대한간질학회지 2004;8(1):3-17

# 간질의 정신의학적 동반이환율

은 헌 정
예수병원 신경정신과

# Psychiatric Comorbidity in Epilepsy

Hun Jeong Eun, M.D., Ph.D.
*Department of Neuropsychiatry, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea*

The History of epilepsy is closely associated with development of psychiatry. Epilepsy patients have been considered to be prone to psychopathology. Although there is substantial agreement on the definition of a seizure, there is much controversy about the wide range of psychological effects, seizure related behavioral manifestations, and medication-induced behavioral changes. The biopsychosocial model for understanding altered behaviors and a multidisciplinary approach for managing epilepsy are needed. Etiologic factors affecting the behavior in epilepsy patients are diverse and multifactorial. And biological and psychosocial varaiables are more important in etiologies. The important tasks and means for understanding psychiatric comorbidity are epidemiologic studies, Video-EEG monitoring examinations for behaviors, the definitions given for the seizure characteristics and psychiatric diagnoses. In this field, the relationships between epilepsy and psychiatric illness (psychosis, depression, personality problems, fear and anxiety disorder, aggression and violence, altered sexuality) are main issues. Besides, cognitive impairment in epilepsy, quality of life assessment and psychiatric or behavioral effects of antiepileptic drugs and relationships between psychopathology and epilepsy surgery are included as another important issues. The study of epilepsy and its psychiatric comorbidity gives us a unique opportunity to expand our understanding of brain-behavior relations. Modern care of persons with epilepsy goes beyond attempts to control seizures and requires consideration of broader issues related cognitive, psychiatric, and social functioning. (J Korean Epilep Soc 2004;8(1):3-17)

**KEY WORDS** : Psychiatric comorbidity · Epilepsy · Psychosis · Depression.

## 서 론

간질의 역사는 정신의학의 발달과 밀접한 연관성을 가지고 있다. 역사적으로 보았을 때 간질 환자는 정신병리를 쉽게 일으키는 것으로 생각되어져 왔다.[1]

간질 환자의 행동에 영향을 미치는 생물학적 요인은 다양하며, 다요인성(multifactorial)이라는 특징을 가지고 있다. 항경련제의 영향, 행동에 대한 간질의 영향(정서, 인격, 인지기능), 신경내분비계와 자율신경계의 기능에 영향을 주는 국소 뇌기능장애(특히, 변연계), 그리고 신경생화학적이고 정신생리적인 변화들이 이에 포함된다.

Received 5 May 2004
Accepted 10 May 2004
**Corresponding author**: **Hun Jeong Eun, M.D., Ph.D.,** Department of Neuropsychiatry, Presbyterian Medical Center, 300, Joongwhasan-dong, Wansan-gu, Jeonju 560-750, Korea
E-Mail: pmcnp96@chollian.net

오랜 옛날에는 간질이 귀신들림, 종교적 죄에 대한 징벌 상태, 마법에 걸린 것으로 여겨져 사회적 낙인이 붙여졌으며, 정신이상과 관련이 있는 것으로 여겨졌다.[2] 오늘날에도 여러가지 정신사회적인 문제들이 간질 환자에게 좋지 않은 영향을 많이 주고 있다. 예를 들면, 자아상 문제와 낙인을 어떻게 받아들일 것인가 하는 문제, 간질발작이 타인에게 노출되는 것에 대한 두려움, 무력감과 사회적 배척, 운전 및 고용의 제한 같은 일상생활의 중요한 문제에 대한 제한점, 대인관계의 악화 가능성 등이 이에 해당된다.[3] 결혼율도 건강한 일반인에 비해 간질 환자(특히, 남성의 경우)에서 더욱 낮다. 만약 간질이 잘 조절되지 않는다면 많은 제한과 사회적 낙인이 문제화될 것이며 가족과의 관계에도 많은 영향을 줄 것이다.

## 간질의 정신의학적 동반이환율의 유병률

간질의 유병률은 미국에서 약 2백만 명의 인구, 즉 0.7%

정도로 추정된다.[4,5] Pond와 Bidwell에 의해 영국에서 시행된 역학적 조사에 의하면 환자의 29%가 심리적인 문제들을 가지고 있으며, 적어도 이들 중 반절은 신경증적 증상들(neurotic symptoms)을 가지고 있음을 증명하였다.[6] Smith 등은 자기보고 척도를 사용하여 건강인과 간질 환자를 비교 연구해본 결과 간질 환자에서 더욱 높은 비율에서 행동 상의 이상소견이 나타남을 보고하였다.[7]

간질 환자의 경우 정신의학적 장애에 특별히 취약한지 여부의 문제는 아직 의문으로 남아 있다. 하지만 각 환자에서 특별한 위험 요인들을 확인하면서 집중 하도록 하는 일은 임상가에게 더욱 유용한 일이다. 고려해야 할 요인들로는 1) 중추신경계의 영향(간질 장애의 지속기간, 국재화와 원인, 인지기능의 손상), 2) 약물에 의한 요인(약물에 의한 인지기능 손상과 사회적 대처 기술의 장애), 3) 정신사회적 요인이 해당된다.[8]

## 간질의 정신의학적 장애의 신경기전

간질환자에서 정신의학적 동반이환율을 야기 시키는 신경학적 기전은 복잡하며 다요인적 특징을 가지고 있다. 이러한 기전을 이해하기 위해서는 간질과 정신분열증양 정신증(schizophrenialike psychosis)사이의 연관성에 대해 알아볼 필요가 있다.[2,9-11] 이는 두 가지로 나누어 이해할 수 있는데 첫 번째는 간질과 정신증이 뇌의 국소부위 또는 전영역에 걸쳐 공통된 신경병리(common neuropathology)를 가지고 있으며, 두 번째는 반복적인 전기적 장애(repetitive electrical disturbances)에 의해 직접적으로 또는 신경생리적 또는 신경화학적 이상을 일으켜서 정신증이 나타난다는 사실이다. 두 가지 기전이 의미가 있는 것으로 인정되고 있으며 전자의 경우는 일차적인 기전이며 후자의 경우는 나타난 현상이 변형된 것으로 이해되고 있다. 다른 요인으로는 심리학적 문제, 항경련제의 신경독성, 약물에 의한 엽산 결핍증, 비정상적 경험 등이 관여하는 것으로 생각되어지고 있다.

### 간질 정신증의 신경병리와 신경화학적 상관성

많은 연구에서 측두엽 간질(TLE)의 경우, 경화증과 신경원 소실과 같은 측두엽 병리의 연관성을 보고하고 있다. Taylor는 측두엽 절제가 시행된 환자 중 정신분열증양 정신증(schizophrenialike psychosis)을 가진 간질 환자에서 mesial temporal sclerosis가 적게 나타나며, alien tissue lesions(small tumors, hamartoma와 focal dysplasia)이 더욱 많음을 보고하였다.[12] Roberts 등에 의하면, 정신분열양 정신증과 간질을 가진 환자의 40%가 mesial temporal sclerosis를 가지고 있으며, 20%는 gangliomas, 그리고 20%는 병변이 없는 경우였다(전체 간질 중에서는 각각 40%, 4%, 15%를 차지하였다). 분만 중 손상, 두부손상, 그리고 열성 경련의 과거력은 정신분열양 정신증에서는 충분히 확인이 되지 않았다.[13]

Conlon 등은 정신분열증과 TLE에 대한 자기공명영상 연구에서 둘 다 형태학적 이상 소견(확장된 뇌실, 작은 해마)에서 공통된 특징을 가지고 있다고 하였다.[14] 정신증이 없는 간질군이 정신증을 가진 간질군에 비해 뇌실 확장, 뇌실주변 신경교증, 국소 뇌손상이 더욱 크게 나타난다고 보고하였다. TLE는 다른 군에 비해 정신분열증을 가진 간질 군에서 적게 나타난다고 보고하였다. 일부에서는 TLE와 관련된 측두엽의 병리가 정신분열증의 발생과 관계가 없으며 다른 병리적 변화가 관여할 것이라고 결론지었다.

Trimble은 TLE 환자에서의 구조적 뇌손상은 주로 측두엽에 한정되어 있으며, 반면에 psychosis를 지닌 간질의 경우에 나타나는 대사적 변화는 이러한 부위를 넘어서 나타난다고 설명하였고 간질과 정신장애가 같은 기질적 기초를 가진다고 주장하는 것은 타당치 않다고 하였다.[15] $O^{15}H_2O$ 양성자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)연구에서 보면 비정신증 간질군보다 정신증을 가진 간질군에서 전두엽, 측두엽, 그리고 기저 신경절 영역의 더욱 낮은 산소 제거율을 보이며, TLE의 경우 동측의 측두엽과 주변 영역에서 저대사율을 보였다. 이러한 저대사율은 간질 환자의 인지적인 수행의 장애와 관련이 있다.

### 간질장애의 직접적 결과로서 나타난 정신증

간질은 발작시, 발작 후, 발작간 정신증으로 나타날 수 있다. 여기에서 생각해볼 수 있는 기제는 지속적인 subictal activity, 간질 발작의 흥분성을 감소시키는 항상성 기전, 그리고 간질에 의해 나타나는 신경화학적 그리고 신경내분비적 변화이다. 이러한 기전들이 급성, 아급성 정신장애의 발생에 관여하며 만성 정신분열증양 정신증에는 영향이 없는 것으로 여겨진다.

