

## 리튬-필로카르핀으로 중첩경련을 유발한 흰쥐에서 체온이 경련과 해마의 손상에 미치는 영향

### Effect of Body Temperature on Seizure and Hippocampal Damage in Rats with Lithium-Pilocarpine Induced Status Epilepticus

이광수<sup>1,2</sup> · 김영인<sup>1,2</sup> · 정성우<sup>1</sup> · 김범생<sup>1</sup>

Kwang-Soo Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Yeong-In Kim, M.D.<sup>1,2</sup>,

Sung-Woo Chung, M.D.<sup>1</sup> and Beum-Saeng Kim, M.D.<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

**Background** : To investigate the effect of body temperature on seizure and hippocampal damage in the lithium and pilocarpine-induced status epilepticus. **Methods** : We pretreated the Sprague-Dawley rats with lithium (3 mEq/kg) and pilocarpine (30 mg/kg) and divided into three groups by their body temperatures which were maintained at normothermia ( $36.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ), hyperthermia ( $40.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) and hypothermia ( $32.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ). Each group was maintained in a state of status epilepticus with assigned body temperature for 4 hours. After 24 hours, the rats were sacrificed, the pattern of EEG changes and degree of hippocampal cellular damage were compared between different groups. **Results** : (1) Progression of typical EEG pattern of status epilepticus were observed in normothermic group; discrete ictal discharge with slowing (30 min), wax and waning ictal discharge (60 min), continuous ictal discharge (90 min), continuous ictal discharge with flat period (180 min) and periodic epileptiform discharge (240 min) in time order. In hyperthermic group, the progression of EEG pattern was more rapid than that of normothermic group; continuous ictal discharge was appeared within 30 minutes and periodic epileptiform discharge was within 90 minutes. On the other hand, the hypothermic group showed delayed evolution and wax and waning ictal discharge persisted until 240 minutes. (2) The survived neuronal cellular counts at CA1 and CA3 area of ventral hippocampus were compared between each group. The survived cellular counts were  $90.9 \pm 5.55$  (CA1) and  $73.9 \pm 5.15$  (CA3) in hypothermic group,  $56.1 \pm 5.38$  (CA1) and  $40.6 \pm 7.03$  (CA3) in normothermic group and  $42.7 \pm 4.08$  (CA1) and  $31.7 \pm 4.64$  (CA3) in hyperthermic group ( $p < 0.05$ ). **Conclusion** : The body temperature might influence the severity of seizure and seizure-induced brain damage. Hyperthermia aggravated the severity of seizure and seizure induced hippocampal damage, while hypothermia inhibited them. (J Korean Epilep Soc 3 : 164-173, 1999)

**KEY WORDS** : Temperature · Status epilepticus · Lithium-pilocarpine · Hippocampus · EEG · Neuroprotection.

## 서론

체온이 경련에 미치는 영향에 대해서 많은 보고들이 있어 왔는데 특히 소아기에 흔히 볼 수 있는 열성경련의 경우 고열이 반드시 경련 전에 선행되는 경우<sup>1)</sup>와 in vitro 상태에

서 해마의 조직절편에서 기록한 간질과의 활성화도가 체온의 변화에 따라 증감한다는 보고들<sup>2,3)</sup>이 경련과 체온의 관련성을 보여주었다. 그러나 지금까지의 연구들은 대체로 역학적 연구나 기술적 보고 혹은 in vitro 실험 등에 국한되어 있었으며 in vivo 상태에서의 그 관련성을 증명했던 연구는 그리 많지 않았다.

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Department of Neurology<sup>1</sup>, The Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>가톨릭대학교 의과대학연구원 겸임연구원

Catholic Research Institutes of Medical Science<sup>2</sup>, Seoul, Korea

교신저자 : 김영인, 137-040 서울 서초구 반포동 505번지

TEL : (02) 590-2093 · FAX : (02) 599-9686

E-mail : nuyikim@cmc.cuk.ac.kr

1973년 Meldrum 등<sup>4)</sup>이 bicuculline으로 유발한 중첩경련 모델에서 자연적으로 체온이 상승한 일부 baboon의 조직병리 소견이 정상체온군보다 더욱 손상이 심한 것을 관찰하고 고체온이 신경손상을 조장한다고 처음 보고하였으나 경련을 유지한 시간이 82~299분으로 각 실험동물마다 다양하고 그 외의 여러 인자들이 균등하게 조절되지 않은 상태였으므로

결과의 해석에 문제점이 있었다. Blennow 등<sup>5)</sup>도 bicuculline으로 2시간 동안 중첩경련을 일으키고 체온을 40°C로 유지하며 다른 인지들을 일정하게 한 결과 대조군보다 더 심한 손상을 야기시킨다고 보고하였으나 신경손상에 대하여 정량적인 분석은 시행하지 않았고 특히 bicuculline에 의한 중첩경련은 사실상 경련에서 회복된 뒤 실험쥐를 생존시킬 수가 없기 때문에 정확한 뇌손상을 조직학적으로 평가하기 위한 회복시간이 없었다는 점에서 한계를 가지고 있었다.<sup>6)</sup> Liu 등<sup>8)</sup>과 Lundgren 등<sup>9)</sup>은 각각 kainic acid와 flurothyl로 유발된 중첩경련모델을 이용하여 체온 이외의 모든 요소들을 일정하게 유지하고 충분한 회복시간을 거친 후에 관찰한 조직변화와 뇌파양상을 비교하여 고체온이 세포손상을 더 조장하고 저체온은 신경보호 효과를 보인다고 보고하였다. 그러나 영구적인 세포손상이 생기기 위한 중첩경련의 지속시간은 최소한 40분 이상이 필요하다고 알려져 있는데<sup>10)</sup> 이 두 실험 모두 경련유지시간이 20~40분으로 세포손상을 유발하기에는 충분한 시간동안 중첩경련을 유지하지 못하였다는 문제점이 있었다. 이에 저자들은 중첩경련을 일으키는 리튬-필로카르핀 모델을 이용하여 세포손상을 일으키기에 충분한 시간인 4시간 동안 경련을 유지하여 체온에 따른 경련 및 뇌파의 변화와 해마손상의 정도를 알아보려고 하였다.

