미취학 아동의 양성돌발행동에서 철분보충요법의 효용

충남대학교 의과대학 소아과학교실¹, 충남대학교 의과대학 의과학교²

이진선¹ · 최진혁¹ · 권혁희² · 강준원^{1,2}

Iron Supplement in Paroxysmal Non-epileptic Events in Children

Purpose: Paroxysmal non-epileptic event (PNE) is a common seizure-like symptom in children. With regard to therapy, a decrease in iron levels was reported in breath-holding spells, but not in other PNEs. The effects of iron supplementation were investigated on various PNEs.

Methods: Medical records of patients who visited our clinic with seizure-like symptoms were retrospectively reviewed at Chungnam National University Hospital, from March 2013 to March 2016.

Results: A total of 29 patients (65.9%) were boys and 15 (34.1%) were girls. The mean gestational age and birth weight were 39.3 weeks and 3,200 g, respectively. The mean age at the time of visit was 23.5 months. Of the 11 patients who underwent brain imaging, 10 (90.9%) had normal findings and 1 (9.1%) had subdural hemorrhage. An electroencephalogram was performed in 29 patients; 26 of them had normal findings (89.7%), 2 (6.9%) had slow background, and 1 (3.4%) had epileptiform discharges. A total of 31 patients (70.5%) had iron levels lower than 80 µg/dL. Iron supplementation was administered in 4 of the 13 patients with normal iron status and in 21 of the 31 patients with low iron status. A significant improvement in the frequency and severity of symptom was observed in 91.7% of patients who received iron supplementation ($P < 0.05$).

Conclusions: Symptoms improved in 80% of patients with PNE, and a higher rate of symptom improvement could be expected with iron supplementation.

Key Words: Infant behavior, Seizure, Iron, Children

Jinsun Lee, MD¹, Jinhyuk Choi, MD¹, Hyeok Hee Kwon², Joon Won Kang, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea,

²Department of Medical Science, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning(grant number: 2015R1C1A1A01052351).

This work was presented at the Korean Pediatric Society Congress in 2016.

Submitted: 18 June, 2017

Revised: 24 July, 2017

Accepted: 27 July, 2017

Correspondence to Joon Won Kang, MD, PhD
Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munwha-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: +82-42-280-7244, Fax: +82-42-255-3158

E-mail: childlove@cnu.ac.kr

서론

양성돌발행동(Paroxysmal nonepileptic event, PNE)은 소아에게서 흔한 경련유사 증상으로 갑작스러운 행동의 변화가 일어나는 뇌전증 발작 유사질환이다¹⁻⁴⁾. 소아에서 0.1-4.6%에 이르는 흔한 발생률에 반해 알려진 치료법은 적다³⁾. PNE는 오진이 되지 않도록 주의해야 하는데, 뇌전증 발작과 구분되어 항경련제가 부적절하게 사용 되지 않게 하는 것이 중요하기 때문이다. 치료법과 관련하여 호흡정지발작에서는 철분 공급이 치료효과가 있는 것으로 되고 있으나⁵⁾, 다른 PNE에서는 아직 밝혀진 바가 적다. 저자들은 다양한 PNE에서 철분 보충과 이와 관련된 치료 효과를 확인하고자 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2013년 3월부터 2016년 3월까지 충남대학교병원 소아청소년과에 경련유사증상을 주소로 내원한 만 7세 미만 어린이를 연구대상으로 포함하였다. 본 연구는 충남대학교병원 임상시험심사위원회의 심의를 통과하여 승인받았다(2017-01-014). 경련유사증상은 외래에서 직접 관찰하였거나 보호자의 휴대폰, 휴대용 컴퓨터 등을 통해 동영상으로 확인된 증상이 최소 2주 이상 지속될 경우로 하였다. 내원 환자 중에서 염색체 이상, 대사 질환, 발달 지연, 출생시 저산소 손상, 기존에 뇌전증으로 진단된 경우, 뇌자기공명영상 검사에서 구조적 이상 등 기질적 원인으로 경련을 유발할 가능성이 있는 경우는 제외하였다. 이들 중 혈청철분검사를 시행한 44명을 연구 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 임상양상 분석