### 점적(Kindling)과 장기상승작용(Long-term potentiation, LPT)

Graham과 Goddard가 최초로 간질의 초점과 부분간질의 발생에 대한 모델로서 "kindling(점적)"을 제시했다. 변연계는 kindling에 대해 가장 취약한 부분이다. 이것이 TLE가 왜 간질의 흔한 한 형태인지를 설명하는 근거가 된다.[16,17]

LPT는 kindling을 근저로 하는 생리적인 기전이며 중추

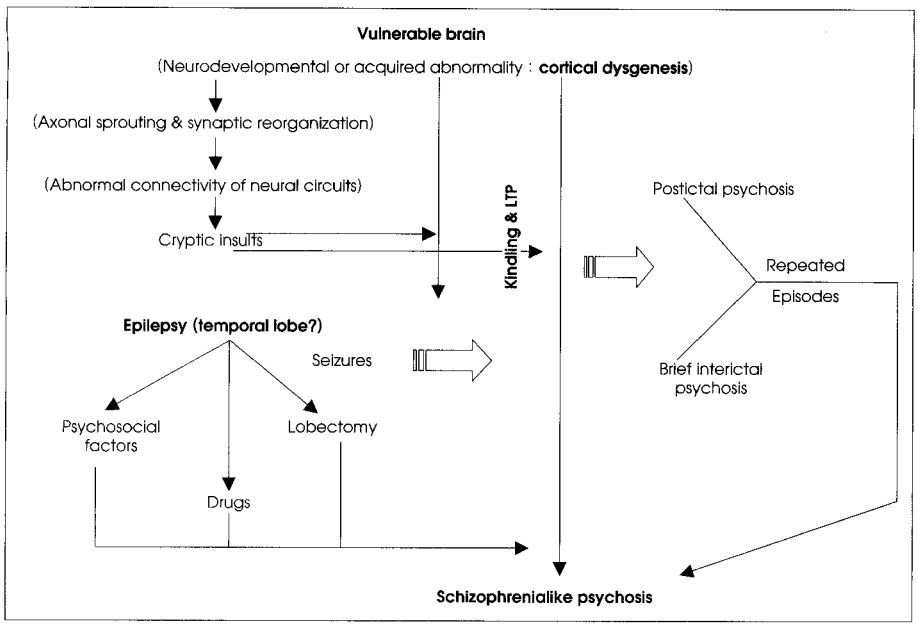


**Fig. 1.** Possible pathophysiologic mechanisms for the association between epilepsy and schizophrenialike psychosis (LTP-long-term potentiation) (Modified from P Sachdev. Schizophrenialike psychosis and epilepsy : the status of the association. Am J Psychiatry 1988 ; 155[3] : 325-336).

신경계의 많은 영역에 관여하고 있다. 또한 기억의 생성 중 나타나는 시냅스의 변화에 대한 중요한 모델이다. 대부분의 LPT는 N-methyl-D-aspartate(NMDA)수용기의 활성화에 의해 중재되며 NMDA 길항제는 LPT의 유도를 방해하지만 유지는 방해하지 않는다.

### 2차 간질 발생(Secondary epileptogenesis)

mirror와 daughter foci의 현상은 kindling과 관련이 있는 것으로 생각된다. mirror foci의 경우 측두엽의 간질병소가 반대측 뇌의 병소 발생에 관련되어 있으며, daughter foci의 경우 비측두엽의 국소적 구조적 병변이 동측 뇌에 독립적인 측두엽변연계 발작을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이러한 것은 역설적인 면이 있지만 상대적으로 두정엽과 후두엽에 국소적 구조이상을 가진 환자에서 보이는 TLE의 흔한 소견이다. 동물의 행동과 약물 kindling에 대한 연구와 mirror foci의 발생은 일정한 전위가 반복적인 간질 방전이 연속적인 전파를 촉진시켜서 발작간 장해를 일으킨다고 설명한다. 이러한 내용들이 정신증의 모델로 제시되고 있다.[18]

변연 피질은 다양한 방식의 상호 연관성과 함께 kindling과 LPT에 관여하고 있으며 이 때문에 reflex epilepsy의 출현에 가장 흔한 기질로서 인정되고 있다. 감각적 자극(예 : 냄새 또는 시각적 자극) 또는 특별한 인지 과정(예 : 읽기, 사건을 상상하기, 또는 암산)은 TLE를 야기할 수 있다. reflex epilepsy는 psychologic kindling에 연관되어 있다. 이것은 간질을 유도하는 자극이 외적인 전기자극 또는 화학적 자극이 아닌 신경활동의 내인적 형태임을 설명한다.

정신증 발생 전의 간질의 긴 지속시간, 부분발작의 빈도, 간질의 변연계 기원, 그리고 강제화된 정상화 현상(phenomenon of forced normalization)은 kindling 가설과 일치한다. 하지만 몇 가지 제한점이 있다 ; 1) kindling은 인간에서 분명히 증명되지 않았고 ; 2) 간질에 대한 정신증의 관계가 발생 연령, 지속시간, 빈도에 따라 일정치 않으며 ; 3) LPT는 장기간이기는 하지만 영구적인 것이 아니고 시간에 따라 점점 쇠퇴하는 것이며 ; 4) 환자는 보통 전신발작을 가지며 광범위한 병리소견을 가지고 있다. postlobectomy psychosis는 지속적인 발작시 활성도 또는 감소된 발작 빈도에 기인한 downstream kindling의 결과이다.

### 가소성 재생변화의 발생

반복적인 간질의 활성도는 비정상적이며 쉽게 변형이 이루어지는 재생과정의 변화를 이끌게 되며, 특히 내측 측두엽에 영향을 미친다. 해마에 대한 자극은 발작이 일어나기 전에 dentate granule cells로부터 기형적인 축삭 발아(axonal sprouting)를 이끌게 된다. 기형적인 재생과 더불어 결과적인 "miswiring(잘못 꼬임)"이 일어나거나 기저의 정신분열양 정신증이 함께 나타나기도 한다.[19]

### 간질에서 정신증 발생기전 모델

Sachdev는 간질에서의 정신증의 발생기전에 관하여 여러 가지의 가설을 제시하였다. 이에 따르면 만성 정신분열

양 정신증이 발생한 간질 환자는 정신증에 취약한 뇌의 병변을 가지고 있다는 것이다(Fig. 1). 이러한 병변은 신경발달 시에 문제가 발생할 경우 대뇌피질 이상발육(cortical dysgenesis)과 후천적인 경우(손상, 저산소증, 감염)로 구분할 수 있다. 이러한 병변은 광범위하게 나타나며 특히 변연계에서 특히 문제가 되며 결과적으로 원심성, 구심성 신경계의 연결에 문제를 초래하게 된다. 이러한 비정상 상태는 변연피질에 전기적 파란을 야기하여 어린 나이에 간질을 일으키게 된다. 발작 또는 무증상 뇌파 방전은 kindling 기전 또는 축삭 발아(axonal sprouting)와 시냅스의 재구조화 과정에 포함된 재생 과정을 통하여 악화된다. 시간이 지나감에 따라 이러한 과정은 기능적 체계를 와해시키며 정신분열양 정신증을 일으키게 된다. 발작은 계속되는 subictal activity의 존재 또는 시냅스 전과 후 glutamate와 GABA 활성도에 의해 정신증의 출현을 조정하거나 제동기로서 작용한다. 이는 때로 길항적 관계인 것처럼 나타난다.[20]

### 측두엽 인격특성

인격특성(personality traits)은 발달적, 사회적 환경, 성별, 지능, 약물 그리고 다른 생물학적 이고 환경적인 요인들에 의해 영향을 받는다. TLE는 간질과 관련된 여러 가지 병태생리적 변화 중에서 신경전달물질, 신경 펩타이드, 신경내분비 기능, 신진대사, 시냅스의 연결성과 신경원의 분포정도의 변화와 연관성을 가지고 있다. 간질과 관련된 행동변화는 정치, 종교, 예술과 과학 분야의 여러 유명인사들에서 볼 수 있다. Dostoyevsky는 측두엽과 관련된 성격특성(즉, 다서증)을 가졌던 것으로 알려져 있다. 다서증은 TLE환자의 7~10%에서 발생하며 글쓰기의 양상은 개인적으로 세밀한 부분에 대한 집착, 지나치게 많은 양, 그리고 반복적이면서 도덕적이고 철학적인 내용들이 TLE의 특징을 이루고 있다. 과소성성(hyposexuality), 과다종교성(hyperreligiosity), 다서증(hypergraphia), 사고의 끈적임(viscosity in thinking)으로 이루어진 발작간 행동 증후군을 역 클리버-부시 증후군(a reverse of a "Klüber Bucy syndrome")이라 한다. 이에는 과다성성(hypersexuality), 사고탈선(hypermetamorphosis of attention), 지나친 유순함(placidity)가 이에 해당하며 즉, 감각-변연계 과결합 증후군이라고 설명할 수 있다. Geschwind는 kindling이 편도에 영향을 미치고 이로 인해 변연계에 극파의 초점이 발생하며 그러한 변연계의 이상이 자극에 대한 반응 지각을 변경시켜서 행동 또는 인격의 변화를 초래한다고 하였다.[21]

Bear와 Fedio는 TLE증후군의 개념에 근거하여 TLE와 관련되었다고 여겨지는 행동에 중점을 두어서 Bear-Fedio Index(BFI)라는 자기보고형 도구를 고안하여 연구하였다. 좌측과 우측 측두엽 초점을 가진 환자, 신경근육장애를 가진 환자, 건강한 대조군에 이를 적용하였다. 저자들은 BFI가 신경근육장애와 건강 대조군으로부터 간질 환자를 감별하였다고 주장하였으며 또한 편측화된 특징을 알 수 있으며, 그 측정내용이 특별한 TLE 인격증후군의 분명한 증거로서 의미가 있다고 언급하였다.[22]

Bear와 Fedio의 연구는 부적절한 대조군, 타당도가 검토되지 않은 질문지의 사용 등으로 인한 오류 때문에 비판을 받았다. Rodin과 Schmaltz는 Bear와 Fedio의 연구의 소견을 증명하기 위해 측두엽 발작과 전신 발작 환자, 대조군(통증클리닉 환자, 정신과 환자, 건강인)을 사용하였다. 하지만 특별한 증후군을 증명하지 못하였다. 그리고 BFI가 간질환자와 정신과 환자를 구분하거나 측두엽 초점과 전두엽 초점을 가진 환자를 구분할 수 있도록 하지는 못하였다. 많은 논란에도 불구하고 BFI는 간질의 행동연구에 많은 기여를 하였다.

1950년대 이후 측두엽변연계 간질과 특별한 인격특성과의 관련성에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 이에는 깊어진 감정상태, 유머가 없음, 과소성성, 분노, 종교성, 과도한 철학적 집착, 도덕주의, 강박적 사고, 편집증, 우원증, 진드기 기질, 그리고 다서증 등이 포함된다. 임상적 경험과 많은 연구들은 행동변화가 전통적인 증후군의 범주를 벗어나서 발생하는 것으로 보고하고 있다.

