

## 대뇌 피질 발달 기형을 동반한 난치성 소아 간질에서 케톤생성 식이요법의 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 장애아동연구소, 창원파티마병원 소아과\*,  
인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과, 간질센터†

이영목 · 강두철\* · 정다은† · 강훈철† · 김흥동

### The efficacy of ketogenic diet in childhood intractable epilepsy with malformation of cortical development

Young-Mock Lee, M.D., Du Cheol Kang, M.D.\*, Da Eun Chung, M.D.†  
Hoon Chul Kang, M.D.† and Heung Dong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Institute for Handicapped Children,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul,

Department of Pediatrics\*, Changwon Fatima Hospital, Cangwon,

Department of Pediatrics, Epilepsy Center†, Sang-gye Paik Hospital,

Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Malformation of cortical development(MCD) constitutes an important etiology of intractable epilepsy and is considered an indication for surgical treatments, though their efficacy is limited and variable depending on MCD's location or distribution. Ketogenic diets are widely known to be effective, but as little study has been made concerning their efficacy on epilepsy with MCD, we evaluated the efficacy of ketogenic diets on MCD patients compared with that of epileptic surgery, which is more invasive.

**Methods :** We performed retrospective studies and analyse on 30 patients with MCD diagnosed by brain MRI and treated with ketogenic diets for intractable epilepsy since 1998, checking decreases in their seizure episodes after starting the diets.

**Results :** Cortical dysplasia was observed in 24(80.0 percent) patients as the most common type of MCD. Also, MCD was observed in unilateral hemisphere most commonly, in 23(76.7 percent) patients; it was observed in both hemispheres in 7(23.3 percent) patients. Nine(30.0 percent) out of 30 patients became seizure-free after starting ketogenic diets, and 14(46.7 percent) patients experienced 50 percent seizure reductions as well. Age of starting the diet or the duration of epilepsy period before starting showed no statistical relationship with the efficacy of the diet. Though the younger the patient and the longer the treatment the more effective the diet seemed to be, there was no statistical correlation between them. The location of MCD showed no significance neither.

**Conclusion :** Considering various limits and invasiveness of surgical treatment, a ketogenic diet could be a good tool in treating children with intractable epilepsy with MCD. (Korean J Pediatr 2006;49:187-191)

**Key Words :** Malformation of cortical development, Cortical dysplasia, Ketogenic diet, Epilepsy

### 서론

정상적인 대뇌 피질의 발달은 뇌의 구조 형성과 기능적인 역할의 확립에 중요한 역할을 하며, 이 발달에 결함이 있는 경우에는 신경발달의 장애 같은 기능의 이상이나 병적인 상태를 유발하게 된다<sup>1-3)</sup>.

지금까지 대뇌 피질 발달 기형(malformation of cortical development, MCD)은 항경련제에 반응하지 않는 난치성 간질의 중요한 원인으로 알려졌으며, 이 병변들에 대해 수술적 제거를 고려할 수 있는 것으로 보고되었다. 이러한 MCD를 동반한 난치성 간질의 수술성적은 최근 계속적으로 보고되고 있지만, 기관이나 환자군에 따라서 수술 후 경련의 감소효과에 차이가 있고, 병변의 범위나 분포에 있어 제한적인 상태이다<sup>4-7)</sup>.

1990년대 이후 난치성 간질의 치료법으로 새롭게 주목받기 시작한 케톤생성 식이요법은 고지방, 저탄수화물, 저단백 식이요

접수 : 2005년 9월 8일, 승인 : 2005년 10월 25일  
책임저자 : 김흥동, 연세대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Heung Dong Kim, M.D.  
Tel : 02)2228-2061 Fax : 02)393-9118  
E-mail : hdkimmd@yumc.yonsei.ac.kr

법으로 최근까지 대부분의 연구들에서 뛰어난 간질 억제효과를 보고하고 있으며, 국내에서도 외국의 보고와 비슷한 치료성적을 거두고 있다<sup>8-10)</sup>.