## 방 법

### 1. 재 료

#### 1) 실험동물

실험동물로는 Sprague-Dawley계의 흰쥐로 6주 이상 동일한 조건으로 사육한 몸무게 300~400 g의 건강한 수컷을 사용하였으며 실험기간중 사료는 시판 고형사료(제일 사료주식회사)를 먹여 사육하였다.

#### 2) 약 제

사용한 약제중 lithium chloride, methylscopolamine hydrochloride 및 pilocarpine hydrochloride는 미국 Sigma 회사, ketamine은 유한양행, xylene은 한국 바이엘 화학주식회사, diazepam은 명인제약에서 각각 구입하여 사용하였다.

#### 2. 실험군의 분류

각 실험동물은 실험방법에서 기술하는 바와 같이 동일한 조건으로 중첩경련을 유발시킨 뒤 다음과 같이 체온에 따라

3군으로 분류하였으며<sup>9,11)</sup> 각 군은 각각 10마리로 정하였다.

- 1) 정상체온군(N=10) : 체온 36.5±0.5°C
- 2) 고체온군(N=10) : 체온 40.0±0.5°C
- 3) 저체온군(N=10) : 체온 32.0±0.5°C

### 3. 실험방법

#### 1) 중첩경련의 유발과 조절

리튬을 증류수에 녹여 3 mEq/ml로 만들어 3 mEq/kg의 용량으로 복강내에 주사하고 24시간 뒤에 항 콜린 작용을 위해서 methylscopolamine을 1 mg/kg로 복강내 주사한 다음 0.9% 생리식염수에 녹여 30 mg/ml의 농도로 만든 필로카르핀을 30 mg/kg의 용량을 복강내 주사하여 중첩경련을 유발시켰다. 이상과 같은 방법으로 본 실험에서 사용한 모든 흰쥐에서 중첩경련이 유발되었다. 이와 같이 유발된 중첩경련을 4시간 동안 유지하였고 4시간 뒤에 diazepam을 10 mg/kg의 용량으로 복강내에 주사하여 중첩경련을 조절하였다.

#### 2) 중첩경련동안 체온의 측정과 조절 및 유지

실험동물은 실험대에 고정테이프로 고정시켜서 중첩경련으로 인한 과도한 움직임을 방지하였고, 체온의 측정은 온도계 소식자(Fluke 52K/J thermometer, K-type thermocouple, Fluke Inc., USA)를 직장 내에 삽입하여 심부 체온을 경련이 유지되는 동안 지속적으로 측정하였다. 직장온도는 뇌의 온도에 비해 0.5~1.5°C 가량 낮게 측정되기는 하나 그 변화가 뇌의 온도변화와 같은 정도로 변화하므로 직장체온의 측정이 뇌의 온도를 반영한다고 할 수 있다.<sup>12)</sup> 중첩경련이 계속되는 동안 고체온군은 가열램프를 사용하여, 저체온군은 얼음판과 선풍기를 사용하여 각각의 체온을 유지하였으며 정상 체온군도 지정 범위를 벗어나면 가열램프나 선풍기를 사용하여 엄격히 기준 범위를 유지하도록 하였다.

#### 3) 뇌파의 측정

뇌파의 측정을 위한 사전처치로서 실험동물에 ketamine 87 mg/kg와 xylene 13 mg/kg을 복강내에 주사하여 마취시킨 뒤 정위고정기(stereotaxic frame)위에 올려놓고 두개골을 노출시킨 뒤 경막의 전극을 좌우 전두엽과 두정엽 부위에 삽입하고 골 시멘트(bone cement)와 치과용 아크릴(dental acrylic)로 고정시킨 뒤 피부를 봉합하였다.

이렇게 전극을 삽입한 다음 실험동물이 수술에서 회복되는 1주일 뒤에 중첩경련을 유발시켰다. 뇌파의 기록은 1

Hz의 저주파 필터, 70 Hz의 고주파 필터 및 60 Hz의 notch filter를 사용하였으며 기록속도를 15 mm/sec로 정한 뇌파기(Nihon Kodan Electroencephalographer, Nihon Kodan Co., Japan)를 사용하여 기록하였다.

각 군에서 기록한 뇌파는 필로카르핀을 주사한 시점을 기준으로 하여 각각 0, 30, 60, 90, 180, 240분 경에 나타나는 양상을 비교하였다.

#### 4) 해마 조직 관찰

경련을 조절하고 정상체온으로 회복시킨 실험동물들은 24시간 동안 생존시켰다. 24시간 뒤에 urethane으로 마취하고 가슴을 열어 심장을 통해서 생리 식염수 300 ml와 포르말린 300 ml를 연속으로 관류하여 고정된 뒤 뇌를 적출하여 고정액에 담귀 4°C에서 보관하였다. 고정된 뇌는 paraffin embedding block을 만든 뒤 해마를 10 μm의 두께로 관상절편 (coronal section)을 만들어 hematoxyline-eosin 염색을 시행하였으며 해마의 CA1과 CA3에 남아있는 정상 세포를 광학현미경(BX-50F, Olympus, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다.

신경손상의 정도를 평가하기 위해 해마의 CA1과 CA3 부위의 피라미드 신경원(pyramidal neuron)을 관찰하여

살아있는 정상세포의 수를 세었다. 손상받은 세포가 변성되어 핵의 모양이 위축되고 핵농축을 보여 세포들간의 명확한 구분이 어려울 경우에는 Stummer의 분류방법<sup>13)</sup>에 따라 판단하였다. 정량적인 신경손상의 비교를 위해서 현미경 400배율에서 시야에 보이는 세포를 센 다음 400배 시야의 길이를 재어 항상 일정한 길이 내의 정상 세포수를 세도록 하였으며, 2개의 연속절단 표본으로부터 같은 부위에서 좌우 양측의 수를 세어 평균값을 구하였다.