## 정신증과 간질

간질에서 정신증의 유병률은 충분히 연구가 되어 있지는 않다. 전체적으로 발작간과 발작주변의 경우를 포함시키면 5~9%정도에 해당하는 것으로 추정된다. 정신증후군은 전통적으로 발작 사건에 대한 시간적 관계에 따라 발작시, 발작 후(또는 발작전)과 발작간으로 구분한다.

### 발작시정신증과 섬망

복합부분발작 관련 증상은 정신증과 유사하지만 더욱 정확하게는 섬망(delirium)으로 기술된다. 증상들은 보통 짧게 나타나지만, 중첩발작의 경우에 수 시간에서 수일에 걸쳐 지속될 수 있다. 이러한 증상들은 광범위한 지각, 행동, 인지, 그리고 정동 증상을 함께 보이며, 간혹 구강 주변의 자동증, 옷을 잡아 뜯는 행동, 말수의 줄어듬 또는 함구증 등과 함께 나타난다. 정신증(psychosis)은 섬망과 동

의어가 아니다. 정신증에서는 정신이 명료하고, 주의가 상대적으로 유지되며, 망상과 환청은 잘 조직화되어 있다. 장기간의 비경련성 발작(소발작 또는 복합부분발작)은 인지하기가 더욱 어려우며, 치료하지 않을 경우 수시간에서 수일에 걸쳐 지속될 수 있다.

단순부분발작 상태도 역시 정서, 자율신경계, 그리고 망상과 환청을 포함한 정신증상을 일으킬 수 있으며, 의식은 명료하다. 증상의 비현실성에 대한 통찰력은 일반적으로 보존된다. 소발작 상태에서는 의식이 달라지고, 안검조동과 근간대성 수축 같은 운동 증상들을 일으키며, 겉보기에는 정신증과 유사하나 망상과 환청은 없다.

발작시 정신증(ictal psychosis)은 발작 중 발생하는 정신증상을 의미한다. 발작의 존재를 증명하는 일은 참으로 어려운 일인데 이유는 뇌파의 변화가 일부 단순부분발작 상태에서는 확인이 잘 되지 않기 때문이다. 이러한 발작 중 대부분은 측두엽에서 기원하지만 환자의 30%는 비측두엽(보통, dorsolateral, prefrontal, cingulate cortex)에 초점을 가지고 있다. 비측두엽으로부터 퍼지는 분명하게 알아볼 수 있는 두피뇌파 소견을 보이지 않는다.

Kindrick과 Gibbs는 정신분열증과 TLE의 정신증에서 전기생리적 변화를 연구하기위하여 전극을 삽입하여 사용하였는데 두 환자군 모두 내측 측두엽, 전두엽에서 극파소견을 보였다.[23] Sem-Jacobsen과 Heath는 정신분열증과 간질의 정신증에서 편도, 해마, 중격 부분을 넘어서 전파되지 않는 유사한 전기적인 방전을 보고하였다.[24] 이러한 소견들을 증명하려고 시도하였으나 연구목적으로 심부전극을 사용하는 것에 대한 윤리적 제한으로 인하여 이루어지지 않았다. 명료한 의식상태의 만성 정신증이 심부 뇌구조에 제한된 연속적인 간질 활성의 직접적인 결과일 수 있다는 의문은 많은 논란의 대상이 되어 있다.

### 발작후정신증

발작후정신증(postictal psychosis. PIP)에서 짧은 정신증상이 간질발작이 끝난 후 나타난다. 만성 발작간정신증(chronic interictal psychosis)보다 훨씬 적으며 사례가 적은 것으로 알려져 있다. PIP는 다발의 발작 후에 나타나며 또한 비디오 뇌파 관찰 시의 일부 과정으로 항경련제를 끊었을 경우와 관련된 발작빈도의 최근 악화와 관련되어 나타난다. 여러 간질 센터에서의 PIP의 발생율은 6~10%로 보고되었다. 정신증이 서서히 나타나고 발작의 빈도와 비례하여 나타난다면 발작후정신증이라기 보다 발작주변시(peri-ictal) 정신증이라고 언급하는 것이 옳다.

### 임상적 특징

Kanner와 그의 동료들이 PIP환자에서 보이는 몇 가지 공통된 특징을 강조하였다.[25]

1) 간질이 끝나고 12~72시간의 명료기를 지나 정신증상이 시작된다. PIP는 간질에 따라 바로 흔히 나타나며 보통 수분 내에 해소되는 혼동 상태와는 구분되어져야 한다.

2) PIP는 24시간 내지 수일에 걸쳐서 지속되는 것이 전형적인 양상이며 적게는 수주간 나타나기도 한다.

3) 정신상태는 명료기 중에 약간 의식의 혼탁을 보이며 이후 정신증이 시작된다. 정신증상은 다양한 형태(피해망상, 관계망상, 과대망상, 신체 및 종교 망상, 환각과 긴장증)로 나타난다.

4) 정동 증상도 또한 흔하다.

5) 대부분의 환자들은 PIP전에 이차적 전신화하는 복합부분발작을 가진다.

6) 간질발생 10년이 지난 후에도 가끔 정신증이 나타날 수 있다.

7) 소량의 항정신약물 또는 benzodiazepine, 또는 둘 다에 잘 반응 한다.

### 단기 발작간정신증

단기적 정신증적 삽화는 발작이 빈번하지 않거나 잘 조절될 때에도 또한 발생할 수 있다. 정신증의 악화는 수일에서 수주에 걸쳐 지속되지만 보통 저절로 사라진다. 이는 빈번한 발작시 나타나는 발작후정신증과 구분하기가 어렵다. 교대 정신증(alternative psychosis)의 정신증상은 발작장애가 오래 지속된 후에 확인된다. Wolf는 이러한 형태의 정신증을 가진 23명의 환자들에서 약 15.2년에 걸친 간질의 기왕력이 있음을 확인하였다. 전구증상으로는 불면증, 불안감, 압박감, 옴츠림 같은 증상이 존재한다.

단기 정신증은 길항적 양상으로 발작과 교대로 나타난다. 이러한 교대 정신증(alternating psychosis)은 발작이 발생하면 바로 없어진다. Landolt는 강제화된 정상화(forced normalization)란 말을 사용하였으며, 정신증발생과 함께 그 이전 또는 연속적인 뇌파에 비교해볼 때 더욱 정상이거나 전적으로 정상상태의 뇌파로 되어지는 현상적 특징을 의미한다.[26] Wolf는 이를 역설적 정상화(paradoxic normalization)라 불렀으며,[27] Tellenbach는 교대 정신증(alternative psychosis)이라 하였다.[28] 이러한 현상에 대한 기전을 설명하기 위해 많은 이론이 나왔다. dopamine에 중점을 두어 설명한 한 이론에 의하면, dopamine antagonist는 발작을 일으킬 가능성이 있으며, 반면에 dopamine

agonist는 정신증을 촉발시키거나 악화시킬 가능성이 있고 항경련 작용도 한다. 간질의 활성도와 정신증상 사이의 길항적 관계는 한 질환을 치료할 경우 다른 질환이 악화된다는 중요한 의미를 내포한다. 일부 학자들은 발작 증상의 재발에 의해 정신증상이 없어질 때 까지 항경련제를 줄이거나 끊음으로서 치료해야한다고 주장하였으나 논란이 많은 것으로 알려져 있다. 임상적으로는 드문 것으로 알려져 있다.

## 만성 발작간정신증

### 유병률

대부분의 연구에서 보면 간질 환자의 7~12%에서 정신장애, 보통 만성 발작간 정신분열증이 발생하는 것으로 나타난다. Mendez 등은 다른 신경장애를 가진 대조군에 비해 간질 환자에서 발작간 정신분열장애가 9~10배정도 더 흔히 나타난다고 보고하였다.[29] 한 연구에서 보면 정신분열장애는 특히 복합부분발작과 관련이 있으며, 전신발작의 경우 6,671명의 환자 중 1%이하에서 나타나는데 비해 측두엽, 특히 좌측에서 기원한 복합부분발작의 경우 1,675명의 12%에서 정신증이 발견되었다.

### 만성 발작간정신증에서 발작의 위치

많은 연구에서 보면 간질의 정신증은 우선적으로 TLE, 특히 mesial temporal origin과 관련이 있다. 상복부 또는 다른 자율신경계통 전조가 아주 흔하다. 간질 정신증의 구조적 이상소견은 편측화 되지 않으며 대개는 양측성이지만 기능적 이상소견은 대부분의 뇌파와 영상 검사에서 주로 좌측이 우세한 것으로 나타난다.

### 만성 발작간정신증 발생의 위험요인

여러 연구를 종합해볼 때 간질의 시작과 정신증상 발생 사이의 평균 간격은 15년 정도(범위, 11~21년)로 나타난다. 더욱 이른 나이에 간질이 발생하고 사춘기를 지날 경우 정신증의 발생 위험성이 더욱 높아진다. 다른 위험 요인으로는 중첩발작의 삽화가 있는 중증 간질, 다양한 간질 형태, 치료에 대한 저항성 등이 있다. 발작시 관계된 정신증적 삽화와는 달리, 만성 발작간정신증은 각각의 개별적 발작과는 무관하다. 정신분열양 정신증은 난치성 간질에 측두엽 절제술을 시행한 환자의 3~28%에서 나타나는 것으로 보고되었으며 이 증상은 수술 후 수개월 또는 수년 후에 나타난다.

### 만성 발작간정신증의 임상 양상

발작간정신증의 정신의학적 특징은 정신분열증과는 다르며, 발작간정신증에서는 그러한 특징이 덜 나타난다. 간질과 정신증을 가진 환자의 50%만 정신분열증으로 진단이 되고, 그러한 환자 중 92%가 Schneider의 1급 증상에 일치하는 핵심 정신분열증을 가진다.[30] 많은 연구에서 발작간정신증에서 상대적으로 음성 증상이 적으며, 대개는 양성적(benign) 경과를 취하는 것으로 인정되지만 대조군은 충분치 않았다.

