

유년기 근간대성 간질 환자의 혈관억제성 기립경사 검사 반응

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과, 순환기내과^a

김준수^a 서대원

Vasodepressive Response of Head-up Tilt-Table Test in Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy

June Soo Kim, MD^a, Dae-Won Seo, MD, PhD

Departments of Neurology and Medicine^a, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is characterized by myoclonic seizures on awakening and giant somatosensory evoked potentials. Those characteristics suggest that JME is related with dysfunction of the brainstem reticular formation. Cardiovascular reflex is also closely related with the brainstem reticular formation, and head-up tilt-table test (HUT) is frequently employed to evaluate the cardiovascular reflex. We performed HUT to assess the cardiovascular reflex in patients with JME and syncope/presyncope.

Methods: We included 52 patients with alleged JME. HUT was performed in 20 of them with a history of presyncope or syncope. The protocol of HUT included 70 degree table tilting test and isoproterenol infusion test (1~5 µg/min). We determined the positive responses according to the change of blood pressure and heart rate. The positive responses were classified as vasodepressive, cardioinhibitory, or mixed types. We retrospectively analyzed the clinical findings and responses of HUT.

Results: Syncope or presyncope occurred during the seizure-prone situation in 3 (15%), and during the syncope-prone situation in 17 (85%) patients. Fifteen (75%) patients had positive responses in HUT. The positive responses were during the baseline test in 1 (5%), during the low dose (≤ 3 µg/min) of isoproterenol infusion in 10 (50%), and during the high dose (≥ 4 µg/min) of isoproterenol infusion in the remaining 4 (20%) patients. All the positive responses were vasodepressive type.

Conclusions: In patients with JME, vasomotor reflex may be impaired. Our results suggest dysfunction of the brainstem reticular formation in JME.

J Korean Neurol Assoc 26(3):194-199, 2008

Key Words: Juvenile myoclonic epilepsy, Syncope, Tilt-table test, Isoproterenol

서 론

소아 간대성근경련간질은 소아 및 성인 간질 환자의 5-11%를

차지하는 원발성 전신간질이며,¹⁻³ 국내에서도 보고되었다.⁴⁻⁶ 발작이 잠에서 깰 때 주로 나타난다는 점, 간대성근경련간질을 나타내는 점, 또한 거대 체성감각유발전위가 관찰되는 점은 뇌 줄기 망상계의 관련성을 시사한다. 또한 뇌줄기 망상계는 심혈 관계 조절과 밀접한 관련이 있다. 이러한 점을 고려할 때 소아 간대성근경련간질은 뇌줄기에 영향을 주어 뇌줄기에 위치한 심혈관계의 조절 기능에 이상을 초래할 수 있다. 그러나 이에 대해 아직 보고된 바 없다.

기립경사 검사는 심혈관계의 조절 능력을 파악하는 데 사용하는 유용한 검사법으로 알려져 있다.⁷⁻⁹ 그러나 간질에서 나타

Received April 14, 2008 Revised June 18, 2008
Accepted May 7, 2008

* Dae-Won Seo, MD, PhD
Department of Neurology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3595 Fax: +82-2-3410-0052
E-mail: daewon@skku.edu

날 수 있는 심혈관계 조절 이상에 대한 연구는 기립경사 검사를 이용한 연구보다는 심전도를 이용한 심박수 변화 중심으로 이루어져 왔고, 기립경사 검사는 단지 부분간질 및 측두엽간질 환자에서 보고되었다.¹⁰⁻¹² 아직 소아 간대성근경련간질에 대해서 기립경사 검사 연구는 시행된 바 없다. 따라서 본 연구에서는 소아 간대성근경련간질 환자를 대상으로 기립경사검사를 시행하여 심혈관계 반응을 알아보고자 한다.