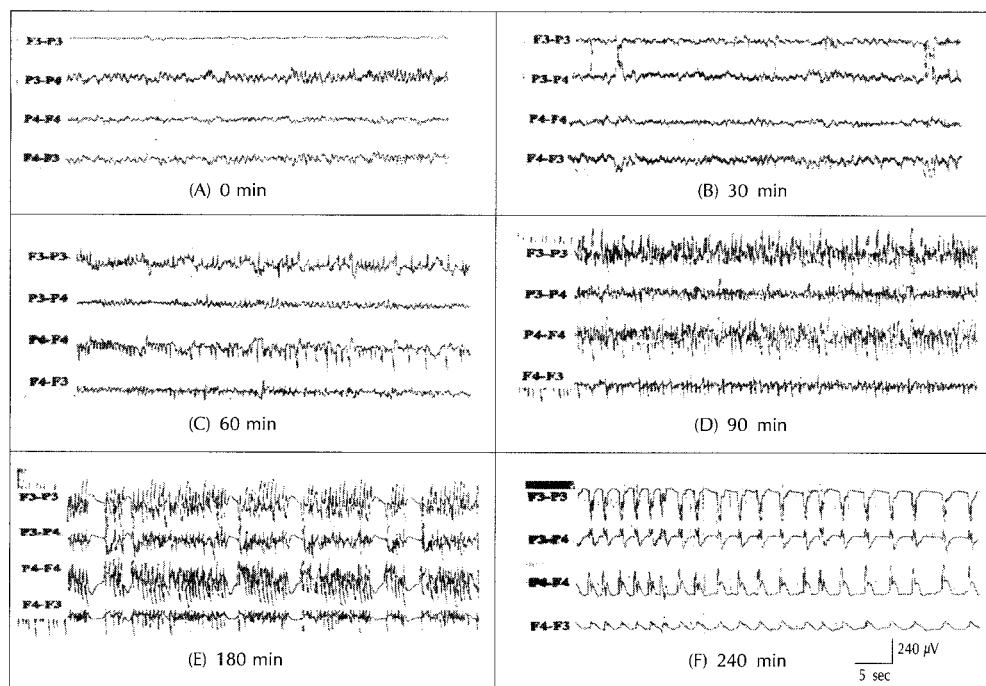
#### 5) 통계적 처리

각 실험군에서 얻은 해마의 CA1과 CA3 영역의 정상 피라미드 신경원 세포수를 각각 평균±표준편차로 표시하고 각 군의 신경손상의 정도를 student t-test로 검증하였으며 유의 수준은 5% 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 뇌 파

중첩경련을 유발한 4시간의 경련지속기간동안 정상체온을 유지한 실험동물들은 pilocarpine 주사 뒤 시간의 경과에 따라 일련의 변화를 보였다. 정상체온군에서 필로카르핀



**Fig. 1.** EEG recording during lithium-pilocarpine induced status epilepticus at normothermia. There was no evidence of electroencephalographic seizure evidence before pilocarpine injection (A). Thirty minutes after pilocarpine injection, discrete epileptiform discharge was recorded (B). Sixty minutes after pilocarpine injection, wax and waning ictal discharge was recorded (C). Ninety minutes after pilocarpine injection, continuous high amplitude and rapid spiking ictal discharge was recorded (D). 180 minutes after pilocarpine injection, continuous ictal discharge with flat period was recorded (E). 240 minutes after pilocarpine injection, periodic epileptiform discharge on a flat background was recorded (F).

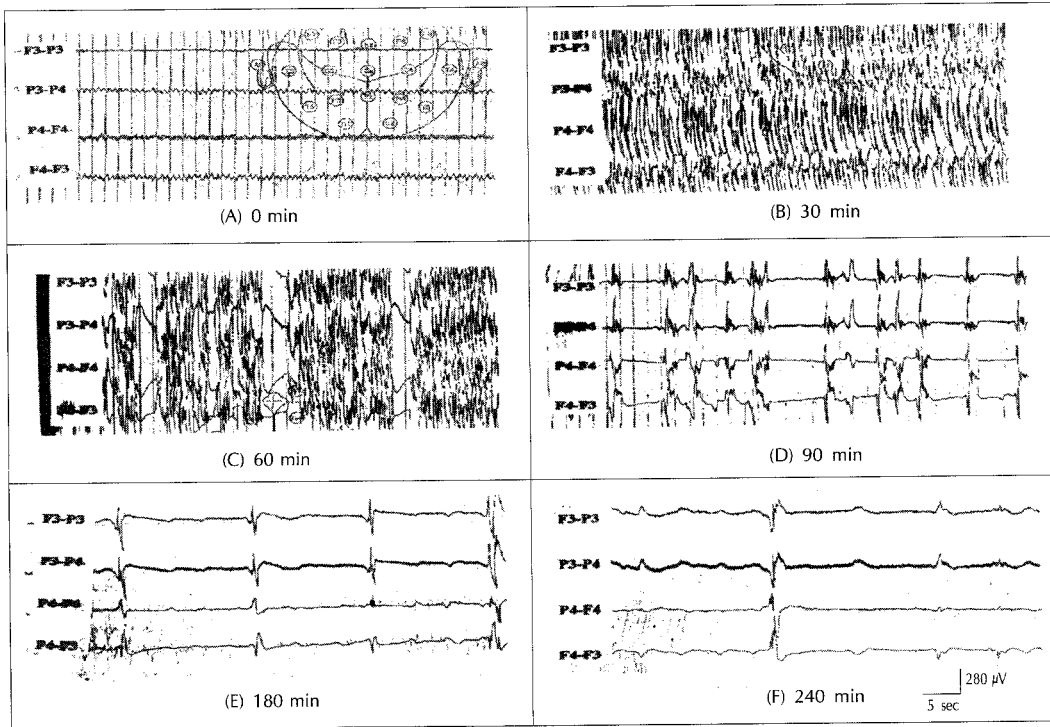


Fig. 2. EEG recording during lithium-pilocarpine induced status epilepticus at hyperthermia. Continuous ictal discharge was observed 30 minutes after pilocarpine injection (B). Sixty minutes after pilocarpine injection, continuous ictal discharge with flat period appeared (C). After 90 minutes, periodic epileptiform discharge observed prominently (D) and the interval of periodic epileptiform discharge was progressively lengthened (E, F).