MCD 병변을 보이는 난치성 간질을 대상으로 시행한 케톤생성 식이요법의 치료효과에 대한 보고는 국내에 지금까지 없는 상태로, 본 연구에서는 수술적 대상으로의 고려가 가능한 MCD를 동반한 난치성 소아 간질 환자에서 간질 수술보다 덜 침습적인 치료법인 케톤생성 식이요법의 간질 억제효과를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

연세의대 세브란스병원 소아과와 인제의대 상계백병원 소아과 및 간질센터에서 1998년 이후 난치성 간질로 케톤생성 식이요법을 시행하였던 소아 환자들 중 뇌 MRI상 MCD 소견을 보이는 30명을 대상으로 후향적 의무기록 고찰과 분석을 시행하였다.

### 2. 방법

모든 환자들의 MRI는 T1-weighted image(T1WI)(TR/TE 476/16 ms)와 fast spin-echo T2-weighted image(T2WI)(TR/TE 4,000/105 ms)를 이용한 1.5T MR 시스템으로 촬영하였다. 추가적으로 고해상도의 MRI 영상을 얻기 위해 three-dimensional RF spoiled Fourier acquired steady state(3-D RF spoiled FAST)와 fast inversion recovery for myelin suppression(FIRMS) 방법을 이용하였다. MRI 소견은 임상적인 환자 소견이나 뇌파검사 등의 다른 검사 결과를 인지하고 있지 않은 두 명의 진단방사선과 전문의에 의해 독립적으로 판독되었다.

대상 환자들은 입원하여 금식 기간이 없는 케톤생성 식이요법을 시행하였으며, 식이요법 첫날은 1/3 칼로리 케톤식부터 시작하여 3일간에 걸쳐 서서히 칼로리를 증가시켰다. 케톤식의 비율(지방 : 탄수화물 + 단백질)은 4 : 1이었고, 기존의 항경련제는 당분을 포함하지 않는 약제로 교환하여 시행하였는데, 입원기간 동안 보호자들에 대한 영양교육을 완료하였고, 칼슘이나 복합비타민 제제를 추가로 복용하면서 외래에서 추적관찰 하였다.

환자들의 경련 유형은 발작 형태와 간질 증후군에 따라 전신 발작, 부분 발작과 영아연축, Lennox-Gastaut 증후군으로 분류하였으며, 케톤생성 식이요법 시행 후 경련의 감소효과는 완전 억제, 90% 이상 감소, 50-90% 감소, 50% 이하 감소로 구분하여 판정하였다. 모든 통계학적 분석은 SPSS를 사용하였으며, 통계학적 유의성은  $P$  value <0.05로 정의하였다.

## 결과

### 1. 환자들의 임상적 특징

전체 대상 30명 환자들은 남자 14명(46.7%), 여자 16명(53.3%)으로 남녀비는 1 : 1.1이었고, 경련을 처음 시작한 연령은 평균  $2.0 \pm 2.9$ 세, 케톤생성 식이요법을 시작한 평균 연령은  $5.4 \pm 4.6$ 세, 케톤생성 식이요법을 시작할 때까지의 경련 지속기간은 평균  $3.5 \pm 3.3$ 년, 환자들의 추적 관찰기간은 평균  $29.0 \pm 21.0$ 개월이었다. 환자들의 경련 유형은 부분 발작이 11명(36.7%), 전신 발작이 1명(3.3%), 영아연축이 12명(40%), Lennox-Gastaut 증후군 6명(20%)이었는데, 부분 발작 환자 11명은 모두 복합 부분 발작이었고, 전신 발작 1명은 전신 강직 간대형 발작이었다(Table 1).

### 2. MCD의 종류와 분포

MCD의 종류는 뇌회 gyrus)의 불규칙한 모양, 대외 피질의 비후 소견, 뇌 백질과 회백질 경계부위의 불분명한 소견, 뇌 백질의 신호 강도 증강 등을 나타내는 대뇌 피질 이형성증(cortical dysplasia)이 24명(80.0%)으로 가장 많았고, 대뇌회(pachygyria)가 1명, 열두기형(schizencephaly)이 1명, 뇌회결손(lisencephaly) 1명, 피질하 이소성(subcortical heterotopia) 1명, 반측거대뇌증(hemimegalencephaly) 1명, 결절성 경화증(tuberous sclerosis) 1명이었다(Table 2).

