원 저

대한신경과학회지 19(2):116~124, 2001 ISSN 1225-7044

내측두엽간질 환자에서 재단식 전측두엽절제술이 사고력과 기억력에 미치는 효과

계명대학교 의과대학 신경과학교실, 대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실*, 안동병원 신경과†

권오대 김지언* 김진석† 이상도

Effects of Tailored Anterior Temporal Lobectomy on Intelligence and Memory Function in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

O-Dae Kwon, M.D., Ji-Eun Kim, M.D.*, Jin-Suk Kim, M.D.†, Sang-Doe Yi, M.D., Ph.D

Department of Neurology, Keimyung University, School of Medicine
*Department of Neurology, Catholic University of Daegu, School of Medicine**
Department of Neurology, Andong Medical Center†

Background : There exist considerable debates concerning about the effects of epilepsy surgery on cognitive function. To evaluate the effects of tailored anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy (ATLAH) on intelligence and memory, we compared the pre- and post-operative cognitive function in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). **Methods** : Thirty six patients who received unilateral tailored ATLAH from 1993 to 1997 and had been seizure-free for at least two years postoperatively were selected. Mean age at the time of surgery was 26.8 years and mean period of postoperative follow-up was 47 months. The change of cognitive function was assessed pre- and post-operatively using Korean Wechsler Adult Intelligence Scale (K-WAIS) and Rey memory test. We also assessed the correlation between the extent of hippocampal and lateral temporal cortical resection and cognitive changes respectively. **Results** : In total patients (N=36), there was statistically significant improvement in performance IQ (PIQ, $p<0.05$), full scale IQ (FIQ, $p<0.05$), and auditory verbal learning test (AVLT). In the right temporal lobectomy group (N=16), improvement in PIQ, FIQ, and AVLT reached to statistical significance ($p<0.05$). In the left temporal lobectomy group (N=20), improvement in PIQ was significant ($p<0.05$). In terms of the size of resection, there were tendencies that the cognitive function is more improved in patients with larger hippocampal resection (>2 cm) and in patients with smaller temporal cortical resection (4 cm). **Conclusions** : Patients became seizure free after tailored ATLAH may have improvement in performance IQ and full scale IQ. Right side resection, larger hippocampal resection, and smaller lateral temporal resection show better postoperative cognitive function.
J Korean Neurol Assoc 19(2):116~124, 2001

Key Words : Temporal lobe epilepsy, Surgical outcome, Intelligence, Memory

서 론

측두엽 간질은 성인에서 발생하는 난치성 간질의 반 이상을 차지한다.[1] 그 중 내측측두엽간질(mesial temporal lobe epilepsy: MTLE)은 수술 후 간질발작조절에 대한 예후가 좋아 약물 불응성일 때 수술 치료를 받는 경우가 증가하고 있으며 최근에는 조기수술까지 거론되고 있다.[2,3] 그러나 수술 후 간질발작은 많은 환자에서 호전되지만 시야장애, 부분 실어증(dysphasia), 반신마비, 경막외 출혈, 근간대성 발작, 감염, 무균성 뇌막염, 기억력 감퇴, 학습능력 저하 등 수술부작용의 발생이 보고되었고 특히 기억력 감퇴, 학습능력 저하 등의 인지기능 악화에 대해서 많은 보고가 있다.[4-15] 일부에서는 수술 후 인지기능의 변화가 없거나 오히려 시각공간기억이나 지능지수가 좋아지기도 한다고 주장하고 있어 아직까지 수술 후 인지기능이 좋아지느냐 나빠지느냐에 대해서는 이견이 있다.[4-9,13,14] 또한 절제한 측두엽이 우측이냐 좌측이냐에 따라서 인지기능의 변화에 차이가 있다고 하며[4,5,7,8,13] 해마절제범위나 외측 측두엽의 절제범위와 관련된 인지기능변화에 대해서도 이견이 있다.[8,11,16]

Manuscript received May 20, 2000.
Accepted in final form January 15, 2001.
* Address for correspondence
O-Dae Kwon, M.D.
Department of Neurology,
School of Medicine, Keimyung University
Dongsan-dong 194, Jung-gu, Daegu, 700-712, Korea
Tel : +82-53-250-7340 Fax : +82-53-250-7830
E-mail : dolbaeke@hanmail.net

내측 측두엽 절제술로 주로 시행되는 표준측두엽 절제술은 해마와 외측 측두엽의 절제범위가 비교적 일정하여 절제범위에 따른 인지기능의 변화를 조사하는 데 한계가 있다고 생각되며 저자들은 약물 불응성 MTLE 환자들에서 재단식 전측두엽절제술(tailored anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy:ATLAH)을 시행하였고 수술 후 인지기능을 수술 전과 비교하여 ATLAH가 수술 후의 인지기능에 미치는 영향을 알아보고 해마의 절제범위와 측두엽 피질의 절제범위, 수술반구의 부위가 인지기능에 미치는 영향도 함께 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구에서는 1993년 1월부터 1997년 12월 사이에 계명대학교 동산의료원 간질센터에서 약물 불응성 MTLE 환자로서 재단식 전측두엽 절제술을 받은 환자 중 2년 이상 무발작이 유지되고 수술 전과 수술 후의 신경심리검사(Neuropsychology test)가 시행된 36명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 하였다. 수술부위는 좌측이 20명(남자 10명/여자 10명)이고 우측이 16명(남자 13명/여자 3명)이었다. 간질이 시작된 나이는 좌우 각각 평균 10.9 및 12.6세였고 수술시 나이는 좌측은 26.4세 우측은 27.9세로 평균 26.8세였다. 유병기간은 좌측이 15.5년이었고 우측이 15.3년이었다. 병리학적 소견으로는 해마 경화증(hippocampal sclerosis)은 27명(75%)으로 좌측에 16명 우측에 11명이었다. 나머지 9명은 특별한 병리학적 소견이 발견되지 않았다.

수술 전 신경심리검사시 복용중인 항간질약은 평균 2.3종류였고 수술 후 신경심리검사시 복용중인 항간질약은 평균 1.1종류였으며 수술전후에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 한 명에서 수술 전 정신병적 증상으로 haloperidol을 사용하다가 수술 후 호전되어 중단하였다.