후향적으로 의무기록조사를 통한 임상 정보를 분석하였다. 임상 정보에는 출생력(재태주수, 출생 체중, 분만 방법), 내원 당시 키와 체중, 혈액검사결과(Hemoglobin [Hb], Mean corpuscular volume [MCV], Iron, Total iron-binding capacity [TIBC], Ferritin, Unsaturated Iron Binding Capacity [UIBC], Transferrin saturation [TSAT]), 뇌영상검사(뇌자기공명영상검사, 뇌초음파검사), 뇌파검사를 포함하였다. 철분을 보충한 경우 양성돌발행동의 횟수나 시간이 50%이상 감소한 경우 증상 호전이 있는 것으로 간주하였다.

2) 통계학적 분석

본 연구에서는 IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, NY, USA)을 이용하여 통계 분석을 하였고 두 집단의 비교는 Fisher's exact test, 임상 증상 호전과 관련된 인자를 확인하기 위해 logistic regression을 시행하였다. 수치는 평균±표준편차와 중앙값으로 표시하였으며, 통계적 유의 수준은 P 값 0.05 미만으로 하였다.

결과

1. 환자의 임상양상(Table 1)

성별은 남자 29명(65.9%), 여자 15명(35.1%)이었다. 방문 당시를 기준으로 한 연령은 24개월 미만인 29명(65.9%), 24개월 이상이 15명(35.1%)이었다. 분만력은 병력 청취를 거부한 5명을 제외한 39명에서 가능하였다. 재태 주수는 39.3 ± 1.2 주, 출생 체중은 $3,200 \pm 430$ g 이었다. 분만 방법은 질식 분만 24명(65.4%), 제왕절개 15명(34.6%)으로 정상 자연 질식 분만이 더 많았다. 환자들의 평균 외래 추적 관찰 기간은 6.0 ± 5.0 개월이었다.

2. 혈액검사 소견(Table 2)

Hb은 환자군을 나이에 따라 5개의 범주로 나누었다. 1개월 이내 1

명은 12.2 g/dL, 1-3개월의 3명은 11.1 ± 0.5 g/dL, 3-6개월의 10명은 11.9 ± 0.7 g/dL, 0.5-2년의 15명은 11.3 ± 1.6 g/dL, 2-6년의 15명은 12.5 ± 0.7 g/dL 였다. 이 중 각 연령대의 정상 범주 이하로 확인된 빈혈 환자는 3명으로 총 대상 환자의 6.8% 였다. MCV는 76.1 ± 7.1 fL 이었다.

Iron은 77.0 ± 58.0 µg/dL 이었으며 80 µg/dL을 기준으로 나눴을 때 80 µg/dL 이상은 13명(29.5%)으로 85.5 ± 6.1 µg/dL, 80 µg/dL 이하는 31명(70.5%)으로 74.4 ± 5.8 µg/dL 였다. TIBC는 386.0 ± 68.0 , Ferritin은 48.3 ± 85.7 ng/mL, TSAT는 $19.0 \pm 14.5\%$ 였다.

3. 뇌파소견과 영상소견(Table 2)

총 29명이 뇌파를 시행하였으며 정상 소견 26명(89.7%), 느린 배경파 2명(6.9%), 경련양파 1명(3.4%)이 관찰되었다. 총 11명(25.0%)이 뇌

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

Profiles		% / range (median)
Sex male	29	65.9
Age at visit (months; mean±SD)	23.5 ± 22.8	1- 83.6 (7.0)
Delivery history (Denied=5)		
Gestational age (wks)	39.3 ± 1.2	37.4-41.3 (39.8)
Birth weight (g)	$3,200 \pm 430$	2,460-4,020 (3,110)
Delivery method (NSVD:C/S)	24:15	65.4:34.6
Height (cm) (n=37)	83.7 ± 19.5	47.2-124.5 (72.9)
Weight (kg) (n=44)	11.9 ± 4.9	5.3-29.4 (9.4)
Follow-up period (months)	6.0 ± 5.0	1-12 (6.2)

NSVD, Normal spontaneous vaginal delivery; C/S, Caesarean section.

