



이 가 현

부산의대

An update on Epilepsy

Gha-Hyun Lee, MD

Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Epilepsy is one of the most common, chronic, and serious neurological diseases. People with epilepsy suffer from discrimination, social stigma, and the stress of living with a chronic unpredictable disease that can lead to loss of autonomy for activities of daily living. Over the last twenty years, the fields of epilepsy have been continually updated, the International League against Epilepsy (ILAE) has finalised an operational definition of epilepsy for clinical use in addition to revised classification. Although epilepsy can be successfully treated in most cases, but not all patients respond to available medical treatments. Some newer antiepileptic drugs are introduced and increasingly used, but not more efficacious than older drugs. Surgical treatment is offered to patients with drug-resistant focal epilepsy, about half of whom will have long-term postoperative freedom from seizures. Nevertheless, the number of patients operated has not increased over time in the worldwide. This article reviews each of these new developments and their potential impact on the practice of epilepsy in general.

서론

뇌전증은 가장 흔하고 만성적인 신경과적 질환이며 전 세계적으로 육천 오백만 명 이상이 뇌전증으로 고통 받고 있다고 알려져 있다.¹ 우리 나라의 최근 유병률 연구에서도, 10만 명 이상의 환자가 뇌전증을 앓고 있는 것으로 밝혀졌으며, 1000명 중 평균 2.41명이 뇌전증으로 진단받고, 뇌전증 치료를 위한 항경련제 약물을 복용하고 있다.² 뇌전증 환자는 질병 자체 뿐만 아니라 사회적 차별 및 낙인(stigma)으로 고통 받고 있으며, 만성적으로 예상치 못한 증상이 갑작스럽기 때문에 일상생활의 독립성을 잃어 삶의 질의 큰 악영향을 받는다.³ 대략 70-80%의 환자에서 약물 치료가 효과적이라고 알려져 있으나,^{4,5} 여러 가지 약물에도 호전이 없는 약물 저항

성 환자가 있으며 이러한 환자에서는 수술적 치료 및 신경자극술이 도움이 되기도 한다. 본 논문에서는 뇌전증의 정의, 진단, 분류, 치료의 최신지견에 대해 논의하고자 한다.

본론

뇌전증과 뇌전증 치료완료 상태의 정의

국제뇌전증연맹(the International League against epilepsy, ILAE)의 정의에 따르면 뇌전증경련은 뇌의 비정상적인 동시다발적인 과도한 신경 활동에 의해 일시적으로 나타나는 증상 및 징후를 뜻한다.⁶ 뇌전증은 이러한 경련이 반복적으로 발생하는 질병을 뜻하며, 이로 인한 신경생물학적, 인지적, 심리적, 사회적으로 발생하는 문제를 포함한다.⁶

이러한 개념적인 정의는 임상에서 그대로 적용하기 어렵기 때문에 국제뇌전증연맹에서는 실질적으로 사용 가능한 정의를 다시 규정하였다. 이 규정에 따르면 다음 세가지 중 한가지만 포함 되어도 뇌전증으로 생각할 수 있다: (i) 24시

Gha-Hyun Lee

Department of Neurology, Pusan National University Hospital,
179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea.

Tel: 051-240-7317, Fax: 051-245-2783

E-mail address: ka-hyun-ii@hanmail.net

간 이상 간격을 둔 두 번 이상의 자극 받지 않는 경련이 있는 경우 (ii) 한 번의 자극 받지 않은 경련이 있으면서 향후 10년 동안 두 번 이상 경련이 있었던 환자와 경련재발률이 비슷한 경우 (적어도 60% 이상) (iii) 뇌전증후군의 진단이 가능한 경우이다.⁷ 10년 동안 2번 이상의 경련이 발생할 경우가 60% 이상이 되는 경우는, 뇌졸중이 있고 나서 한달 이후에 경련이 발생한 경우나 뇌의 구조적 이상이 있으면서 뇌파검사상 뇌전증양뇌파가 나타나는 경우 등을 예로 들 수 있다.⁷ 뇌전증의 치료 완료 상태의 정의는 연령에 따라 발생하는 뇌전증후군에서 경련이 발생하는 나이가 지났거나, 과거 10년 이상 경련이 없으면서 최근 5년 이상 약물 치료 하지 않았던 경우로 정하였다.⁷ 이러한 뇌전증의 정의는 일시적으로 경련 한 계점을 낮추어서 발생하는 자극성 경련과 감별되어야 한다.