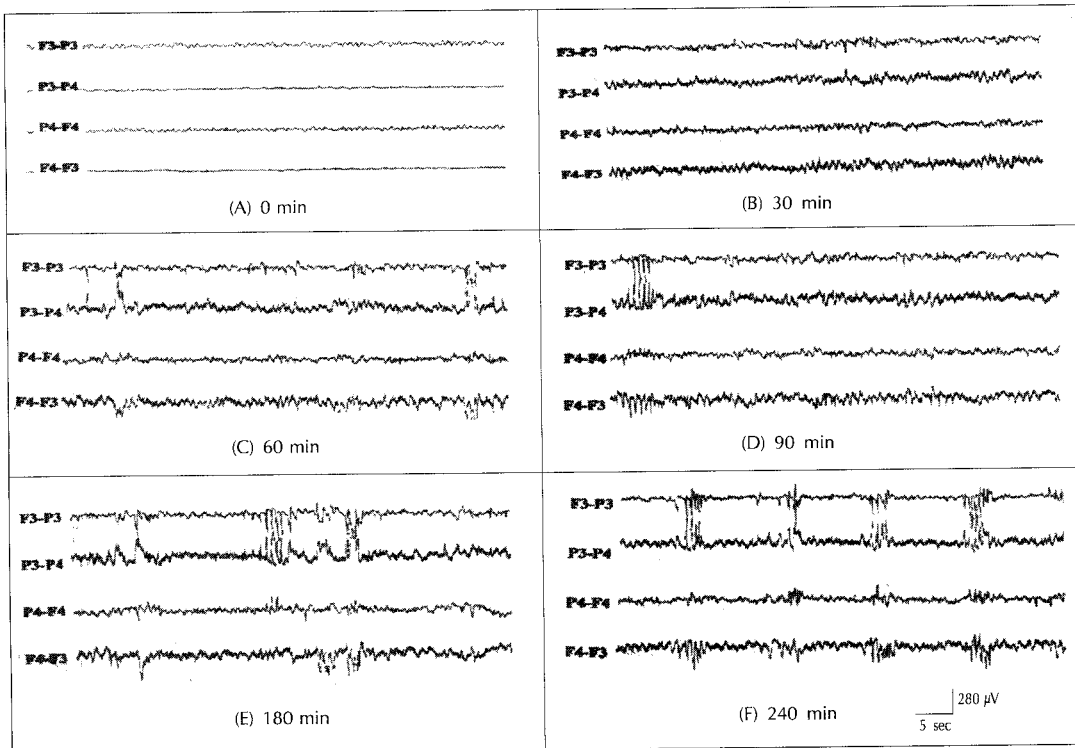


Fig. 3. EEG recording during lithium-pilocarpine induced status epilepticus at hypothermia. Discrete ictal discharge was not so apparent until 30 minutes after injection of pilocarpine (B). Wax and waning ictal discharge appeared after 60 minutes after injection of pilocarpine (C) and this pattern persisted until 240 minutes (D, E, F).

주사 후 30분 가량이 지났을 때 부터 산발적인 발작과와 함께 서파(discrete ictal discharge with slowing)가 나타났으며 순차적으로 증가 혹은 감소하는 발작뇌파(wax and waning ictal discharge), 지속적 발작뇌파(continuous

ictal discharge), 평편기를 동반한 지속적 발작뇌파(continuous ictal discharge with flat period), 평편한 배경 뇌파에 동반된 주기적 간질모양 뇌파(periodic epileptiform discharge with flat background)가 순서대로 관찰