방 법

1. 대상

삼성서울병원 신경과를 1995년 1월부터 2006년 1월까지 방문한 환자 가운데 Pedersen과 Petersen의 소아 간대성근경련간질 진단 기준¹³에 합당하며, 저산소증, 대사성 질환, 진행성 질환, 간질과 관련된 신경계 이상 진찰 소견, 또는 뇌영상 이상 소견이 없는 52명 환자 중 간질발작 이외의 실신 및 전실신(presyncope)이 동반하여 기립경사 검사를 시행한 20명을 연구 대상으로 하였다. 모든 환자들은 MRI 및 뇌파검사를 시행했고, 14명은 비디오뇌파집중감시 검사로 확진하였다. 이 환자들에 대한 임상 소견 및 기립경사 검사 소견을 후향적으로 분석하였다. 남자는 11명, 여자는 9명이었고, 평균 연령은 19±7.8세(12~48세)였으며, 발작 시작 연령은 평균 14.3±2.5세(9~20세)였다.

2. 기립경사 검사 시행 직전 환자 치료 상태

항간질제를 복용하지 않은 환자는 11예(55.0%)였고, 카바마제핀, 페니토인 및 페노바비탈 같은 부적절한 항간질제를 복용한 환자는 5예(25.0%)였고, 발프로에이트를 복용한 환자는 4예(20.0%)였다.

Table 1. Electroclinical features of 20 patients with juvenile myoclonic epilepsy, and syncope or presyncope

Findings	n
Seizure	
Myoclonic seizure	20
Generalized seizure	18
EEG	
Epileptiform discharges	19
Provocation-induced epileptiform discharges	10
photoc stimulation	8
hyperventilation	2

3. 기립경사 검사

검사 과정을 설명하고 금식한 상태에서 오전에 기립경사 검사를 시행했다. 환자를 검사대에 눕힌 후 실신으로 인한 외상을 방지하기 위해 목 주위에 안전벨트를 설치했다. 심전도 전극을 부착하고, 수액을 정주하면서 검사를 진행했다. 환자를 30분간 눕힌 후 혈압과 심박동수를 측정하고 기초 결과로 설정했다. 기본 검사를 위해 검사대를 수평에서 70도 세운 후 2분 간격으로 혈압과 심박동수를 30분 동안 측정했다. 유발 검사를 위해 이소프로테레놀을 정주하며 혈압과 심박동수를 1분 간격으로 측정했다. 이소프로테레놀의 용량은 1 µg/min부터 시작하여 3분 간격으로 1 µg/min씩 증가시켜서 최고 5 µg/min까지 정주했다. 검사 과정에 양성 반응, 이소프로테레놀 부작용 및 심박동수 150회/분 이상 증가가 나타나면 검사 중단으로 결정했다. 최고 농도로 이소프로테레놀을 증량해도 양성 반응이 나타나지 않거나 검사중단이 결정되면 검사대를 수평으로 내리고 5분간 혈압, 심박동수 및 심전도를 관찰한 후 검사를 종료했다. Brignole 등¹⁴의 정의에 의하여 양성 반응을 판정하였는데, 혈관역제형(vaso-depressive type)은 수축기 혈압이 80 mmHg 이하로 감소된 경우, 심장억제형(cardioinhibitory type)은 기본 검사에서 심박동수 45회/분 이하, 유발검사서 60회/분 이하, 심전도에서 3초 이상 심정지가 지속되는 경우로 정했다. 혈관역제형과 심장억제형이 동시에 나타나는 경우는 혼합형(mixed type)으로 정했다. 이소프로테레놀 농도에 따라 3 µg/min 이하일 때 기립경사 검사의 특이도가 높은 것을 고려하여¹⁵ 3 µg/min을 기준으로 저농도와 고농도로 구분하여 양성 반응 여부를 확인하였다.

4. 분석

대상 환자들에서 임상적 소견 및 기립경사 검사 소견을 분석했다. 임상적 소견으로는 간질 유형, 뇌파 및 실신과 전실신의 임상 양상을 분석했다. 기립경사 검사 소견은 양성 반응 여부와 이소프로테레놀 저농도 및 고농도에 따른 반응을 분석했다.

