J Korean Epilep Soc 4(2) : 129-141, 2000

측두엽 간질에서 보이는 해마의 형태학적 변화 : 세포소실, 시냅스 재형성, 세포신생

Morphological Alterations of Hippocampus in Temporal Lobe Epilepsy : Cell Loss, Synaptic Reorganization, Cell Birth

김 장 성
Jang Sung Kim, M.D.

서 론

측두엽 간질에서 나타나는 발작은 변연계성 전조(limbic aura), 자동증(automatism) 혹은 복합부분발작 등을 특징으로 하며 이러한 발작양상은 해마나 편도핵 등의 내측두엽 구조를 포함한 광범위한 측두엽 부위로부터 발생되는 증세이다.[1-3] 따라서 측두엽간질에 해마의 병리적 또는 신경생리학적인 변화가 동반됨은 지극히 당연한 이치라고 여겨진다. 그리고 측두엽간질 중 내측두엽에서 발생되는 간질은 모든 환자에서 복합 부분발작을 보이며 초발작과 상습적(habitual) 발작 사이에 발작의 재발이 없는 잠복기간이 있으며 간질 이환기간이 오래 될수록 발작의 양상이 심해지는 등의 진행성 양상을 나타냄을 특징으로 한다.[4] 한편 측두엽간질은 다른 국소성 간질에 비하여 항간질약제 치료 효과가 불량하다고 알려져 있으며 특히 내측두엽간질은 약물난치성으로서 수술치료로써 발작 조절 예후가 양호하다는 주장이 대두되어 오고 있으며 이러한 주장에 편승하여 전세계적으로 측두엽간질에 대한 수술이 활발히 시행되고 있다.[5][6] 그리고 약물난치성 측두엽간질에 대한 절제수술은 간질발생에 밀접히 관련된 조직을 제공해 줌으로써 간질발생기전에 대한 기초연구에 지대한 공헌을 하고 있다.[7][8]

측두엽간질 환자의 수술 후 조직검사상 발견되는 병리적 소견들로는 해마경화와 Hamartoma나 종양, heterotopia와 같은 기형 등이 있다.[9] 특히 해마의 신경원세포의 소실로 인한 해마경화(Hippocampal Sclerosis : 이하 HS)는 약 20~70%에 이른다. 이와같이 측두엽 간질에서 흔히 발견되는 HS는 그것이 다른 병변이 전혀 없는 상태에서 발견되는 경우 간질의 발생기전을 연구하는 데에 매우 중요한 구실을 할 수 있다. 따라서 측두엽간질에 동반된 HS의 특성과 간질의 특성간의 비교 연구들이 시행되었고 MRI 상 HS가 동반되지 않았거나 종양 등의 다른 병변에 의한 측두엽간질에서 해마의 형태 변화를 조사하고 HS가 동반된 측두엽간질과의 차이점을 조사하는 연구들이 시행되어 그 결과들이 근래 들어 보고되었다.

해마의 형태학적인 변화에 대한 초기의 연구로서 Bouchet와 Cazauvieilh가 1825년 처음으로 간질환자의 부검에서 해마의 조직이 단단해져 있음을 발견한 이후 1880년 Sommer는 그 당시까지의 발표된 사례나 연구와 자신의 연구 등을 집대성하는 과정에서 CA1(혹은 h1) 구획이 가장 손상이 심함을 지적함으로써 간질과 해마의 병변(혹은 경화)에 대해 현미경적인 관심이 집중되면서 HS가 간질의 발생원인인지 발작에 의한 손상인지에 대한 논란이 시작되었다.[10] 이러한 의문을 해결하기 위해 Dam(1980)[11][12] 은 처음으로 해마의 신경원세포의 소실정도를 정량적으로 관찰하기 시작하였으며 잇달아 발표된 Babb등(1984)[13][14]의 연구들에서 또한 해마에 대한 세포조밀도 및 소실도에 대한 정량적 측정이 시도됨으로써 측두엽간질에서 나타나는 해마의 형태학적인 변화에 대한 연구가 본격적으로 시작되었다. 그 후 측두엽간질 환자와 동물 실험에서 해마 내에 시냅스의 재구성(synaptic reorganization)으로서 태상섬유의 발아(mossy fiber sprouting)가 발견되었고 이 시냅스 재구성은 측두엽간질의 간질발생기전과 밀접한 관련이 있으리라는 가설을 증명하려는 연구들이 활발히 전개되었다.[15]