진단

경련의 뇌전증 양상 진단은 특별한 검사 없이도 환자 및 목격자의 체계적인 진술에 의하여 진단 가능하다. 최근 가장 중요한 발전은 스마트폰의 보급으로 보호자가 발작의 동영상 녹화가 가능해진 것이다. 뇌전증후군의 진단은 매우 복잡한데, 그 이유는 여러 방면의 기준을 적용해야 하고 의심되는 질환에 대해 다양한 조사를 해야 하기 때문이다. 가족 및 개인의 의료 정보, 증상 발생 나이, 경련 종류, 신경학적, 인지적 상태, 심장질환을 확인하기 위한 심전도 및 뇌파검사가 필수적이다. 일반적으로 뇌 자기공명영상은 시행해야 하나,

소아 또는 청소년기 결신 뇌전증 (childhood or juvenile absence epilepsy), 청소년기 근간대성 뇌전증 (juvenile myoclonic epilepsy), 중심 측두엽에 극파를 동반한 양성 소아기 뇌전증 (Childhood epilepsy with centrotemporal spikes, benign Rolandic epilepsy of childhood) 에서는 필요하지 않다. 혈액 검사 및 요추천자 검사, 그 외 다른 검사는 뇌전증에서 특별한 원인이 의심될 때 도움이 될 수 있다.⁸

뇌전증 진단은 영상 기술 자체의 발전과 뇌전증을 일으키는 병소를 잘 찾아내기 위해 고안된 특성화된 영상 기술로 향상되었다. 또한 항 NMDA 수용체 항체와, 항 GABAB 수용체 항체와 같이 여러 가지 자가면역 뇌염을 유발하는 항체 진단 기술이 발달함에 따라 정확한 진단을 하는 것에 도움이 되고 있다.^{9,10}

분류

오랫동안 경련과 뇌전증을 조직화하고 분류하려는 시도가 있어왔으며^{11, 12} 국제뇌전증연맹 위원회에서는 2010년 종합적으로 새로운 분류를 제시하였다.⁸ 한 대뇌 반구 내에서 경련이 국한되는 경우엔 부분적 (partial) 이라는 용어보다 초점성 (focal) 으로 바꾸는 것을 추천하였다. 초점성 경련은 이전에 분류되던 것처럼 의식저하에 따라 단순 경련 및 복합성 경련으로 이원화 시켜 분류할 필요가 없으며 양 대뇌 반구의 증상이 있더라도 초점성 증상 및 증후가 발견될 때는 언제든지 사용할 수 있다. 전신 경련은 특별한 초점성 없이 양측 대