Table 2. Results of Investigations in Patients

Profiles		Range (median) / %
Hemoglobin (g/dL)	11.9 ± 1.2	7.9-13.5 (12.1)
1 month (n=1)	12.2	-
1-3 months (n=3)	11.1 ± 0.5	10.7-11.7
3-6 months (n=10)	11.9 ± 0.7	10.9-12.9
0.5-2 years (n=15)	11.3 ± 1.6	7.9-13.1
2-6 years (n=15)	12.5 ± 0.7	11.2-13.5
MCV (fL)	76.1 ± 7.1	54.0-96.9 (77.8)
Iron (µg/dL)	77.0 ± 58.0	9-158 (59.5)
≥ 80 (n=13)	85.5 ± 6.10	
< 80 (n=31)	74.4 ± 5.8	
TIBC (µg/dL)	386.0 ± 68.0	236-587 (381)
Ferritin (ng/mL)	48.3 ± 85.7	9-572 (32.5)
TSAT (%)	19.0 ± 14.5	2-86 (17)
Electroencephalography (n=29)		
Normal	26	89.7
Slow background	2	6.9
Epileptiform discharges	1	3.4
Brain ultrasound (n=8)		
Normal	8	100.0
Brain MRI (n=3)		
Normal	2	66.7
Subdural hemorrhage	1	33.3

MCV, Mean corpuscular volume; TIBC, Total iron-binding capacity; TSAT, Transferrin saturation, MRI, Magnetic resonance imaging.

영상검사를 시행하였다. 3명은 뇌자기공명영상 검사를 시행하였으며 2명은 정상하였고, 1명은 소량의 경막하출혈이 관찰되었으나 뇌실 축소나 뇌의 중간선 이동은 관찰되지 않았다. 뇌초음파는 8명에서 시행되었으며 모두 정상이었다.

4. 진단명(Table 3)

양성돌발행동을 진단명으로 구분했을 때 수면근간대(sleep myoclonus)와 호흡정지발작(breath holding spell)이 각각 10명(22.7%)으로 전체의 절반 정도를 차지하였다. 몸서리(shuddering) 5명(11.4%), 하지불안증후군(restless leg syndrome) 3명(6.8%), 수직 눈돌림(vertical eye rolling) 3명(6.8%)이었다. 야경증(night terror), 틱(tic), 머리 끄덕임(head nodding), 점두 연축(spasmus nutans), Sandifer 증후군, 떨림(jitteriness)가 각각 2명(4.5%)씩 이었고 수면보행(sleep walking)은 1명(2.6%)이었다.

5. 임상경과(Table 4)

총 44명의 환자를 iron 80 µg/dL 기준으로 정상군 13명과 철분부족군 31명으로 나누었다. 증상 호전 여부는 양성돌발행동의 횟수가 50%이상 감소한 경우로 하였다. 정상군 13명 중에서 호흡 정지 발작에서의 철분 유용성에 관한 설명을 한 후 동의를 얻어 철분 복용 여부를 결정하였다. 정상군에서는 철분복용 유무에 상관없이 증상 호전이

총 13명중 10명(76.9%)에서 관찰되었으며 철분 복용 여부에 따른 증상 호전의 차이에는 통계적 유의성이 없었다. 환자의 임상 양상, 혈액 검사 소견, 뇌파 소견과 영상소견에서도 증상 호전 여부와 통계적 유의성은 없었다.

철분부족군에서 철분 복용 거부한 7명을 제외한 18명에서 철분을 복용하였다. 철분을 복용하지 않았던 11명 중 7명(63.6%)에서 증상이 호전되었고, 철분을 복용한 20명 중 18명(90%)에서 증상이 호전되었다. 총 31명 중 25명(80.6%)에서 증상이 호전되었으나 철분 복용 여부에 따른 증상 호전 차이에는 통계적 유의성은 없었다. 하지만 철분 부족 여부에 관계없이 철분을 복용한 환자 24명 중 22명(91.7%)에서 증상이 호전되어, 복용하지 않은 20명 중 13명(65.0%)이 호전된 것에 대해 통계적으로 유의하였으며($P<0.05$), Multivariate logistic regression을 이용한 분석에서도 철분 투여 여부가 증상 호전에 유의한 인자로 확인되었다.