MCD의 분포는 일측 대뇌 반구에만 있는 경우가 23명(76.7%), 양측 대뇌 반구 모두에 병변이 있는 경우가 7명(23.3%)이었다. 일측 대뇌 반구에 병변이 있었던 23명 중 하나의 뇌엽에 분포하는 경우가 17명(56.7%), 여러 뇌엽에 걸쳐 병변이 있는 경우가 6명(20.0%)이었는데, 단일 뇌엽에 보이는 병변 중에서는 전두엽이 12명(40.0%)으로 가장 많았다(Table 3).

### 3. MCD의 분포와 경련의 감소효과와의 관계

케톤생성 식이요법에 의한 경련의 감소 정도는 전체 30명의 환자 중 9명(30.0%)에서 경련이 완전히 소실되었으며, 50% 이상 경련이 감소된 경우는 14명(46.7%)이었다(Table 4).

경련을 처음 시작한 연령이나 케톤생성 식이요법을 시작할 때

**Table 1.** Clinical Characteristics of Patients

Gender, male : female	14 : 16 patients
Age at seizure onset(mean±SD)	2.0±2.9 years
seizure duration(mean±SD)	3.5±3.3 years
Age at ketogenic diet onset(mean±SD)	5.4±4.6 years
Duration of follow-up(mean±SD)	29.0±21.0 months
Types of seizure or epilepsy, No.(%)	
Partial seizures	11(36.7)
Generalized seizures	1 ( 3.3)
Infantile spasm	12(40.0)
Lennox-Gastaut syndrome	6(20.0)

까지의 경련 지속기간은 경련의 감소효과와 통계학적 유의성이 없었다. 또한 케톤생성 식이요법을 시작한 나이가 어릴수록, 케톤생성 식이요법의 기간이 길수록 경련의 감소효과가 높은 경향을 나타내었으나 통계학적 유의성은 없었다.

MCD의 분포에 따른 경련의 감소효과를 비교하였으나 특별한

**Table 2.** Types of Malformations of Cortical Development (MCD)

Types of MCD	No. of patients(%)
Cortical dysplasia	24( 80.0)
Pachygyria	1( 3.3)
Schizencephaly	1( 3.3)
Lissencephaly	1( 3.3)
Subcortical heterotopia	1( 3.3)
Hemimegalencephaly	1( 3.3)
Tuberous sclerosis	1( 3.3)
Total	30(100.0)

**Table 3.** Locations of Malformations of Cortical Development (MCD)

Locations	No. of patients(%)
Unilateral hemisphere	23( 76.7)
Frontal	12(40.0)
Temporal	2( 6.7)
Parietal	1( 3.3)
Occipital	2( 6.7)
Multilobar	6(20.0)
Bilateral hemisphere	7( 23.3)
Diffuse	3(10.0)
Multifocal	4(13.3)
Total	30(100.0)

**Table 4.** Overall Efficacy of Ketogenic Diet

Efficacy	No. of patients(%)
Seizure free	9( 30.0)
>90%	2( 6.7)
50-90%	3( 10.0)
<50%	16( 53.3)
Total	30(100.0)

**Table 5.** Treatment Outcome of Ketogenic Diet According to Locations of Malformations of Cortical Development(MCD)

Efficacy	Unilateral, N(%)					Bilateral, N(%)		Total
	Frontal	Temporal	Parietal	Occipital	Multilobar	Diffuse	Multifocal	
Free	5(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2( 6.7)	1( 3.3)	1( 3.3)	9( 30.0)
>90%	0( 0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0( 0.0)	1( 3.3)	0( 0.0)	2( 6.7)
50-90%	1( 3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 3.3)	3( 10.0)
<50%	6(20.0)	2(6.7)	0(0.0)	1(3.3)	4(13.3)	1( 3.3)	2( 6.7)	16( 53.3)
Total	12(40.0)	2(6.7)	1(3.3)	2(6.7)	6(20.0)	3(10.0)	4(13.3)	30(100.0)

연관 관계는 없었다(Table 5).