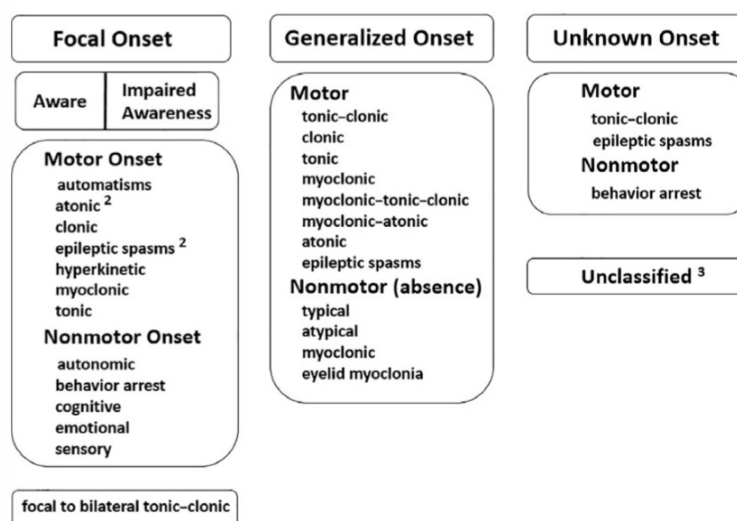


Figure 1 ILAE (International League Against Epilepsy) 2017 classification of seizure types expanded version.

뇌 반구의 피질 또는 피질-피질하 네트워크에 빨리 퍼지는 경련으로, 모든 피질을 포함할 필요는 없다. 발작에 대한 분류는 그림 1과 같다.¹³ 또한 이전 특발성 (idiopathic), 증후성 (symptomatic), 잠재성 (cryptogenic)으로 분류되었던 뇌전증의 분류도¹² 경련분류에 따라 바뀌었다. (그림 2)¹⁴

약물 치료

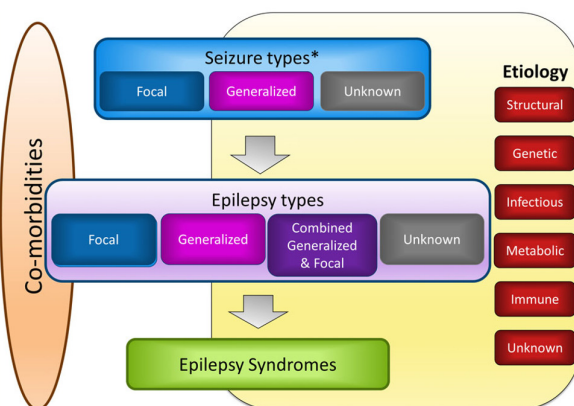
적절한 약물 치료 만으로 대략 70% 환자에서 발작 소실 상태에 이르며, 약물 치료 반응은 뇌전증 증후군, 질병 원인 및 여러 가지 다른 요인에 의해 결정된다.⁵ 예후인자와 상관 없이 처음 처방 받은 약물에 경련소실 상태가 되는 경우가 대부분이다.^{15, 16} 뇌전증 치료에 있어서 치료효과가 뛰어나게 우월한 약은 없으며, 어떤 약물을 사용해야 하느냐의 결정은 반드시 경련 종류와 증후군, 나이, 성별, 동반 질환 등을 고려해야 한다. 고전적인 약물 중 Carbamazepine과 valproic acid가 초기 치료 약물로 잘 알려져 있지만, 최근에는 새로운 항경련제가 초기 치료 약물로 많이 사용되는데, 이는 새로운 항경련제가 이전 항경련제에 비해 부작용이 적으면서, 약물 상호작용이 적기 때문이다.⁵

초점성 뇌전증을 새로 진단받은 환자에서 새로운 항경련제와 이전 항경련제를 비교한 큰 규모의 무작위시험들이 있었다.¹⁷⁻¹⁹ SANAD 연구에서는 lamotrigine이 약물 유지 비율에 있어서 carbamazepine (hazard ratio [HR] 0.78, 95% CI 0.63-0.97), gabapentin (0.65, 0.52-0.80), topiramate (0.64, 0.52-0.79) 에 비해 우수했으나, oxcarbazepine (1.15, 0.86-1.54) 과는 큰 차이가 없었다. 2년째 경련소실 효과는 lamotrigine과 carbamazepine이 다른 약물에 비

