

난치성 측두엽간질에서 자기공명영상상 해마경화의 종적 범위에 따른 임상적 특성, 해마 신경원세포의 소실도 및 해마 Dynorphin 면역 반응도의 차이

Relationship of Longitudinal Extent of Hippocampal Sclerosis to Clinical Characteristics, Hippocampal Neuronal Cell Loss and Dynorphin-immunoreactivity Patterns in Intractable Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis

김장성¹ · 김정선² · 김선용³ · 서중석⁴
 Jang Sung Kim, M.D.¹, Jung Sun Kim, M.D.²,
 Sun Yong Kim, M.D.³ and Joong Seok Seo, M.D.⁴

ABSTRACT

Purpose : In mesial temporal lobe epilepsy (TLE), hippocampal sclerosis (HS) is a pathologic substrate and characterized by significant neuronal loss and band-like synaptic reorganization in dentate inner molecular layer (DGIML) of sclerotic hippocampus with either Timm's staining or Dynorphin (Dyn)-immunohistochemical staining methods. Hippocampus has neuronal synaptic circuitries of both intralamellar and translamellar patterns, from which we may hypothesize that longitudinal extent of HS represents variable pathophysiologic implications of neuronal injury, ictogenesis and epileptogenesis in mesial TLE. We tested the hypothesis. **Methods** : Eleven mesial TLE patients with HS on MRI were recruited from epilepsy surgery registry. Resected hippocampal slices were stained with Dyn immunohistochemical method. We classified them into cases with partial HS and those with extensive HS according to longitudinal HS extent. Between the two groups, clinical characteristics of seizures or epilepsies, hippocampal neuronal density and neuronal loss, and Dyn-immunoreactivity (IR) patterns were compared and analyzed. Dyn-IR pattern was classified as presence or absence of DGIML band and of CA3-IR. **Results** : Nine cases showed extensive HS whereas two were classified as partial HS. There appeared no significant differences in clinical characteristics, neuronal density, neuronal loss and Dyn-IR patterns between those with extensive and partial HS. **Conclusion** : In this study, we could not prove the hypothesis that difference in HS extent on MRI may represent distinctive variability in severity of hippocampal neuronal injury and in ictogenetic or epileptogenetic pathophysiology. (J Korean Epilep Soc 3 : 16-21, 1999)

KEY WORDS : TLE · Extent of hippocampal sclerosis · Seizure characteristics · Neuronal loss · Dynorphin.

서 론

해마는 해마 종축을 횡단하는 단면을 신경 시냅스의 한 단위로 하면서 그 단면의 신경원 세포들간의 연결 체제로 구성되어 있는 한편 단면의 시냅스 체제가 종축을 따라 전후방으로 연결되어 있으며 반대측 해마와도 다양한 신경망에 의해 연결되는 특징적인 구조로 구성되어 있다.¹ 측두엽간질 환자에서 MRI 상 발견되는 해마 경화는 정량적 체적 측정(quantitative volumetry)이나 육안으로 판독시 해마의 일부분에만 국한되어 있기도 하지만 해마 종축을 따라 전역(두부, 체부 및 미부)에 걸쳐 경화 혹은 위축의 소견을 보이는 경우도 상당수 있는 것으로 알려져 있으며 최근 들어 그와 관련된 측두엽간질의 임상적 특성에 대한 연구들이

해마는 해마 종축을 횡단하는 단면을 신경 시냅스의 한 단위로 하면서 그 단면의 신경원 세포들간의 연결 체제로 구성되어 있는 한편 단면의 시냅스 체제가 종축을 따라 전후방으로 연결되어 있으며 반대측 해마와도 다양한 신경망에 의해 연결되는 특징적인 구조로 구성되어 있다.¹ 측두엽간질 환자에서 MRI 상 발견되는 해마 경화는 정량적 체적 측정(quantitative volumetry)이나 육안으로 판독시 해마의 일부분에만 국한되어 있기도 하지만 해마 종축을 따라 전역(두부, 체부 및 미부)에 걸쳐 경화 혹은 위축의 소견을 보이는 경우도 상당수 있는 것으로 알려져 있으며 최근 들어 그와 관련된 측두엽간질의 임상적 특성에 대한 연구들이