결 과

1. 임상 소견

병력에서 20예 모두 특징적인 소아 간대성근경련간질의 병력이 있었고, 적절한 항간질제를 복용하기 전 간대성근경련간질의 평균 빈도는 다음과 같다. 매일 나타난 경우는 3예, 매주 6예 및 매월 11예였다. 전신간질간대발작(generalized

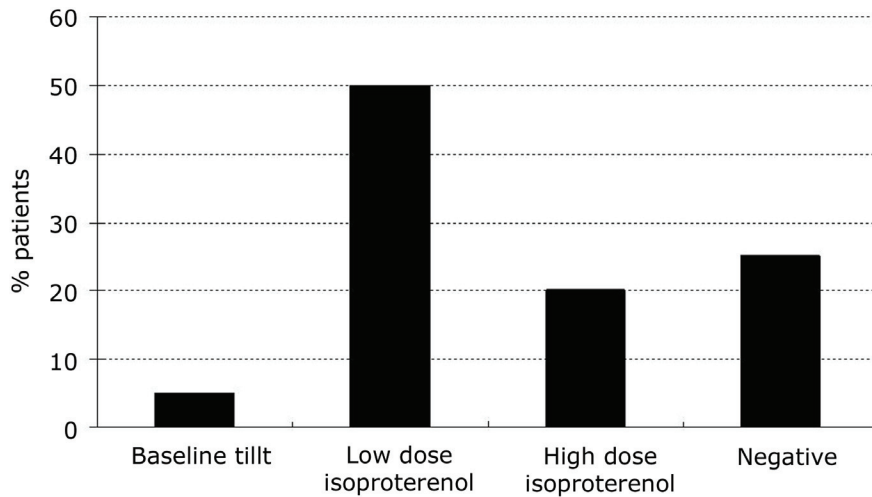


Figure 1. Responses of head-up tilt-table test according to the dose of isoproterenol. Baseline tilt; positive response during the passive tilt table test. Low dose; positive response at the low dose (1, 2 or 3 µg/min) of isoproterenol infusion. High dose; positive response at the high dose (4 or 5 µg/min) of isoproterenol infusion. Negative; no positive response even at 5 µg/min of isoproterenol infusion.

tonic-clonic seizure: GTCS)은 18예(90.0%)에서 평균 3.2±4.3 회(1회부터 20회까지)로 나타났다(Table). 비디오-뇌파 집중감시 검사를 시행한 14예 중 8예는 간대성근경련간질을 비디오로 확인할 수 있었고, 1예는 GTCS도 확인할 수 있었다. 기타 동반 질환을 갖고 있는 경우는 6예(30.0%)로 우울증 3예, 기관지 천식 1예, 알러지 비염 1예, 수면 중 주기적 사지운동증과 기면증을 동반하고 있는 경우는 1예였다. 사촌 이내에 간질 가족력을 갖고 있는 경우는 2예(10.0%)였다. 열성경련은 3예(15.0%)에서 나타났는데, 단순열성경련은 2예, 복합형열성경련은 1예였다.

뇌파 검사에서 간질파는 19예(95.0%)에서 관찰되었다. 일반 뇌파 검사만 시행한 6예 중 5예에서 간질파가 관찰되었고, 병력에서 뚜렷한 소아 간대성근경련간질이 확인되었던 1예는 뇌파상 간질파가 관찰되지 않았다. 비디오뇌파집중감시 검사를 시행한 14예에서는 모두 간질파를 관찰할 수 있었고, 8예는 발작 중 뇌파검사까지 시행할 수 있었다. 간질파 양상은 주로 극파-서파 복합체 및 복합극파가 나타났다. 광과민은 8예(40.0%)에서 관찰되었고, 주로 10-15 Hz 광자극으로 유발되었다. 과호흡으로 2예(10.0%)에서 간질파가 유발되었다(Table).

실신 및 전실신 증상은 간대성근경련간질이 유발될 수 있는 상황(아침에 머리 감을 때, 기지개 켜 때, 철야 후)에서 발생하는 경우가 3예(15.0%)였으며, 발작과 무관한 상황에서 발생하는 경우가 17예(85.0%)였다. 이 중 2예는 소변볼 때, 15예는 앉았다 일어나거나, 누워 있다 일어날 때 발생했다. 과로, 철야, 피곤과 같이 간대성근경련간질이 유발될 수 있는 상황과 유사한 상황에서 완전한 의식소실이 발생한 경우는 19예(95.0%)였

으며, 거의 실신 단계의 증상을 호소한 경우는 1예(5.0%)였다. 평균 실신 횟수는 2.5±1.6회(1-5회)였다. 실신과 관련된 신체 손상이 일어난 경우는 11예(55.0%)였으며, 열상 5예, 좌상 4예, 치아골절 1예 및 화상 1예였다.