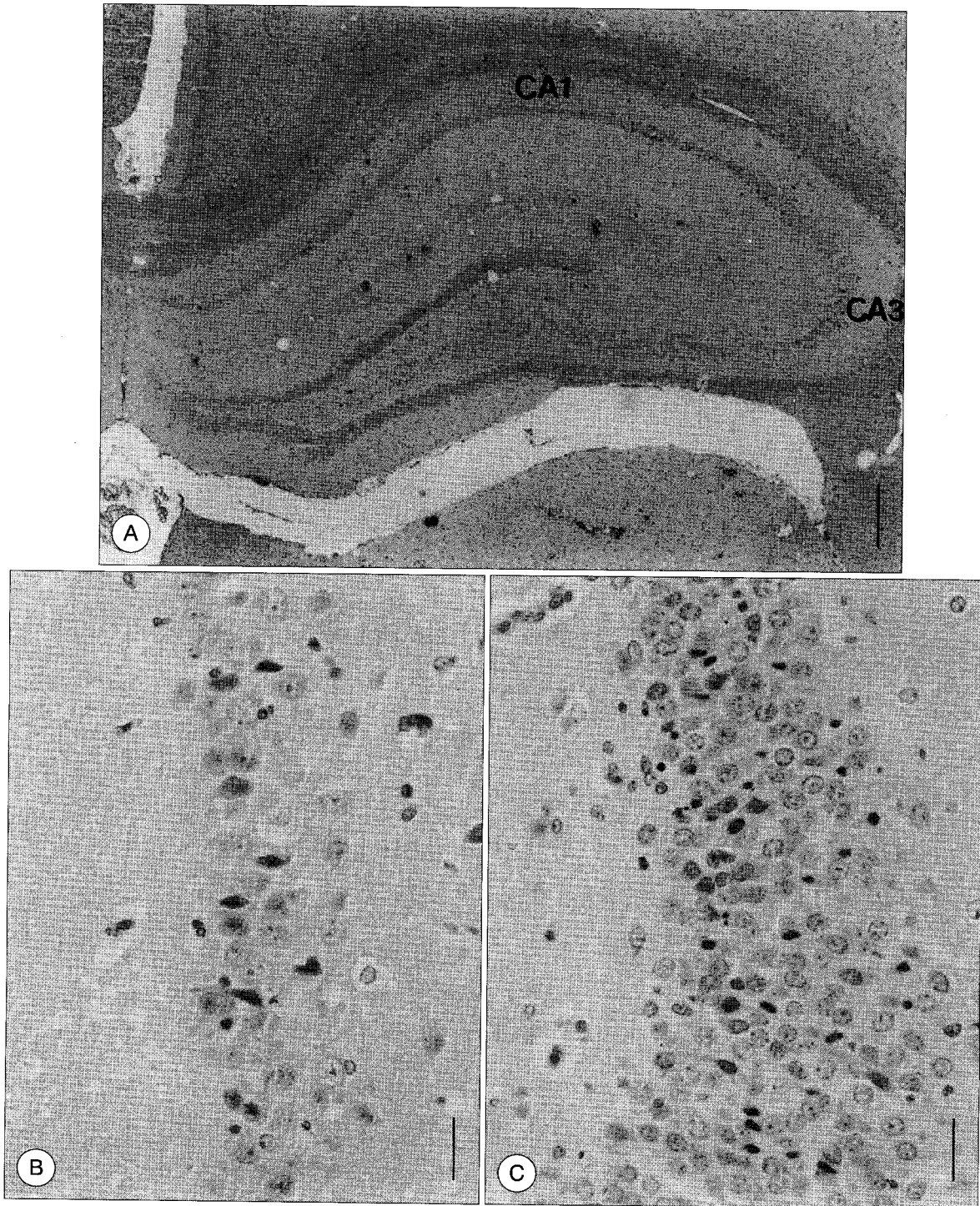
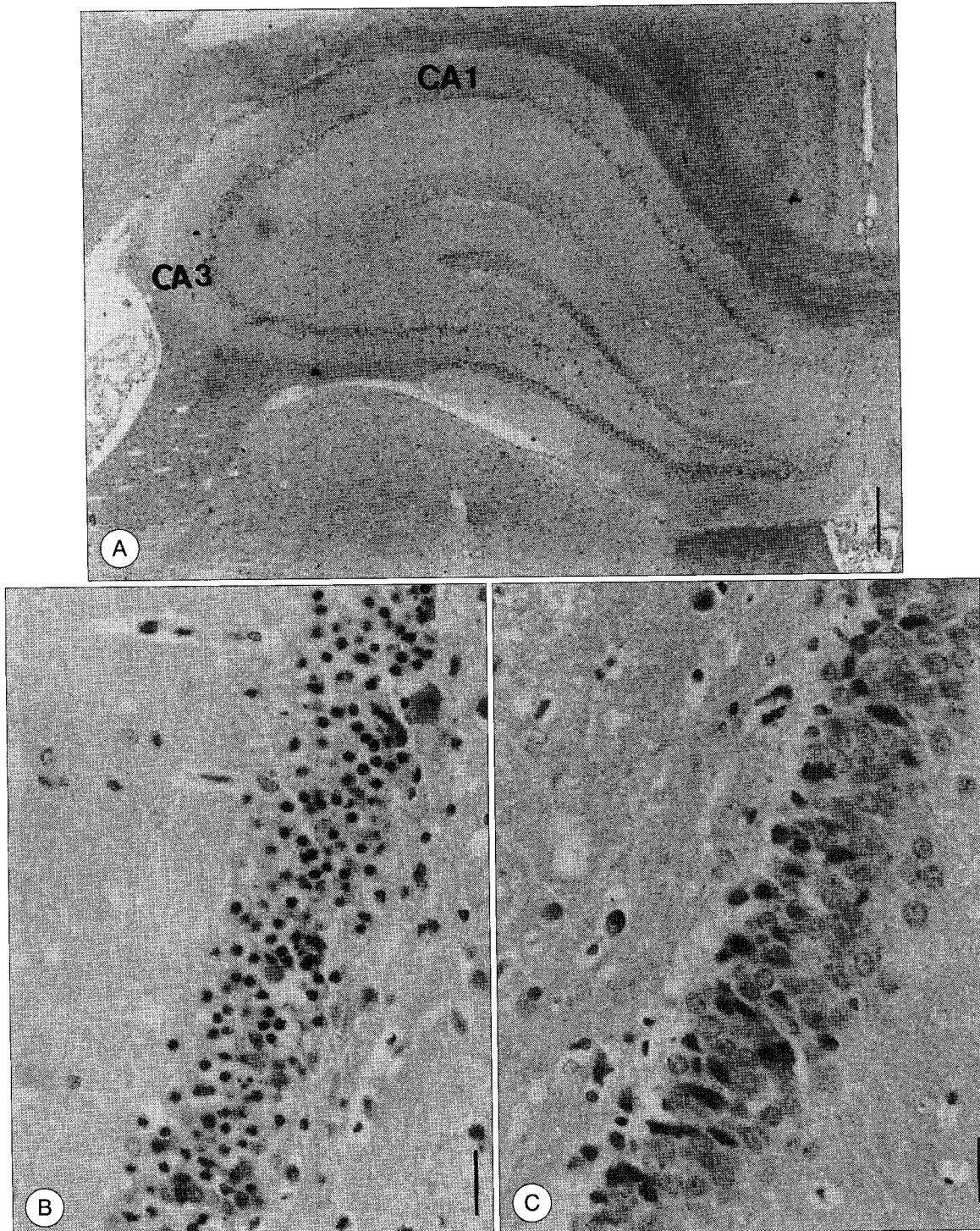


Fig. 4. Photomicrographs illustrating the status epilepticus induced hippocampal damage of normothermic group. Darkly stained damaged cells were apparent at CA1 and CA3 area (A, Bar=312.5  $\mu$ m). With high magnification, some damaged cells were showed at CA1 (B, Bar=0.25  $\mu$ m) and CA3 (C, Bar=0.25  $\mu$ m).

되었다(Fig. 1). 이러한 시간경과에 따른 순차적인 뇌파의 변화는 고체온군과 저체온군에서도 관찰되었으나 각 시간대에 따라 나타나는 뇌파의 양상은 매우 상이하였다. 즉 고체온군의 경우 정상체온군에 비하여 그 진행양상이 현저히 빠

르게 나타나서 30분이 경과하였을 때 이미 지속적인 발작뇌파가 뚜렷하게 나타났으며 90분이 경과하였을 때는 평편기를 동반한 지속적 발작뇌파가 나타났는데 이는 정상체온군에서는 150분 이상의 경련이 지속된 뒤에나 나타나는 소견



