

내측두경화를 동반한 측두엽 간질환자에서 항 간질약제 치료 후 첫 1년간 발작횟수와 다음 1년간 발작횟수 간의 차이 및 상관 관계

Difference and Correlation between Seizure Numbers during the First Year and the Second Year of Antiepileptic Drug Treatment in Temporal Lobe Epilepsy with Mesial Temporal Sclerosis

김장성¹ · 이병인² · 김옥준² · 김선용³ · 김동익⁴

Jang Sung Kim, M.D.¹, Byung In Lee, M.D.², Ok Joon Kim, M.D.²,
Sun Yong Kim, M.D.³ and Dong Ik Kim, M.D.⁴

ABSTRACT

Purpose: Determination of medical intractability is primarily essential for planning a surgical treatment of epilepsy. Questions regarding intractability include the optimum duration of adequate antiepileptic drug (AED) treatment and the tolerable seizure frequency. Unfortunately, there is no established guideline for determination of medical intractability in terms of the duration or the tolerability of AED resistance. In temporal lobe epilepsy (TLE) with mesial temporal sclerosis (MTS), a well-known surgically remediable epileptic syndrome, the investigation of relationship between short-term and long-term AED response may help us finding a way to solve the above questions. **Methods:** From 2 epilepsy centers, 86 patients with TLE demonstrating MTS on MRI were evaluated. All of them were on AED treatment for at least 2 years. We investigated seizure free rate for 1st 1 year, for next 1 year and that for two years. We compared seizure number of 1st 1 year with that of 2nd 1 year and analyzed correlation coefficient between seizure numbers of the two periods. Paired-t-test and Pearson correlation test were performed for statistical analysis. **Results:** Two year terminal remission rate was 3.5%. Remission rate for the 1st 1 year was 4.7% whereas in the 2nd 1 year it rose to 16.3%. Mean seizure number of 1st one year was 34.9 (±48.1) and that of next one year was 27.0 (±45.5). Mean paired differences between seizure numbers of the two periods was 7.95 (±28.60) (95% confidence interval : 1.82 - 14.09) which was statistically significant (p=0.012). Pearson correlation coefficient was 0.815 between seizure numbers of the two periods (p≤0.01). **Conclusions:** In TLE with MTS, seizure free outcome was very poor. However, seizure-free rate rose and seizure number declined as AED treatment duration was prolonged for 2 years. Seizure number of 1st year may predict that of 2nd year. To establish an appropriate index time for considering medical intractability, further studies on longer-term outcome by AED treatment should be recommended in addition to studies on adequate tolerability of AED resistance. (J Korean Epilep Soc 3 : 39-43, 1999)

KEY WORDS : Mesial temporal lobe epilepsy · Hippocampal sclerosis · Duration of AED resistance.

서 론

내측두경화를 동반한 측두엽 간질은 항 간질약제(AED)

¹아주대학교 의과대학 신경과학교실, ³진단방사선과학교실
Departments of Neurology¹ and Diagnostic Radiology³, Ajou University
School of Medicine, Suwon, Korea

²연세대학교 의과대학 신경과학교실, ⁴진단방사선과학교실
Departments of Neurology² and Diagnostic Radiology⁴, Yonsei Univ-
ersity College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자 : 김장성, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5
TEL : (0331) 219-5175 · FAX : (0331) 219-5178
E-mail : jsknausm@madang.ajou.ac.kr

치료에 효과가 없는 난치성일지라도 수술로써 좋은 치료 효과를 보이는 간질 증후군으로 잘 알려져 있다.¹⁾ 그렇지만 간질을 수술로써 치료하고자 하는 경우 몇가지 유의해야 할 점들이 있다. 그 중 첫 번째로 확인하여야만 하는 것이 수술 대상으로 고려되고 있는 환자의 간질이 약물에 난치성인지 여부이다.²⁾ 불행하게도 아직까지 약물 난치성에 대한 명백한 기준이 정해져 있지 않다.^{2,3)} 특히 얼마 동안의 AED 치료기간 후 어느 정도의 발작 빈도 이상이어야 약물 난치성으로 결정할 수 있다는 기본적인 평가 요인들에 대한 기준조차도 정해진 바가 없다. 따라서 약물 난치성의 정의는