2. 기립경사 검사 소견

검사를 시행한 20예 가운데 양성 반응을 나타낸 환자는 15예(75.0%)였으며, 모두 혈관억제형에 해당하였다. 검사 중 심전도에서 접합부율동(junctional rhythm)이 1예에서 관찰되었다. 양성 반응이 관찰된 시기를 보면 1예(5.0%)는 기본 검사에서 발생했고, 14예(70.0%)는 이소프로테레놀 유발 검사에서 발생했다. 이소프로테레놀 용량에 따라 분석해 보면 10예(50.0%)는 저용량(3 µg/min 이하) 이소프로테레놀 때 양성반응이 나타났으며, 4예(20.0%)는 고용량(4 µg/ml 이상) 이소프로테레놀 때 나타났다(Fig. 1). 양성 반응이 일어날 당시 환자가 호소하는 증상을 살펴보면 12예에서는 어지럼증, 시각 증상, 오심의 증상과 함께 거의 실신 직전의 상황까지 유발되었으며, 3예에서는 어지럼증, 오심, 가슴 답답함, 창백함, 땀이 나타났으나 의식소실은 없었다. 이러한 증상들과 이전의 병력에서 경험한 증상과 같다고 호소한 경우는 12예(80.0%)였다.

검사 직전에 적절한 항간질제를 복용한 4예 중 양성 반응은 2예(50%)에서 나타났으며, 적절한 항간질제를 복용하지 못한 환자 16예 중 양성 반응은 13예(81.3%)에서 관찰되었다.

기립경사 검사 동안 평균 수축기 혈압은 77±2.1 mmHg (42-

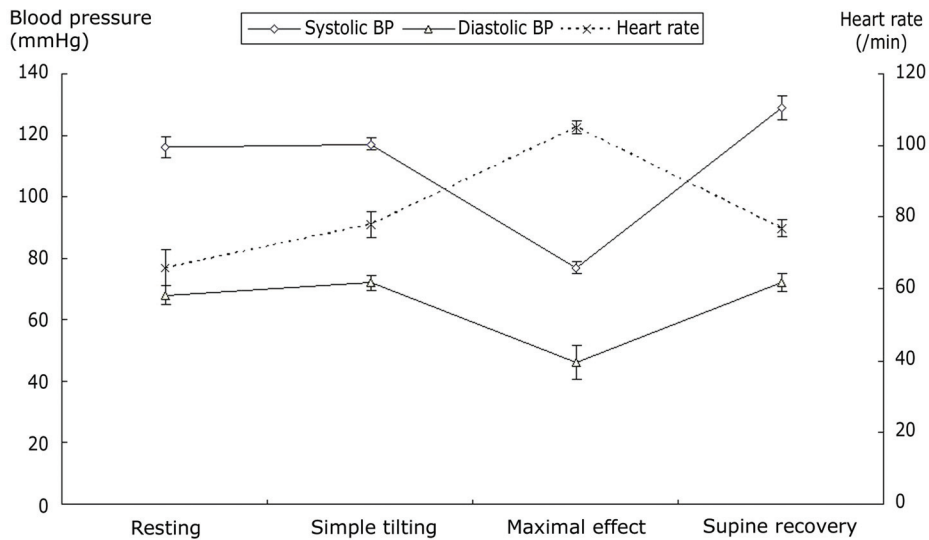


Figure 2. Hemodynamics during the head-up tilt-table test. Vertical lines mean standard error.

137 mmHg)까지 감소하였고, 평균 이완기 혈압은 46 ± 5.4 mmHg (32–79 mmHg)까지 감소하였지만, 심장박동수는 105 ± 1.8 회/분 (70–150회/분)으로 증가하였다(Fig. 2).