고찰

PNE는 소아에서 흔한 경련 유사 증상으로 갑작스러운 행동의 변화를 보이며 뇌전증발작과 유사한 양상을 띌 수 있다¹⁻⁴⁾. 뇌전증과 구분되어 오진되지 않도록 주의해야 하는데 난치성 뇌전증으로 오진되는 경우도 있고 한 연구에 따르면 뇌전증으로 진단되어 치료되는 환자의 39%에 달한다는 보고도 있다⁶⁾. 이에 진단을 위한 자세한 병력청취와 임상 양상의 주의관찰이 필요하며, 오진으로 인한 환아나 가족의 삶의 질에도 큰 영향을 줄 수 있기 때문에 주의해야 한다. 하지만 치료의 경우 표준화된 방법이 없으며 다양한 시도가 이루어지고 있다.

호흡정지발작은 PNE의 여러 종류 중 대표적 예로, 여러 연구들에서 철분 공급을 한 경우 호흡 정지 발작의 주기와 빈도가 줄어든다고 보고되고 있다. 본 연구에서 철분 부족으로 80 µg/dL 미만을 제시하였는데 이는 여러 관찰 연구들에서 확인된 철분의 50퍼센타일 미만 값이다^{7,8)}. Table 1에서와 같이 각 환자들의 혈색소는 대부분 정상 범위였고, 혈색소가 7.9 g/dL로 확인된 1명 외에 심한 빈혈을 일으킬 만큼 병적인 철분 부족 상황을 가진 환자는 없었다. 병적인 철분 부족 상황이 아니어도 불구하고 철분을 투여하였을 때 증상 호전에 대한 효과를 확인하고자 위의 기준을 적용하여 두 군으로 구분하였다. 증상 호전을 TIBC와 ferritin에 따라서 확인한 결과에서는 통계적 차이점은 없었다. 본 연구에서 호흡정지발작을 포함한 44명의 PNE 환자를 대상으로 철분 치료를 시도하였다. 24명의 환자에서 철분을 보충하였으며, 철분을 보충하지 않았던 20명의 환자들과 비교하였을 때 증상 호전이 더 많이 되었다($P<0.05$). 혈액 검사에서 확인된 철분 부족 여부로 나뉘어진 두 군에서 철분 보충 여부에 따른 증상 호전 여부는 차이가 없었다. 철분이 부족한 환자들에서 철분을 보충했을 때, 철분이 부족하지 않은 환자들에 비해 더 많이 호전되었으나 통계적인 유의성은 없었다. PNE의 종류는 총 12가지로 수면근간대와 호흡정지발작이 각각 10례로 가장 많았으나 철분 보충 여부에 따른 증상 호전에 차이가 없었으며, 다른 PNE들의 경우 환자수가 적어 통계적인 유의성을 확인하기 어려웠다.

본 연구의 결과에서 PNE에서 철분을 보충한 경우 증상이 의미 있게

Table 3. Diagnosis of the Patients

	n	%
Sleep myoclonus	10	22.7
Breath holding spell	10	22.7
Shuddering	5	11.4
Restless leg syndrome	3	6.8
Vertical eye rolling	3	6.8
Night terror	2	4.5
Tic	2	4.5
Head nodding	2	4.5
Spasmus nutans	2	4.5
Sandifer Syndrome	2	4.5
Jitteriness	2	4.5
Sleep walking	1	2.6
Total	44	100.0

Table 4. Clinical outcome of the patients

Iron level	Treatment	Improved	Not improved	Total	P-value
Normal (n=13)	Observation	6 (66.7%)	3 (33.3%)	9 (100.0%)	0.294
	Iron supplement	4 (100.0%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)	
	Total	10 (76.9%)	3 (23.1%)	13 (100.0%)	
Insufficient (n=31)	Observation	7 (63.6%)	4 (36.4%)	11 (100.0%)	0.098
	Iron supplement	18 (90.0%)	2 (10.0%)	20 (100.0%)	
	Total	25 (80.6%)	6 (19.4%)	31 (100.0%)	
Total	Observation	13 (65.0%)	7 (35.0%)	20 (100.0%)	0.035*
	Iron supplement	22 (91.7%)	2 (8.3%)	24 (100.0%)	
	Total	35 (79.5%)	9 (20.5%)	44 (100.0%)	