AED 치료 효과에 대한 연구에서부터 수술치료에 대한 연구들에 이르기까지 연구 목적이나 방법에 따라 매우 다양하게 설정되어 이용되어 오고 있을 뿐 아직까지 객관적으로 인정될 만한 적정 기준에 대한 지침이 없다.⁴⁾ 그 이유는 약물 난치성 간질로 판정을 하려는 목적의 대부분이 수술 치료가 차선책이 될 수 있는가를 결정하기 위함이라는 함목적성 때문이라고 여겨진다. 특히 어느 정도의 발작 빈도가 환자에게서 견딜만한가에 대한 기준은 환자 개인의 사정에 따라 다를 수밖에 없다.²⁾

간질의 AED 치료시 최종관해(terminal remission) 여부는 간질 진단 후 혹은 AED 치료 2년 이내에 결정된다고 알려져 있다.⁵⁾ 또한 AED 치료시작 후 1~2년의 단기간의 예후는 4~5년 후의 장기간 예후와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다.⁶⁾ 한편 난치성 부분성 간질의 발작 횟수에 대한 통계학적 분석 연구에서는 발작 횟수의 시간적 형태 중에서 시간 추세(time trend)가 가장 흔하며 특히 발작 빈도가 증가하는 형태가 더욱 많다고 한다.⁷⁾ 따라서 AED 치료 시작 후 2년째를 만성 간질로의 이행 가능성 여부를 판단하는 시점으로 고려해 볼 수 있을 것이다. 한편 측두엽 간질에서 첫 1~2년 간의 AED 치료예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있으며⁸⁾ 특히 해마경화가 동반된 경우는 발작의 병리기전인 해마경화가 단기간에도 진행성 경과를 나타내기⁹⁾ 때문에 다른 부분성 간질 증후군에 비해 좀더 조기에 약물 난치성의 판단이 가능할지도 모른다. 따라서 내측두경화가 동반된 측두엽 간질환자들에서 첫 1년간의 AED 치료 반응이 다음 1년간의 치료 반응과 어떠한 연관성이 있는지를 조사하여 첫 1년간의 치료반응이 다음 1년간의 치료반응을 예측할 정도로 강한 연관성을 보인다면 약물 난치성으로 결정하는 시점이 AED 치료 시작 후 1년으로 단축될 수 있을 것이다.

본 연구는 MRI 검사상 내측두경화가 동반된 측두엽 간질 환자들에서 AED 치료 후 첫 1년간의 발작 빈도와 다음 1년 동안의 발작빈도간에 어떠한 상관 관계가 있는지에 대하여 분석하여 만성 치료 불응성 간질로의 이행 여부를 결정하는 시점의 단축이 가능한지를 조사해 보고자 한다.

방 법

1. 연구대상

연세대 세브란스병원 간질센터와 아주대 병원 신경과에 내원 하였던 환자들 중 MRI 상 내측두경화(mesial tem-

poral sclerosis : 이하 MTS)를 동반한 측두엽 간질로¹⁰⁾ 진단된 86명의 환자들이 연구 대상으로 선정되었다. 모두 새로 의뢰된 환자들로서 1명만이 초진된 경우이었다. 환자 모두 2년 이상 적합한 AED 치료를 받았으며 약의 용량은 환자의 체중에 적정량으로 정해졌으나 재발이 계속되는 경우 환자가 부작용을 느끼기 시작할 때까지 증량 되었다. MRI 상 MTS 이외의 병리소견을 보이거나 발작의 특성상 국소화가 불가능한 경우 혹은 치료순응도가 낮거나 견디지 못할 정도의 AED 부작용을 나타내는 경우 등은 제외되었다.