해서 좋은 결과를 보여 lamotrigine이 초점성 뇌전증 환자에서 일차선택 치료 약물로 추천되었다.¹⁷ 다른 두 가지 이중 맹검 무작위 연구에서는 carbamazepine과 levetiracetam, zonisamide의 효과와 부작용에 대해 비교하였다.^{18,19} Levetiracetam과 carbamazepine은 경련소실 효과는 차이가 없었으며 부작용으로 인한 약물 중단은 levetiracetam 군에서 14.4%, carbamazepine 군에서 19.2% 로 carbamazepine 군에서 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다.¹⁸ Zonisamide와 carbamazepine의 비교 연구에서는 26주째 경련소실 상태 및 부작용으로 인한 약물 중단율이 차이가 없었다.¹⁹ 결론적으로, 초점성 뇌전증 환자에서 새로운 항경련제가 이전 항경련제에 비해, 효과는 더 우수하지 않다는 것을 알 수 있으며, 심각한 부작용에 의한 약물 중단도 lamotrigine 외에는 새로운 항경련제가 우수하지 않았다. 그럼에도 불구하고, 새로운 항경련제는 효소 유발효과 없고, 약물 상호작용이 적기 때문에 항경련제 외에 다른 약물을 많이 사용하는 환자 군에서는 새로운 항경련제를 초기 치료로 시도해 볼 수 있겠다.⁵

초점성 뇌전증에 비하여, 전신발작에서는 이전 항경련제와 새로운 항경련제에 대한 비교 연구는 드문 편이다. SANAD 연구에서 전신 발작에 대한 연구도 진행하였고, valproic acid가 topiramate (time to treatment failure, HR 1.57, 95% CI 1.19-2.08)와 lamotrigine (time to 12-month remission 0.76, 0.62-0.94) 에 비해 더 우월한 것으로 관찰되었다. Valproic acid가 topiramate와 경련 소실 효과는 비슷하나, 부작용이 더 적었고, lamotrigine보다는 효과가 더 좋았기 때문에 이 연구에서는 전신 뇌전증에서는 valproic acid를 일차선택약으로 결론지었다. 하지만, valproic acid의 태아 독성에 관한 위험성이 이미 잘 알려져 있기 때문에 가임기 여성에서는 valproic acid 외에 다른 항경련제를 시도해 볼 수 있겠다.²⁰ 또 다른 연구에서는 소아기 결신 발작에서 ethosuximide와 valproic acid를 lamotrigine과 비교했는데, 경련소실 비율이 ethosuximide는 45%, valproic acid는 44%인 반면에 lamotrigine은 21%로 낮았으며, 약물 중단 이유도 lamotrigine은 효과가 없어서인데 반하여, valproic acid는 부작용으로 인한 약물 중단이 많았다. Valproic acid는 부작용으로 주의집중 문제가 많이 발생하였기 때문에 소아기 결신 발작의 일차선택약은 ethosuximide로 결론 지었다.²¹

초기 항경련제에 치료 반응이 나뉘었던 환자에서는 다른 항



Figures 2 Classification of the epilepsies

경련제에 반응할 확률도 점차 줄어든다.²² 이러한 점에 비추어 국제뇌전증연맹에서는 두 가지 이상의 적절한 약물을 충분한 용량을 사용했음에도 경련이 조절되지 않는 경우를 약물저항성 뇌전증으로 정의했다.²³ 약물저항성 뇌전증에서는 12개월 동안 경련소실 되는 비율이 매년 5%이지만, 5년 동안 재발하는 위험도는 71%였다.²⁴ 두 가지 이상의 약물을 단일 요법을 했을 때 효과가 없을 경우 혼합요법을 해서 효과가 있을 지에 대해서는 아직 논란이 많다.²⁵ 단일 요법 실패 시 다른 약제로 대체하는 것보다, 혼합요법을 하는 것이 더 효과적인지에 관한 연구는 아직 없지만, 약물저항성 뇌전증 환자에서는 일반적으로 혼합요법을 시행하게 되고, 항경련 약물의 약리학적 특성이 각기 다르기 때문에 혼합요법이 꼭 부작용이 더 많이 나타나는 것이 아니다.²⁶ 나트륨 채널에 작