수술 전 평가 작업을 통하여 절제할 측두엽이 결정되면 이들 환자들의 절제범위는 수술 중에 시행되는 피질뇌파검사(electrocorticogram: ECoG)소견에 따라 재단하여 절제(tailored resection)를 하였다. 또한 수술 중 전기자극에 의한 주요피질기능의 지도화(mapping of eloquent cortex)를 시행하여 수술 후의 언어장애를 최소화하였다. 해마의 절제는 간질파(epileptiform discharge)가 나오는 영역에 따라 부분 또는 최대해마절제술을 시행하였고 측두엽 신피질의 절제는 피질뇌파검사 소견과 주요피질기능의 지도화 소견에 따라 절제범위를 결정하였다. 수술은 en bloc 절제를 시행하였고 측두엽과 해마의 절제 범위는 절제 직후에 수술실에서 바로 측정하여 기록하였다.[17]

신경심리검사 중 수술 전 검사는 수술 전 1개월 이내에 시행하였고 검사 직전 간질발작과는 48시간 이상의 간격을 두었다. 수술 후 추적검사는 수술 1년 후에 시행하였다. 시행된 신경심리검사 중 한국판-웩슬러 성인용 지능검사(K-WAIS: Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale)와 Rey 기억검사를 연구대상으로 하였다.

K-WAIS 검사는 지능(intelligence quotient: IQ) 검사로서 언어성 지능(verbal IQ: VIQ)과 동작성 지능(performance IQ: PIQ) 그리고, 전체 지능(full scale IQ)을 산출하였다. 언어성 지능 검사로서 기본지식 문제(information), 숫자 외우기(digit span), 어휘문제(vocabulary), 산수문제(arithmetic), 이해문제(comprehension), 공통성문제(similarity) 검사를 하여 얻은 점수를 환산점수산출표로 환산하여 총점을 계산하였고 동작성 지능 검사로서 빠진 곳 찾기(picture completion), 차례 맞추기(picture arrangement), 토막 짜기(block design), 모양 맞추기(object assembly), 바꿔 쓰기(digit symbol) 검사를 하였고 언어성 지능검사와 같이 환산점수의 총점을 계산하였다. 전체지능은 언어성 지능지수와 동작성 지능지수를 평균하여 계산하였다.

Rey 기억검사는 시각기억을 보기 위한 복합도형기억검사(Rey-Osterreith complex figure test: CFT)와 언어 기억을 보기 위한 Andre Rey 단어기억검사(auditory verbal learning test: AVLT)의 두 가지를 시행하였다. 복합도형검사는 시공간 구조능력과 시각기억의 평가를 위한 검사로서 정해진 복잡한 그림을 보여주고 베끼기(copy), 즉시회상(immediate recall), 20분 후의 지연회상(delayed recall) 3항목을 검사하였고 18개의 항목을 채점 기준에 따라 각 항목 2점 만점으로 채점하였다. AVLT는 15개의 단어를 불러주고 얼마나 기억하는가를 평가하는 시행(trial)을 5회 실시한 후 20분 뒤에 지연회상검사를 한 뒤 50개의 단어 중에서 들은 단어를 표시하는 재인 검사(recognition test)를 차례로 시행하고 기억한 단어 수를 점수로 계산하였다.

수술 후 좌우측간, 해마절제범위간, 외측 측두엽 절제범위간의 신경심리검사성적을 Wilcoxon Signed Ranks Test를 이용하여 각각 비교하였고 CFT와 AVLT는 repeated measure analysis인 General Linear Model(GLM)을 적용하였다. 해마 절제 범위는 최대절제와 최소절제의 중간값인 2 cm을 기준으로 나누어서 2 cm 초과해서 자른 군과 2 cm 이하로 자른 군의 성적을 비교하였다. 또한 외측 측두엽의 절제 범위는 중측두엽회(middle temporal gyrus)의 절제 길이를 전후로 재어 나누었는데 최대절제와 최소절제의 중간값인 4 cm을 기준으로 나누어서 4 cm 이하로 자른 군(N=22)과 4 cm 초과로 자른 군(N=14)으로 나누어 비교하였다. 통계는 SPSS 10.0판으로 시행하였다. 먼저 nonparametric test인 Wilcoxon Signed Ranks Test로 각 검사항목의 수술 전후의 평균값을 비교하였고 CFT와 AVLT는 GLM의 repeated analysis를 적용하여 수술 전후에 유의한 차이가 있는지 각각 분석하였다. 결과는 p 값이 0.05보다 작을 때 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 전체 환자군에서의 수술에 따른 인지기능의 변화

먼저 수술 전후에 전체 환자군과 좌측 환자군, 우측 환자군의 각 항목별로 Wilcoxon Signed Ranks Test를 각각 시행하였다.

전체 환자군에서는 FIQ($p=0.005$)가 82.97에서 86.61로,

PIQ(p=0.001)가 83.36에서 88.83으로 유의하게 호전되었다. CFT는 유의한 변화가 없었다. AVLT의 시행 1(p=0.006)이 5.06에서 6.53으로, 시행 2(p=0.011)가 6.82에서 8.03으로, 시행 3(p=0.004)이 7.94에서 9.09로, 지연회상검사(p=0.015)점수가 6.76에서 8.06으로 유의하게 호전되었다.

좌측 수술군에서는 수술 후 PIQ(p=0.026)가 84.10에서 89.75로 유의하게 호전되었으며, CFT와 AVLT는 유의한 변화가 없었다.

우측 수술군에서는 수술 후 PIQ(p=0.006)가 82.44에서 87.69로, FIQ(p=0.011)가 82.44에서 86.75로 유의하게 호전되었다. CFT는 역시 유의한 변화가 없었으며 AVLT의 시행 1(p=0.019)이 4.86에서 7.07로, 시행 2(p=0.021)가 6.93에서 8.57로, 시행 3(p=0.006)이 7.86에서 9.79로, 시행 4(p=0.016)가 9.36에서 11.00으로, 지연회상검사 점수(p=0.006)가 7.64에서 9.64로 유의하게 호전되었다(Table 1).