아주대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
교신저자 : 김장성, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5
TEL : (031) 219-5656 · FAX : (031) 219-5178
E-mail : jsknausm@madang.ajou.ac.kr

그리고 측두엽간질에서 보이는 해마의 신경원세포 손상의 기전에 apoptosis가 어떠한 구실을 하는지에 대한 연구가 시작되었고[16-18] 한편에서는 간질발생과정에서 해마의 치상회 내에 neurogenesis가 활성화된다는 연구 보고들[19-22]이 연이어 나타나면서 측두엽간질에 있어서 해마의 형태학적인 변화에 대한 연구는 복잡성을 더 해가고 있다.

본 종설은 측두엽간질에서 나타나는 해마의 형태학적인 변화의 의미를 잘 이해하기 위하여 우선 해마의 해부학적 세부구조와 관련된 신경회로들에 대하여 간략히 설명한 후 측두엽간질에서 해마의 형태학적인 변화를 조사하는 방법들에 대하여 알아보고 그 방법들이 이용된 연구의 결과들을 살펴보고 그 결과들이 측두엽간질의 발생기전 또는 병리기전의 측면에서 어떠한 의미를 갖는지에 대하여 검토하여 보고자 한다.

해마의 해부학적 구조

해마의 현미경적 구조는 Lorente de No(1934)의 연구결과[23]에 의하면 해마의 종축에 대한 횡단면은 아몬각(cornus ammoni : CA)과 치상근막(fascia dentata)으로 구성되어 있다. CA는 추체세포층(pyramidal layer)이 4분획 되어 CA1, CA2, CA3와 CA4로 구성되어 있고 추체형 신경원세포(pyramidal neuron)와 다양한 중간신경원세포(interneuron)가 위치하며 치상회(dentate gyrus)의 과립세포층(granular layer)으로 둘러 싸여 있고 과립세포층은 주로 과립형 신경원 세포(granular neuron)들이 위치하고 있다. 측두엽의 내측부에서 해마구(hippocampal sulcus)를 경계로 하여 상측에는 치상회가 있으며 치상회 내에서 과립세포층이 문(hilus)의 외곽을 마치 칼날의 양상으로 형성하고 있으며 문안에 CA4와 CA3의 일부가 위치한다. CA4와 CA3의 경계는 문에서 CA3의 추체형 신경원세포의 행렬이 끝나는 곳으로 정한다. CA3와 CA2의 경계는 대체로 투명층(stratum lucidum)을 기점으로 하는데 Hematoxylin-Eosin 염색 상에서는 해마술(fimbria)의 족저(foot base) 아래에 해당하는 부위까지가 CA3와 CA2의 경계라고 알려져 있다. CA2와 CA1의 경계는 세포의 모양과 세포층 폭의 차이로써 구별이 가능하다. 즉 CA2의 추체세포층으로 이행될수록 세포층의 폭이 좁아지며 세포와 핵의 크기가 커지면서 추체형 신경원세포가 비교적 원만한 피라미드 양상을 보이고 세포들의 배열이 매우 조밀한 편이다. CA1과 prosubiculum과의 구별은 용이하지 않으나 추체형 신경원세포의 배열이 CA1에서 좀 더 일정하며 세포의 모양도 길쭉하면서 큰 편이다. 그 경계를 해마구로부터의 가상적 연장선이 CA1과 prosubiculum이 연결된 층과 교차되는 부분으로 정하기도 한다.