용하는 항경련약물 (carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine, lamotrigine, lacosamide) 끼리 사용하게 되면 중추신 경계 부작용이 더 많이 나타나기 때문에 다른 기전의 약물을 조합하여 사용하는 것이 추천된다.²⁷ 이와 반대로, valproic acid와 lamotrigine의 조합은 효과를 극대화 시키기도 한다.²⁸ 뇌전증 환자에서 경련소실 유지가 삶의 질의 매우 중요하기 때문에 뇌전증에서 약물 저항성 문제는 향후 풀어가야 할 과제이며, 현재까지 많은 약물들이 연구되고 임상시험 중에 있다.^{29, 30} 최근 FDA가 레녹스-가스트 증후군 치료로 Cannabidiol을 승인하였으며,³¹ 우리나라에서도 의료용 대마 오일이 허가되어 난치성 뇌전증에서 사용해 볼 수 있을 것이다.

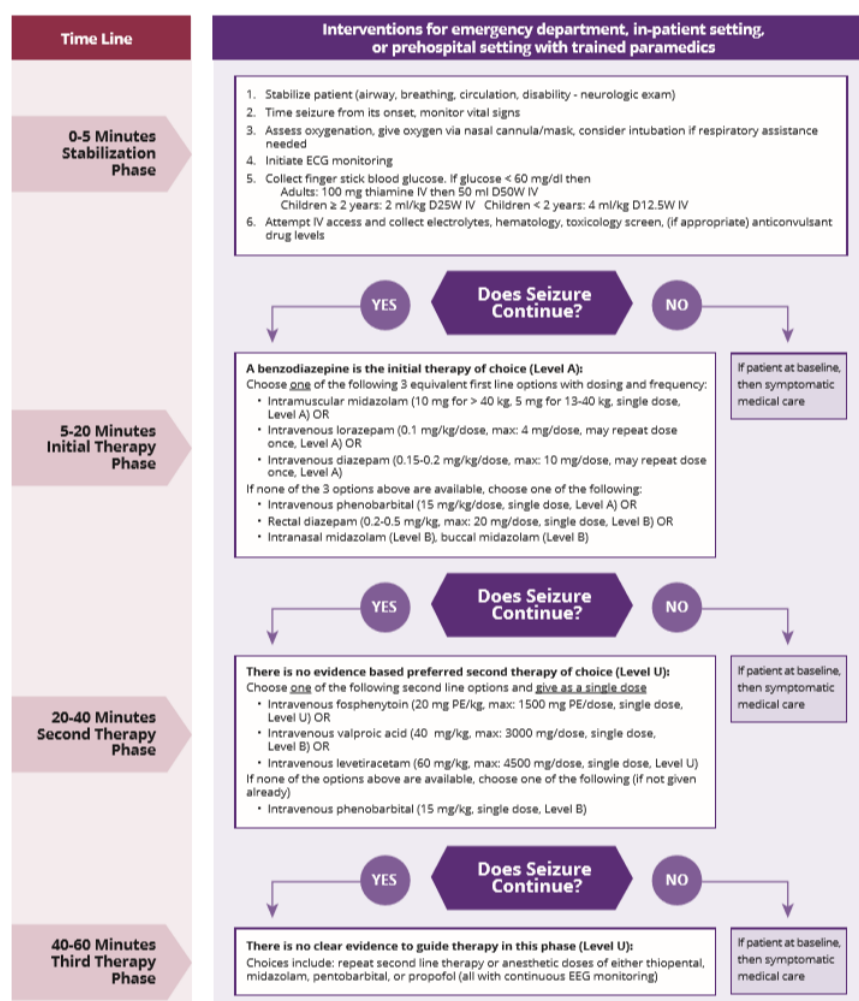


Figure 3 Proposed algorithm for convulsive status epilepticus

뇌전증중첩증의 치료

뇌전증중첩증의 일차선택약은 정맥 내 benzodiazepine 투여로, 대개 lorazepam이 많이 사용되나 midazolam, diazepam도 사용할 수 있다.³² Lorazepam 사용 후에도 경련이 지속될 때 2차 선택약은 fosphenytoin, valproic acid, levetiracetam을 고려해 볼 수 있다. (그림 3)³³