MRI는(1.5 Tesla, GE)3-dimensional fast gradient acquisition 기법과 fast spin-echo기법 등으로 T-2 강조영상, T-1 강조영상 및 T-1 Inversion Recovery 영상 등을 해마의 종축을 기준으로 직각의 평면으로 절편화하여 만들었다. MRI상의 MTS 진단은 시각진단으로 진단방사선과 전문의 및 신경과 전문의에 의하여 시행되었다.

환자들의 평균 연령은 31.8세(16~56세)이었고 남자가 44명 여자가 42명이었다. 평균 간질 이환 기간은 17.1년(2~35년)이었으며 평균 초발 연령은 14.8세(1~38세)이었다. 선행된 뇌 손상으로서 두부 외상이 2명, 뇌 및 뇌수막 염이 14명, 열성 경련이 30명으로 나타났다. 새로 의뢰되기 전 및 치료 시작 전의 연간 평균 발작 빈도는 77.0(1~1081)이었으며 부분성 발작만 있는 경우가 24명(27.9%), 일차성이나 이차성 여부를 감별할 수 없는 전신성 경련성 발작 9명(10.5%), 이차성 전신성 경련성 발작 53명(61.6%)으로 나타났다. AED 단독요법은 27명(31.4%), 병용요법은 59명(68.6%)에서 시행되었고 기존의 약제가 57명(66.3%)에서 신약 병용요법이 28명에서 시행되었다. 약제 부작용은 44명(51.2%)에서 나타났다.

2. 연구방법

환자들의 간질환자 증례 기록부로부터 진단 및 치료시작 후 2년간의 AED 치료반응(최종 관해율¹¹⁾ 및 발작횟수의 변화)에 대한 자료 및 간질의 특성들에 대한 자료 등이 수집되었다. 우선 첫 1년, 다음 1년 및 2년 동안의 관해율이 측정되었다. 다음으로 첫 일년간의 발작 횟수와 다음 일년간의 발작 횟수간의 차이에 대한 비교 분석 및 상관관계 분석이 시행되었다. 각 치료 기간별 발작 횟수간의 비교 분석을 위해 paired-t-test가 이용되었으며 각 치료 기간별 발작 횟수간의 상관관계 분석을 위해 Pearson correlation test가 이용되었다.

Table 1. Remission during 2 years of AED treatment in TLE with MTS (N=86)

Remission(Seizure Free)	1 st Year	2 nd Year	2 Years
Yes	4(4.7%)	14(16.3%)	3(3.5%)
No	82(95.3%)	72(83.7%)	83(96.5%)

Abbreviation : AED, antiepileptic drug ; TLE, temporal lobe epilepsy ; MTS, mesial temporal sclerosis

Table 2. Difference between seizure numbers of 1st year and 2nd year of AED treatment in TLE with MTS

AED treatment period	Seizure frequency (Mean±SD)	Paired differences		
		Mean±SD	95% Confidence interval	p value
1st year	34.9±48.1	7.95±28.60	1.82 - 14.09	0.012
2nd year	27.0±45.5			

Abbreviation : AED, antiepileptic drug ; TLE, temporal lobe epilepsy ; MTS, mesial temporal sclerosis ; SD, standard deviation

Table 3. Correlation between seizure numbers of 1st year and 2nd year of AED treatment in TLE with MTS

Pearson correlation coefficient	1st year seizure frequency	2nd year seizure frequency
1st year seizure frequency	1.000	.815**
2nd year seizure frequency	.815**	1.000

Abbreviation : AED, antiepileptic drug ; TLE, temporal lobe epilepsy ; MTS, mesial temporal sclerosis

** : Correlation is significant at the 0.01 level(2-tailed)

결 과

첫 일년동안의 최종 관해율은 4.7%(4/86). 다음 일년 동안의 관해율은 16.3(14/86)이고 2년간의 최종 관해율은 3.5%(3/86)이었다(Table 1). 첫 일년간 치료 중 평균 발작 횟수는 34.9(±48.1) 다음 일년간의 평균 발작 횟수는 27.0(±45.5)이었으며 환자당 두 기간간의 발작 횟수의 차이 평균(mean paired differences)은 7.95(±28.60)(95% 신뢰구간 : 1.82~14.09)로서 두 기간의 발작 횟수간의 유의할 만한 차이를 보였다(p=0.012, Table 2). 두 기간의 발작 횟수의 상관관계는 피어슨 상관계수가 0.815로서 유의한 상관성을 보였다(p≤0.01, Table 3).