다음에는 CFT와 AVLT성적을 GLM의 repeated analysis를 적용하여 각각 분석하였다. 전체 환자군에서 CFT는 수술 후 유의한 변화가 없었으며 AVLT는 수술 후 유의하게(p=0.003) 호전되었다. 좌측 수술군에서는 CFT와 AVLT에 유의한 차이가 없었으며 우측 수술군의 AVLT는 수술 후 유의하게(p=0.001) 호전되었다.

2. 해마 절제 범위에 따른 인지기능의 변화

먼저 수술전후에 2 cm 이하로 절제한 군과 2 cm 초과로 절제한 군의 각 항목별로 Wilcoxon Signed Ranks Test를 시행하였다.

전체 환자군에서 2 cm 이하로 자른 군(N=13)에서는 수술 후에 PIQ가 80.76에서 88.54로 유의하게 호전되었다(p=0.010). 2 cm 초과해서 자른 군은(N=23) 수술 후에 PIQ(p=0.023)가 84.83에서 89.00으로, FIQ(p=0.022)가 84.91에서 88.57로, AVLT 시행 1(p=0.047)이 5.05에서 6.48로, 시행 2(p=0.013)가 7.05에서 8.65로, 시행 3(p=0.011)이 8.14에서 9.57로 호전되었으며 AVLT의 지연회상검사(p=0.052)도 7.24에서 8.65로 유의성에 가까운 차이를 보였다(Table 2).

좌측 수술군에서는 수술 전후의 Wilcoxon Signed Ranks Test상 2 cm 이하로 자른 군(N=10)에서 PIQ가 77.90에서 86.70으로 수술 후에 유의하게(p=0.035) 호전되었고 2 cm 초과해서 자른 군(N=10)에서는 수술 전후에 유의한 변화가 없었다.

우측 수술군에서 수술 전후의 Wilcoxon Signed Ranks Test상 2 cm 이하로 자른 군(N=3)에서는 수술 전후에 유의한 변화가 없었고 2 cm 초과해서 자른 군(N=13)에서는 수술 후에 PIQ(p=0.018)가 80.62에서 86.08로, FIQ(p=0.021)가 80.77에서 85.38로, AVLT의 시행 2(p=0.034)가 6.73에서 8.78로, 시행 3(p=0.011)이 7.82에서 10.00으로, 시행 4(p=0.005)가 8.91에서 10.67로, 지연회상검사(p=0.015)가 7.27에서 9.15로 각각 유의한 호전이 있었다.

다음에는 CFT와 AVLT성적을 GLM의 repeated analysis를 적용하여 각각 분석하였다. 전체 환자군에서 2 cm 이하로 자른 군(N=13)에서는 CFT와 AVLT의 유의한 변화가 없었고 2 cm 초과해서 자른 군(N=23)에서는

Table 1. Pre- and post-operative cognitive function according to the site of operation in patients with mesial temporal lobe epielpsy

Site of op	Left side (N=20)		Right side (N=16)		Total (N=36)	
Test	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop
K-WAIS†						
verbal IQ	85.35±15.47	85.85±18.00	84.38±14.61	87.06±14.88	84.92±14.88	86.39±16.47
performance IQ	84.10±16.84	89.75±17.56*	82.44±15.82	87.69±15.70*	83.36±16.18	88.83±16.55*
full scale IQ	83.40±15.75	86.50±17.40	82.44±15.50	86.75±15.36*	82.97±15.42	86.61±16.30*
CFT‡						
copy	32.30±2.79	31.58±3.13	31.53±3.98	30.72±3.86	31.96±3.34	31.19±3.45
immediate recall	17.93±6.95	18.02±6.19	13.47±7.99	12.6±6.75	16.01±7.64	15.70±6.90
delayed recall	17.48±7.16	18.48±6.62	14.20±6.94	14.03±6.46	16.07±7.15	16.57±6.83
AVLT§						
trial I	5.20±1.85	6.15±1.69	4.86±1.17	7.07±2.89*	5.06±1.59	6.53±2.27*
trial II	6.75±2.22	7.65±1.93	6.93±2.23	8.57±2.56*	6.82±2.19	8.03±2.22*
trial III	8.00±1.81	8.60±2.06	7.86±2.54	9.79±2.26*	7.94±2.10	9.09±2.19*
trial IV	8.85±2.70	9.05±2.28	9.36±2.71	11.00±2.75*	9.06±2.67	9.85±2.63
trial V	9.70±2.77	10.00±2.43	10.71±2.64	11.36±2.34	10.12±2.73	10.56±2.45
delayed recall	6.15±3.63	6.95±3.24	7.64±3.08	9.64±3.52*	6.76±3.45	8.06±3.57*
recognition test	11.95±2.48	12.20±2.21	13.00±2.48	13.79±1.63	12.38±2.49	12.85±2.12

* : Values get significant change($p<0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test in K-WAIS after operation
Values get significant change($P<0.05$) by GLM test in CFT and AVLT after operation
(Values indicate mean±SD)

† : K-WAIS: Korean Wechsler Adult Intelligence Scale

‡ : CFT:complex figure test

§ : AVLT: auditory verbal learning test

Table 2. Pre- and post-operative cognitive function according to the size of the hippocampal resection in patients with mesial temporal lobe epielpsy

Size of resection	≤2 cm (N=13)		>2 cm (N=23)	
Test	Preop	Postop	Preop	Postop
K-WAIS†				
verbal IQ	81.62±15.64	81.54±17.34	86.78±14.45	89.13±15.67
performance IQ	80.76±14.18	88.54±13.99*	84.83±17.34	89.00±18.14*
full scale IQ	79.54±15.28	83.15±16.16	84.91±15.50	88.57±16.40*
CFT‡				
copy	32.27±2.59	31.08±3.25	31.78±3.74	31.26±3.62
immediate recall	16.23±6.73	16.69±6.96	15.89±8.27	15.43±6.97
delayed recall	16.84±6.49	17.77±7.08	15.61±7.63	15.52±6.79
AVLT§				
trial I	5.08±1.66	6.69±2.50	5.05±1.60	6.48±2.27*
trial II	6.46±2.33	7.15±1.86	7.05±2.13	8.65±2.44*
trial III	7.62±1.50	8.46±2.40	8.14±2.41	9.57±2.37*
trial IV	8.62±2.33	8.85±2.48	9.33±2.89	10.57±2.69
trial V	9.85±2.76	10.23±2.71	10.29±2.76	10.78±2.52
delayed recall	6.00±3.11	7.15±3.80	7.24±3.63	8.65±3.56
recognition test	12.00±2.31	12.00±2.42	12.62±2.64	13.17±2.19