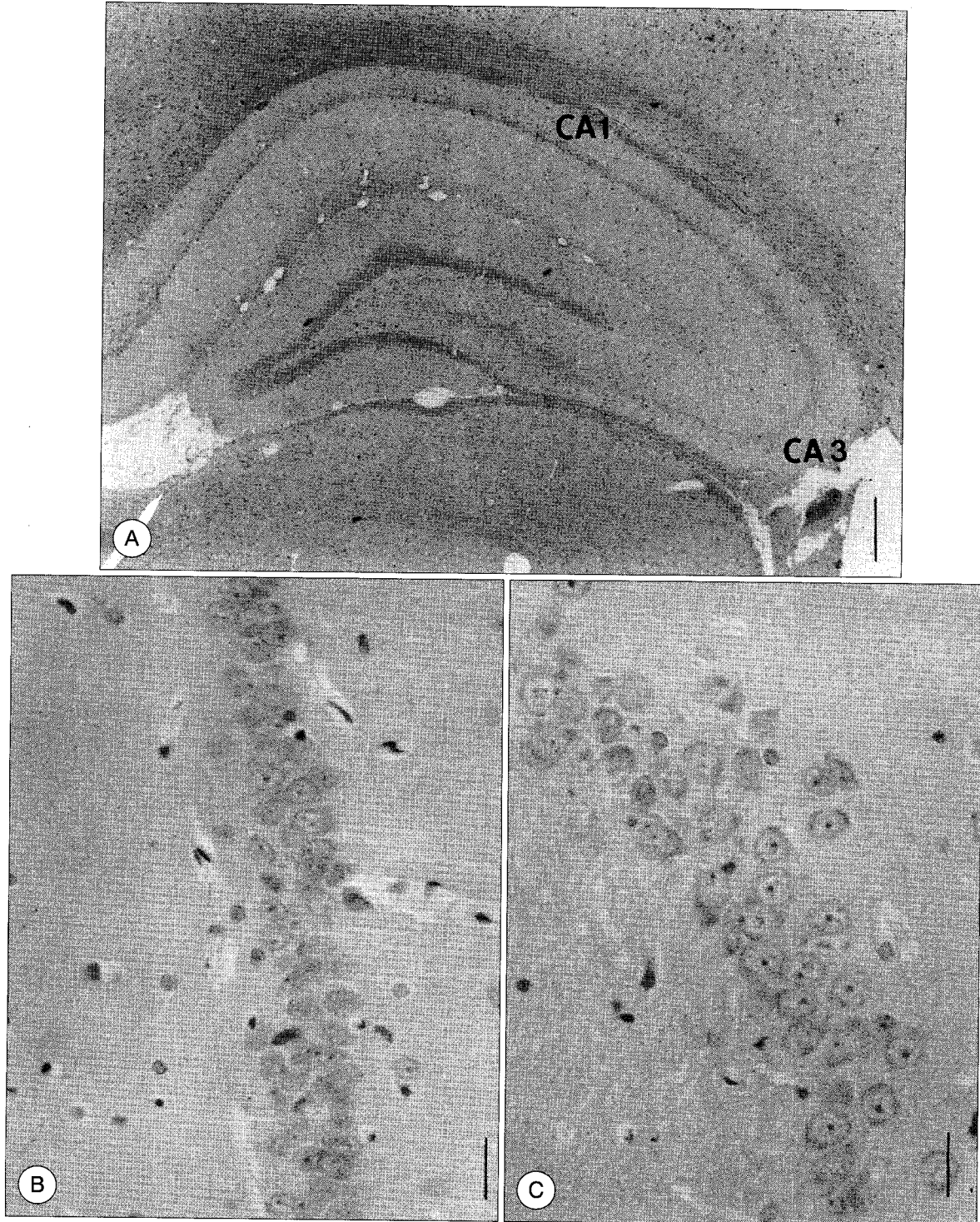
**Fig. 5.** Photomicrographs illustrating the status epilepticus induced hippocampal damage of hyperthermic group. There were more extensively damaged cells in the hyperthermic group than those in the normothermic group at CA1 and CA3 area with low (A, Bar=312.5  $\mu$ m) and high (B : CA1, C : CA3, Bar=0.25  $\mu$ m) magnification.

이었다(Fig. 2). 이에 비해 저체온군의 경우 대조적으로 경련 지속 50분이 지난 뒤에야 산발적인 발작뇌파가 보이기 시작하였으며 90분경 순차적으로 증가 혹은 감소하는 산발적인 발작뇌파가 나타났고 이런 양상은 240분이 경과할 때

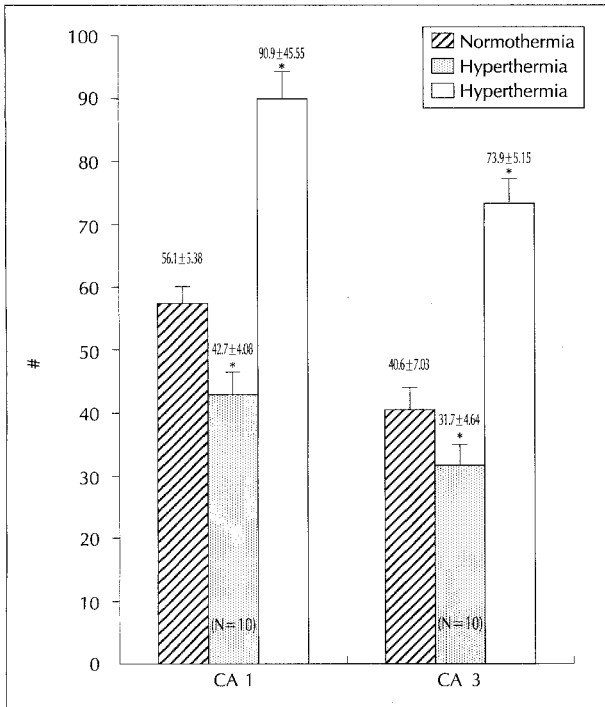
까지 변화 없이 지속되었다(Fig. 3).

## 2. 해마 조직 소견

각 실험군에서 해마의 정상신경세포를 세어 평균한 결과



**Fig. 6.** Photomicrographs illustrating the status epilepticus induced hippocampal damage of hypothermic group. There were fewer damaged cells in the hypothermic group than those in the normothermic group at CA1 and CA3 area with low (A, Bar=312.5  $\mu$ m) and high (B : CA1, C : CA3, Bar=0.25  $\mu$ m) magnification.