고 찰

내측두경화를 동반한 측두엽 간질은 수술 치료에 의해 호전될 수 있는 간질 증후군으로 인정되어 오고 있다.¹⁾ 복합 부분 발작을 나타내는 부분성 간질이나 측두엽 간질에서 AED에 의한 2~3년 관해율은 4~40%으로 매우 다양²⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

하지만 그 연구들 중에서도 엄격한 진단 기준을 적용한 연구에서는 2년 최종 관해율이 4%에 지나지 않는 불량한 예후의 간질 증후군으로 나타났다.⁸⁾ 그리고 부분성 간질에 동반된 해마경화는 1년 후 추시 MRI 검사상 약 4분의 1에서 더욱 진행된 양상을 나타냄⁹⁾을 볼 때에 내측두엽 간질에 동반된 해마경화는 진행성 병변이라고 여겨진다. 내측두엽 간질의 병리기질(pathologic substrate)로 알려진 해마경화가 시간 경과에 따라 점점 심해진다는 것은 간질의 병리기전이 더욱 진행하여 점차 약물 난치성으로 진행됨을 의미한다. 하지만 새로 의뢰되어 진찰실에 내원한 간질 환자들 중 발작의 특성, 뇌파검사 및 MRI 검사 소견상 내측두경화를 동반한 측두엽 간질로 진단되어 약물 치료에 불응성일 가능성이 매우 높은 경우에서도 수술치료를 먼저 선택하기보다는 우선 AED 치료를 시작하여야만 하는 것이 현 실정이다.²⁾ 따라서 치료를 어떻게 시작하고 언제까지 지속할 것인가가 큰 문제점으로 제기될 수밖에 없다. 더욱이 부작용이 나타날 정도의 AED 치료에도 불구하고 지속적으로 재발하는 경우 얼마 동안 더 치료를 하여야만 약물 난치성이라고 결정할 것인가가 특히 문제시 될 것이다. 약물 난치성이라고 판단하는 기간의 기준을 정하기 위해 시행되었던 체계적인 연구는 아직까지 없었지만 장기간 AED 치료 예후나 수술 치료 결과에 대한 연구들²⁻⁴⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁻¹⁹⁾에서 보면 대체로 2년 정도의 치료기간을 약물 난치성으로 설정하려는 경향이 있다. 이러한 기준은 아마도 앞서 언급하였듯이 간질의 장기간 예후가 AED 치료 후 첫 1년이나 2년간의 예후와 밀접한 관련성이 있다는 연구 결과들⁵⁾⁽⁶⁾에서 비롯된 것이라고 여겨진다.

앞서 언급한 난치성 부분성 간질의 발작 횟수에 대한 한 통계학적 분석 연구에⁷⁾ 따르면 발작 횟수의 형태는 시간 추세(time trends), 군집화(clustering), 주기성(cyclicality), 과잉분산(overdispersion) 등으로 나타날 수 있고 그 중 시간 추세가 흔하게 나타나며 그 중에서 감소 추세보다는 증가 추세가 더욱 흔하다고 한다. 한편 군집성 중에서 역시 이전의 발작 빈도에 비해 증가됨을 보이는 형태가 가장 흔하다. 따라서 AED 치료 시작 1년간의 발작 횟수와 다음 1년간의 치료 중의 발작 횟수간의 연관성의 형태도 마찬가지로 이리라 추측해 볼 수 있다. 그리고 측두엽 간질의 단기간 예후(1~2년 관해율)가 다른 부분성 간질 증후군의 예후 보다 훨씬 불량하다는 점이나 해마경화를 동반한 측두엽 간질의 단기간 예후는 더욱 불량하다는 연구 결과들²⁰⁾ 인정한다면 AED 치료 시작 후 1년간의 치료반응에 따라 치료 불응성

혹은 약물 난치성 가능성을 좀더 일찍 예측할 수 있을 것이 다라는 가설을 제시해 볼 수 있다. 이러한 가설을 검증하기 위해서 본 연구는 AED 치료 시작 후 첫 1년간 발작 횟수와 다음 1년간의 치료 중 발작 횟수간에 어떠한 상관 관계가 있는지를 조사 분석하여 보았다.