¹아주대학교 의과대학 신경과학교실, ²병리학교실, ³진단방사선과
 Departments of Neurology¹, Pathology² and Diagnostic Radiology³, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
⁴국립과학수사연구소 법의학과
 Department of Forensic Medicine⁴, National Institute of Scientific Investigation, Seoul, Korea
 교신저자 : 김장성, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5
 TEL : (0331) 219-5173 · FAX : (0331) 219-5178
 E-mail : jsknausm@madang.ajou.ac.kr

단위로 하면서 그 단면의 신경원 세포들간의 연결 체제로 구성되어 있는 한편 단면의 시냅스 체제가 종축을 따라 전후방으로 연결되어 있으며 반대측 해마와도 다양한 신경망에 의해 연결되는 특징적인 구조로 구성되어 있다.¹ 측두엽간질 환자에서 MRI 상 발견되는 해마 경화는 정량적 체적 측정(quantitative volumetry)이나 육안으로 판독시 해마의 일부분에만 국한되어 있기도 하지만 해마 종축을 따라 전역(두부, 체부 및 미부)에 걸쳐 경화 혹은 위축의 소견을 보이는 경우도 상당수 있는 것으로 알려져 있으며 최근 들어 그와 관련된 측두엽간질의 임상적 특성에 대한 연구들이

진행되어 오고 있다.^{2,5)} 한편 측두엽 간질에서의 검경 병리 소견에 대한 연구들도 매우 활발히 진행되어 왔으며 최근의 해마 신경원세포 소실도에 대한 연구들은 측두엽 간질에서 해마경화 진단에 대한 정량적인 연구방법의 타당성을 입증하였다.^{6,10)} 그에 따라 해마경화와 측두엽 간질의 발생기전 간의 관계에 대한 다양한 정량적 연구들이 시도되어 오고 있다.¹¹⁾¹²⁾ 그리고 해마경화를 보이는 측두엽간질에서의 해마내 Dynorphin(이하 Dyn) 면역반응에 대한 연구¹³⁻¹⁵⁾들은 면역반응대가 치상회 내분자층에서 관찰됨을 보고 하였고 그 면역반응대는 Timm 염색에서 보이는 치상회 과립세포의 태상섬유(mossy fiber)의 시냅스 재형성¹⁶⁾¹⁷⁾에 의한 것일 가능성이 높다고 한다.

내측두엽 간질에서 MRI상 해마경화의 종적(longitudinal) 범위에 따라 간질이나 발작의 특성이 다르거나^{2,4)} 해마 신경원세포 손상의 정량적 차이가 나타난다거나 Dyn같은 신경펩티드 면역반응도의 양상이나 Timm 염색상 태상섬유 발아 양상 등이 다르게 나타난다면¹⁸⁾ 상기한 해마 특유의 종적인 신경 시냅스 회로에 대한 손상의 정도에 따라 발작이나 간질의 발생기전이 다를 것이라든가 가설을 제시해 볼 수 있다. 저자들이 아는 바로는 이 가설에 대한 연구는 아직까지 시도된 적이 없다. 본 연구는 MRI 상 해마 경화를 보인 난치성 내측두엽 간질환자들에서 해마경화의 범위에 따라 간질의 임상적 특성, 해마의 신경원세포 소실도 및 Dyn 면역 반응도 등의 차이가 나타나는지에 대하여 비교 분석함으로써 앞서 언급한 가설에 대한 검증을 시도해 보고자 한다.

방 법

1. 연구대상

MRI나 검경상 해마경화가 동반된 외에 병리적 이상소견이 없는 11명의 난치성 내측두엽간질 환자들이 대상으로 선정되었다. 모든 환자들은 치료 목적으로 측두엽 및 해마의 절제 수술을 받았고 절제된 11개의 해마 조직들은 병리학적인 소견의 비교 분석을 위해 표본화되어 보관되었다.