**고 찰**

MCD는 비정상적인 대뇌 피질 발달이 원인이 되어 나타나는 형성 이상을 의미하는데, 이 용어는 여러 가지 형태의 이상으로 나타날 수 있는 통합적인 개념으로, 그것은 각각의 유전적 소인이나 구조에 미치는 영향, 임상적 표현 형태, 병리학적 변화가 차이가 있기 때문이다<sup>11, 12)</sup>. MCD는 대뇌 피질 이형성증, 대뇌 피질 이상 발생(cortical dysgenesis), 신경세포 이주 이상(neuronal migration disorder) 등과 동등한 의미로 쓰이기도 하는데 일반적으로는 국소적 대뇌 피질 이형성증, 뇌실주위 이소성(periventricular heterotopia), 다왜소뇌회증(polymicrogyria), 피질하 이소성, 뇌회결손 등을 포함하는 개념이다<sup>13-16)</sup>. MCD의 연구와 분류에는 다소의 혼동이 있는데, 예를 국소적 대뇌 피질 이형성 증은 뇌 MRI를 바탕으로 한 영상학적인 진단에서 가장 흔한 MCD의 형태일 뿐만 아니라, 간질 수술에서 얻은 조직의 병리학적 진단으로도 가장 흔한 MCD의 형태이다<sup>17, 18)</sup>. 이런 각각의 진단은 서로 일치하지 않은 경우도 있고 여러 가지 MCD의 형태가 중복되어 존재하기도 하기 때문에 혼동을 유발할 수 있다. 본 연구에서는 뇌 MRI검사를 바탕으로 한 영상학적인 진단을 통해 MCD 유무를 확인한 경우로 한정하였다.

지금까지 MCD의 유병률에 대한 정확한 대규모의 연구는 이루어진 적이 없고, 부분적으로 선택된 환자군에서의 보고만 있을 뿐이다<sup>13)</sup>. MCD의 영상학적 진단은 고해상도 MRI검사가 필수적이다. 최근의 신경 영상학의 발달과 분자 유전학적인 측면의 진보에 힘입어 MCD에 대한 이해가 최근 진전되었다<sup>19)</sup>. MCD와 연관된 난치성 간질에 대한 병인론적인 기초는 아직 미약한 상태로 자세히 알려져 있지는 않지만, 신경생화학적 측면에서 신경세포의 분포와 병변 주위조직에서의 변화가 중요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있다<sup>20)</sup>. 만성적인 난치성 간질의 중요한 원인으로 알려져 있는 MCD는 여러 가지 임상적인 증상으로 표현되는데 뇌병증, 발달지체, 선천성 운동기능장애, 학습장애 등이 중요한 양상들이다. 본 연구에서 대상이 된 30명의 환자 모두 평균 경련 지속기간이 3년 이상이며, 여러 가지 항경련제의 치료에 반응이 없는 난치성 간질의 형태를 보이는데, 뇌 MRI검사에서도 나타난 MCD 소견이 중요한 원인으로 판단되어진다.

MCD와 난치성 간질과의 연관성은 현재까지 계속 보고되고 있는데, MCD의 가장 흔한 형태인 대뇌 피질 이형성증은 1971년 Taylor 등<sup>21)</sup>이 난치성 간질 환자의 절제 조직에서 처음으로 기술하였다. 뇌 MRI검사 소견에서 대뇌 피질 이형성증을 나타내는 소견은 뇌회(gyrus)의 불규칙한 모양, 국소적 대뇌 피질의 비후, 뇌 백질과 회백질 경계부위의 불분명한 소견, 뇌 백질의 신호 강도 증강 등으로 알려져 있으며, 이런 대뇌 피질 이형성증의 분포는 전두엽과 측두엽에 많은 빈도를 보이는 것으로 보고되어 있다<sup>17, 22, 23)</sup>. 본 연구에서도 30명의 MCD 소견 중에서 대뇌 피질 이형성증이 24명(80%)으로 대부분을 차지하고 있었고, 그 중 12명(40%)이 일측 대뇌 반구의 단일 뇌엽을 침범하는 경우였다.