본 연구의 결과는 세가지로 요약될 수 있다. 첫째, 내측두 경화가 동반된 측두엽 간질의 AED 치료 예후는 매우 불량 하며 특히 최종 관해율은 치료 시작 후 2년간 3% 정도에 지나지 않는다. 하지만 치료시작 1년이 지난 다음 1년간의 관해율은 16.3%로서 오히려 첫 일년간의 관해율에 비해 훨씬 높다. 둘째, 첫 1년간의 발작 횟수보다 다음 1년간의 발작 횟수가 현저히 줄어들고 있다. 셋째, 첫 1년간의 발작 횟수와 다음 1년간의 발작 횟수간에 상관성은 매우 높다. 즉 내측두경화가 동반된 측두엽 간질에서 AED 치료 시작 후 최종 관해율은 대단히 낮으나 시간이 경과함에 따라 치료반응이 좋아지는 편이며 첫 1년간의 치료 반응은 다음 1년간의 치료 반응의 추세와 밀접한 연관이 있다. 따라서 치료 시작 1년간의 치료반응이 2년째의 치료 반응을 예측할 수 있다 하더라도 2년째에 관해율이 증가하고 치료반응이 호전됨을 볼 때 해마경화를 동반한 내측두엽 간질 환자에서 AED 치료 불응성 여부를 치료 시작 후 1년만에 판단하는 것은 무리 이리라 여겨진다. 한편 어느 한정된 기간 동안 발작 횟수가 어느 정도라야만 약물 난치성이라고 할 수 있을는지 즉 치료불응성에 대한 인성(tolerability)은 별개의 문제이며 환자 개인의 사정이나 간질 증후군의 특성에 따라 결정되어야만 될 문제라고 여겨진다.

본 연구에서 비록 발작 빈도가 높더라도 1년째에 비해 2년째에 1년 관해율이나 치료반응이 호전됨은 최근에 제기 되어 오고 있는 내측두엽 간질이 진행성 병리기전을 갖는다는 주장들과는 상충되는 결과이다.²¹⁻²³⁾ 이는 아마도 적절한

항간질약제 치료가 시작되어 충분한 치료효과가 나타나기 까지 시간이 걸리기 때문이라고 생각하여 볼수도 있다. 하지만 치료 시작 후 둘째 1년간의 관해율의 증가나 발작횟수의 감소 등의 결과는 내측두엽 간질에서 발작의 정도가 진행성임을 증명해 볼수는 없다고 여겨진다. 소아에서의 치료 불응성 간질에 대한 한 연구에서는¹⁴⁾ 치료기간이 길어질수록 치료반응이 호전되었다고 보고하고 있지만 성인에서 치료불응성 간질의 장기간 AED 치료 예후에 대한 기존 연구들의 결과는 연구방법의 측면에서 명확한 결론을 내리기가 어렵다.²⁴⁾ 한편 수술치료 성적이 양호하고 내측두엽 간질이 진행성이라는 한편의 주장에 편승하여 조기 수술치료의 필요성이 거론되기도 한다.¹¹⁾ 이러한 최근의 경향들을 명확히 하기 위해서는 측두엽 간질의 AED 치료 예후에 대한 좀더 명확한 연구가 진행되어야만 될 것이다. 그러한 연구를 위해서는 본 연구에서 처럼 엄격한 진단 기준이 적용되어 진단된 측두엽 간질 환자들에서 장기간 AED 치료 예후에 관한 연구와 내측두경화가 동반된 환자와 내측두경화가 없는 환자간의 예후의 비교 분석 연구 등이 시행되어야 할 것이다. 또한 진행성 여부에 대한 좀더 명확한 판단을 위하여 추시 연구가 요망된다.