2. 연구방법

1) MRI 상 해마 종축에 따른 해마경화 범위의 측정

MRI의 기법, MRI상 해마 종축에 따른 해마경화의 범위 분류 및 측정 방법 등은 이전에 시행된 연구에서와 동일한

방법으로 시행되었다.²⁾ 해마경화의 범위는 부분성(partial)과 전역성(extensive)으로 분류 되었다. 부분성 해마경화인 환자들의 평균연령(22.5세)은 전역성 환자들(24.9세)에 비해 유의한 차이가 없었으며 양군에서 성별상의 유의할 만한 차이도 없었다.

2) 조직 표본 제작과 신경원세포 소실도 측정 및 Dyn 면역반응도 측정

해마의 신경원세포 조밀도(세포수/mm³) 및 소실도(100-조밀도의 정상 대비 %)의 측정을 목적으로 Hematoxylin-Eosin 염색이 시행되었고 조밀도 및 소실도 측정은 난치성 측두엽간질에서 해마경화시 세포조밀도 및 소실도에 대한 이전 연구에서와 같은 방법으로 시행되었다.²⁾ Dyn 면역반응도의 측정을 위해 Dynorphin-A에 대한 항체를 이용한 면역화학 염색이 이전에 행하여진 연구에서와 같은 방법으

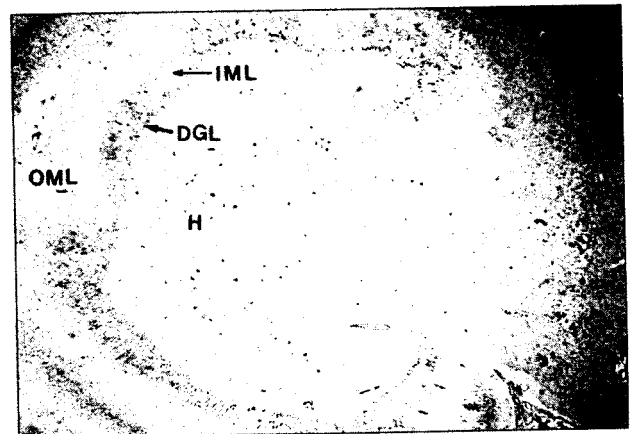


Fig. 1. Pattern of DYNIR in dentate inner molecular layer. DGL : dentate granular cell layer ; IML : inner molecular layer ; OML : outer molecular layer ; H : hilus.

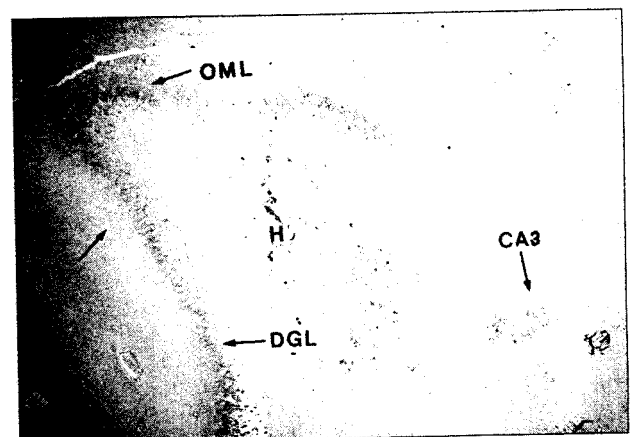


Fig. 2. Pattern of DYNIR involved in CA3 area. DGL : dentate granular cell layer ; IML : inner molecular layer ; OML : outer molecular layer ; H : hilus SL : stratum lucidum.