고 찰

소아 근간대성 간질과 기립경사 검사에서 심혈관계 이상 반응의 관련성 규명은 어려운 점이 많다. 첫째, 병력상 실신 전 증세 같은 자율신경증상을 간과할 수 있으며, 의식소실도 간질 발작으로 발생했는지 신경심장성 실신(neurocardiogenic syncope)으로 발생했는지 명확히 구분하기 힘들기 때문이다. 그러나 본 연구 대상 환자는 간질 클리닉을 방문한 환자들로 실신 증상에 대해 정확한 병력 청취가 이루어졌다. 본 연구는 후향적 연구이지만 이전에 진단되었던 환자에 대해서도 실신 증상에 대한 자세한 반복 질문을 통해 다시 확인하였다. 또한 의식소실은 간질발작 없이 발생했으며, 환자도 이전 간질발작과는 다른 증세를 호소하여 신경심장성 실신으로 명확히 판단할 수 있었다. 둘째, 실신은 일반적으로 간질 발작이 없는 경우에서도 흔히 나타날 수 있어 간질과 관련 없이 나타난 현상인지 구분하기 힘들다는 점이다. 본 연구도 대조군과의 비교 연구가 아니므로 유의성을 확인할 수는 없었다. 그러나 전체 소아 근간대성근경련 간질 환자 중 모두 신경심장성 실신에 의한 의식소실을 나타낸 환자가 38.5%였으며, 이러한 결과는 일반인의 신경심장성 실신 유병률이 3–6%인 점과 비교한다면 유년기 근간대성 간질과 신경심장성실신의 연관성을 생각할 수 있는 의미 있는 결과로 볼 수 있다.^{16,17} 셋째, 소아 근간대성근경련간질의 진단을 놓치기 쉽

다는 점이다. 그러나 본 연구에서는 간질 클리닉을 통한 자세한 병력 청취, 간질 전문의 진료 및 비디오뇌파 집중감시 검사를 포함한 검사 보안을 통해 이루어졌으므로 진단적 문제점은 적을 것으로 생각된다. 넷째, 심혈관계 조절 이상을 평가할 수 있는 방법이 미흡하다는 점이다. 그러나 저자들은 임상적으로 이용되는 기립경사 검사를 사용하여 심혈관계 조절 이상을 평가하였다. 기립경사 검사는 병원들마다 방법적 차이가 있어 1996년 ACC Expert consensus에서 표준화된 방법⁸을 제시하였으므로 본 연구에서도 이 방법을 따랐다.

기립경사 검사의 재현율은 63%에서 90%로 알려져 있다.^{18–22} 일부 보고자는 낮은 재현율 및 양성반응 형태의 불일치 등에 대해 방법적 문제점을 제기하기도 하며,^{19,22} 환자의 상태나 자율신경의 이상 정도에 따라 상이한 결과가 나타날 수 있다고 하지만,²³ 비교적 신경심장성 실신증의 진단에 유용하게 사용될 수 있는 중요한 검사이다.^{8,18,20,21,24}

일반인을 대상으로 한 기립경사 검사의 위양성 결과는 4–15%로 보고되었고,^{21,25,26} 실신/전실신 환자에 대한 기립경사 검사의 양성 반응은 50–75%로 보고되었다.^{27,28} 실신/전실신 환자의 양성 반응 형태에 대한 본 연구실의 이전 연구에 의하면 혈압저하형 61%, 혼합형 32% 및 심장억제형 7%였다.²⁹ 이러한 결과들과 본 연구 결과를 비교할 때 연령 교정이 이루어지지 않아 단순 비교는 어렵지만, 양성 반응률의 차이를 고려하면 일반인 보다는 높은 양성 반응률을 보일 가능성이 높다. 또한 실신/실질전 환자의 양성 반응 형태와는 다른 주로 혈압저하형 양성 반응을 나타내는 경향을 보일 가능성이 높다. 이러한 점은 유년기 근간대성 간질은 일반인보다 심혈관계의 부적절한 자율신경 조

절을 나타낼 위험성이 높으며, 그 기전은 신경심장성 실신의 일반적인 심혈관계 조절 이상과 다를 수 있다는 것을 시사한다.

