동공확대, 요실금 등을 나타낼 수 있다.

2) 변연계 간질

변연계인 편도, 대상회 간질과 변연계 주위의 도엽, 안와전두엽 간질에서도 맥박, 호흡의 변화를 흔히 볼 수 있다. 대상회 앞쪽의 병변에서 기모 발작(pilomotor seizure)이 보고되었다.

4. 자율신경발작

간질의 자율신경 변화는 내장, 정서, 성적 변화를 일으킬 수 있다. 종종 내장의 환각을 일으키며 통증으로 나타날 수도 있지만, 대부분 막연히 발생하여 위치를 정확히 하기가 어렵다. 이러한 자율신경이 이상을 객관적으로 확인할 수 있는 것은, 얼굴의 동공 크기, 가슴의 심박수와 호흡수, 복부의 소화기능, 골반의 생식기와 소변기능, 그리고 피부의 변화를 들 수 있다. 주로 공포반응(fear response)에 관련된 반응으로 볼 수 있다. 이러한 발작은 중추성 자율신경 네트웍을 관장하는 피질에 발작 병소가 있을 때 발생할 수 있지만, 발작 후에 나타날 수 있다. 흔히 단일 증후로 나타날 때 진단이 어렵다.

자율신경발작으로 발작발생부위를 편측화하기는 어렵다 해도, 구토, 구역, 침뱉기, 소변보기는 비우성반구에서 일어나는 것으로 볼 수 있다. 자율신경발작으로 발작발생부위를 위치화하기는 어렵다해도 뇌자극 연구에 의하면 대상회, 구상돌기(uncus), 도엽(insula)의 앞쪽을 자극하여 무호흡을 볼 수 있었고, 보조운동영역(supplementary motor area)을 자극하면서 빈맥을 볼 수 있었다. 세부적인 발작을 보면 다음과 같다.

1) 확동발작(Ictal mydriasis)

전신적 발작에서 주로 교감신경의 흥분에 의한 동공확대가 양측에서 나타나게 된다. 편측 동공확대는 전두엽간질이나 측두엽간질에서 관찰되었다, 뇌자극 검사에 의하면 전두엽 자극에 희한 동공확대는 반대측에서 일어나지만, 동측의 동공확대는 측두-후두엽 간질에서 나타날 수 있다.[8]

2) 빈맥발작(ictal tarchycardia)

간질발작 중 가장 흔히 동반되는 증상으로 85% 정도의 단순부분발작, 복합부분발작, 전신발작에서 모두 나타날 수 있다. 특히 측두엽 간질에서 흔히 동반되고 분당 120회 이상의 동성빈맥이 흔히 발생하지만 상심실빈맥도 나타날 수 있다.[9]

3) 무호흡발작(ictal apnea)

발작중 호흡이 짧아지고, 횟수가 변하고, 기침반사, 등이 나타날 수 있다. 무호흡과 청색증은 긴장-간대성 발작에서 흔히 나타난다. 또한 짧은 무호흡도 복합부분발작에서 나타날 수 있다.[10] 무호흡만 나타나는 발작은 신생아의 드문 발작형태며, 과호흡과 발작후 기침은 측두엽간질에서 신피질간질보다는 내측두엽간질을 시사한다.

4) 구토발작(ictal vomiting)

소아에서 나타나는 Panayiotopoulos 증후군은 3-6세에 수면초반에 구토증상을 호소하는 질환으로 산동, 축동, 창백, 홍조, 청색증, 심계항진 등의 모든 자율신경증상들이 나타날 수 있으며, 이중 구토가 가장 분명한 증상이다. 이는 지연형 양성 소아 후두엽간질(late onset benign childhood epilepsy)인 Gastuat 형과 구분하여 조발형 양성 소아 후두엽 간질로 구분된다. 이것은 다양한 피질의 간질부위가 시상하부에 영향을 주면서 특히 역치가 낮은 소아기 구토 중추에 영향을 주면서 발생하는 것으로 보인다. 측두엽 간질에서 비우성반구에서 시작된 경우 구토 발작을 볼 수 있다.[11]

5) 배뇨발작(ictal enuresis)

방광의 압력증가와 배뇨반사의 중추성 억제 소실이 동반되어 발생한다. 이것은 측두엽간질의 비우성반구에서 시작될 때 자주 나타난다. 또한 비우성반구인 우측 하전두엽구에서 발작이 시작되면서 나타날 수도 있다. 우측 하전두엽회(inferior frontal gyrus)는 주의력, 반응의 선택 그리고 측중격핵(nucleus accumbens)와 시상하부를 포함하는 정서적 네트워크를 조절한다. 동물실험에서는 시상하부의 시각교차앞구역(preoptic area)을 자극하면 연수의 배뇨중추인 M-region을 자극하고 대상회의 앞쪽과 전전두엽 부위는 배뇨의 긴장성 억제(tonic inhibition)를 담당하는 것으로 알려졌는데 이 주위의 주변에서의 흥분은 비정상적 흥분은 억제성 네트웍을 교란하여 불수의적인 배뇨를 일으키는 것으로 알려져 있다.[12]

6) 기모발작(pilomotor seizure)