Table 1. Clinical characteristics of patients

Clinical Characteristics	MRI Extent of hippocampal sclerosis	
	Partial(n=2)	Extensive(n=9)
Age(year)	22.5	24.9
Sex		
Male	2	5
Female	0	4
Seizure onset(year)	11.5	9.7
Duration of illness(year)	9.5	16.7
Seizure type on AED		
OCP	1	3
2GTC	1	6
Seizure type off AED		
OCP	0	2
2GTC	2	7
Seizure frequency(/year)	23.5	38.9
IPI		
Presence	2	6
Absence	0	3
Febrile Seizure		
Presence	2	5
Absence	0	4
Head trauma		
Presence	1	2
Absence	1	7
CNS Infection		
Presence	0	1
Absence	2	8

*Abbreviation : AED, antiepileptic drug ; OCP, only complex partial ; GTC, generalized tonic-clonic ; IPI, initial precipitating injury ; CNS, central nervous system

로 시행되었다.¹⁹⁾ Dyn 면역반응 양상은 이전 연구¹⁹⁾에서와 마찬가지로 치상회 내분자층과 해마의 CA3 부위의 Dyn 면역반응의 유무에 따라 각각 분류되었다(Fig. 1, 2).

3) 해마경화 범위 유형에 따른 임상적 특성, 신경원세포 조밀도와 소실도 및 Dyn 면역반응 양상의 비교분석

① 임상적 특성 : 연령, 성별, 초발 연령, 이환 기간, 항간질약제 치료 중 발작 유형(항간질약제에 불응성 발작 유형), 치료 중단 중 발작 유형, 내원 전 1년간 발작 빈도, 선행 뇌손상(열성 경련, 두부외상, 뇌 및 뇌수막 감염)의 유무 등이 부분성 해마경화 환자와 전역성 해마경화 환자간에 비교 분석되었다.

② 신경원 세포 조밀도 및 소실도에 대한 부분성 해마경화 환자와 전역성 해마경화 환자간의 비교 분석

③ Dyn 면역반응 양상들에 대한 부분성 해마경화 환자와 전역성 해마경화 환자간의 비교 분석

Table 2. Hippocampal Neuronal Cell Quantization and DYNIR Patterns.

Hippocampal Histopathologic findings	MRI Extent of hippocampal sclerosis	
	Partial(n=2)	Extensive(n=9)
NEURONAL DENSITY(p>0.05)		
All Sectors	12786.3	12457.4
All CA	2869.5	2426.8
CA1	1525.0	756.7
CA2	6868.8	6325.4
CA3	2587.5	2045.6
CA4	496.9	579.6
DGL	52453.1	52579.5
% CELL LOSS(p>0.05)		
All Sectors	75.4	78.7
All CA	75.2	79.3
CA1	82.9	91.5
CA2	54.5	58.1
CA3	72.4	78.2
CA4	90.9	89.4
DGL	76.2	76.2
IML-IR(p>0.05)(n=10)		
Presence	1	8
Absence	0	1
CA3-IR(p>0.05)(n=11)		
Presence	1	2
Absence	1	7

*Abbreviation : DYNIR, dynorphin-immunoreactivity ; CA, cornu ammonis ; DGL, dentate granular layer ; IML-IR, dentate inner molecular layer immunoreactivity ; CA3-IR, CA3 immunoreactivity

4) 통계 분석

Chi-square test, Fisher's Exact test 및 Mann-Whitney test 등이 SPSS/PC Window를 통해 시행되었다.

결 과

부분성 해마경화군(2예)과 전역성 해마경화군(9예)간에서 비교 분석된 임상적 특성들은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05, Table 1). 또한 양군간에서 신경원세포 조밀도 및 소실도의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05, Table 2). 그리고 DYNIR 면에 있어서도 양군간에 치상회 내분자층의 Dyn 면역반응대의 유무나 CA3-면역반응 유무의 차이는 없었다(p>0.05, Table 2).