간질클리닉을 방문한 의식소실 환자를 대상으로 기립경사 검사를 시행한 결과를 보면 간질만 의심된 환자 16예에서 모두 음성 반응을 보였고, 간질과 실신을 동시에 가지고 있는 환자 8예 중 6예(75%)에서 양성 반응을 나타냈고, 실신만 가지는 환자 82예 중 65예(79%)에서 양성 반응을 나타냈다고 보고하였다.³⁰ 따라서 24예 간질환자 중 8예(37.5%)에서 신경심장성 실신을 동반했고, 이 중 6예(79%)에서 기립경사 검사 양성을 나타냈다고 볼 수 있다. 간질 환자들의 연령 종류 등에 대한 언급이 없어서 단순비교는 어렵지만 양성률은 본 연구 결과와 유사하다.

간대성근경련간질의 간대성근경련 움직임은 다리뇌의 피개(tegmentum)에 광범위하게 펼쳐있는 망상체(substantia reticularis)와 관련이 있으며, 망상체 흥분은 그물척수로(reticulospinal tract)를 타고 가서 운동원신경을 흥분시켜 간대성근경련 움직임을 나타낸다고 알려져 있다.³¹ 또한 특징적 임상 소견으로 주로 수면에서 깬 직후에 간대성근경련발작이 나타나는 경향이 있는데,³² 이러한 각성과 관련된 발작은 시상하부와 뇌줄기의 상행망상활성계(ascending reticular activating system)와 관련 있다. 즉 후시상하부에 있는 각성세포는 직접적으로 심피질을 흥분시켜 간질발작에 영향을 줄 수 있다. 또한 간접적으로 뇌간 망상계를 흥분시킨 후 시상을 거쳐 피질을 흥분시켜 피질세포의 흥분도를 증가시키며 발작을 일으킬 수 있다.³³ 전기생리학적 특징으로 거대 체성감각유발전위가 발생하는 것은 피질하 구조물의 억제 기전의 장애로 설명하기도 한다.³⁴⁻³⁶ 이러한 점들은 소아 간대성근경련간질과 피질하 구조물 특히 뇌줄기 망상계의 관련성을 뒷받침하고 있다. 본 연구 결과는 100%에서 혈압저하형을 나타낸 데 비해 일반적인 신경심장성 실신 결과는 혼합형이 32-75%를 차지하며, 심장억제형이 7-25%를 차지한다.^{27,29} 따라서 소아 간대성근경련간질은 전체 심혈관계의 조절과정 중 연수의 미주운동배핵을 통한 심장에 영향을 주어 심박수 조절에 영향을 주는 것보다는 뇌줄기 망상계 중 복외측 혈관수축 억제 증추에 영향을 주어 혈관 수축 조절에 영향을 준다고 볼 수 있다. 뇌줄기의 망상계는 매우 유기적으로 다시넙스를 형성하며 기능을 유지한다. 따라서 본 연구 결과는 소아 간대성근경련간질이 미주운동배핵보다는 복잡한 다시넙스 구조물인 뇌줄기의 망상계에 영향을 주어 혈압저하형 신경심장성 실신증을 유발할 수 있다는 것을 시사한다.

소아 간대성근경련간질 환자의 34-78%는 간질 클리닉 방문 시 진단이 잘못되었다고 한다.^{37,38} 본 연구에서도 25%는 부적절한 항간질약을 복용하고 있었다. 이러한 오진의 원인은 의료진 또는 임상자들이 소아 간대성근경련간질 환자에 익숙하지 못한

점, 간질 발작 병력 청취에서 간대성근경련발작을 놓친 점, 편측 간대성근경련발작을 단순부분발작으로 잘못 판단한 점, 그리고 뇌파상 국소성 변화를 혼동한 점을 들 수 있다.^{1,37,39-40} 또한 신경심장성 실신과 간질은 전혀 다른 질환이지만 혼동될 수 있고, 이러한 혼동은 주로 실신증 동안 발생하는 동작이 간대성근경련발작과 유사하거나, 실신에 의한 저산소 상태로 이차적 간질 발작이 발생할 수 있기 때문이다. 그러나 실제 본 연구와 같이 간질발작에 신경심장성 실신증이 동반될 수도 있다.³⁰