* : Values get significant change($p<0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test in K-WAIS after operation
Values get significant change($P<0.05$) by GLM test in CFT and AVLT after operation
(Values indicate mean±SD)
† : K-WAIS: Korean Wechsler Adult Intelligence Scale
‡ : CFT:complex figure test
§ : AVLT: auditory verbal learning test

AVLT가 유의하게(p=0.007) 호전되었다. 좌측 수술군에서는 CFT와 AVLT에 유의한 차이가 없었으며 우측 수술군의 AVLT는 수술 후 유의하게(p=0.001) 호전되었다. 좌우측으로 수술군을 각각 나누었을 때 좌측은 유의한 변화가 없었으며 우측 수술군에서 2 cm 초과해서 자른 군의 수술 후 AVLT가 유의하게(p=0.003) 호전되었다.

3. 외측 측두엽 절제 범위에 따른 인지변화

먼저 수술전후에 4 cm 이하로 절제한 군과 4 cm 초과로 절제한 군의 각 항목별로 Wilcoxon Signed Ranks Test를 시행하였다.

전체 환자군에서 4 cm 이하로 자른 군(N=22)에서는 수술 후에 PIQ(p=0.027)가 82.00에서 87.18로, FIQ(p=0.015)가 81.09에서 85.36으로, AVLT의 시행 1(p=0.013)이 4.86에서 5.95로, 시행 3(p=0.011)이 7.29에서 8.50으로 유의하게 호전되었고 4 cm 초과로 자른 군(N=14)에서는 수술 후에 PIQ(p=0,003)가 85.50에서 91.43으로, AVLT의 시행 2(p=0.048)가 7.38에서 9.00으로 호전되었다(Table 3).

좌측 수술군에서는 4 cm 이하로 자른 군(N=15)에서 수술 후 PIQ(p=0.003)가 85.00에서 90.87로, AVLT의 시행 2(p=0.048)가 6.53에서 7.53으로 유의하게 호전되었고 4 cm 초과해서 자른 군(N=5)에서는 AVLT의 시행 1(p=0.044)이 수술 후에 유의하게 호전되었다.

우측 수술군에서는 4 cm 이하로 자른 군(N=7)에서 수술 후에 VIQ(p=0.041)가 76.57에서 80.71로, FIQ(p=0.028)가 74.57에서 79.29로, AVLT의 시행 3(p=0.042)이 6.83에서 9.17로, 시행 4(p=0.042)가 8.83에서 10.67로 유의한 호전이 있었고 4 cm 초과해서 자른 군(N=9)에서는 수술 후에 PIQ(p=0.012)가 87.78에서 94.22로, AVLT의 지연회상검사(p=0.017)가 8.75에서 11.00으로 유의한 호전이 있었다.

다음에는 CFT와 AVLT 성적을 GLM의 repeated analysis를 적용하여 각각 분석하였다. 전체 환자군에서 4 cm 이하로 자른 군(N=22)에서는 AVLT의 유의한(p=0.013) 변화가 있었고 4 cm 초과해서 자른 군(N=14)에서는 유의한 변화가 없었다. 좌측 수술군에서는 각 군의 CFT와 AVLT에 유의한 차이가 없었다. 우측 수술군에서는 4 cm 이하로 자른 군의 AVLT가 경계대의 유의성을 보였고(p=0.060) 4 cm 초과해서 자른 군에서는 AVLT가 유의하게(p=0.015) 호전되었다.

4. 해마 경화증이 있는 환자군에서의 수술 후 인지기능의 변화

해마 경화증이 있는 27명의 환자만 따로 수술 후 인지기능의 변화를 조사해 보았다.

Wilcoxon Signed Ranks test상 전체 해마 경화증 환자에서 수술 후 PIQ(p=0.008), FIQ(p=0.012), AVLT의 시행 1(p=0.010), 시행 2(p=0.020), 시행 3(p=0.007), 지연회상점수(p=0.027)가 유의하게 호전되었다.

해마는 2 cm 이하로 자른 군(N=10)은 수술 후 PIQ(p=0.035), CFT의 recognition test(p=0.045), AVLT의 시행 1(p=0.034)이 유의하게 호전되었고 2 cm

Table 3. Pre- and post-operative cognitive function according to the size of the temporal cortical resection in patients with mesial temporal lobe epilepsy

Size of resection	≤4 cm (N=22)		>4 cm (N=14)	
Test	Preop	Postop	Preop	Postop
K-WAIS†				
verbal IQ	83.05±15.63	85.50±18.00	87.86±13.65	87.79±14.27
performance IQ	82.00±18.94	87.18±19.86*	85.50±10.84	91.43±9.41*
full scale IQ	81.09±16.96	85.36±18.78*	85.93±12.67	88.57±11.76
CFT‡				
copy	31.50±3.77	31.09±3.92	32.68±2.49	31.36±2.67
immediate recall	16.00±8.29	16.15±7.33	16.04±6.71	15.46±6.38
delayed recall	16.45±7.82	16.00±7.77	15.50±6.25	16.86±5.43
AVLT§				
trial I	4.86±1.62	5.95±1.84*	5.38±1.56	7.50±2.74
trial II	6.48±2.06	7.55±1.95	7.38±2.36	9.00±2.69*
trial III	7.29±1.93	8.50±2.26*	9.00±2.00	10.21±2.33
trial IV	8.24±2.53	9.32±2.68	10.38±2.43	10.93±2.56
trial V	9.43±2.66	9.86±2.46	11.23±2.55	11.71±2.40
delayed recall	5.76±3.55	6.86±3.54	8.38±2.66	10.07±3.05
recognition test	11.48±2.69	11.91±2.37	13.85±1.14	14.07±1.49

* : Values get significant change($p<0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test in K-WAIS after operation
Values get significant change($P<0.05$) by GLM test in CFT and AVLT after operation
(Values indicate mean±SD)
† : K-WAIS: Korean Wechsler Adult Intelligence Scale
‡ : CFT:complex figure test
§ : AVLT: auditory verbal learning test

초과로 자른 군(N=17)은 AVLT의 시행 2($p=0.045$), 시행 3($p=0.017$)의 유의한 호전이 있었다.