고 찰

해마경화는 내측두엽 간질에서 흔한 병리 소견이다.¹¹⁾ 측두엽 간질 중 해마경화가 있는 경우에서 과거력상 열성경련이 동반되는 경우가 흔하고 수술 후의 예후도 좋다는 연구

결과들로 볼 때 우리는 측두엽 간질에서 해마경화의 동반 여부는 간질의 병태생리의 차이와 관련성이 있으리라는 추측을 해볼 수 있다. 측두엽 간질 중 MRI 상 해마경화가 있는 경우, 해마경화가 없고 종양만 있는 경우 및 병리 소견상 정상인 경우 각각에 대한 해마 신경원세포 조밀도 및 소실도에 대한 정량적 연구들에서 보면 해마경화가 있는 경우에서 현저한 세포소실을 보이며^{6,11)} Timm 염색이나 Dynorphin 면역화학 염색을 이용한 연구들에서는 치상회의 내분자층에 과립세포 대상섬유의 발아에 의한 시냅스 재형성이 나타남을 보고하고 있다.¹³⁻¹⁷⁾ 이는 해마경화가 신경원세포의 소실로 인한 축삭의 시냅스 재형성을 통해 간질발생기전의 중요한 역할을 하고 있다²⁰⁾는 것을 나타내 주는 연구 결과들이다. 이러한 연구들은 해마의 종축을 횡단한 해마의 단면만을 연구한 것이기 때문에 해마의 종축과 평행하게 연결되고 있는 시냅스들의 작용에 의한 영향은 전혀 고려되지 않았다고 할 수 있다. 따라서 그러한 연구들은 해마내에서 일차적으로 일어나는 간질발생 기전의 과정이나 간질발작에 의한 해마의 세포손상 과정에 종적으로 시냅스가 형성된 신경연락 체계가 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 아무런 단서도 제공해 줄 수 없다. 해마의 신경연락 체계는 해마 안 밖으로 매우 많고 복잡한 신경망으로 형성되어 있으며 횡단된 해마 단면에 대한 연구들이 많이 진행되어 오고 있지만²⁰⁾ 해마 전역에 걸쳐 종적인 손상의 정도가 해마의 종적 신경연락 체계에 어떠한 영향을 미치고 간질이나 발작의 발생과정이나 신경손상의 과정에서 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 아직까지 연구가 미흡한 편이다.

해마의 횡단면 절편의 연구들에 의하면 해마의 횡단 층판(lamella)내의 신경연락 체계는 삼시냅스 회로(tri-synaptic pathway)로 잘 알려져 있다.¹⁾ Entorhinal cortex에서 perforant pathway를 통해 치상회의 분자층으로 들어온 구심성 신경섬유는 과립세포의 수상돌기와 시냅스를 하고 과립형 세포에서 나오는 신경섬유의 축삭은 CA3 부위의 투명층(stratum lucidum)에서 CA3의 피라미드형 신경원세포의 선단수상돌기와 시냅스를 하고 CA3의 피라미드형 신경원세포에서 나온 신경섬유의 축삭(Schaffer's collaterals)이 CA1 피라미드형 신경원세포의 수상돌기와 시냅스를 하는 삼단계의 연결회로로 되어있다. 이 삼단계의 연결회로는 흥분성 기능이 있다고 알려져 있다. 단지 과립형 세포가 CA4와 hilus의 중간신경원세포(interneuron)로부터 basket cell을 통해 억제성 시냅스를 형성하거나 과립형 세포의 축

삭을 통해 basket cell로 연결되어 억제성 시냅스를 형성하고 중간신경원세포들은 과립형 세포에 흥분성 시냅스를 형성한다고 알려져 있다. 한편 해마의 종축에 평행한 방향으로의 시냅스들은 hilus내의 중간신경원세포들과 basket cell이나 과립형 세포들간의 시냅스가 있다고 알려져 있으며 억제성과 흥분성을 모두 나타내게 된다.¹⁾²⁰⁾ 이러한 종적 시냅스의 존재 덕분에 해마의 일부분에 국소성 손상이 생겼다 하더라도 전후의 정상적인 회로에 의해 한동안 기능이 유지될 수 있다. 따라서 손상후 일정기간이 지나면서 형성되는 치상회 과립형 세포 대상섬유의 발아 같은 시냅스 재형성에 의한 기능적인 변화-즉, 과잉 흥분-가 나타나려면 해마 전후의 충분한 범위의 손상으로 진행되어야만 가능할 것이다.²⁰⁾ 이는 측두엽 간질이 열성 경련 같은 선행손상 후 십수년의 잠복기간이 지나야 본격적으로 나타남으로도 알 수 있다.²¹⁾ 이러한 해마손상의 범위가 간질발생의 기전이나 해마의 조직 손상의 형태 등에 영향을 미칠 수 있다는 가설은 간질의 임상적 특성들이나 해마 각 영역의 세포손상의 정도(신경원세포 소실도) 및 Timm 염색 혹은 Dyn 면역반응도 등의 양상을 MRI 상에 나타난 해마경화의 범위에 따라 비교 분석함으로써 시험해 볼 수 있을 것이다.