본 연구의 결과에 의하면, 내측두경화를 동반한 측두엽 간질 환자에서 AED 치료가 시작된 후 치료 불응성 여부에 대한 판단은 치료 후 일년만에 고려될 수는 없으며 향후 측두엽 간질의 장기간 예후에 대한 좀더 엄격하고 명확한 연구 결과가 수립되어야만 치료 불응성 고려 시점에 대한 판단이 가능할 것이다.

중심 단어 : 내측두엽간질 · 해마경화 · 치료불응성의 기간.

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

REFERENCES

- 1) Wieser H-G, Engel J, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndrome. In: Engel J, ed. *Surgical Treatment of Epilepsies*. New York: Raven Press, 1993:49-64.
- 2) Bourgeois BFD. General concepts of medical intractability. In: Luders H, ed. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1991:77-82.
- 3) Schmidt D. Medical intractability of partial epilepsies. In: Luders H, ed. *Epilepsy Surgery*, New York: Raven Press, 1991:83-93.
- 4) Aicardi J, Shorvon SD. Intractable epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, ed. *Epilepsy*. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997:1325-31.
- 5) Sander JWAS. Some aspects of the prognosis of the epilepsies. *Epilepsia* 1993;34:1007-16.
- 6) Cockerell, et al. Prognosis of epilepsy: A review and further analysis of the first nine years of the British NGPS of epilepsy, a prospective population based study. *Epilepsia* 1997;38:31-46.
- 7) Balish M, Albert PS, Theodore WH. Seizure frequency in intractable partial epilepsy: A statistical analysis. *Epilepsia* 1991;32:642-49.
- 8) Kim JS, Lee BI, Kim OJ, Lee PH. Seizure outcome during 2 years of antiepileptic drug treatment in nonlesional temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 6):114-115.
- 9) Van Paesschen W, Duncan JS, Stevens JM, Connolly A. Longitudinal quantitative hippocampal magnetic resonance imaging study of adults with newly diagnosed partial seizures: one-year follow-up results. *Epilepsia* 1998;39:633-39.
- 10) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification

- of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 11) Engel J, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, ed. *Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2417-26.
 - 12) Mikati M, Holmes G. Temporal lobe epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy*, Philadelphia: Williams-Wilkins, 1996:401-14.
 - 13) Hauser WA. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: Luders H, ed. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1991:133-41.
 - 14) Huttenlocher PR and Hapke RJ. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990;28:699-705.
 - 15) Keranen T, Riekkinen PJ. Severe epilepsy: diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurol Scand* 1988;78(suppl 117):7-14.
 - 16) Schmidt D. Prognosis of chronic epilepsy with complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1274-78.
 - 17) Sillanpaa M. Remission of seizures and predictors of intractability in longterm follow-up. *Epilepsia* 1993;34:930-36.
 - 18) Schmidt D. Single drug therapy for intractable epilepsy. *J Neurol* 1983;229:221-26.
 - 19) Schmidt D. Two antiepileptic drugs for intractable epilepsy with complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1119-24.
 - 20) Van Paesschen W, Duncan JS, Stevens JM, Connelly A. Etiology and Early Prognosis of Newly Diagnosed Partial Seizures in Adults: A Quantitative Hippocampal MRI Study. *Neurol*, 1997:753-57.
 - 21) Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius JK, Yeoman KM, Kuhlman PA. The Pathogenic and Progressive Features of Chronic Human Hippocampal Epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:151-61.
 - 22) 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.
 - 23) Mikkonen M, Soininen H, Kalviainen R, et al. Remodeling of Neuronal Circuitries in Human Temporal Lobe Epilepsy: Increased Expression of Highly Polysialylated Neural Cell Adhesion Molecule in the Hippocampus and the Entorhinal Cortex. *Ann Neurol* 1998;44:923-34.