* $P<0.05$

호전되었는데, 철분이 호흡정지발작을 포함한 PNE에서 어떻게 효과를 나타내는지는 명확하지 않으나 신경전달물질의 형성 과정에서 작용 기전을 예상해 볼 수 있다. 철분은 신경 전달물질의 합성과 신경수초 형성의 보조인자로 중요한 역할을 하여 신경기능발달에 영향을 미친다고 알려져 있다⁹⁻¹³. 도파민, 아드레날린 같은 카테콜아민이 생합성되는 동안 철분은 보조인자로 작용하게 되어 철분이 부족하게 되면 도파민 합성 경로가 변질되게 된다¹². 또한 철분의 역할과 관련하여 철분이 도파민 D2 수용기와 기능 구조가 유사하다고 밝혀져 있으며, 이는 철분이 결핍된 쥐 실험연구에서 선조체의 도파민 D2 수용기의 밀도가 줄어들어 있음으로 확인되기도 하였다^{14,15}. 중추신경계에서 철분이 부족하면 도파민 D2 수용기의 활성이 감소되어 음성피드백으로의 억제시스템이 제대로 작동되지 않음으로 인해 운동과다장애도 생길 수 있다¹⁶.

본 연구에서 철분의 효용을 확인하였으나 몇 가지 제한점이 있다. 단 일기관 후향적 연구로 모집단수가 적어 연구 결과가 일반화되기 어려운 면이 있어 다기관 무작위 전향적 연구가 보다 많은 모집단 수로 결과를 일반화시킬 수 있는 과정이 필요할 것으로 생각된다. 또한, 가능하다면 이중 맹검을 통한 철분 치료의 효능 검증이 필요하며 철분 치료의 기전에 대한 연구가 필요하다. 본 연구에서 시간이라는 중요한 변수가 통제될 수 없었는데, 외래 진료라는 제한성 때문에 시간 흐름에 따라 정확히 어느 시점부터 호전되기 시작했는지 명확히 파악하기가 어려웠다. 환자 수가 적어 나이에 따른 키와 체중으로 표준화하여 비교하기 어려워 이 또한 추후 연구에 있어서 고려되어야 할 점으로 생각된다.

본 연구는 PNE가 흔한 발생률에 비해 치료법이 거의 알려져 있지 않다는 점과 이에 대한 치료법으로 철분 보충요법과의 관계에 초점을 맞추어 다루었다는 점에서 의미가 있다^{17,18}. 철분 보충요법은 다른 치료법들에 비해 안전하며 경제적인 이득이 큰 요법이 될 수 있다는 점에서 본 연구는 의미가 있다. PNE를 다른 많은 연구들에서 크게 생리학적인 (physiologic) 부분과 정신병학적 (psychogenic)인 부분으로 나눠 다루고 있는 것에 반해 본 연구는 정신병학적 부분을 다루고 있지 않다는 한계점이 있다고 볼 수도 있다¹⁹. 하지만 정신병학적 PNE의 경우 많은 연구들에서는 주로 정신병학적 부분에서 치료법을 찾고 있으며, 본 연구의 주안점이 된 생리학적인 PNE에 경우 환자들의 나이나 증상으로 보아 정신병학적 접근은 어렵기 때문에 철분 보충 요법이라는 치료법이 필요하다.

PNE는 양성 경과를 보이는 경우가 많은 질환군으로 치료법에 관한 연구가 부족하다. 이에 철분 보충 요법으로 증상이 호전되는 경우가 많아 통계적 유의성을 갖는 것을 확인하였으며, 정확한 감별진단을 거친 이후에 철분을 보충하는 것이 임상경과에 도움이 될 수 있을 것이다.

요약

목적: : PNE는 아이들에게서 흔한 경련유사증상으로 흔한 발생률에 비해 알려진 치료법은 적다. 치료법과 관련하여 호흡정지발작에서는 철분의 감소가 보고 되었으나 다른 PNE에서는 아직 밝혀진 바가 적다. 저자들은 다양한 PNE에서 철분 보충과 관련된 효과를 확인하고자 연구를 진행하였다.