## 간질 수술과 정신증

간질 수술환자에 대한 연구를 보면 좌측 측두엽의 간질발생 병변을 가진 사람의 경우에 정신분열양 정신증 발생에 대한 특별한 위험성이 증명되었다. 정신증군에서 왼손잡이의 유병률은 초기에(주산기도 포함)발생하는 좌측 간질발생 병변이 우측대뇌 우세로의 전환을 유도한다는 가설에 의해 설명될 수 있다.[31]

간질의 정신증은 분명히 발작과 상호 연관이 되어있다. 발작간 장애는 발작의 빈도가 감소되어왔을 때 또는 내과적 또는 외과적 치료의 결과로 전적으로 사라졌을 때, 보통 장기간의 간질이 지속된 이후에 나타난다. 특히, 발작의 해소를 위해 전측두엽 절제술을 시행한 후 수개월째에 환자의 3~12%에서 정신분열양 정신증이 발생하는 것은 남아있는 뇌의 기형적 재생과 중심로가 차단된 투사부위의 병리적 재조직화 「이것은 결과적인 "miswiring(잘못된 꼬임)」"의 원인적 요소이며, 수술후정신증에 저용량의 항정신약물을 사용할 경우 좋은 반응을 보이는 것에 의해 확인이 되는데, 이것은 아마도 뇌내 dopamine의 병리적 증가때문이라는 가설에 일치한다). 이러한 임상적 특징에 대해 kindling기전 또는 피질하 신경전달물질 불균형 증후군으로 설명하는 것이 가능하리라 여겨진다.[32]

정신적 장애는 이전에 인지적으로 정상이었던 간질 환자에서도 약물에 반응하지 않는 발작이기 때문에 측두엽 절제술을 행한 후 6개월 내지 1년 사이에 발생할 수 있다. 수술 후 이러한 심한 합병증은 환자의 1.3~8.8%에서 발생한다.[33] 정신증의 발생 또는 수술 후 정신의학적 상태의 와해는 상복부 전조, 양측 뇌의 손상이 수술 전 확인된 경우, EEG 또는 임상적인 간질발작이 지속되는 경우에서 보다 오히려 늦은 연령에 발병한 경우, 비현실감, 기시감(deja vu)을 가진 경우에 더욱 흔하다. 뿐만 아니라, 우측 측두엽 절제술은 특히, 수술 후에 seizure free(발작의 관해)가 되지 않는 환자에서 발작후정신증에 대한 민감도를 더욱 증가시킬 가능성도 있다.[34]

### 간질정신증의 치료

간질 환자에서 정신증의 치료는 약간의 예외는 있으나 간질이 없는 경우와 유사하다. 비약물학적 중재술이 적용될 수 있는 지를 또한 고려해야 한다. 항정신약물의 사용은 일차적으로 정신증의 원인과 정신증이 발작과 관련하여 나타난 시기를 고려하여 적용되어야 한다. 발작시정신증은 발작을 조절함으로써 가장 잘 치료된다. 발작후정신증은 발작시정신증보다 더욱 흔하며 보통 항정신약물(neuroleptics or antipsychotics)을 장기간 사용할 필요가 없다. 항정신약물 또는 benzodiazepine의 단기간 사용은 발작후정신증의 치료에 도움이 된다.

발작주변시정신증(peri-ictal psychosis)과는 달리 발작간정신증에는 항정신약물의 장기요법이 필요하다. 특별한 항정신약물을 선택할 때, 간질발작의 역치를 낮추거나 약물의 상호작용 가능성이 있는지 여부를 고려해야 한다. 대부분의 항정신약물은 고용량으로 사용될 때 배경파의 서파화 같은 뇌파 변화를 초래할 수 있다. 특히 Clozapine의 경우, 발작간예파와 극파 형태의 돌발 뇌파 소견을 야기 시킬 수도 있다.

McConell은 간질 환자에서 항정신약물의 사용 시 필요한 몇 가지 사항을 권고하였다.[35]

1) Clozapine, chlorpromazine, loxapine은 분명히 간질을 발생시킬 가능성이 높으므로 간질 환자에서 가능한 피해야 한다. clozapine이 필요하다면, valproic acid(VPA) 같은 항경련제를 같이 투여함으로써 발작의 위험을 저하시켜야 한다.

2) 전형적 항정신약물 중에서 haloperidol은 간질 환자에서 우선 선택할 수 있는 약물(drug of choice)이다. 하지만, 추체외로 부작용의 위험이 있다면, 비전형 항정신약물(atypical neuroleptics or antipsychotics)을 고려하는 것이좋다. 만약 장기간의 사용이 요구된다면 risperidone과 sulpiride가 추천되며, 간질발작의 역치를 덜 낮추고, 추체외로 부작용이 더욱 적다. 다른 비전형 항정신약물인 olanzapine, quetiapine, ziprasidone에 대한 제한된 자료는 있지만 간질발생 위험도는 낮다.

3) Trifluoperazine, fluphenazine, molindone, thioridazine은 다른 약물에 비해 간질발작 역치에 덜 영향을 미치므로 다른 대안이 될 수 있다.

4) 선택된 항정신약물과는 상관없이 복용량은 발작 빈도수와 심각도를 감시하면서 낮은 용량에서 시작하고 서서히 조정되어야 한다.

5) 항정신약물(가능한 경우)과 항경련제의 혈중 농도가 두가지를 다 사용하는 경우에 잘 관찰되어야 한다.

6) 항정신약물의 사용은 일차적으로 정신증의 원인과 정신증이 발작시, 발작후 또는 발작간인지 여부에 따로 지침이 정해져야 한다. 항경련제의 사용과 관련된 정신증은 항정신약물보다는 오히려 대체가능한 항경련제로 교체함으로써 치료되어야 한다.

## 간질의 우울장애

### 유병률

우울증은 간질 환자에서 11~60%정도로 발생하는 빈번한 신경정신의학적 장애이다. 다른 만성 장애에 비해 간질에서 더욱 흔하며, 특히 복합부분발작 환자에서 잘 나타난다. 지체 장애자군과 비교할 때 간질 환자군에서 두 배 이상의 우울증의 빈도를 보였다. 우울증은 간질 환자가 정신병동에 입원하는 가장 흔한 이유이다. 우울증에 따른 자살의 위험성은 일반인구에 비해 적어도 4~5배정도 높다. TLE환자의 경우 일반인구에서 예측되는 것 보다 25배의 위험성을 가지고 있다.

최근 연구에 따르면 우울증은 실제 간질에 대한 위험요인이다. 이것은 우울증이 간질을 일으킨다는 것이 아니고 오히려 기저의 어떤 장애가 두 가지의 문제를 모두 일으키며 우울증상이 먼저 나타난다는 것이다. 일부연구에 의하면 새로 발생된 간질 환자의 경우 대조군에 비해 우울증의 발생위험성이 7배나 되는 것으로 보고하고 있다.[36]

간질환자의 우울증에 대한 지식은 대부분 3차 의료 기관의 중증간질 환자를 대상으로 하여 통제가 되지 않은 상태에서 수행된 연구결과이다. 간질 환자의 일반 인구에서의 우울장애에 대한 진정한 유병률은 밝혀져 있지 않다. 더욱이, 간질환자에서 보이는 우울증의 임상적 양상은 정서장애에 대한 DSM-Ⅳ(미국정신의학협회 진단분류 제 4판)의 기준에 맞지 않으며 비전형적 우울증의 양상을 보이는 것으로 간주되고 있다.

### 우울증 발생의 원인

간질 환자의 우울증에 대한 위험요인은 신경생물학적, 정신사회적, 의인성(치료로 인하여 생기는, iatrogenic)의 3개의 범주로 나누어질 수 있다. 이러한 3개의 차원이 양립할 수 없거나 독립적인 것이 아니고 상호작용할 가능성이 많은 것으로 보여 진다.

### 신경생물학적 위험요인

여러 개의 두드러진 연구에 따르면 간질에서 우울증의 위험요인에는 다음과 같은 것들이 포함된다.[37]

1) 발작의 늦은 발병(late onset of seizure) : 더욱 이른 발병 시기를 가진 경우보다 늦은 발병의 경우에 다면적 임성검사(MMPI, Minnesota Multiphasic Personality Inventory)에서 더욱 높은 우울증 점수를 보였다.

2) 부분 발작(partial seizure) : 발작간우울증은 변연계 회로(즉, TLE)를 점유하는 부분발작 환자에서는 흔하지 않다. 일차적 전신발작에서 보다 복합부분발작과 이차적 전신화를 보인 환자에서 더욱 높은 MMPI우울증 척도점수를 보였다.

3) 전조의 존재(presence of aura) : 정신증상으로 이루어진 전조는 전조가 없는 부분발작 또는 운동, 감각, 또는 자율신경계 증상으로 이루어진 전조를 가진 환자보다 우울증이 더욱 높은 비율로 나타났다.

4) 편측성 또는 좌우차(laterality) : TLE에서 우울증의 발생 위험도와 편측화의 문제는 가장 최근의 관심사이다. 좌측 측두엽 초점은 우울증의 소인으로 인정되고 있어서 발작간 좌측 측두엽의 대사저하와 우울증사이에 중요한 상호관련성이 있다. PET과 SPECT 또는 전두엽조절장애에 대한 신경심리적증거를 동시에 적용하였을 때 위험성이 측두엽기원 발작환자에서 증가되어 있음을 알 수 있다.

5) 난치성 간질 환자의 수술전 검사시 PET와 SPECT를 사용할 경우 몇 가지 복잡한 문제를 해결하는데 도움이 된다. 이러한 검사에서 대사저하와 혈류감소 영역이 비측두엽 영역, 특히 전두엽과 피질하 영역까지 연장되어 있음을 보여준다. 이러한 결과는 일부 TLE에서 전두엽기능이 손상되었음을 보여주는 신경심리검사 결과와 일치한다. 좌측 측두엽 기원과 동시에 전두엽 조절장애의 결합이 좌측 TLE의 발작시 우울증의 잠재적인 신경생물학적 기질을 형성한다.