외측 측두엽은 4 cm 이하로 자른 군(N=19)에서는 VIQ($p=0.035$), PIQ($p=0.044$), FIQ($p=0.010$), AVLT의 시행 1($p=0.013$), 2($p=0.032$), 3($p=0.026$)에서 유의한 호전을 보인 반면 4 cm 초과해서 자른 군(N=8)에서는 수술 후 PIQ($p=0.028$)만 호전되었다.

다음에는 CFT와 AVLT성적을 GLM의 repeated analysis를 적용하여 각각 분석하였다. CFT는 유의한 변화를 보인 군이 없었다. AVLT는 전체 환자군($p=0.005$), 우측 절제군($p=0.003$), 해마를 2 cm 초과로 자른 군($p=0.023$), 외측 측두엽을 4 cm 이하로 자른 군(0.014)에서 각각 유의한 호전이 있었다.

전반적으로 우측 수술군의 성적이 좌측 수술군보다 좋은 양상이었다.

고 찰

측두엽 간질 환자의 수술 후 인지기능변화에 관한 보고는 많으나 아직까지 의견이 완전히 일치된 부분은 많지 않다.[18-20] 얼른 생각하면 뇌 조직을 잘라내기 때문에 인지기능이 나빠질 것으로 생각할 수 있으나 수술 후 일부 인지기능의 호전이 있다는 보고도 적지 않다. 물론 어떻게 어느 부분을 절제했느냐에 따라서 그 결과가 다르지만 의견의 일치를 보이는 부분은 수술 후의 인지기능 변화가 병변 절제의 범위와 간질발생부위의 진단의 정확성과 관계있다는 것이다.[4-9,13,21,22] 병변 절제의 범위는 어느 쪽 반구의 측두엽 절제를 하였는가? 해마는 얼마나 절제하였는가? 외측 측두엽의 절제는 얼마나 하였는가? 등에 따라 비교할 수 있다. 간질발생부위의 진단의 정확성은 수술 후 무발작이 되었느냐에 따라 판단할 수 있고 가능한 최소한의 절제로 무발작을 얻고자 하고 있다. 저자들은 MTLE 환자 중 수술 후 무발작이 된 환자만을 대상으로 연구하였기 때문에 간질발생부위의 진단의 정확성이 수술 후 인지기능에 미치는 영향을 배제하였고 병변 절제의 범위가 인지기능에 미치는 영향만을 알아보았다.

WAIS 검사에서는 언어성 지능지수는 뇌의 좌측반구와 관련이 있고 동작성 지능지수는 우측 두정엽과 관련 있다고 알려져 있다. 이는 뇌대사율을 통한 조사와 뇌손상 부위별 인지기능의 변화에 대한 조사에서 뒷받침되고 있다.[23,24] 따라서 측두엽 절제 후 WAIS의 변화는 좌우반구에 따라 다를 것으로 생각한다.[13,22,25] 본 연구에서는 수술 후 좌측 및 우측 수술군 모두에서 동작성 지능지수가 호전되었으며 우측 수술군에서만 전체지능지수가 호전되었다(Table 1). 동작성 지능지수가 호전된 이유로서 동작성 지능의 중추가 기존의 보고처럼 우측 두정엽에 존재하기 때문으로 생각한다. 즉 동작성 지능지수의 중추는 전측두엽과 관계가 적으며 측두엽 간질로 인해 억제되어 있던 우측 두정엽의 동작성 지능에 관련된 기능이 무발작이 되면서 어느 정도 회복되었을 것이다. 언어성 지능지수는 좌우 모두에서 별 변화가 없었으며 재단식 측두엽 절제술이 언어성 지능에 뚜렷한 영향을 미치지 못하는 것으로 보인다.

기억력과 관련해서 언어성 기억은 좌측 반구와 관계있고,

시각공간기억은 우측 반구와 관계있다고 보고되었다.[18-20] 그리고 Rey 기억력검사에서 AVLT는 언어성 기억력을 반영하고 CFT는 시각공간기억력을 반영하므로 AVLT는 좌측반구, CFT는 우측반구의 기능을 반영할 것으로 생각하였다. 본 연구에서 전체 환자군과 우측 수술군에서 AVLT 점수의 뚜렷한 호전이 수술 후에 있었으며 이것은 수술 후 언어성 기억을 담당하는 좌측반구의 기능이 수술 후 회복되어 나타나는 것으로 생각한다. 언어성 지능지수와 언어성 기억력이 각각 좌측반구와 연관되어 있으므로 언어성 지능지수가 언어성 기억을 반영할 것으로 생각했지만 전체 환자군과 우측 수술군에서 AVLT는 호전되었으나 언어성 지능지수는 유의한 변화가 없었다. 그 이유는 잘 알 수 없으며 언어성 기억과 언어성 지능지수의 중추가 정확히 일치하지는 않는 것 같다. 여기에 대한 연구가 앞으로 있어야 될 것으로 생각된다. 좌측 수술군에서는 수술 전후에 AVLT의 차이가 없었다. CFT는 수술 전후에 별 변화를 보이지 않았으며 정상인과 복합부분간질 환자를 비교해서 CFT에는 별 차이가 없다는 보고가 있으므로[26] 시각공간기억은 측두엽 간질에 의해 큰 영향을 받지 않는 것으로 생각된다.

전체 환자군을 두고 볼 때 MTLE 환자에서 측두엽 절제술 후 동작성 지능지수와 전체 지능지수가 호전되었기 때문에 수술 후 인지기능의 호전을 보인다는 쪽의 보고를 뒷받침한다.