소아 간대성근경련간질은 뇌줄기 망상계의 심혈관 조절계에 영향을 주어 기립경사 검사에서 혈압저하형 양성 반응을 보이는 경우가 많으며 실제 신경심장성 실신을 일으킬 수 있으므로 이에 대한 자세한 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Grunewald RA, Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. A review. *Arch Neurol* 1993;50:594-598.
2. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72:449-459.
3. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35:285-296.
4. Lee NS, Kim SY, Myung H. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *J Korean Neurol Assoc* 1990;8:104-108.
5. Tae WS, Lee EK, Joo EY, Seo DW, Hong SB. Volume changes of frontal lobe epilepsy and hippocampus in juvenile myoclonic epilepsy. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:54-61.
6. Kim H, Kim JS, Kim WS, Cho K, Kim KJ, Hwang YS. Seizure type and EEG findings of juvenile onset idiopathic generalized epilepsy. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:991-998.
7. Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991;90:6-10.
8. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-275.
9. Lurie KG, Benditt D. Syncope and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:760-776.
10. Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dutsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2002;125:985-995.
11. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain* 2001;124:2361-2371.
12. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1998;30:77-83.
13. Pedersen SB, Petersen KA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand* 1998;97:160-163.
14. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J* 1991;122:1644-1651.

15. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; 92:54-58.
16. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15-23.
17. Gendelman HE, Linzer M, Gabelman M, Smoller S, Scheuer J. Syncope in a general hospital patient population. Usefulness of the radionuclide brain scan, electroencephalogram, and 24-hour Holter monitor. *N Y State J Med* 1983;83:1161-1165.
18. Grubb BP, Wolfe D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Reproducibility of head upright tilt table test results in patients with syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1477-1481.
19. Brooks R, Ruskin JN, Powell AC, Newell J, Garan H, McGovern BA. Prospective evaluation of day-to-day reproducibility of upright tilt-table testing in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993;71:1289-1292.
20. Sheldon R, Splawinski J, Killam S. Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1992;69:1300-1305.
21. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:125-130.
22. Fish FA, Strasburger JF, Benson DW Jr. Reproducibility of a symptomatic response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1992;70:605-609.
23. Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Rombola AT, Igoumenidis NE, Chlouverakis GI, Vardas PE. Reproducibility of tilt table testing in patients with vasovagal syncope and its relation to variations in autonomic nervous system activity. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21: 1069-1076.
24. Grubb BP, Kosinski D. Tilt table testing: concepts and limitations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:781-787.
25. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen XC, Hansen R, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320:346-351.
26. Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989;1:658-660.
27. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, Kenny RA, Travill CM, Ingram A, et al. The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur Heart J* 1991;12:389-394.
28. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990;65:1322-1327.
29. Kim PH, Ahn SJ, Kim JS. Frequency of arrhythmic events during head-up tilt testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope or presyncope. *Am J Cardiol* 2004;94:1491-1495.
30. Razvi SS, Pascual J, Smith PE. Tilt table testing in patients referred from an epilepsy clinic. *Seizure* 2003;12:295-299.
31. Janz D CW. *Impulsive petit mal*. London: John Libbey, 1994:229-251.
32. Janz D. Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:103-110.
33. Shouse MN. Chronobiology. In: Engel J PT. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997:1917-1928.
34. Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. Somatosensory evoked potentials in myoclonus. *Adv Neurol* 1986;43:373-384.
35. Salas-Puig J, Tunon A, Diaz M, Lahoz CH. Somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:527-530.
36. Rothwell JC, Obeso JA, Marsden CD. On the significance of giant somatosensory evoked potentials in cortical myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:33-42.
37. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991;32:672-676.
38. Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, Bergamasco B, Benna P. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001;184:65-70.
39. Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:302-306.
40. Murthy JM. Factors of error involved in the diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy: A study from South India. *Neurol India* 1999; 47:210-213.