정상 해마에서 Dyn은 치상회 과립형 세포에서 생성되어 CA3 부위에 시냅스 되는 과립형 세포의 축삭 종말로 전달되므로 Dyn에 대한 면역화학반응은 주로 hilus나 CA3의 신경원세포들과 시냅스하는 과립형 세포의 대상섬유 말단 부위에 가장 잘 나타난다. Dyn이 간질발작이나 만성 간질의 발생기전과 관련하여 해마에서 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 아직까지 분명하게 밝혀져 있지 않지만 최근까지의 동물실험 연구에 의하면 발작 시 과립형 세포의 축삭 종말로부터 Dyn의 유리(release)가 증가되고 prodynorphin mRNA가 뒤이어 증가된다고 하며 Dyn이 해마 신경원세포 기능에 미치는 영향에 대한 실험 연구들의 대부분은 Dyn이 신경원세포의 흥분 억제 효과가 있음을 보고하고 있으나 동물에 따라 차이가 있다는 반론도 있다.^{22,23)} 최근 de Lanerolle 등이 시행했던 연구²⁴⁾에 의하면 해마경화가 동반된 내측두엽 간질환자에서 절제된 해마는 치상회의 내분자층에 Dyn 면역반응대를 형성한다고 하며 원인이 해마경화가 아닌 종양이거나 또는 병리소견상 정상인 경우 그러한 Dyn 면역반응대가 나타나지 않으며 이 Dyn 면역반응대는 과립세포의 과흥분성에 결정적인 역할을 하는 것은 아니라고 한다. 한편 근래 들어 치상회 내분자층의 Dyn 면역반응

대가 대상섬유의 발아에 의한 것이라는 연구 결과가 계속 발표되고 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 따라서 발작시 내분자층에 분포하는 대상섬유내의 다량의 Dyn은 발작시 유리되면서 동시에 대상섬유로부터 유리되는 glutamate를 억제할 수 있어야 한다. 하지만 de Lanerolle 등의 연구²⁰⁾에서는 치상회나 hilus에 κ1-opioid 수용체가 거의 남아 있지 않았으므로 볼 때 이러한 수용체-신경전달물질 불일치의 상태에서는 내분자층의 Dyn 면역반응 때에 분포한 Dyn이 발작 시 상기한 바와 같은 과립형 세포에 대한 억제작용을 할 수 없으리라 여겨진다. 즉 내분자층의 대상섬유 발아 부위의 Dyn은 발작의 발생 시 나타내는 시냅스전 혹은 시냅스후 억제 작용이 휴면(dormant) 상태로 되었거나 발작 시 다른 대사작용을 나타낼 것으로 추측된다. 하지만 최근의 연구에 의하면 해마경화가 동반된 내측두엽 간질환자에서 Dyn 면역반응은 내분자층 외에도 hilus나 CA3에서도 나타나고 내분자층에서 Dyn 면역반응이 나타나지 않는 경우도 있다.¹⁹⁾ 따라서 de Lanerolle 등의 연구²⁰⁾와 달리 본 연구는 내측두엽 간질환자의 해마에서의 Dyn 면역 반응을 치상회 내분자층 면역반응대와 CA3 부위의 대상 섬유 시냅스 부위 면역반응 등 두가지의 특징적인 유형으로 분류하여 각 유형의 면역반응 유무에 따른 간질의 임상적 특성들과 해마 신경원세포의 손상 정도를 비교 분석하여 보았다. 이와 같이 분류한 이유는 대상섬유의 치상회의 내분자층에서의 시냅스와 CA3에서의 시냅스는 해마에서의 흥분성 삼시냅스 회로 중 가장 중요한 부위이고 발작의 발생기전과 관련하여 CA3는 발작의 pacemaker 역할을 한다고 알려져 있기 때문이다.²⁰⁾