해마는 고전적인 표준 측두엽 절제술시에는 상구(superior colliculus)까지 전 절제했기 때문에[16] 그 절제 범위에 따른 연구는 많지 않다. 부분 해마절제술을 시행한 군과 전 해마 절제술을 시행한 군에서 신경심리검사상 인지기능 이상의 합병증에 차이가 없다는 보고가 있다.[8] 또한 해마는 수술 중 피질뇌파검사상 간질파가 나오는 영역만 제거하여도 수술 후 간질조절 정도가 표준 측두엽 절제술과 차이 없다고 하며 해마의 부분절제 후에도 간질조절이 잘 되면 인지기능에 좋은 영향을 줄 것이라고 보고되었다.[4-9,11,27,28] 해마를 포함한 내측 측두엽을 절제할 때 피질뇌파검사를 이용한 재단식 절제술로써 절제범위를 줄이는 것이 수술 후 인지기능의 저하를 최소화한다고 보고되었다.[11] 본 연구의 대상군은 해마도 역시 피질뇌파검사에 따라 재단식 절제하였다. 전체 환자군에서 해마의 절제 범위를 2 cm 기준으로 두 군으로 나누어 비교하였을 때 적게 절제한 군에서는 동작성 지능지수만 수술 후 호전된 데 비해 많이 절제 한 군에서는 동작성 지능지수, 전체 지능지수, AVLT 점수가 전반적으로 호전되었다. 따라서 해마 절제범위가 크면 오히려 인지기능의 호전이 더 커지는 경향을 보인다. 이는 해마를 적게 자르는 것이 인지기능에 도움이 될 것이라고 한 보고들과는[11] 달리 오히려 많이 절제한 군에서 인지기능의 호전이 더 많이 일어나는 양상이다(Table 2). 좌우를 나누어서 비교해보면 좌측에서는 적게 절제한 군이 수술 후 동작성 지능지수의 유의한 호전이 있었고 많이 절제한 군은 유의한 차이가 없었다. 우측에서는 적게 절제한 군은 수술전후에 변화가 없었고 많이 절제한 군에서는 수술 후 동작성 지능지수, 전체 지능지수, AVLT에서 유의한 호전이 있었다. 그러나 우측의 적게 절제한 군이 3명 뿐으로 통계적 의의는 적을 것으로 보인다. 전체적으로 해마의 절제 범위가 크면 지능지수와 AVLT가 호전되며 상대적으로 CFT는 해마의 절제범위와 별 관계가 없었다.

해마의 절제 범위가 크면 인지기능의 호전에 더 좋은 영향을 미치는 정확한 이유는 알 수 없다. 그러나 한 가지 이유로서 수술 중 피질뇌파검사로 해마의 재단식 절제술을 시행했을 때 피질뇌파검사의 결과가 해마의 병변 부위를 완전히 나타내지 못하기 때문으로 생각할 수 있다. 즉 심한 해마경화증은 전 해마의 영역에서 해마기능의 손상을 일으키지만 수술 중 피질뇌파검사로 손상 받은 부위를 모두 찾아내기 어렵다는 것이다. 따라서 비정상기능을 하는 조직이 수술 후 남고 남겨진 부분이 오히려 인지기능에 악영향을 미친다는 것이다. 이를 뒷받침해주는 한 보고에 따르면 해마경화증이 있는 좌측 측두엽간질 환자를 대상으로 부분 해마절제술을 시행한 뒤 수술 후의 기억력 변화를 관찰하였을 때 중등도 이상의 해마 경화증을 가진 환자는 수술 후에 경도의 해마경화증을 가진 환자보다 기억장애가 더 심하다고 한다. 이는 중등도 이상의 해마 경화증은 이미 그 정상기능을 다 소실했기 때문에 부분 해마절제술로 인지기능에 도움이 없을 뿐 아니라 오히려 기억을 담당하는 정상 조직에 악영향을 줄 수 있다는 것을 시사한다.[9] 악영향을 미치는 기전으로 남아 있는 손상된 해마조직이 아주 국소적인 비정상 뇌파를 간헐적으로 발생시켜 임상적인 간질은 일으키지 않으나 정상적인 뇌 활동을 방해하기 때문인지 다른 원인이 있는지는 알 수 없다. 본 연구에서는 75%의 환자에서 해마경화증이 있었으며 조직학적 등급분류는 시행하지 않았으나 간질시작이 평균 12세 이하로 비교적 조기 발병한[3] 편이었고 평균 이환 기간이 10년 이상으로 해마 경화증이 비교적 심한 것으로 생각된다.[2,3] 그래서 적게 절제한 군의 인지기능이 나빴을 것으로 생각한다.

MTLE 환자군에서 외측 측두엽 피질의 절제 범위와 관련한 보고로서 좌측 우세반구의 측두엽 간질 환자를 피질 뇌파검사를 사용하여 14례의 재단식 측두엽 절제술을 시행한 보고가 있다 여기에서는 외측 측두엽피질의 절제범위가 크면 기억 장애가 크다고 하였다.[11] 본 연구에서는 측두엽 피질의 절제 범위를 4 cm 이하로 절제한 군과 4 cm 초과로 절제한 군으로 나누어서 비교하였다. 해마 절제와는 대조적으로 적게 절제한 군에서 수술 후 동작성 지능지수, 전체 지능지수, AVLT가 호전되었고 많이 절제한 군에서는 동작성 지능지수만 호전되었다(Table 3). 좌측 수술군에서는 적게 자른 군에서 동작성 지능지수가 수술 후 유의하게 호전되었고 많이 자른 군에서는 수술 후 유의한 차이가 없었다. 우측 수술군에서는 적게 자른 군에서 수술 후 언어성 지능지수, 전체 지능지수가 호전을 보였고 AVLT는 통계적 유의성에 접근한($p=0.060$) 호전을 보였고 많이 자른 군에서는 수술 후 동작성 지능지수와 AVLT의 유의한 호전이 있었다. 본 연구의 결과는 적게 자른 군의 지능지수 호전이 상대적으로 큰 것은 기존의 보고와[11] 일치하며 많이 자른 군에서도 수술 후 기억력 악화는 없었다는 점은 기존의 보고

와 다르다. 좌측 수술군에서는 적게 자른 군과 많이 자른 군의 호전 양상이 다른 것처럼 보이나 각 군의 숫자가 적어 의미를 두기가 어렵다. 해마절제의 경우와 마찬가지로 CFT는 수술로 인해서 큰 영향을 받지 않는 것 같다. 적게 자른 군의 인지기능이 더 호전된 이유로서 MTLE는 병소가 내측 측두엽에 있기 때문에 외측 측두엽 피질은 적게 자르는 쪽이 인지기능의 호전이 크며 만성적인 간질 발작이 있어도 외측 측두엽 피질의 기능손상이나 기능이상은 잘 오지 않는 것으로 생각된다. 따라서 허혈성 손상이나 독성 손상, 흥분성 신경전달물질에 의한 손상에 취약한 해마의 경우와는 대조적인 결과를 나타내고 이는 당연한 것으로 생각된다.