**Fig. 7.** Survived neuronal cell counts after lithium-pilocarpine induced seizure. The survived neuronal cell counts in hyperthermic group was statistically significantly decreased than that in normothermic group but in hypothermic group, it was statistically significantly increased than that in normothermic group. \*: Significantly different from that of normothermic group ( $p < 0.05$ ). #: Number of survived neurons.

정상체온군 해마의 CA1과 CA3의 정상 세포의 수는 각각  $56.1 \pm 5.38$ ,  $40.6 \pm 7.03$ , 저체온군은 각각  $90.9 \pm 5.55$ ,  $73.9 \pm 5.15$ 였으며 고체온군은 각각  $42.7 \pm 4.08$ ,  $31.7 \pm 4.64$ 였다(Fig. 4, 5, 6). 정상체온군과 저체온군간의 정상세포수 비교는 CA1과 CA3 모두 통계적으로 유의하게 저체온군에서 정상세포의 수가 많았으며, 정상체온군과 고체온군과의 비교에 있어서도 역시 유의한 차이를 보이면서 고체온군의 정상세포수가 적은 결과를 보였다(Fig. 7).

## 고 찰

본 실험에서 정상체온군의 뇌파는 시간경과에 따라 뚜렷이 구분되는 5단계의 진행경과를 보였으며 이러한 결과는 기존의 리튬-필로카르핀으로 유발한 중첩경련모델에서의 결과와 일치하는 소견이었다<sup>14-16</sup>(Fig. 1). 이에 비해서 고체온군의 경우는 필로카르핀 주사 뒤 10분 가량이 경과되었을 때부터 산발적인 발작뇌파가 나타나기 시작하였는데 이 소견

은 정상체온군에서는 20분 이후에야 나타나는 소견이며 모든 단계의 뇌파의 진행양상이 앞당겨져서 100분이 경과하면서 부터는 정상군에서는 200분 이후에나 관찰되는 주기적 간질모양 뇌파소견이 관찰되는 양상을 보였다(Fig. 2). 이와는 대조적으로 저체온군의 경우에는 50분이 경과되면서 산발적인 발작파가 뚜렷하게 나타났으며 90분 경에 순차적으로 증가 혹은 감소하는 발작파가 나타나기 시작하여 4시간이 경과할 때까지 큰 변화 없이 유지되었다(Fig. 3). 이러한 뇌파변화를 각 체온군의 경련양상으로 비교하면 고체온군에서 정상체온군보다 경련이 더 빨리 시작되어 중첩경련으로 더 빠르게 이행되었으며 경련양상도 더 심했다. 이와 반대로 저체온군에서는 경련의 발생이 느렸고 경련양상도 경미하였다. 이상의 소견을 종합해 보면 고체온군의 경우 정상체온군보다 간질파가 더 빨리 발생하고 매우 증폭되었으나 저체온군의 경우는 더 느리고 상당히 억제되었다. 이런 결과는 체온의 변화가 신경세포의 전기생리학적 흥분성 및 흥분성의 파급에 영향을 준다는 직접적인 증거가 될 수 있을 것으로 보이며 Liu 등<sup>8</sup>)과 Lundgren 등<sup>9</sup>)의 실험에서의 결과와도 일치되는 소견이었다. 1985년 Thompson 등<sup>3</sup>)은 과분극 뒤에 오게 되는 세포막의 불응기 상태가 저온 상태에서 그 기간과 진폭을 증가하며 고온에서는 반대로 작용하여 결과적으로 신경세포의 역치를 변화시킬 수 있음을 보고하였고 이러한 결과는 체온에 의한 세포흥분성의 변화 즉 세포막의 전도와 시냅스의 전위가 온도에 의해 영향을 받아서 생긴다는 것을 시사하는 것으로 보인다. 또한 열성경련의 경우 뇌척수액에서 GABA의 농도가 감소됨이 관찰되었으며<sup>17</sup>) GABA 기능이 유전적으로 결핍된 실험동물 모델에서 고체온에 대해 그 경련의 역치가 매우 낮아짐이 관찰되었는데,<sup>18)19)</sup> 이는 체온의 변화가 신경세포의 탈분극을 억제하여 자발적인 흥분을 막는 신경전달물질인 GABA의 작용에 영향을 미쳐 경련의 역치를 변화시키는 것과 관련성이 있는 것으로 보인다.

각 실험군의 조직소견들을 보면 정상체온으로 유지했던 실험군에서 해마의 신경세포손상은 주로 CA1과 CA3에서 관찰되었던 반면 치량은 비교적 손상되지 않았는데(Fig. 4), 이는 중첩경련으로 인한 해마에서의 신경세포손상의 분포에 관한 다른 보고들과 일치하는 결과였다.<sup>9)14)20)</sup> 고체온군의 경우에 있어서 CA1과 CA3의 손상은 정상체온군보다 현저히 심하게 나타났고 저체온군의 경우는 정상체온군에 비해서 거의 손상을 입지 않는 결과를 보였다(Fig. 5, 6).



고체온으로 유지한 실험군에서는 20분간의 경련으로 40분 이상 경련을 유지한 정상체온군과 동일한 정도의 손상을 보이고 저체온을 유지한 경우 세포손상을 보이지 않았었던 Liu 등<sup>8)</sup>의 보고와도 일치되는 결과였다. 이러한 결과는 신경손상의 증추역활을 하는 흥분성 아미노산의 분비가 체온의 변화에 의해 영향을 받아 저체온상태에서 분비가 억제되고 고체온상태에서는 분비가 증가함으로써 야기되는 결과로 추정되고 있다.<sup>21)22)</sup> 또한 경련상태에서 반복된 탈분극으로 인한 ATP의 감소로 인해 Ca<sup>++</sup> 펌프의 기능이 저하되고 그로 인해 세포내 Ca<sup>++</sup>이 축적되면서 세포사의 과정이 진행되는 데 저체온이 ATP의 저하를 지연시킴으로서 세포내 유리 Ca<sup>++</sup>의 농도에 영향을 주는 것으로 보고되고<sup>23-26)</sup> 역시 세포사에 체온이 미치는 영향과 관련되는 것으로 보인다.