본 연구에서는 대뇌 피질 이형성증 이외에도 대뇌회, 열두기형, 뇌회결손, 피질하 이소성, 반측거대뇌증, 결절성 경화증이 각각 1명씩 확인되었는데, 이들 소견들도 역시 난치성 간질과 밀접한 연관이 있는 것으로 보고되어 있다.

약물 치료에 잘 반응하지 않는 MCD를 동반한 난치성 간질 환자들은 수술 치료가 고려되어야 할 수 있는데 지금까지의 치료 성적은 Sisodiya 등<sup>12)</sup>이 2년간의 경과 관찰에서 40%, Edwards 등<sup>24)</sup>은 평균 3.4년간의 경과 관찰에서 49%가 경련 발작이 소실되었다고 보고하였으며, Lorie 등<sup>25)</sup>은 10년간의 경과 관찰 결과 40%에서 경련 발작이 완전히 소실되었음을 보고하였다. MCD 수술 환자 전체를 대상으로 한 대부분의 연구에서는 40-50% 정도의 완전한 경련 발작 소실 비율을 보이고 있으나, 대뇌 피질 이형성증으로 한정하여 조사한 경우에는 이보다 높은 치료성적을 나타내고 있다<sup>26, 27)</sup>. MCD에 대한 수술적 치료의 효과는 병변 부위의 완전한 절제 여부, 병리학적 소견, 국소적인 병변의 여부, 측두엽 내의 병변 존재 여부 등과의 연관성이 보고되어져 있으며, 병변 부위가 미만성으로 광범위하고 국소적으로 경계를 정하기 힘든 경우에는 치료성적이 나쁜 것으로 알려져 있다<sup>25)</sup>.

난치성 간질에 대한 케톤생성 식이요법은 1990년대 이후 관심이 고조되어 Vining 등<sup>28)</sup>은 식이요법 시작 3개월 후에 54%, 12개월 후에는 40%의 환자가 50% 이상의 경련 감소효과를 나타내었고, Freeman 등<sup>29)</sup>은 3개월 후 60%, 12개월 후 50%의 환자가 50% 이상의 경련 감소효과를 나타내었다고 보고하였으며 국내에서의 보고<sup>9)</sup>도 비슷한 정도의 치료효과를 나타내고 있다. 치료효과에 영향을 미치는 요인으로는 케톤생성 식이요법을 시작한 연령이나 간질의 유형 등이 보고되어 있으나, 연구에 따라서 이견이 있는 상태이다<sup>28, 29)</sup>.

현재까지 MCD를 동반한 난치성 소아 간질 환아에 대한 케톤생성 식이요법에 대한 구체적인 보고는 없는데, 본 연구의 결과로 보면 평균 29개월 추적 관찰기간으로 치료효과를 판단하였을 때 전체 대상 30명 중 9명(30.0%)에서 완전히 경련 발작이 소실되었고, 50% 이상 경련 발작이 감소된 경우는 14명(46.7%)이었다. 이 결과는 MCD를 동반한 난치성 간질 환자의 수술적 치료의 효과에 비해서는 다소 낮지만, MCD를 동반하는 모든

경우에서 수술이 가능하지는 않고, 케톤생성 식이요법이 수술적 치료에 비해서 비침습적인 치료법이기 때문에 직접적으로 단순하게 비교하기는 힘들 것으로 생각된다. 또한 이번 결과는 기존의 난치성 간질에 대한 케톤생성 식이요법의 치료효과와 비교할 때 큰 차이를 보이지는 않는 것으로 판단된다. 본 연구에서 처음 경련을 시작한 연령이나 케톤생성 식이요법을 시작할 때까지의 경련 지속기간에 따른 치료효과의 통계적 차이는 없었으며, 케톤생성 식이요법을 시작한 나이가 어릴수록, 케톤생성 식이요법의 기간이 길수록 치료효과가 높은 경향을 나타내었으나 통계학적 유의성은 없었는데, 이는 나이가 많을수록 고지방 식이에 대한 순응도가 떨어지는 점을 감안할 수 있지만 정확한 영향을 판단하기 위해서는 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다. MCD의 분포와 관련해서 케톤생성 식이요법의 치료효과를 분석하였으나, 특별한 연관관계는 발견할 수 없었다. 이는 대상 환자군의 수가 충분하지 않은 점과 더불어, MRI검사상 보이는 MCD 병변 분포의 범위와 정도가 실제 병리학적 소견과 차이가 있을 수 있음을 시사하는 것으로 볼 수 있다.