6) 유전적 소인(genetic predisposition) : 정서장애의 가족력을 가진 간질환자는 유전적 소인이 없는 환자에 비해 우울증의 발생위험도가 더욱 높다. 시상하부-뇌하수체 축의 기능이상과 norepinephrine, dopamine, serotonin, GABA를 포함하는 여러 가지 생화학적 체계의 변경이 간질과 정서장애의 발생에 원인적 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

### 정신사회적 요인

다발성의 심리학적 요인들이 간질의 우울증발생에 영향을 미친다. 간질발작에 대해 무방비로 노출되는 환자에게 의욕저하는 더욱 심할 것이며 이로 인하여 공포감과 취약성이 초래되게 된다. 또한 간질과 관련된 "외부의 어떤 통제장소(external locus of control)가 있어서 우울증과 관계가 형성이 되어 있다고 보고 있고 이를 학습된 무력(learned helplessness)이라는 말로 간질-우울증의 관계에 적용하고 있다.[38] 그 외에 흔히 보게 되는 스트레스로는 환자가 간질이라는 사실을 받아들이지 못하는 것과 이에 적응하지 못하는 문제, 간질 진단에 대한 사회적 편견, 차별대우문제 등이 있다. 그 외의 문제로는 직업의 유지 또는 고용문제, 보험혜택여부, 스포츠 활동 참여의 어려움, 이웃과의 교제 및 사회적 활동, 높은 이혼률 등이 있다.

### 의인성 위험요인

Barbiturate(phenobarbital, primidone)와 depression에 의한 우울증에 대한 보고가 많이 보여 있다. 한 연구에서 보면 carbamazepine을 복용한 환자의 4%정도에서 주요 우울증이 보고된 반면에 phenobarbital을 복용한 경우에는 40%정도에서 나타난다는 보고가 있다. barbiturate와 phenytoin(PHT)은 folic acid의 수준을 감소시키는 것으로 알려져 있는데 이러한 문제가 우울증과 어떤 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. phenobarbital을 복용한 환자에서 자살의욕이 훨씬 높다. tiagabine(TGB), topiramate, vigabatrin(VGB)과 felbamate 등이 종종 우울증을 일으키는 것으로 알려져 있다. carabamazepine과 VPA 같은 기분을 조절하는 항경련제도 가끔 우울증을 유발하기도 하지만 다른 항경련제 다는 상당히 낮은 빈도를 보인다.[39]

### 간질의 우울증에서 보이는 임상양상

우울장애는 정신증상과 간질발생의 시간적 관계 따라 편의상 발작시(ictal), 발작주변시(peri-ictal), 또는 발작간(interictal)으로 분류될 수 있다.

### 발작간우울증

발작간우울장애는 간질에서 가장 흔히 확인되는 정신장애이다. 하지만 대부분의 발작간우울장애는 주요우울증에 대한 DSM-Ⅳ기준에 맞지 않는다. 환자의 50%는 DSM Ⅲ-R에 근거하는 비전형 우울증(atypical depression)으로 분류된다.[40] 비전형적 특징으로는 발작주변기에 편집증과 정신증상이 더욱 많이 나타나고, 항경련제 사용과 함께 해소되는 양상을 보이는 것이다. 이러한 환자는 과민성(irritability)과 감동성(emotionality)이 증가된 모습을 보인다. 정신의학적 특징은 주요우울장애(MDD, Major depressive disorder)의 일부증상을 보이며 구체적으로는 주요우울증에 정신병적 특징이 동반된 더욱 심한 형태(MDD with psychotic feature)이거나 정서적 요소가 공존하는

분열성 정동장애(schizoaffective disorder with affective component)의 일부 증상으로 나타난다.

Blumer는 간질의 정서장애에는 다양한 형태가 있음(1923년 Kraepelin의 관찰과 일치함)을 강조하였고, interictal dysphoric disorder(발작간불쾌장애)라는 용어를 만들어 내었다. 증상은 간헐적 경과를 보이며 depressive-somatoform(우울-신체형)과 affective(정서형)으로 범주화하였다. depressive-somatofom은 우울감, 무력감, 애매한 통증, 불면증의 특징을 가지고 있고 affectve는 과민성, 다행감, 공포감, 불안감으로 특징지어지는 형태이다. 이러한 모든 것들이 우울상당(depressive equivalents)으로 간주되었다. 발작간불쾌장애는 상대적으로 증상의 심각도가 더욱 약하다고 생각되어서 진단과 치료에서 인정되지 않았다.[41]

많은 연구에서 간질의 발작간우울증이 내인성이라는 특징과 간헐적인 경과, 증상이 없는 기간이 수일에서 수주정도 나타나는 것으로 보아 우울장애(dysthymic disorder)와 유사하다. 심한 형태인 경우, 만성우울장애와 MDD가 함께 나타나는 이중우울증(double depression)과 유사하게 나타난다.

### 발작시와 발작주변시 정서장애(Ictal and peri-ictal affective symptoms)

#### 발작시우울증과 조증(Ictal depression and mania)

Williams는 2000명의 간질 환자 중 100명이 발작시 공포감(ictal fear)을 경험하였고, 21명은 다양한 심각도를 가진 우울증을 경험하였음을 보고하였다. 8명의 환자는 발작시우울증이 발작 후에도 유지되고 3일정도 까지 지속되었으며, 5명의 환자는 자살의욕이 발생하였고 1명은 자살하였다. 발작시 웃음(ictal laughter)과 울음(crying)이 대부분 복합부분발작과 관련된 특징을 보였으며 발작시 웃음이 더욱 흔하였다.[42]

만약에 정서변화가 부분발작의 유일한 증상이라면 진단은 어려워진다. 발작시 정서장애는 대개 짧고, 일정한 전후관계를 벗어나서 발생하면서 상동증적 이며, 다른 발작시 현상과 종종 관련되기도 한다. 흔한 증상은 공포감과 슬픔이다. 다른 증상으로는 죄책감, 무감동과 자살 사고가 포함된다.

#### 발작주변 우울증과 조증(Peri-ictal depression and mania)

발작주변 조증(peri-ictal mania)은 흔하지 않으며, 간혹 사례보고가 되고 있다. Williams는 7명의 환자에서 발작주변시에 "쾌감"을 느꼈고, 3명은 "기분이 들뜸"을 느꼈다고 하였다. 조증은 발작 사건 후 정상 기간 중 발작빈도가 증가하면서 따라서 나타났다. 소아에서는 불쾌감이 과민성, 인내심의 부족 또는 공격적 행동 등으로 나타난다. 최근의 연구에 의하면 잘 조절되지 않은 부분 발작 환자 100명 중 56명에서 발작후우울증이 보고되었으며, 평균 지속시간은 37시간인 것으로 나타났다. 발작후우울증은 편측성이 없이 일측성의 전두엽 또는 측두엽 간질 초점을 가진 환자에서 더욱 흔하다.[42]

### 간질 환자의 자살

간질을 가진 모든 환자 중에서 추정되는 자살위험도는 3~22%이며, 일반 인구의 4~5배에 해당된다. 측두엽에서 기원하는 복합부분발작의 경우 자살위험도는 25배 이상에 해당된다. 더욱이 간질 환자의 1/3은 일정한 시점에 자살을 시도하였다. 자살의 성공은 발작간우울증이 나타날 때에 더욱 자주 이루어진다. 짧은 발작 주변시정신증과 우울증 삽화는 자살을 갑작스럽게 이끌 수도 있다.[43] 간질에서 자살의 위험요인은 TLE, 정신병원 입원병력(중증 정신병리의 지표)과 3차 의료기관에서의 치료가 필요할 정도의 중증 상태의 간질이 포함된다. 환자가 피해의식적인 환각을 가지고, 양심의 가책을 느끼며 자신을 해치려는 마음과 함께 초조한 상태에 있거나, 발작시 자살하라는 지시환각을 느끼는 정신증을 가질 때 자살에 성공할 가능성이 가장 높다.

### 간질수술후 우울증

수술전 우울증을 가졌던 환자의 47%가 측두엽 절제후 재발이 없었다. Blumer 등은 간질의 정신의학적 장애는 발작방지를 억제하는 기전에 기인한다는 가설을 제시하였다. 그런까닭에 수술 후 흥분성이 증가하고 억제성이 상대적으로 우위를 점하면서 불쾌하거나, 정서적인 그리고 정신증적인 문제가 출현하는 소인을 제공한다. 만약 발작이 재발한다면, 달라진 발작 억제 활동이 정신증적 장애를 일으킬 것이다. 한 연구에 의하면 측두엽 절제술을 시행한 96명의 환자 중 1/3이 수술 후 우울증상을 보였으며 그 중 72%는 우측을 수술하였고 28%는 좌측을 수술한 환자였다. 우울증은 전측두엽절제술과 편도해마절제술 후에 10%에서 새롭게(de novo)발생하는 것으로 보고되었다. 수술 후 우울증은 수술 후 첫 2개월에 흔히 나타나며 보통 일시적이다. 수술 후 6주 후에 새롭게 불안증이 나타나고, 23%에서는 우울증이 나타나며, 45%에서는 감정적 불안증상이 나타난다. 수술 후 3개월 정도에 감정적 불안전성과 불안감은 줄어든다. 때로는 우울증이 지속될 수도 있

으며 감정의 불안정성이 발생하는 경향이 있다면 이는 수술 시 제거된 조직의 양과 관계가 있다.

### 간질에서 우울증의 치료

먼저 환자의 우울증상이 발작주변시에 속하는지 발작간에 속하는지 여부를 구분할 필요가 있다. 발작주변시 우울증은 항정신성약물(psychotropics)을 사용하는 것보다 오히려 항경련제를 적정하게 조절함으로써 가장 잘 치료될 수 있다. 발작간 증상은 발작주변시 증상보다 훨씬 많으며, 원인적으로 볼 때 다요인성이다. 따라서 심리학적이고 심리사회적인 문제에 대한 평가가 필요하다. 신경과 의사, 정신과 의사, 사회사업가, 간질 전문 간호사의 다학제적 팀(multi disciplianary team)을 구성하여 관여하는 것이 도움이 된다. 간질의 우울증에 대한 치료에서 중요한 문제를 다음과 같이 범주화하여 정리하였다.[45]

#### 항경련제 처방의 재평가

항경련제가 일으키는 잠재적 향정신성 부작용을 검사해야한다.

1) 우울증상은 barbiturate, PHT 그리고 새로운 항경련제에 따른 부작용 또는 독성반응을 반영하는 것일 수 있다.