수술적 치료

수술적 치료는 뇌전증 유발 병소 부위를 절제, 파괴, 단절시키는 방법이 있고, 뇌의 특별한 부위나 뇌신경을 자극시켜 경련을 유발하는 대뇌 네트워크를 조절하는 신경자극술이 있다.

수술적 절제는 약물저항성 초점성 뇌전증에서 시행할 수 있으며, 수술을 시행 받은 환자의 대략 반 정도에서 경련 소실을 기대할 수 있다.³⁴ 약물치료와 비교한 연구에 따르면, 약물저항성 측두엽 뇌전증에서 전측 측두엽 절제술을 시행했을 때 58%의 환자에서 1년 동안 경련이 없었던 것에 반해, 수술을 하지 않은 환자에서는 8% 환자에서만 1년 동안 경련이 관찰되지 않았다.³⁵ 미국 신경과 학회 자료에 따르면, 첫 번째 약물치료에 반응을 하지 않는 초점성 뇌전증환자는 초기부터 뇌전증 수술 센터로 전원을 고려하라고 권고하고 있다.³⁶ 그럼에도 불구하고, 수술을 시행 받는 뇌전증 환자의 수는 이전에 비해 늘어나지 않고 있다.³⁷ 또한 수술 전 뇌전증의 유병기간도 질병 발생 2년 이내에 수술적 치료를 받는 것이 예후가 좋은 것이 알려져 있음에도,³⁸ 수술 전 유병기간이 평균 17년 정도로 과거와 비교해 줄어들지 않고 있다.³⁹ 이는 뇌전증의 수술적 치료에 대해서 의료인이 적극적인 권유를 하지 않기 때문으로 생각된다.⁴⁰

수술 후 결과를 향상시키기 위해서는 뇌전증 유발 부위를 잘 도식화 하는 것이 중요하고, 이는 비침습적인 신경영상과 신경생리학 기술이 발달하면서 가능해졌다. 이전에는 미세한 부분적 피질 이형성증은 신경영상으로 확인하기 어려웠으나 3 테슬라 MRI로 병소를 찾아내는 것이 가능해졌다.⁴¹ 뿐만 아니라 ¹⁸F-FDG PET, 128 recording channels 뇌파, functional MRI 등도 도움이 되고 있다.⁴²⁻⁴⁴ 그러나 많은 뇌전증 수술 센터들이 이러한 방법들을 다 사용하기는 불가능하며, 이러한 기술들이 향후 예후에 얼마나 도움이 되는지에 대한 연구는 지속되고 있다.

신경자극술은 수술절제술이 불가능한 약물 저항성 뇌전증

환자에서 고식적 치료로 주로 발전되어 왔다. 미주신경 자극술은 신경자극술 중 가장 잘 알려져 있는 방법으로 과거 15년 동안 7만 명 이상 시행 받았으며 절반 이상의 환자에서 경련 횟수가 50% 정도 감소되는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이 치료로 경련이 완전 소실되는 경우는 5% 미만이다.⁴⁵ 뇌심부자극술도 심한 뇌전증 환자에서 제한적으로 시행되지만 이 또한 경련 소실률은 낮다.⁴⁶

결론

뇌전증의 원인은 다양하며, 여러 가지 요인에 의해 향후 예후가 결정된다. 최근 많은 연구를 통하여, 뇌전증의 병태생리 및 예후인자에 대해 더 잘 이해하게 되었으며 이러한 정보를 적용하여 개념적 정의뿐 아니라 임상에서 직접 사용할 수 있는 실질적 정의가 새로 추가되었다. 다양한 새로운 약물들이 도입되었으나, 현재까지도 30%의 환자에서는 약물 치료에 반응하지 않으며, 여러 영상기법 및 신경생리학적 검사 방법의 비약적인 발전에도 불구하고, 수술을 받는 뇌전증 환자의 수는 증가하지 않고 있다. 향후 작용기전이 다른 새로운 항경련제의 도입이 필요하며 약물 저항성 뇌전증에서는 적극적인 수술적 치료를 고려해야 할 것이다.