해마의 횡단면 절편의 연구들에 의하면 해마의 횡단 층판(lamella)내의 신경연락 체계는 삼시냅스 회로(tri-synaptic pathway)로 잘 알려져 왔다.[24] Entorhinal cortex (EC)에서 perforant pathway(PP)를 통해 해마구를 가로 질러 치상회의 분자층으로 들어오는 구심성 신경섬유는 과립형 신경원세포의 수상돌기(dendrite)와 시냅스를 하고 과립형 신경원세포에서 나오는 신경섬유의 축삭(axon) (mossy fiber)은 CA3 부위의 투명층에서 CA3의 추체형 신경원세포의 선단수상돌기(apical dendrite)와 시냅스를 하고 CA3의 추체형 신경원세포에서 나온 신경섬유의 축삭(Schaffer's collaterals)이 CA1 추체형 신경원세포의 수상돌기와 시냅스를 하는 삼단계의 연결회로로 되어있다. 이 삼단계의 연결회로는 각 단계마다 흥분성 기능이 있다고 알려져 있다. 단지 과립형 세포가 CA4와 문의 중간신경원세포로부터 basket cell을 통해 억제성 시냅스를 형성하거나 과립형 세포의 축삭을 통해 basket cell로 연결되어 억제성 시냅스를 형성하고 중간신경원세포들은 과립형 세포에 흥분성 시냅스를 형성한다고 알려져 있다.[25] 하지만 이 고전적인 삼시냅스 회로 외에 이 회로와 평행하게 EC로부터 해마로 연결되는 회로가 있음이 최근 들어 알려졌다.[26][27] 쥐와 원숭이의 해마에서 실험된 결과에서 보면 PP는 EC의 Ⅱ층과 Ⅲ층으로부터 주로 신경시냅스 회로를 시작하는데 Ⅱ층에서 시작하는 PP는 삼시냅스 회로를 포함하여 치상회와 CA3, CA2 부위로 직접 project 되는 회로를 형성하며 Ⅲ층으로부터 시작하는 PP는 CA1과 subiculum으로 직접 project하는 단시냅스 회로를 형성한다. 따라서 PP를 자극하면 해마 내 전역의 신경원세포들이 동시에 전기활동성을 나타내게 된다. 즉 삼시냅스 회로뿐만이 아니라 EC로부터 해마로의 단시냅스 projection도 추체형 신경원세포들을 역치 이상으로 활성화할 정도로 강력하다. 이 회로는 고전적 삼시냅스 회로와 마찬가지로 EC로부터 해마와 subiculum으로 시냅스를 이루는 중요한 회로로 간주되어야 한다. 그리고 두 층으로부터의 projection은 유사한 종적인 분포대를 형성한다(topographic organization). 쥐에서는 외측 EC는 해마의 septal portion(미부에 해당함)에 pro-

ject하고 내측 EC는 temporal level(두부에 해당)에 project한다. 한편 Ⅱ층 projection은 분자층의 바깥쪽과 CA3/CA2의 stratum lacunosum moleculare에서 회로가 끝나면서 laminated pattern의 분포를 보이는 반면 Ⅲ층 projection은 CA1의 stratum lacunosum moleculare와 subiculum의 분자층에서 회로가 끝나지만 Ⅱ층 projection처럼 laminated fashion의 분포는 아니다.

한편 대개의 해마 projection들은 해마의 횡단면에서와 마찬가지로 종축에 평행하게 광범위하면서 고도로 조직화된 회로로 형성되어 있다.[25)28)] 해마의 종축에 평행한 방향으로의 시냅스들로서 해마의 문 내의 중간신경원세포들과 basket cell이나 과립형 세포들간의 시냅스가 있다고 알려져 있으며 각 시냅스에 따라 억제성이나 흥분성을 나타내게 된다. 이러한 종적 시냅스의 존재 덕분으로 해마의 일부분에 손상이 생겼다 하더라도 전후의 정상적인 회로에 의해 한동안 기능이 유지될 수 있다.[25)] 이는 측두엽 간질이 열성 경련 같은 선행손상 후 십 년 이상의 잠복기간이 지나서야 본격적으로 나타나는 이유를 잘 설명해 준다.

측두엽간질에서 해마의 형태학적 변화

1. 해마의 신경원세포 수 측정 방법[29)]

절제된 해마를 30분 이내에 10% 포르말린 용액 내에서 고정하기 위해 약 0.5~1.0 cm의 두께로 종축에 대해 횡단 절편화 한 후 다시 약 0.3 cm의 두께로 절편들을 만들어 10% 포르말린 액 내에서 24시간 동안 고정시킨다. 고정된 절편은 탈수, 투명, 침투의 과정을 거친 후 파라핀으로 포매하고, 6 μm 두께로 박절하여 Hematoxylin-Eosin 염색 과정을 거쳐 슬라이드로 만든다.