2) Carbamazepine 또는 VPA같은 기분안정효과를 가진 항경련제를 끊을 경우, 우울증, 경조증, 또는 조증을 촉발시킬 수 있다. 임상가는 항경련제의 시작 또는 변경에 대해 상대적으로 우울증상이 언제 나타나는 지 평가해두어야 한다.

3) 다중약물요법(polypharmacy) : 많은 항경련제는 간질환자의 정신상태에 좋지 않은 영향을 미치며, 일부에서는 분명한 정신병을 나타내기도 한다. 가능하다면 여러 약물을 사용하기보다 한가지의 항경련제로 치료하는 것이 바람직하다. 항경련제의 수를 줄임으로써 기분, 품행, 인지기능이 개선될 수 있다.

4) 정신활성적 항경련제의 사용을 고려하는 하는 것이 필요하다. 항경련제의 향정신성은 특히 우울증의 치료에 중요하다. 이러한 약물은 간질도 조절하지만 행동증상도 해결해준다. Carbamazepeine, VPA, lamotrigine(LTG)과 gabapentin(GPN)은 기분안정 효과가 있기 때문에 고려될 수 있다.

### 간질의 우울증 치료시 항우울제의 사용

#### 발작역치를 저하시키는 항우울제의 효과

많은 향정신성약물(항우울제, 항정신약물)은 간질발작의 역치를 저하시킬 가능성이 있다. 대부분의 항우울제는 시냅스 간극에서 norepinephrine 또는 serotonin 또는 둘 다의 재흡수를 차단한다. 이러한 신경전달물질은 동물과 인간에서 항경련 효과를 나타낼 수 있다. 그렇지만 신경전달물질의 재흡수 억제가 proconvulsant작용의 원인은 아니다. 간질상태의 쥐에 reserpine를 투여하여 뇌의 monoamnie을 고갈시키고 항우울제desipramine을 대량 투여하였으나 간질의 발생률에는 변화가 없었다.

**Table 1.** Relative seizure risk during therapeutic use of psychotropics

| High risk | Intermediate risk | Low risk |
|---|---|---|
| **Antidepressants** | | |
| Bupropion (HD) | (MD to LD) | |
| Clomipramine (HD) | (MD to LD) | |
| Maprotiline (HD) | (MD to LD) | |
| | Fluvoxamine | |
| | TCA (HD to MD) | (LD) |
| | Venlafaxine | Fluoxetine |
| | | MAO inhibitors |
| | | Mirtazapine |
| | | Nefazodone |
| | | Paroxetine |
| | | Sertraline |
| | | Trazodone |
| **Antipsychotics** | | |
| Chlorpromazine (HD) | (MD to LD) | |
| Clozapine (HD to MD) | (LD) | Fluphenazine |
| | Olanzapine | |
| | Quetiapine | Haloperidol |
| | Thioridazine | Molindone |
| | | Pimozide |
| | | Risperdone |
| | | Trifluoperazine |

HD : high dose, LD : low dose, MAO : monoamine oxidase, MD : moderate dose

삼환계 항우울제(TCAs)는 selective monoamine oxidase-A inhibitors(MAOIs)와 selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)보다 발작빈도를 증가시킬 가능성이 더욱 많다.

다음과 같은 전략이 항우울제 사용시 도움이 될 수도 있다(Table 1, 2).

1) 낮은 용량으로 시작하여 서서히 증량한다. 향정신성약물은 급히 또는 고용량으로 투여하였을 때 경련을 유발한다.

2) 항경련제와 항우울제(특별히, 삼환계 항우울제)의 혈장 수준을 확인하라. 치료적 혈장 농도에서 삼환계 항우울제에 의한 간질 발작에 대한 문헌보고는 없다. TCAs의 용

**Table 2.** Psychotropic and anticonvulsant drug interactions

| Antiepileptic drugs | Psychotropic drug class | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Antidepressants | Neuroleptics | Antimanics | Anxiolytics |
| Barbituates | Barbituate may ↓ TCA level | ↑ Sedation with clozapine and CBZ | VPA may ↑ barbiturate levels | Phenobarbital may ↓ benzodiazepine levels |
| | ↑ Sedative effects of TCAs and MAOIs | ↓ Neuroleptic levels | ↓ CBZ levels | Additive sedative effects |
| | SSRIs may ↑ the phenobarbital levels | | | |
| Carbamazepine | CBZ ↓ TCA levels ǀ Levels of CBZ with fluoxetine and fluvoxamine | ↓ Neuroleptic levels : Haldol, olanzapine, and risperidone | ↑ Lithium levels Neurotoxicity reported in absence of lithium | CBZ may ↓ benzodiazepine levels |
| | | CBZ and clozaril both may induce leukopenia | ↑ Lithium+CBZ can have additive antithyroid effects | |
| Valproate | One report of ↓ VPA Half-life with amitriptyline | Chlorpromazine may ↑ VPA levels | ↓ VPA levels with CBZ | VPA ↑ diazepam effects by displacing it from protein binding |
| | SSRIs may ↑ VPA levels | VPA may ↑ neuroleptic levels ↓ Total clozapine level, unbound, unchanged | | |
| Phenytoin | TCAs may ↑ PHT levels | Phenothiazines may ↑ or ↓ PHT levels | Possible risk of ↑ lithium toxicity | PHT may ↓ benzodiazepine levels, additive sedation |
| | PHT levels ↓ TCA level | PHT may ↓ clozapine levels | | Benzodiazepines may ↑ or ↓ PHT levels |
| | Fluoxetine may cause PHT toxicity | | | |
| Lamotrigine | – | – | VPA may ↓ LTG metabolism (by 25%), LTG ↑ by twofold CBZ ↓ lamotrigine concentration by 40% | – |
| Topiramate | – | – | CBZ results in ↓ topiramate levels VPA: slight ↓ in level of both drugs | – |

↑ : increase, ↓ : decrease, CBZ : carbamazepine, LTG : lamotrigine, MAOIs : monoamine oxidase inhibitors, PHT : phenytoin, SSRIs : selective serotonin reuptake inhibitors, TCA : tricyclic antidepressants, VPA : valproic acid

량에서 간질이 존재하는 경우는 이러한 약물이 늦게 대사되는 상태에 있는 경우이다

3) 간질의 우울증은 간질이 없는 환자에게 추천된 용량보다 적은 양(대략 반절 정도에 해당)에 반응한다. 그러므로, 최저의 효과 용량으로 치료하고, 규칙적으로 확인한다.

항우울제의 선택

SSRIs는 간질의 우울증에서 일차 치료제로 고려되어야 한다. SSRIs는 고용량에서도 큰 부작용이 없으며 내약성이 강하고 발작을 일으킬 가능성이 낮다. 사용상의 주요 관심사는 간내 P-450 cytochrome 대사효소체계에 영향이 있기 때문에 항경련제에 대한 상호작용이다.

현재 사용되는 SSRIs는 fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, roboxetine 그리고 venlafaxine이다. Fluoxetine은 다른 SSRIs와 비교할 때 더욱 높은 발작유도 빈도를 가진다(0.2% 대 0.1%-paroxetine). Nefazodone, trazodone 그리고 mirtazapine은 과량 복용시에도 위험성이 적은 것으로 인정된다. Moclobemide를 포함한 monoamine oxidase inhibitors, A형과 B형은 간질에서 사용시 안전한 약물로 인정되지만 다른 잠재적 부작용이 심각할 수 있기 때문에 훨씬 덜 사용된다.

TCAs는 효과적이지만 심장독성의 위험성이 있으며, 과량 사용시 심각한 합병증을 초래한다. TCAs 중에 doxepine은 간질발생 위험이 적으며, clomipramine은 다른 TCAs보다 더욱 높다. Maprotiline과 amoxapine은 과량 사용시 높은 발작 잠재성 때문에 피해야 한다.

Bupropion은 낮은 치료지수(therapeutic index) 때문

에 피해야 한다.

Lithium carbonate(양극성 장애에 적용된 최초의 항조증약물)는 SSRIs와 TCAs의 항우울작용을 증강시켜주고 간질에 적용시 문제가 있는 것으로 간주되고 있다. 그것은 간질과 비간질 환자에서 치료 농도로 주어질 때 간질 발작의 역치를 저하시키고 뇌파에 변화를 초래한다.

항경련제와 항우울제의 약물상호작용

간질에서 항우울제의 사용을 결정하기 전에 항경련제와 항우울제 사이의 잠재적 상호작용을 주의깊게 고려하여야 한다.

두가지 약물(예 : SSRI와 항경련제)의 대사 경로가 간내에서 cytochrome P 450 isoenzyme을 점유할 때 대사의 유도와 억제에 기인하여 심각한 약물 상호작용을 발생시킬 수 있다. 효소를 유도하는 성질을 가진 항경련제(PHT, carbamazepine, phenobarbital, primidone)는 항우울제의 대사를 증가시킬 수 있다. 이러한 약동학적 효과는 새로운 항경련제(GPN, LTG, topiramate)에 의해서는 발생하지 않는다. 몇몇 SSRIs는 cytochrome P-450 체계의 여러 isoenzyme을 억제함으로써 항경련제의 대사를 변경시킬 수 있다. 이러한 것에는 fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine이 포함된다. Sertraline과 citalopram은 항경련제와의 상호작용이 적다.

전기충격치료(Electroconvulsive therapy, ECT)

ECT는 정신병적 특징이 동반된 심각한 주요우울장애 환자에 효과적인 치료법이다. 주요우울장애의 경우는 약물에 반응이 없을 때 대개 ECT를 고려한다. ECT는 간질 환자의 우울증에 금기사항이 아니고 실제로 수회의 치료과정 중에 상당히 간질의 발작 역치를 상승시키는 것으로 알려져 있다. Lithium은 장기적인 발작과 기억 상실의 위험성을 증가시킬 수 있기 때문에 ECT시행 5일전에 중단해야 한다.[46]

정신치료(Psychotherapy)

환자의 심리학적 요인과 심리사회적 부적응은 간질 환자의 정서장애에 영향을 주는 주요문제이다. 정신치료는 간질 환자의 치료 중 크게 무시되고 있다. 정신의학적 중재(인지행동치료, 지지정신치료, 집단 및 가족 치료, biofeedback, 또는 이완기법)는 환자의 다양한 양상(지능, 인격 특성, 가족의 지지정도, 대응 기술, 사회적 환경)에 따라 달라진다. "자존심, 의존, 통제능력의 상실에 대한 공포, 무능감, 낙인, 결혼과 직업에서의 어려움"은 아주 중요하며, 정신치료적 중재의 틀 안에서 평가될 필요가 있다. 관련된 화제(예 : 간질에 대한 이해, 정신장애의 동반이환율, 약물, 가능한 자원의 이용)에 대해 환자와 가족구성원에게 교육시키려는 노력부터 시작하여 전적인 치료적 열정을 기울인다면 좋은 결과를 유도할 것이다.