결론적으로 본 연구에서는 케톤생성 식이요법이 MCD 소견을 동반하고 있어 수술적 치료가 고려되어지는 난치성 소아 간질 환아에서도 간질 수술의 여러 가지 제한적인 측면과 침습성을 고려해 볼 때 효과적인 치료 결과를 기대할 수 있을 것으로 판단되며, 아직까지 국내외적으로 MCD를 동반한 난치성 소아 간질 환아에 대한 케톤생성 식이요법의 효과에 대한 자료가 미미한 상태이므로 전향적인 대규모의 비교 연구 및 분석이 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적 :** MCD는 항경련제에 반응하지 않는 난치성 간질의 중요한 원인으로 수술적 치료의 대상으로 고려되어지지만, 병변의 범위나 분포에 따라 제한적이고 치료효과에 있어서도 차이가 보고되고 있다. 케톤생성 식이요법은 최근까지 대부분의 연구들에서 뛰어난 간질 억제효과를 보고하고 있으나, MCD 병변을 보이는 난치성 간질을 대상으로 시행한 케톤생성 식이요법의 치료 효과에 대한 보고는 국내외적으로 지금까지 없는 상태로, 본 연구에서는 이 환자군들에 대해 간질 수술보다 덜 침습적인 치료법인 케톤생성 식이요법의 간질 억제효과를 알아보려고 하였다.

**방법 :** 1998년 이후 난치성 간질로 케톤생성 식이요법을 시행하였던 소아 환아들 중 뇌 MRI상 MCD 소견을 보이는 30명을 대상으로 후향적 의무기록 고찰과 분석을 시행하였으며, 케톤생성 식이요법 시행 후 경련의 감소효과를 분석하였다.

**결과 :** 전체 대상 30명 환아들의 남녀비는 1:1.1이었고, 경련을 처음 시작한 연령은 평균 2.0±2.9세, 케톤생성 식이요법을 시작한 평균 연령은 5.4±4.6세, 케톤생성 식이요법을 시작할 때까지의 경련 지속기간은 평균 3.5±3.3년, 환아들의 추적 관찰기간은 평균 29.0±21.0개월이었다. MCD의 종류는 대뇌 피질 이

형성증(cortical dysplasia)이 24명(80.0%)으로 가장 많았고, MCD의 분포는 일측 대뇌 반구에만 있는 경우가 23명(76.7%), 양측 대뇌 반구 모두에 병변이 있는 경우가 7명(23.3%)이었다. 케톤생성 식이요법에 의한 경련의 감소 정도는 전체 30명의 환자 중 9명(30.0%)에서 경련이 완전히 소실되었으며, 50% 이상 경련이 감소된 경우는 14명(46.7%)이었는데, 경련을 처음 시작한 연령이나 케톤생성 식이요법을 시작할 때까지의 경련 지속기간은 경련의 감소효과와 통계학적 유의성이 없었고, 케톤생성 식이요법을 시작한 나이가 어릴수록, 케톤생성 식이요법의 기간이 길수록 경련의 감소효과가 높은 경향을 나타내었으나 통계적 유의성은 없었으며, MCD의 분포에 따른 특별한 연관관계는 없었다.