양측 측두엽, 전두엽, 두정엽 간질에서 나타날 수 있는데, 발작부위의 동측 뇌에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 앞쪽 대상회피질(anterior cingulate cortex)에서 시작된 경우 주변 신체로 퍼지면서 신체영역표몸운동영역시(somatotopic organization)을 시사하기도 한다.[13]

5. 항간질제의 자율신경영향

페니토인, 페노바비탈, 발프로에이트, 카바마제핀은 노어아드레날린계와 관련이 있다. 신경세포막을 안정시키는 항간질제는 자율신경계에 간접적인 영향을 줄 수 있다. 특히 카바마제핀은 심박수의 변화를 감소시키며 QT 연장을 일으킨다. 또한 방실전도 장애와 심한 빈맥을 초래할 수 있다. 카바마제핀을 중단하면 교감신경 증상의 증가를 일으키게 된다. 발프로에이트는 해마와 뇌간에서 노어아드레날린의 증가를 일으키는 것으로 알려져 있다.

미주신경은 80% 원심성 섬유와 20%의 구심성 섬유로 이루어져 있다. 원심성 섬유는 내부 장기에서 시작되어 고립핵(solitary nucleus)로 들어가게 된다. 그 후 대뇌의 다양한 부위로 뻗게 된다. 구심성 섬유는 뇌간의 미주신경핵인 등운동핵(dorsal motor nucleus)와 미상핵(ambiguus nucleus)에서 시작된다. 모두 부교감신경과 관련되며 내부 장기를 지배한다.

심박수의 변화로 미주신경자극의 영향을 살펴보면 우선 난치성 간질 환자는 느린뇌파수면(slow wave sleep: SWS)으로 이행하는 과정에서 나타나는 심박수 변화의 증가가 나타나지 않으며, 제 2기 수면에서 교감신경의 활동이 떨어져있다. 미주신경자극을 한 후 모든 수면 단계에서 교감신경의 활동이 증가하며, 이러한 효과는 자율신경의 긴장도를 조절하는 미주신경의 역할이 특히 중요한 SWS 동안 더욱 명확하다. 즉 자율신경의 심장에 대한 교감/부교감신경의 영향이 감소하게 되며 미주신경 치료후에 개선되는 것으로 볼 수 있다.

이에 대한 설명으로 원심성 변화로 미주신경자극후 뇌척수액의 GABA가 증가되는 것을 고려할 때 뇌간과 대뇌에 억제효과를 보이는 것으로 볼 수 있다. 또한 흑질에서 신경세포 활동의 표식자인 c-fos의 증가가 확인되었다. 또한 흑질과 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)에서 세로토닌과 노어아드레날린 세포의 활동이 증가되는 것을 볼 수 있다. 흑질은 해마에 작용하고 이것은 해마와 피질의 노어아드레날린 세포의 활동에 중요한 역할을 할 것을 생각해 볼 수 있다.

맺은말

간질과 자율신경계는 매우 밀접한 연관을 가지게 된다. 대부분의 간질발작에서는 자율신경현상을 보이게 된다. 그러나 발작 현상과 간질 병소와의 상관 관계를 확인하여 간질발생 부위를 국소화 또는 편측화하는 방법을 자율신경 현상에서는 이용하기 어렵다. 이러한 문제로 자율신경 현상을 확인하고 분석하지 않으며, 자율신경현상을 간과하게 된다. 결국 환자 치료면에서 확인하는 자체 만으로도 여러 가지 도움을 줄 수 있데, 그 기회를 놓치게 되는 것이다. 또한 간질의 가장 심한 형태인 SUDEP에 대한 이해를 위해서는 자율신경현상을 이해해야 된다. 따라서 자율신경계에 대한 간질발작의 이해로 간질의 진단과 치료를 더욱 발전시킬 수 있으며 더 나아가 SUDEP의 기전을 밝힐 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7:1021-1031.
2. Aurlien D, Tauboll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy-increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand* 2007;115:199-203.
3. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L, Tauboll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia* 2012;53:258-266.
4. Falconer B, Rajs J. Post-mortem findings of cardiac lesions in epileptics: a preliminary report. *Forensic Sci* 1976;8:63-71.
5. Gloor P. Physiology of the limbic system. *Adv Neurol* 1975; 11:27-55.
6. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727-1732.
7. Munari C, Kahane P, Francione S, Hoffmann D, Tassi L, Cusmai R, et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:154-160.
8. Garcia-Martin AM, Molina-Martinez FJ, Amer-Ferrer G, Sureda-Ramis B, Moreno-Rojas AJ, Barcelo-Artigues I. Unilateral mydriasis during temporal lobe seizures. *Epileptic Disord* 2008; 10:165-169.
9. Marshall DW, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Ictal tachycardia during temporal lobe seizures. *Mayo Clin Proc* 1983;58:443-446.
10. Lee HW, Hong SB, Tae WS, Seo DW, Kim SE. Partial seizures manifesting as apnea only in an adult. *Epilepsia* 1999;40: 1828-1831.
11. Panayiotopoulos CP. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: diagnosis and management. *Epilepsy Behav* 2004;5:286-295.
12. Rosenzweig I, Varga ET, Akeson P, Beniczky S. Simple autonomic seizures and ictal enuresis. *Seizure* 2011;20:662-664.
13. Seo DW, Lee HS, Hong SB, Hong SC, Lee EK. Pilomotor seizures in frontal lobe epilepsy: case report. *Seizure* 2003;12:241-244.