## 간질 환자의 공포감과 불안장애

### 간질에서 불안장애의 유병률

Williams는 2000명의 환자 중 65명(3%)이 발작시 공포감을 경험하였다고 보고하였다. 미국의 대규모 역학조사에서 간질 환자는 대조군보다 공황장애의 발생률이 6배 높은 것으로 보고되었다. 666명의 TLE환자 중 19%가 불안장애를 보였다는 보고도 있다. 하지만 불안장애의 유병률은 수술전 평가를 위한 비디오 뇌파 관찰을 위해 입원했던 난치성 간질 환자 중에서 더 높은 유병률(31.6%)을 보인 것으로 나타났다. 3차 간질센터에서 성인 간질 환자를 대상으로 시행한 Spielberger State-Tait Anxiety Inventory에서[47] 높은 불안 수준을 나타낸 비율은 57%이었으며, 이는 많은 심리적 어려움과 불안과의 강한 관련성을 의미한다.

### 간질 환자의 원인적 위험요인

#### 신경생물학적 요인

간질의 국재화, 형태, 그리고 심각도가 불안증상의 발현에 중요한 역할을 한다. 공포감과 불안감은 TLE에서 흔한 발작시 증상이며, anteromedial temporal lobe 또는 다른 변연계에 국재화 된다. PET과 MRI를 사용한 뇌영상 연구에서 비발작성 공황장애는 측두엽에 국재화됨이 알려졌다. 다른 보고에 의하면, 불안장애가 우측보다 좌측대뇌반구에 편측화된 간질 초점을 가진 환자가 더욱 많은 것으로 보고되었다. Penfield와 Jasper는 난치성 간질의 수술전 평가를 할 때에 공포반응을 유발하기 위해 전기자극을 사용하였다.[48] 반면에 Gloor 등[49]은 편도(amygdala)를 자극함으로써 불안증상을 유발할 수 있었다. 이론적으로는 kindling기전이 편도의 반복적 발작에 의해 발작간 불안상태가 발생되며 결과적으로 신경원의 과흥분을 일으키게 된다.

#### 의인성 요인

불안장애는 중요한 항경련제의 부작용이다. 이는 topiramate, VGB, felbamate에서 확인된다. 우울증과 불안증은 난치성 간질의 비디오 뇌파 관찰 중 항경련제를 철수시킬 때 또는 임상약물 시험 중에 흔히 보고되는 증상이다. 난

치성 간질 환자의 전측두엽 절제수술후 결과로서 불안장애의 발생율은 107명의 환자 중 54%로 높게 나타난다.

### 정신사회적 요인

간질과 관련된 환자의 불안감은 매우 심하나 임상가에 의해 잘 확인되지 않는다. 죽음, 뇌손상, 뇌기능의 퇴화에 대한 공포가 간질 센터의 환자에게서 주로 보고되는 불안감이다. 간질 환자 자녀를 둔 부모는 지나치게 과보호하거나 지나친 간섭을 하는 특징을 보인다. 우울과 불안감은 발작이 예측되지 않고 조절되지 않는 좋지 않은 사건으로 인식이 되어 학습된 무력감(learned helplessness)를 나타낸다. 또다른 요인은 발작과 관련되어 흔히 보이는 낙인(stigma)이다.

### 간질환자에서 보이는 불안장애의 임상양상

불안장애는 발작주변시, 발작시, 또는 발작간에 존재할 수 있다.

### 발작시 공포감(Ictal fear)

공포감은 다른 발작시 증상이 없이 단순부분발작의 독립된 증상으로 나타나거나 발전된 발작의 전조(aura)일 수 있다. 자율신경계 증상들(심계항진, 빈맥, 짧은 호흡, 손 떨림증, 얼굴의 발적 및 창백, 오심과 상복부 불편감)이 단순부분발작 시에 동반될 수 있으며, 반면에 전형적인 자동증과 관련된 운동이 복합부분발작에서 나타난다.

### 공황장애(Panic disorder)

공항장애의 증상은 부분발작과 중복되며, 사건(event) 동안 의식은 보존이 된다. 발작시 공포감은 수초에서 수분 정도 지속되는데 비해 공황장애에서는 수분내지 수 시간 지속된다. 돌발적인 신경학적 사건과의 감별진단이 중요하다.

### 강박장애(Obsessive-compulsive disorder)

강박관념은 TLE에서 기인하며, 강박행동, 특히 글쓰기와 밀접한 관계를 가지고 있다.[50] Tourette증후군, 뇌염후 파킨슨씨 병, Sydenham 무도병은 강박장애와 중복되며 이는 기질적 요인이 병태생리에 영향을 미치고 있음을 암시한다. 동반이환된 강박장애는 잘 확인이 되지 않는다. 특히 두 가지 장애는 편도를 포함한 변연계에서 이상소견들이 서로 중복되어있는 병태생리적 요인들을 가지고 있다. 편도를 자극하면 불안감과 강박사고(forced thinking)가 나타나며 이는 강박관념(obsession)과 아주 유사하다.

### 범불안장애(Generalized anxiety disorder)

범불안장애는 변연계 초점에 관련된 부분발작 환자에서 흔히 나타나지만 또한 전신발작을 가진 환자에서 더 높은 유병률을 보인다. 발작간 불안장애의 원인적 기전은 확실히 밝혀지지 않았다.

### 간질환자의 불안장애 치료

다학제적 치료가 중요하며 약물치료, 인지행동치료, 개인 및 집단정신치료, 스트레스 저하 기법이 활용될 수 있다. 항우울제가 항불안효과가 있어서 적용될 수 있으며, 여러 가지 요인을 고려하여 선택하여야 한다. Benzodiazepine은 흔히 사용되지만 갑작스런 중단은 발작을 유발할 수 있으므로 피해야 한다.

## 간질 환자의 공격적 행동

간질과 공격행동 사이의 관계는 특히 논란이 많은 문제이다. episodic affective aggression을 가진 환자에서 간질의 기왕력이 보다 흔하다고 보고된 반면에, 대부분의 community-based 연구에서는 간질 환자에서 공격행동이 많이 나타난다는 근거가 없다. 간질환자의 공격성의 유병률은 4.8~50%로 매우 다양한 양상을 보인다. 공격성은 발작시간에 따라 발작시, 발작후, 발작간 공격성으로 구분한다.

발작시공격성(ictal aggression)은 아주 희귀하다.[51] 환자는 공격행동의 삽화를 기억하지 못한다. 발작후공격성(postictal aggression)은 발작시공격성보다는 흔하지만 여전히 드물게 나타난다. 간혹 복합부분발작 또는 아주 심한 이차적 전신화 발작이 다발로 나타난 후 발생한다. 발작시 통증 또는 불쾌감이 발작후 공격행동이 발생하기 전에 나타난다. 발작후공격성은 발작후 혼동상태 또는 발작후정신증의 상황에서 자주 관찰된다. 발작간공격성(interictal aggression)은 간질 환자의 어려운 정신사회적 결과인 반사회적 인격장애의 상황에서 나타난다. 또한 정신증적 삽화의 부분으로서 나타날 수도 있다. 간질 환자가 정신장애를 가진 경우에 흔히 나타난다. 간질에서 intermittent explosive disorder는 TLE를 가진 공격적 환자에서 mesial temporal sclerosis의 발생률이 높다. 낮은 지능과 공격성, 남성 그리고 공격성 사이에 관련이 있다. TLE의 가장 흔한 병리는 Mesial Temporal Sclerosis와 전후관계를 가지고 있는 해마 경화증(hippocampal sclerosis, HS)이다. TLE와 intermittent affective aggression을 가지는 환자에서 해마 경화증과 관계가 있는 편도 경화증(amygdala sclerosis)이 대조군 환자보다 더욱 자주 나

타난다.[52]

간질의 공격성을 치료하기 위해 기본적으로 신경정신의학적 진단과정(내과적 병력 및 이학적 검사, 신경학적 병력 및 신경학적 검사, 정신의학적 병력 및 정신상태 검사)과 공격행동에 대한 행동분석 그리고 공격행동의 증후군에 대한 평가를 시행해야 한다. 의학적, 신경학적, 정신의학적 조건에 대한 원인적 치료가 필요하다. 가능한 TCAs와 발작을 유발하는 항정신약물을 피하며 부작용에 대해 잘 확인하고 정신치료 및 사회적 지지 체계를 지원하는 것이 중요하다.

대증적 치료로 정신치료, 사회적지지 체계, Lithium, SSRIs, 항정신약물 등을 동원할 수 있으며 급성 공격성에는 Benzodiazepeine, 항정신약물을 적용하는 것이 필요하다.