참고문헌

1. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 7:2-26
2. Lee SY, Jung KY, Lee IK, Yi SD, Cho YW, Kim DW, et al. Prevalence of treated epilepsy in Korea based on national health insurance data. *J Korean Med Sci*. 2012;27:285-290
3. Quintas R, Raggi A, Giovannetti AM, Pagani M, Sabariego C, Cieza A, et al. Psychosocial difficulties in people with epilepsy: A systematic review of literature from 2005 until 2010. *Epilepsy Behav*. 2012;25:60-67
4. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367:1087-1100
5. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011;10:446-456
6. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the international league against epilepsy (ilae) and the international bureau for epilepsy (ibe). *Epilepsia*. 2005;46:470-472
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. Ilae official report: A practical clinical defi-

- dition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-482
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ilae commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-685
9. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-nmda-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091-1098
10. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the gaba(b) receptor in limbic encephalitis with seizures: Case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. 2010;9:67-76
11. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501
12. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389-399
13. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: Position paper of the ilae commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522-530
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. Ilae classification of the epilepsies: Position paper of the ilae commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-521
15. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-319
16. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to anti-epileptic drugs: Effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70:54-65
17. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The sanad study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1000-1015
18. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, Group LMS. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-408
19. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: A phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:579-588
20. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The sanad study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016-1026
21. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013;54:141-155
22. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548-1554
23. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ilae commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-1077
24. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011;52:619-626
25. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: When and what to use. *Drugs*. 2006;66:1817-1829
26. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:797-804
27. Perucca E. The pharmacology of new antiepileptic drugs: Does a novel mechanism of action really matter? *CNS Drugs*. 2011;25:907-912
28. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: Evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999;40:1141-1146
29. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:919-926
30. Gazzola DM, Balcer LJ, French JA. Seizure-free outcome in randomized add-on trials of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48:1303-1307
31. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with lennox-gastaut syndrome (gwpcare4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-1096
32. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med*. 1998;339:792-798
33. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the american epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48-61

34. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: A cohort study. *Lancet*. 2011;378:1388-1395
35. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Group EaEoSfTLES. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-318
36. Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology, in association with the american epilepsy society and the american association of neurological surgeons. *Neurology*. 2003;60:538-547
37. Englot DJ, Ouyang D, Garcia PA, Barbaro NM, Chang EF. Epilepsy surgery trends in the united states, 1990-2008. *Neurology*. 2012;78:1200-1206
38. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA*. 2012;307:922-930
39. Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel J. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: A retrospective study. *Neurology*. 2010;75:699-704
40. Erba G, Moja L, Beghi E, Messina P, Pupillo E. Barriers to ward epilepsy surgery. A survey among practicing neurologists. *Epilepsia*. 2012;53:35-43
41. Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz HJ. Morphometric mri analysis improves detection of focal cortical dysplasia type ii. *Brain*. 2011;134:2844-2854
42. Grouiller F, Thornton RC, Groening K, Spinelli L, Duncan JS, Schaller K, et al. With or without spikes: Localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. *Brain*. 2011;134:2867-2886
43. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. Fdg-pet improves surgical outcome in negative mri taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010;75:2168-2175
44. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliemoz S, et al. Electroencephalographic source imaging: A prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*. 2011;134:2887-2897
45. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011;115:1248-1255
46. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:899-908