방법: 충남대학교병원 소아청소년과 외래에 2013년 3월부터 2016년 3월까지 경련유사증상을 주소로 방문한 환자들을 대상으로 후향적으로 의무 기록을 분석하였다.

결과: 총 44명의 의무기록을 분석하였으며 남자는 29명(65.9%), 여자는 15명(34.1%)이었다. 출산력은 평균 제대 주수 39.3주, 출생 체중 3,200 g 이었다. 내원 당시 평균 연령 23.5개월이었으며, 평균 6개월간 외래 추적관찰을 하였다. 뇌영상검사를 시행한 11례 중 정상 소견은 10례(90.9%), 경질막밑출혈은 1례(9.1%)였으며, 뇌파는 29명의 환자에서 시행하였고 26명이 정상(89.7%), 느린 배경파가 2명(6.9%), 극파가 1명(3.4%)에서 관찰되었다. 철분이 80 µg/dL 이하로 낮았던 환자는 31명(70.5%)이었다. 철분이 정상이었던 경우에서는 13명 중에 4명, 철분이 낮았던 경우에서는 31명 중에 21명에서 철분보충을 하였다. 철분보충을 한 경우 91.7%에서 증상 호전을 보였으나 철분보충을 하지 않은 경우 65%에서 증상 호전을 보여 통계적으로 의미 있었다 ($P=0.035$).

결론: PNE는 80%정도에서 증상이 호전되는 경과를 보였으며, 철분투여를 통해 더 많은 비율의 증상 호전을 기대할 수 있겠다.

References

- 1) Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxysmal non-epileptic events in children and adolescents. *Pediatrics* 2002;110:e46.
- 2) DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:208-21.
- 3) Abbaskhanian A, Ehteshami S, Sajjadi S, Rezai MS. Effects of piracetam on pediatric breath holding spells: a randomized double blind controlled trial. *Iran J Child Neurol* 2012;6:9-15.
- 4) Kim JH, Oh KS. Clinical study of differential diagnosis between childhood convulsive disorders and nonepileptic paroxysmal disorders. *J Korean Child Neurol Soc* 1998;6:306-13.
- 5) Daoud AS, Batieha A, al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547-50.
- 6) Obeid M, Mikati MA. Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007;37:309-16.
- 7) Fulwood R, Johnson CL, Bryner JD. Hematological and nutritional biochemistry reference data for persons 6 months-74 years of age: United States, 1976-1980. *Vital Health Stat* 11 1982;87-8.
- 8) Hollowell JG, Van Assendelft OW, Gunter EW. Hematological and iron-related analytes - Reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-1994. *Vital Health Stat* 2005;124-6.
- 9) Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2006;91:219-21.

- 10) Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler DM. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD008132.
- 11) El Hamdouchi A, El Kari K, Rjimati L, El Haloui N, El Mzibri M, Aguenou H, et al. [Impact of flour fortification with elemental iron on the prevalence of anaemia among preschool children in Morocco]. *East Mediterr Health J* 2010;16:1148-52.
- 12) Algarin C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:453-8.
- 13) Trimm F. Neuropsychosocial deficits associated with iron deficiency: how long do they last? *J Pediatr* 2013;163:1242-3.
- 14) Orii KE, Kato Z, Osamu F, Funato M, Kubodera U, Inoue R, et al. Changes of autonomic nervous system function in patients with breath-holding spells treated with iron. *J Child Neurol* 2002;17:337-40.
- 15) Connor JR, Menzies SL. Cellular management of iron in the brain. *J Neurol Sci* 1995;134 Suppl:33-44.
- 16) Bressman SB, Greene PE. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Neurol Clin* 1990;8:51-75.
- 17) Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266-71.
- 18) LaFrance WC Jr, Devinsky O. The treatment of nonepileptic seizures: historical perspectives and future directions. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 2:15-21.
- 19) LaFrance WC Jr, Devinsky O. Treatment of nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2002;3(5 Suppl):19-23.