신경원세포 수 측정은 아몬각의 추체세포층과 치상회의 과립세포층에서 시행하며 CA1에서 CA4 까지는 추체형 신경원세포의 수를 세포층(PL)의 중앙부위에서 측정하며 과립세포층에서는 과립형 신경원세포의 수를 과립세포층(GL)의 전역에서 측정한다. 세포핵이 일부분이라도 명확히 보이는 신경원세포들만을 측정 대상으로 하며 성상세포(astrocyte)나 핍지교세포(oligodendroglial cell) 들은 제외한다. 또한 세포핵이나 세포질의 손상이 의심되는 신경원세포는 측정에서 제외한다. 가로 세로 각각 10 mm인 정사각형이면서 그 정사각형 내에 1 mm의 눈금으로 나뉘어진 100개의 1 mm^2 크기의 정사각형으로 구성된 현미경용 격자(stage micrometer로 calibration된) 를 접안 렌즈와 대물 렌즈 사이에장착하여 격자를 구성하는 100개의 정사각형 중 8(2×4)개만으로 이뤄진 직사각형 모양의 단위 면적 내의 신경원세포들의 수를 측정하는데 2변에 걸친 세포핵들은 계산에 포함되고 다른 2변에 걸쳐있는 것들은 제외된다. 그러한 방법으로 CA1에서 CA4와 GL까지 단위 면적 부위를 연이어 이동시키면서 육안으로 측정한다. 검경 배율은 PL은 ×100(단위 면적 : 200×400 μm 직사각형) GL은 ×200(단위 면적 : 100×200 μm 직사각형) 혹은 ×400(단위 면적 : 50×100 μm 직사각형)으로 설정한다. 우선 해마의 각 구획당의 단위 체적당의 세포수의 평균을 계산하고 이 평균은 다시 Abercrombie의 공식[30)]으로 단위 체적당의 개수로 변환되는 과정을 거치며 최종적으로 단위 면적 1 mm^3 당의 평균 세포수를 계산한다. 이를 공식으로 표시하면 다음과 같다.

$A=a/(b\times M)$

A : 조직 절편 1 mm^3 당 측정된 평균 세포수(개/mm^3)

a : 단위 면적 내에서 측정된 평균 세포수

b : 단위 면적(mm^2)

M : 조직 절편의 두께(~6~ μm)

$P=A\times M/(L+M)$: Abercrombie의 공식

P : 조직 절편 1 mm^3 당 실제 세포수(개/mm^3)

A : 조직 절편 1 mm^3 당 측정된 평균 세포수(개/mm^3)

M : 조직 절편의 두께(6 μm)

L : 세포핵의 평균 직경

세포조밀도(neuronal density)와 세포소실도(% neuronal loss)는 해마 전체, CA1, CA2, CA3, CA4 및 GL 모두에서 계산한다. 세포조밀도는 상기한 바와 같이 조직 절편 1 mm^3 당 실제 세포수로서 측정되며 세포소실도는 우선 정상 대조군의 평균 세포 조밀도에 비한 환자의 세포 조밀도의 백분율을 구하고 100에서 그 백분율을 감한 나머지로서 정의한다. 정상 대조군의 세포 조밀도의 평균에서 표준편차의 2배를 감한 조밀도를 최저 정상 조밀도라고 정하고 이 최저 정상 조밀도 보다 환자에서 측정된 세포조밀도가 작은 경우에 환자 해마의 정량적 위축이 있다고 정의한다.

2. 측두엽간질에서 신경원세포수 측정 연구 결과

간질환자에서 수술로 적출한 해마에 대한 신경원세포수

측정연구들의 결과를 요약한 Table 1[11][29][31-34]에서 보면 대체로 GL과 CA2의 신경원세포의 소실이 다른 아몬각 부위의 소실의 정도 보다 심하지 않으며 CA1과 문 부위의 소실의 정도가 제일 심함을 알 수 있다. 측두엽간질에 동반되는 해마경화는 양측성인 경우가 있고 이 경우 간질발생 동측의 해마는 전형적인 해마경화를 보이나 반대측의 해마는 약 30%정도의 신경원 세포소실이 미만성으로 나타나며 CA2 부위가 가장 심한 소실을 나타냈다.