본 연구는 해마의 손상 범위가 간질발생의 기전에 영향을 미치고 간질의 특성 혹은 손상의 심한 정도가 해마 손상 범위와 관련성이 있다는 상기한 가설을 시험하기 위해 MRI 상 해마경화를 보이는 내측두엽 간질에서 간질과 관련된 임상적 특성, 해마 신경원세포의 조밀도와 소실도 및 해마

Dyn 면역 반응도의 양상 등을 해마경화의 범위에 따라 비교 분석하여 보았다. 본 연구는 해마경화의 종적 범위가 부분성이든 전역성이든 상관없이 간질의 임상적 특성상의 차이가 없다는 결과를 시작으로 세포손상의 정도와 시냅스 재형성의 양상의 차이도 없다는 비교적 일관성 있는 결과를 나타내었다. 따라서 본 연구에서 검증하고자 하였던 해마의 손상범위가 간질 발생의 기전이나 간질 발작에 의한 해마손상의 형태와 관련성이 있다라는 가설은 기각되었다. 하지만 이 연구의 제한점은 방법상의 문제점들로서 MRI의 해마경화 측정을 정량적 체적 측정이 아닌 육안으로 시행하였다는 점과 해마의 조직 절편을 해마의 체부에서 채취하였다는 점들뿐만 아니라 또 다른 제한점은 모든 환자가 약물에 극히 난치성인 환자들이란 점 등이다. 본 연구의 대상 환자들은 해마경화의 범위를 떠나 임상적으로 볼 때에 매우 심한 측두엽 간질환자들이라는 균질한 임상적 특성을 갖고 있기 때문에 간질의 임상적 특성이나 정량적 병리 소견상의 차이를 발견하기 어려웠을 것으로 여겨진다. 또한 부분성 해마경화를 보이는 두 경우들 역시 체부를 포함 두부나 미부가 함께 손상된 경우로서 두부나 체부의 한부분만 손상된 경우에 비해 해마 전역의 손상에 의한 해마경화와의 비교분석에 있어서 한계가 있었을 것으로 여겨진다. 더우기 연구 대상의 수가 적기 때문에 비모수 검정 방법의 통계적 방법을 이용하여 결과 분석을 할 수 밖에 없었으므로 결과에 대한 의미 부여에 있어서 제한점이 있다. 향후 해마의 정량적 체적 측정 방법을 이용하여 더 많은 환자들을 대상으로 연구가 진행된다면 앞서 언급한 가설의 진위를 좀더 명백히 가릴 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 측두엽간질 · 해마경화범위 · 간질발작 · 신경원세포손상 · Dynorphin.

- 논문접수일 : 1999년 6월 16일
- 심사통과일 : 1999년 7월 9일

REFERENCES

- 1) Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neurosci* 1989;31:571-91.
- 2) 김장성 · 허 균 · 권오영 · 김선용. 해마위축의 정도가 측두엽 간질의 이차성 전신 강직성-간대성 경련 발현에 미치는 영향- 뇌 자기공명 영상을 이용한 예비 연구. *대한신경과학회지* 1996;14:150-57.
- 3) Quigg M, Bertram EH, Jackson T. Longitudinal distribution of hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:101-10.
- 4) Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Anderman F. The relation of spike foci and of clinical seizure characteristics to different pattern of mesial temporal atrophy. *Arch Neurol* 1995;52:287-93.
- 5) Bronen RA, Fulbright RK, Kim JH, Spencer SS, Spencer DD, Al-Rodhan NRF. Regional distribution of MR findings in hippocampal sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1193-200.
- 6) Kim JH. Pathology of seizure disorders. *Neuroimaging Clinics of North America* 1995;5:527-45.
- 7) 김장성 · 김정선 등. 해마경화를 동반한 난치성 측두엽 간질의 해마 신경원세포 조밀도 및 세포소실도. *대한간질학회지* 1997;1:85-91.
- 8) Dam AM. Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. *Epilepsia* 1980;21:617-29
- 9) Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport

- C, Lieb JP, Crandall PH. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:729-40.
- 10) Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius J, Crandall PH. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984;25:721-28.
- 11) Mathern GW, Babb TL, Armstrong DL. Hippocampal sclerosis. In: Engel J, Pedley TA, ed. *Epilepsy*, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 133-55.
- 12) Davies KG, Hermann BP, Dohan FC, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 1996;24:119-26.
- 13) Elmer E, Kokaia M, Kokaia Z, Feencz I, Lindvall O. Delayed kindling development after recurring seizures: Relation to mossy fiber sprouting and neurotrophin, GAP-43 and dynorphin gene expression. *Brain Res* 1996;712:19-34.
- 14) Simpson JN, Zhang WQ, Bing G, Hong JS. Kainic acid-induced sprouting of dynorphin and enkephalin-containing mossy fibers in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Brain Res* 1997;747:318-23.
- 15) Houser CR, Miyashiro JE, Swartz BE, Walsh GO, Rich JR, Delgado-Escueta AV. Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *J Neurosci* 1990;10:267-22.
- 16) Isokawa M, Levesque MF, Babb TL, Engel J. Single mossy fiber axonal systems of human dentate granule cells studied in hippocampal slices from patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 1993;13:1511-22.
- 17) Babb TL, Kupfer WR, Pretorius Jk, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic Reorganization by mossy fiber in human epileptic fascia dentata. *Neurosci* 1991;42:351-63.
- 18) Masukawa LM, O'Connor WM, Lynott J, et al. Longitudinal variation in cell density and mossy fiber reorganization in the dentate gyrus from temporal lobe epileptic patients. *Brain Res* 1995;678:65-75.
- 19) 김장성 · 김정선 등. 해마경화를 동반한 난치성 측두엽 간질 환자의 해마내 신경원세포의 Dynorphin 면역 반응 양상. 대한간질학회지 1998; 2:121-26.
- 20) Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994;35:640-54.
- 21) Engel J. Clinical Evidence for the Progressive Nature of Epilepsy. In: Heinemann U, et al. eds. *Progressive Nature of Epileptogenesis* (Epilepsy Res Suppl. 12), Elsevier: Amsterdam, 1996:9-20.
- 22) Simnato M, Romualdi P. Dynorphin and Epilepsy. *Prog Neurobiol* 1996;50:557-83.
- 23) Hong JS, McGinty JF, Lee PHK, XiE CW, Mitchell CL. Relationship between hippocampal opioid peptides and seizures. *Prog Neurobiol* 1993;40:507-28.
- 24) Darke CT, Terman GW, Simmons ML, et al. Dynorphin opioids present in dentate granule cells may function as retrograde inhibitory neurotransmitters. *J Neurosci* 1994;14:3736-50.
- 25) Wagner JJ, Caudle RM, Chavkin C. K-opioids decrease excitatory transmission in the dentate gyrus of the guinea pig hippocampus. *J Neurosci* 1992;12:132-41.
- 26) Caudle RM, Chavkin C, Dubner R. K₂ opioid receptors inhibit NMDA receptor-mediated synaptic currents in guinea pig CA3 pyramidal cells. *J Neurosci* 1994;14:5580-89.
- 27) Berman EF, Adler MW. The anticonvulsant effect of opioids and opioid peptides against maximal electroshock seizures in rats. *Neuropharmacol* 1984;23:367-71.
- 28) de Lanerolle NC, Williamson A, Meredith C, et al. Dynorphin and the kappa 1 ligand [³H]U69,593 binding in the human epileptogenic hippocampus. *Epilepsy Res* 1997;28:189-205.
- 29) Lothman EW, Bertram EH, Stringer JL. Functional Anatomy of Hippocampal Seizures. *Prog Neurobiol* 1991;37:5-9.