중첩경련의 뇌파진행 과정중 2단계의 점차 증가 혹은 감소하는 발작파의 소견을 4시간까지 유지했던 저체온군의 경우 거의 세포손상이 관찰되지 않았고 주기적 발작파를 100분경부터 보였던 고체온군에 있어서 매우 심한 세포손상을 보였던 결과는 뇌파 소견이 세포손상의 정도를 추정하는 지표가 될 수 있다는 것을 시사한다. 특히 중첩경련모델

에서 보이는 뇌파의 변화는 실제 인간의 간질중첩증에서 뇌파의 진행양상과 거의 동일하다고 보고되고 있으므로<sup>16)</sup> 간질중첩상태에 빠진 환자에 있어서 뇌파의 변화양상으로 신경손상의 정도를 유추하는데 유용한 결과로 이용될 수 있을 것으로 보이며 앞으로 각 뇌파의 단계와 조직학적 소견의 상관관계에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 실험을 통해서 체온이 경련의 양상과 경련에 의한 뇌손상에 영향을 주는 인자임이 증명되었다. 즉 고체온의 경우 간질중첩증으로 인한 경련의 정도(severity)와 세포손상을 더욱 악화시키는 반면 저체온의 경우에는 경련의 정도가 경하고 세포보호효과를 보인다. 그러므로 고열을 동반하는 간질중첩증 환자에서 체온을 철저히 조절하는 것이 중요하다. 또한 약물로 조절되지 않는 난치성 간질중첩증에 저체온이 보조치료로 응용될 수 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어 :** 체온 · 중첩경련 · 뇌파 · 해마 · 신경보호작용 · 리튬-필로카르핀.

- 논문접수일 : 1999년 10월 8일
- 심사통과일 : 2000년 1월 15일

## REFERENCES

- 1) Nelson KB, Ellenberg JH. Prenatal and perinatal antecedent of febrile seizure. *Ann Neurol* 1990;27:127-31.
- 2) Tancredi T, D'Arcangelo G, Zona C, Siniscalch A, Avoli M. Induction of epileptiform activity by temperature elevation in hippocampal slices from young rats. An in vitro model for febrile seizure? *Epilepsia* 1992;33:228-34.
- 3) Thompson SM, Masukawa LM, Prince DA. Temperature dependence of intrinsic membrane properties and synaptic potentials in hippocampal CA1 neurons in vitro. *J Neurosci* 1985;5:817-24.
- 4) Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. *Arch Neurol* 1973;29:82-7.
- 5) Blennow G, Brierley JB, Meldrum BS, Siesj BK. Epileptic brain damage: the role of systemic factor that modify cerebral energy metabolism. *Brain* 1978;101:687-700.
- 6) Sderfeldt B, Kalimo H, Olsson Y, Siesj BK. Bicuculline-induced epileptic brain injury. Transient and persistent cell changes in rat cerebral cortex in the early recovery period. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983;62:87-95.
- 7) Griffiths T, Evans MC, Meldrum BS. Status epilepticus: the reversibility of calcium loading and acute neuronal pathological change in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1984;12:557-67.
- 8) Liu Z, Gatt A, Mikati M, Holmes GL. Effect of temperature on kainic acid-induced seizure. *Brain Res* 1993;631:51-8.
- 9) Lundgren J, Smith ML, Blennow G, Siesj BK. Hyperthermia aggravate and hypothermia ameliorates epileptic brain damage. *Exp Brain Res* 1994;99:43-55.
- 10) Nevander G, Ingvar M, Auer R, Siesj BK. Status epilepticus in well oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol* 1985;18:281-90.
- 11) Lundgren J, Smith ML, Siesj BK. Influence of moderate hypothermia on ischemia brain damage incurred under hyperglycemic condition. *Exp Brain Res* 1991;84:91-101.
- 12) Churn SB, Taft WC, Bilingsley MS, DeLorenzo RJ. Temperature modulation of ischemic neuronal death and inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in gerbils. *Stroke* 1990;21:1715-21.
- 13) Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempfski O. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke* 1994;25:1862-9.
- 14) 김영인 · 이광수 · 김범생 · 김용재 · 천명준 · 김명석. 리튬-필로카르핀 경련모델의 특성: 행동양상, 뇌파, Fos 단백질의 발현 및 신경병리학적 변화. *대한신경과학회지* 1996;14:74-88.
- 15) Persinger MA, Makarec K, Bradley JC. Characteristics of limbic seizures evoked by peripheral injections of lithium and pilocarpine. *Physiol Behav* 1988;44:27-37.
- 16) Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic convulsive change during generalized status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990;5:49-60.
- 17) Lscher W, Rating D, Siemes H. GABA in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia* 1981;22:697-702.
- 18) Holzman D, Obana K. Hyperthermia induced seizures in the rat population: a model for febrile convulsion in children. *Science* 1981;213:1034-6.
- 19) Johnson DD, Wilcox R, Tuckey JM, Crawford RD. Experimental febrile convulsions in epileptic chickens: the anticonvulsant effect of elevated gamma-amino butyric acid concentration. *Epilepsia* 1985;26:466-71.
- 20) Auer RN, Siesj BK. Biological differences between ischemia, hypoglycemia and epilepsy. *Ann Neurol* 1988;24:699-707.
- 21) Busto R, Dietrich WD, Globus MYT, Maytine E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of

- mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acid in rat brain. *Stroke* 1989;20:904-10.
- 22) Olney JW. Excitatory transmitters and epilepsy related brain damage. *Int Rev Neurobiol* 1985;27:337-62.
- 23) Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987;7:369-79.
- 24) Freund TF, Ylinen A, Miettinen R, Pikann A, Lahtinen H. Pattern of neuronal death in rat hippocampus after status epilepticus. Relationship to calcium binding protein content and ischemic vulnerability. *Brain Res Bull* 1992;28:27-38.
- 25) Inamura K, Martins E, Themner K, Tapper S, Pallon J, Lvestam G, Malmqvist KG, Siesj BK. Accumulation of calcium in substantia nigra lesions induced by status epilepticus. A microprobe analysis. *Brain Res* 1990;514:49-54.
- 26) Olney JW, de Gubareff T, Labruyere J. Seizure related brain damage induced by cholinergic agents. *Nature* 1983;301:520-2.