전체 환자군 중에서 해마 경화증이 있는 환자만 따로 조사하였을 때도 술 후 지능지수와 AVLT가 호전되었고 해마는 많이 절제한 군이, 외측 측두엽은 적게 절제한 군이 수술 후 인지기능의 호전이 뚜렷하여 전체 환자군의 결과와 비슷하였다. 해마를 적게 절제한 군(N=10)에서는 동작성 지능지수가 좋아지는 데 반해 많이 절제한(N=17)군에서는 AVLT가 좋아졌다. 대체로 비슷한 결과를 보인 것은 해마 경화증 환자가 전체 환자 중에서 75%(27명)를 차지하고 있기 때문에 전체 환자군의 결과와 비슷한 결과를 나타낸다고 생각하며 더 많은 환자군을 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

수술 후 전반적인 인지기능의 호전을 보인 이유에 대해서는 몇 가지 이유를 고려할 수 있다. 첫째 발작으로 인한 인지기능저하가 없어졌기 때문이다. 간질이 인지기능에 미치는 나쁜 영향은 간질 병소 자체의 정상기능 소실과 간질파의 피질전파로 인한 간질병소외의 정상조직의 기능저하로 인해 생긴다고 생각된다. 그리고 성장기의 지능발달에 나쁜 영향을 미치는 이유로서 어릴 때의 빈번한 발작이 신경세포분열을 방해하고 축삭돌기와 위성돌기의 수초화를 방해하며 신경세포의 수와 크기를 감소시키기 때문이라고 생각한다. 또한 간질 때문에 학교교육을 받기 어렵게 되며, 수면중 발작(nocturnal seizure)이 정상적인 수면을 방해하여 낮 시간의 각성도를 떨어뜨리기 때문이라고 생각한다. 이러한 여러 가지 인자가 소아의 지능발달에 나쁜 영향을 미칠 뿐 아니라 성인의 지능에도 악영향을 미치기 때문에 간질환자의 인지기능장애를 초래할 것으로 생각된다.[29-32] 수술과 관련해서는 측두엽 간질 환자에서 수술 후 간질조절이 잘 되지 않으면 지능지수가 감소하기 때문에 수술 후 간질조절여부가 인지기능의 호전과 관계있다고 생각한다.[33] 위의 여러 보고로 인하여 최근에는 측두엽 간질의 조기수술로 인지기능의 악화를 막아보자는 주장도 있다.[2,3] 본 연구에 포함된 환자들은 수술당시 평균 26.8세로서 인지기능발달은 어느 정도 완성된 이후라고 생각되나 무발작으로 인해서 학습의 기회가 높아지고 야간 발작의 소실로 낮 시간의 각성도가 증가되어 인지기능에 좋은 영향을 주었을 것으로 보인다.[14,22,29,34]

둘째 항간질약의 인지기능에 미치는 영향이 제거되거나 호전되었다는 점이다. 항간질약제가 인지기능의 악화에 관계한다는 것은 잘 알려져 있다. 항간질약제중 phenobarbital이 특히 많은 영향을 미치고[35] phenytoin[36], carbamazepine[37], valproic acid[38] 등도 인지기능을 악화시킬 수 있다고 보고되었다.[29] 또한 단일약제보다 다수 약제투여가 더 인지기능을 악화시킨다고 보고되었다.[39] 각각의 약제들이 인지기능에 악영향을 미치는 기전은 중추신경계의 정보전달 속도저하, 약물 복용 후 최대 혈중농도가 치료농도 이상으로 올라가기 때문 등으로 설명하고 있다.[29] 본 연구의 환자군은 수술 전에 평균 2가지 이상의 약제를 고용량으로 사용하였고 수술 후에 약 1가지의 약제로 저 용량 치료를 하거나 항간질약을 완전히 끊게 되어 항간질약이 인지기능에 미치는 영향이 감소되거나 사라졌을 것이다.

그 외에 인지기능에 영향을 미치는 이유로서 간질과 연관된 불안, 우울증, 자존심저하[40] 등도 인지기능을 평가할 때 악영향을 주었을 가능성이 있으며 평가당시 환자의 검사태도 및 적극성도 악영향을 주었을 가능성이 있다.

본 연구의 환자군은 재단식 절제술을 사용해서 간질병소만을 최소한으로 잘라내어 무발작상태를 얻었고 최소한의 항간질약을 유지하거나 투약 중지한 군이다. 따라서 뇌절제에 의한 인지기능의 저하는 적거나 오히려 인지기능의 호전까지도 가능할 것이다.

결론적으로 약물 불응성 MTLE 환자에서 재단식 전측두엽 절제술을 시행한 후 무발작이 되었을 때 동작성 지능지수와 전체 지능지수는 본 연구에서는 호전되는 경향이 있다. 특히 우측 측두엽을 절제할 때 지능지수의 호전이 좌측보다 더 뚜렷하다. 기억력은 언어성 기억이 주로 호전되며 시각공간 기억은 별 변화가 없다. 그리고 해마는 절제를 많이 한 쪽이 언어성 기억력의 호전이 있기 때문에 되도록 많이 절제를 해 주는 것이 좋을 것으로 생각되고 측두엽 피질은 많이 절제한 군이 적게 절제한 군보다 인지기능의 호전이 적기 때문에 가능한 최소한의 영역을 절제하는 것이 좋은 것으로 생각된다. 또한 수술 후 무발작 상태가 된 MTLE 환자는 수술 전에 비하여 인지기능이 적어도 수술 전과 비슷하거나 호전되는 경향을 보이기 때문에 수술에 따른 인지기능 감퇴는 심각하게 고려할 위험도가 될 수 없을 것으로 보이며 병변이 우측인 경우 수술 후 인지기능에 미치는 예후가 더 좋을 것으로 생각할 수 있겠다. 물론 본 연구가 1년 간 추적 관찰할 결과이긴 하지만, 추적 신경심리검사 이후 많은 환자에서 투약용량을 더 줄이거나 완전히 약을 중지했기 때문에 수술 후 1년이 지나서 인지기능이 다시 악화될 가능성은 적을 것으로 생각된다. 향후 연구에서는 더 많은 수의 환자군을 대상으로 2년 이상의 인지기능 추적검사를 해 보아야 하겠고 약물치료만 하는 환자군과 정상 대조군과의 비교연구도 필요하겠다.