**결론** : 케톤생성 식이요법이 MCD 소견을 동반하고 있어 수술적 치료가 고려되어지는 난치성 소아 간질 환아에서도 간질 수술의 여러 가지 제한적인 측면과 침습성을 고려해 볼 때 효과적인 치료 결과를 기대할 수 있을 것으로 판단되며, 아직까지 국내외적으로 MCD를 동반한 난치성 소아 간질 환아에 대한 케톤생성 식이요법의 효과에 대한 자료가 미미한 상태이므로 전향적인 대규모의 비교 연구 및 분석이 필요할 것으로 사료된다.

**References**

- 1) Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994;35(suppl 6):44-56.
- 2) Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Pathogenesis and pathology of focal malformations of cortical development and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:481-94.
- 3) Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev* 2001;23:2-11.
- 4) Fish DR, Smith SJ, Quesney LF, Andermann F, Rasmussen T. Surgical treatment of children with medically intractable frontal or temporal lobe epilepsy: results and highlights of 40 years' experience. *Epilepsia* 1993;34:244-7.
- 5) Bourgeois M, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Malucci C, Brunelle F, Maixner W, et al. Surgery of epilepsy associated with focal lesions in childhood. *J Neurosurg* 1999; 90:833-42.
- 6) Spencer S. Long term outcome after epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996;37:807-13.
- 7) Lorie H, Prasanna J, Trevor R, Glenn M, John R, Patricia D, et al. Surgery for epilepsy due to cortical malformations: ten-year follow-up. *Epilepsia* 2005;46:556-60.
- 8) Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: The ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44(7 Suppl):26S-9S.
- 9) Kim HD. The efficacy of ketogenic diet in intractable childhood epilepsy. *Journal of Korean Epilepsy Society* 1998;2:127-33.
- 10) Lee SY, Kim DS, Ko TS. Ketogenic diet for intractable epilepsy in infancy and childhood: Anti-epileptic efficacy and tolerability. *Journal of the Korean Child Neurology Society* 2002;10:54-62.
- 11) Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Do-

- byns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001;57:2168-78.
- 12) Walsh CA. Genetics of neuronal migration in the cerebral cortex. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:34-40.
- 13) Sisodiya SM. Malformation of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:29-38.
- 14) Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. *Neurology* 2000;55:1603-8.
- 15) Huttenlocher PR, Taravath S, Mojtahedi S. Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology* 1994;44:51-5.
- 16) Takanashi J, Barkovich AJ. The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *Am J Neuroradiol* 2003;24:78-93.
- 17) Sisodiya SM. Surgery for malformation of cortical development causing epilepsy. *Brain* 2000;123:1075-91.
- 18) Frater JL, Prayson RA, Morris III HH, Bigmaman WE. Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study of 133 consecutive resections. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:545-9.
- 19) Lefkopoulos A, Papadopoulou E, Karanikolas D, Fotiadis N, Dimitriadis AS. Magnetic resonance imaging in 120 patients with intractable partial seizures: a preoperative assessment *Neuroradiology* 2005;47:352-61.
- 20) Chevassus-au-Louis N, Baraban SC, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y. Cortical malformations and epilepsy: new insights from animal models. *Epilepsia* 1999;40:811-21.
- 21) Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:369-87.
- 22) Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Neuroimaging of focal malformations of cortical development. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13:481-94.
- 23) Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Bollen AW, Grant PE. Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development. *Neurology* 1997;49:1148-52.
- 24) Edwards JC, Wyllie E, Ruggeri PM, Bingaman W, Luders H, Kotagal P, et al. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development. *Neurology* 2000;55:1110-4.
- 25) Hamiwka L, Jayakar P, Resnick T, Morrison G, Ragheb J, Dean P, et al. Surgery for epilepsy due to cortical malformations: ten-year follow-up. *Epilepsia* 2005;46:556-60.
- 26) Mackay MT, Becker LE, Chuang SH, Otsubo H, Chuang NA, Rutka J, et al. Malformations of cortical development with balloon cells: clinical and radiologic correlates. *Neurology* 2003;60:580-7.
- 27) Hirabayashi S, Binnie CD, Janota I, Polkey CE. Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:765-70.
- 28) Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CD, Camfield PR, Holmed GL, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998;55:1433-7.
- 29) Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet-1988: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1988;102:1358-63.