## 성성과 간질(Sexuality and Epilepsy)

간질을 가진 남녀에서 성적 각성의 장애와 성적 충동의 저하를 호소한다. TLE를 가진 여성의 14~20%에서 무월경이 나타나며, 50%이상에서 월경 기능의 장애를 보인다.[53,54] 건강 대조군의 8%에 비해 1/3에서 월경 중 무배란 상태를 나타낸다. 가임률은 69~80%정도로 감소되어 나타난다. TLE환자의 경우 성적 강도와 관심이 49~71%까지 저하된다. 과소성성 외에 성도착증이 나타나지만 통계적으로 증명하기는 어렵다. 논란은 있지만, 전신발작 또는 국소 운동발작에 비해 측두엽 기원의 간질에서 성적 흥미와 기능이 더욱 손상되어 나타난다. 간질의 조기 발병시 더욱 심각한 과소성성(hyposexuality)을 보이며 사춘기 이후에 발병한 경우 더욱 좋은 성적 건강을 유지하는 것으로 보인다. 약물 또는 수술로 인하여 발작이 멈춘 경우 성적 흥미가 증가한다. 간질 환자의 성기능 장애는 부분적으로 항경련제에 의해 성 호르몬의 간장내 대사를 유도하는 것에 기인한다. 이로 인해 혈장 성 호르몬에 결합된 globulin이 증가하여 LH(luteinizing hormone), FSH(follicle stimulating hormone)의 증가를 초래하며 free testosterone의 감소를 초래한다.[55] 성기능장애는 간질 초점에 의한 변연계 기능장애에 기인한다. 변연계는 직접 그리고 상호간에 시상하부와 연결되어 있다. 편도핵을 자극하거나 제거하면 LH, FSH, TSH(thyroid stimulating hormone), prolactin의 분비를 변경시킬 수 있다. 변연계의 estrogen과 progesterone 수용체는 직접적으로 간질 발작의 역치에 영향을 줄 수 있으며 estrogen은 경련을 유발하는 성질이 있고 progesterone은 억제하는 성질을 가지고 있다.[56] Catamenial 간질(월경시 발작의 증가)은 progesterone에 비해 상대적으로 estrogen의 농도가 높아서 간질발생에 영향을 미친다.[57,58]

## 결 론

간질의 정신의학적 동반이환율에 대한 문헌을 고찰하여 볼 때 대부분 정신장애와 정서장애가 주요 관심사로서 가장 연구가 많이 되어 있었다. 하지만 대부분 현상학적 문제에 치중하여 보고되어 있고 구체적 발생기전에 대해서는 아직도 체계적 근거가 부족한 상태이다. 그 외에 측두엽 인격의 특성, 자살, 불안장애, 공격성 및 폭력, 범죄, 성성, 학습장애, 간질과 정신지체, 치매와 간질, 간질 수술 후 정신의학적 동반이환율 등이 중요한 주제로서 부각되어 있다. 이러한 주제들을 연령별, 성별로 구분하여 또한 각종 정신사회적 문제를 서로 연결하여 체계화하는 것이 향후의 주요 과제가 될 것으로 생각된다. 또한 영역을 넓혀서 정리하자면 간질에서 나타나는 인지기능 장애의 문제, 항경련제의 인지기능 및 행동에 대한 영향, 삶의 질 문제 등이 포함되어야 하지만 본문에서는 사정상 생략하였다. 현재 간질의 정신의학적 문제 또는 신경행동 장애에 대한 연구가 상당히 부족한 상태에 있다. 하지만 최근에 비약적 발전을 보이는 기초의학과 분자생물학, 각 종 영상 진단 기술 그리고 간질학과 관련된 각종 진단 검사 및 연구방법의 발전에 힘입어 좀더 체계적인 간질의 정신의학적 동반 이환율에 대한 이론의 정립이 향후에 이루어질 것으로 생각된다.

### REFERENCES


1. Kraepelin E. Psychiatrie (8th ed). Leipzig, Germany: Johann Ambosius Barltz, 1923.
2. Trimble MR. Treatment of Epileptic Psychoses. In The Psychoses of Epilepsy. New York: Raven Press. 1991;150-63.
3. Ettinger AB, Jandorf L, Berdia A, *et al.* Felbamate induced headache. *Epilepsia* 1996;37(5):503-5.
4. Hauser WA, Pedley TA. Epidemiology, Pathology, and Genetics of Epilepsy. In J Engel Jr, TA Pedley (eds), Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998;9-230.
5. Robb P. Focal Epilepsy: The Problem, Prevalence, and Contributing Factors. In D Purpura, JK Penry, RD Walter (eds), Neurosurgical Management of the Epilepsies. New York: Raven Press. 1975;11-22.
6. Pond DA, Bidwell BH. A survey of epilepsy in 14 general practices: II. Social and Psychological aspects. *Epilepsia* 1959;60:285-99.
7. Smith DB, Craft BR, Collins J, *et al.* Behavioral characteristics of epilepsy patients compared with normal controls. *Epilepsia* 1986;27:76-768.
8. Perrine K, Congett S. Neurobehavioral Problems in Epilepsy. In O Devinsky (ed), Neurologic Clinics. Philadelphia: WB. Saunders. 1994;129-52.
9. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia in epilepsy. *Neurology* 1993;43:1073-77.

10. Bruton CJ, Stevens JR, Frith CD. Epilepsy, psychosis, and schizophrenia: clinical and neuropathological correlations. *Neurology* 1994;44(1):34-42.
11. Slater E, Beard AW, Glithero E. The schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *Br J psychiatry* 1963;109:95-105.
12. Taylor D. Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in patients with psychosis. *Psychol Med* 1975;5:249-54.
13. Roberts GW, Done DJ, Bruton C, Crow TJ. A "mock up" of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biol Psychiatry* 1990;28:127-43.
14. Conlon P, Trimble MR, Rogers D. A study of epileptic psychosis: using magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry* 1990;156:231-5.
15. Trimble M. Kindling, Epilepsy and Behavior. In TG Bolwig, MR Trimble (eds), The Clinical Relevance of Kindling. Chicester, England: Wiley. 1989;177-90.
16. Goddard G. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967;214:1020-1.
17. Goddard G. The Kindling model of epilepsy. *Trends Neurosci* 1983;275-9.
18. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 1985;42:318-35.
19. Sutula T, He XX, Cavazos J, Scott G. Synaptic Reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science* 1988;239:1147-50.
20. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):325-36.
21. Geschwind N. Dostoievsky's epilepsy. In Blumer D (ed), Psychiatric aspects of epilepsy. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1984;325-34.
22. Bear DM. Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977;34:454-67.
23. Kendrick JF, Gibbs FA. Origin, spread and neurosurgical treatment of psychomotor type of seizure discharge. *Neurosurg* 1957;14:270-84.
24. Sem-Jacobson CW. Depth electrographic observations on psychotic patients: a system related to emotional behavior. *Acta Psychiatr Scand* 1959;34:412-6.
25. Kanner A. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective. *Eplepsy and Behavior* 2000;1:219-27.
26. Landolt H. Serial Electroencephalographic Investigations during Psychotic Episodes in Epileptic Patients and During Schizophrenic Attacks. In L deHass (ed), Lectures on Epilepsy. London: Elsevier Sciences. 1958;91-133.
27. Wolf P, Trimble MR. Biological antagonism and epileptic psychosis. *Br J Psychiatry* 1985;146:272-6.
28. Tellenbach H. Eplepsie als anfallsleiden und psychose: ueber alternative psychosen paranoider praegung bei 'forcierter normalisierung' (Landolt) des elektroenzephalogramms epileptischer. *Nervenarzt* 1965;36:190-202.
29. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia and epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology* 1993;43:1073-7.
30. Perez MM, Trimble MR. Epileptic psychosis-diagnostic comparison with process schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1980;137:245-9.
31. Sherwin I, Perin-Magnon J, Bancaud J, Bonis A, Talairirach J. Prevalence of psychosis in epilepsy as a function of laterality of epileptogenic lesion. *Arch Neurol* 1982;39:621-5.
32. Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy. A controlled investigation. *Epilepsia* 1969;10:363-95.
33. Leinonen E, Tuunainen A, Lepola U. Postoperative psychosis in epileptic patients after temporal lobectomy. *Acta Neurol Scand* 1994;90:394-9.
34. Mace CJ, Trimble MR. Psychosis following temporal lobe surgery: a report of cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:639-44.
35. McConnell H, Duncan D. Treatment of Psychiatric Comorbidity in Epilepsy. In HW McConnell, PJ Snyder (eds), Psychiatric Comorbidity in Epilepsy. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1998;300-1.
36. Forsgren L, Nystrom L. An inciden case referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990;6:66-81.
37. Altshuleer L. Depression in Epilepsy. In O Devinsky, WH Theodore (eds), Epilepsy and Behavior. New York: Wiley-Liss, 1991.
38. Lefcourt HM. Locus of control: current trends intheory and research. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum, 1976.
39. McConnell H, Duncan D. Treatment of Psychiatric Comorbidity in Epilepsy. In HW McConnell, PJ Snyder (eds), Psychiatric Comorbidity in Epilepsy. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1998;245-361.
40. Mendez MF, *et al.* Interictal depression in epilepsy: relationship to seizure variables. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:444-7.
41. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997;58:3-11.
42. Williams D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain* 1956;79:29.
43. Prudhomme C. Epilepsy and suicide. *J Nerv Ment Dis* 1941;94:722-31.
44. Blumer D, Wakhlu S. Davies K, *et al.* Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998;39:478-86.
45. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993;54(8):289-99.
46. Figel GS, *et al.* Electroconvulsive Therapy. In AF Schatzberg, CB Nemeroff (eds), Textbook of psychopharmacology (2nd ed). Washington: American Psychiatric Press, Inc., 1998.
47. Spielberger CD, Gorusch RL, Lushene RE. STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Paolo Alto, CA Consulting Psychologists Press, 1970.
48. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown, 1954.
49. Gloor P, *et al.* The role of limbic system experiential phenomenon of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1982;12:129-44.
50. Bear DM. Temporal lobe epilepsy-a syndrome of sensory-limbic hyperconnection. *Cortex* 1979;15:357-84.
51. Deglado-Escueta AV, *et al.* The nature of aggression during epileptic seizures. *N Engl J Med* 1981;305:711.
52. Devinsky O, Vazquez B. Behavioral changes associated with epilepsy. In O Devinsky (ed), *Neurologic Clinics.* 1993;127-49.
53. Herzorg A, *et al.* Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986b;43:341-6.
54. Cogen P, Antunes J, Correl J. Reproductive function in temporal lobe epilepsy: the effect of temporal lobectomy. *Surg Neurol* 1979;12:243-6.
55. Toone BK. Sexual Disorders in Epilepsy. In TA Pedley, BS Meldrum 9eds, Recent Advances in Epilepsy. New York: Churchill Livingstone. 1987;233-59.
56. Spark RF, Wills CA, Royal H. Hypogonadism, hyperprolactinemia, and temporal lobe epilepsy in hyposexual men. *Lancet* 1984;(8374):413-6.
57. Gloor P. The Temporal Lobe and the Limbic System (2nd ed). New York: Oxford University Press, 1997.
58. Herzorg AG, *et al.* Neuroendocrine Dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1982;39:133-5.