REFERENCES

1. Gastaut H, Gastaut JL, Goncalves e Silva GE, Fernandez Sanchez GR. Relative frequency of different types of epilepsy: a study of employing the classification of the ILAE. *Epilepsia* 1975;16:457-461.
2. Engel J Jr. Etiology as a risk for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 1998;51:1243-1244.

3. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.
4. Selwa LM, Berent S, Giordani B, Henry TR, Buchtel HA, Ross DA. Serial cognitive testing in temporal lobe epilepsy: Longitudinal changes with medical and surgical therapies. *Epilepsia* 1994;35:743-749.
5. Hermann BP, Wyler AR, Bush AJ, Tabatabai FR. Differential effects of left and right anterior temporal lobectomy on verbal learning and memory performance. *Epilepsia* 1992; 33:289-297.
6. Ivnik RJ, Sharbrough FW, Laws ER Jr.. Effects of anterior temporal lobectomy on cognitive function. *J Clin Psychol* 1987;43:128-137.
7. Goldstein LH, Polkey CE. Short-term cognitive changes after unilateral temporal lobectomy or unilateral amygdalohippocampectomy for the relief of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:135-140.
8. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: A randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995; 37:982-991.
9. Hermann BP, Wyler AR, Somes G, Berry AD 3d, Dohan FC Jr. Pathological status of the mesial temporal lobe predicts memory outcome from left anterior temporal lobectomy. *Neurosurgery* 1992;31:652-657.
10. Olivier A. Risk and benefit in the surgery of epilepsy: Complications and positive results on seizures tendency and intellectual function. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988; 117:114-121.
11. Ojemann GA, Dodrill CB. Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy. Mechanism and intraoperative prediction. *J Neurosurg* 1985;62:101-107.
12. Chelune GJ, Naugle RI, Hermann BP, Barr. WB, Trenerry MR, Loring DW et al. Does presurgical IQ predict seizure outcome after temporal lobectomy? Evidence from the Bozeman Epilepsy consortium. *Epilepsia* 1998;39:314-318.
13. Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, Glaser GH, Williamson PD, Spencer DD et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1984;15:64-67.
14. Lieb JP, Rausch R, Engel J, Jr., Brown WJ, Crandall PH. Changes in intelligence following temporal lobectomy: Relationship to EEG activity, seizure relief, and pathology. *Epilepsia,* 1982;23:1-13.
15. Sawrie SM, Martin RC, Gilliam FG, Roth DL, Faught E, Kuzniecky R. Contribution of neuropsychological data to the prediction of temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Epilepsia* 1998;39: 319-325.
16. Fried I. Anatomic temporal lobe resections for temporal lobe epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 1993;4:233-242.
17. Shimizu H, Suzuki I, Ishijima B, Sugishita M. Modifications of temporal lobectomy according to the extent of epileptic foci and speech-related areas. *Surg Neurol* 1990;34: 229-234.
18. Milner B. Psychological effects produced by temporal lobe excision. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1958; 36:244-257.
19. Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980;16:103-117.
20. Rausch R. Psychological evaluation. In: Engel J Jr. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1987:181-196.
21. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:665-669.
22. Rausch R, Crandall PH. Psychological status related to surgical control of temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1982; 23:191-202.
23. Warrington EK, James M, Maciejewski C. The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: a study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia* 1986;24:223-239.
24. Chase TN, Fedio P, Foster NL, Brooks R, Di Chiro G, Mansi L. Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F 18-positron emission tomography. *Arch Neurol* 1984;41:1244-1247.
25. Meier MJ, French LA. Longitudinal assessment of intellectual functioning following unilateral temporal lobectomy. *J Clin Psychol* 1966;22:22-27.
26. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Mattson RH. Complex partial and secondary generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. VA Epilepsy cooperative study 264 group. *Epilepsy Res* 1998:30:1-9.
27. Silbergeld DL, Ojemann GA. The tailored temporal lobectomy. *Neurosurg Clin N Am* 1993;4:273-281.
28. Kanner AM, Kaydanova Y, de Toledo-Morrell L, Morrel F, Smith MC, Bergen D, et al. Tailored anterior temporal lobectomy: Relation between extent of resection of mesial structures and postsurgical seizure outcome. *Arch Neurol* 1995;52:173-178.
29. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Dekker MJ, Overweg J. Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 4):S9-S20.
30. Renier WO. Restrictive factors in the education of children with epilepsy from a medical point of view. In: Aldenkamp AP, Alpherts WC, Meinardi H, Stores G. *Education and epilepsy.* Lisse/Berwyn:Swets & Zeitlinger, 1987:3-14.
31. Rodin EA, Schmaltz S, Twitty G. Intellectual functions of patients with childhood-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:25-33.
32. Jensen I, Larsen K. Mental aspects of temporal lobe epilepsy. Follow up of 74 patients after resection of a tempo-

ral lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:256-265.
33. Lieb JP, Rausch R, Engel J Jr., Brown WJ, Crandall PH. Changes in intelligence following temporal lobectomy: relationship to EEG activity, seizure relief, and pathology. *Epilepsia* 1982;23:1-13.
34. Collins RC, Olney JW, Lothman EW. Metabolic and pathological consequences of local seizures. In: Ward et al. *Epilepsy.* New York: Raven Press, 1983;87-107.
35. Rodin EA, Schmaltz S, Twitty G. Intellectual functions of patients with childhood-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:25-33.
36. Andrewes DG, Bullen JG, Tomlinson L, Elwes RD, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:128-134.
37. Green JB, Walcoff M, Lucke JF. Phenytoin prolongs far-field somatosensory and auditory evoked potential interpeak latencies. *Neurology* 1982;32:85-88.
38. Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* 1998; 39(1):27-32.
39. Butlin AT, Danta G, Cook ML. Anticonvulsant effects on the memory performance of epileptics. *Clin Exp Neurol* 1984;20:27-35.
40. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, Means E, William MK. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology* 1999;53:162-166.