3. 측두엽간질에서 해마의 정량적 형태 변화의 의미

측두엽간질에서 동반되는 해마경화가 간질발생기전과 관련된 병리기질인지 아니면 반복되는 많은 수의 발작에 의한 이차적인 조직병리 소견일 뿐인지에 대한 논란이 오래 전부터 있어 왔으나 최근의 연구결과들은 해마경화가 측두엽간질의 간질발생기전과 밀접한 연관이 있으리라는 주장을 뒷받침한다.[35] 우선 측두엽간질 환자의 수술치료시 해마나 내측두엽 부위가 절제에 포함된 경우에 발작 예후가 양호하며,[36] 수술 후 무발작 상태인 환자들의 대부분은 해마경화가 동반된 경우이고 해마경화가 없는 환자들의 발작예후는 불량하였다.[37][38] 한편 Babb등(1984)[14]은 해마의 신경원 세포 조밀도에 대한 연구에서 해마 신경원 세포의 소실이 측두엽간질의 발생에 직접적인 연관이 있음에 대한 정량적인 근거를 최초로 제시했다. 그들은 해마 전측의 세포 조밀도 측정치가 낮은 경우 stereo-EEG상 해마 전측 부위에서 발작파가 시작하고 세포조밀도가 전후측으로 광범위하게 낮은 경우 해마전역으로 부터 발작파가 시작됨을 발견하여 HS는 단순한 뇌손상이나 반복된 발작의 결과라기 보다는 발작파가 시작되는 부위에 있는 과잉흥분 상태인 간질발생성 신경원세포들로 이루어진 병리기질이라고 주장하였다.

해마의 세포수 측정 방법을 이용한 한 연구에서 비병변성 측두엽간질은 85% 이상에서 해마경화를 나타냈고 뇌종양 등이 동반된 측두엽간질은 9% 정도에서 해마위축을 보였다.[39] 해마경화는 열성경련과 같은 선행된 뇌손상(prior initial precipitating brain injury : IPI)과 밀접한 연관성이 있다.[35] 영국에서 행하여진 연구들에 의하면 절제조직의 검경상 해마경화를 보인 환자의 약 90%는 과거력상 난산, 소아발작이나 두부외상 등의 선행된 뇌손상이 있었다.[40][41] 그리고 해마의 세포수 측정 방법을 이용한 연구에서 열성경련 병력이 있는 환자의 90.4%에서 정량적 해마경화를 보였으나 열성경련의 병력이 없는 환자는 46.8%에서만이 해마경화를 나타냈다.[39] 최근 해마의 신경원세포 손상에 대한 정량적 연구[38]는 선행된 뇌손상(IPI)의 정의를 30분 이상의 의식소실이나 4시간 이상의 인지능력 저하를 나타낸 경우로 정의하여 AH의 신경원세포 소실이 정상의 40% 이상으로 심한 경우에서 훨씬 IPI의 동반이 높았다. 혈관성 혹은 developmental 병변이 있는 측두엽간질 환자들 역시 IPI가 있었던 경우 AH에 심한 신경원세포소실을 나타냈지만 종양환자들에서는 IPI의 유무와 세포소실의 정도간의 차이는 없었다. 그리고 종양환자들에서 IPI가 없는 경우에 치상회(FD)의 과립형신경원세포의 소실이 좀더 심했고, developmental lesion은 IPI가 있는 경우에 FD의 소실이 심했으나 혈관 병변은 관련이 없었다. 즉 AH에서 IPI 병력은 심한 신경원세포 소실과 직접적인 관련이 있었으며 FD에서는 IPI와 병변의 종류간의 상호작용이 신경원세포 손상

Table 1. Summary of data from morphometric studies on hippocampal sclerosis in epilepsies

Study	Hippocampal neuronal cell density(Hpc/Nl)(/mm^3)				
	GL(%)	CA4(%)	CA3(%)	CA2(%)	CA1(%)
Mathern et al(1997)	123800/270400	6873/18140	11108/23770	11854/24934	4514/24093
(Adult TLE ; n=31)[32]	(45.78)	(37.89)	(46.73)	(47.54)	(18.73)
Mathern et al(1996)[33]	104200/284600	9096/17350	15160/22152	15160/24003	6064/23077
(Childhood TLE ; n=4)	(36.61)	(52.43)	(68.44)	(63.16)	(26.28)
Mathern et al(1995)[34]	116700/289422	7207/11938	10891/21792	11078/21224	4223/22929
(Adult TLE ; n=16)	(40.32)	(60.37)	(49.98)	(52.20)	(18.42)
Kim(1995)[31]	177141/306174	4323/9100	8399/16716	12226/20165	6252/14396
(All epilepsies ; n=142)	(57.86)	(47.40)	(50.25)	(60.63)	(43.43)
Dam(1980)		H3		H2	H1
(All TLE)[11]	67, 75%	50, 64%		87, 88%	91, 86%
Kim et al(1997)[29]	62364/216925	733/5326	2408/9138	6999/15893	803/8825
	(28.75)	(13.77)	(26.35)	(44.04)	(9.09)

CA : Cornu ammonis ; GL : dentate granular cell layer ; n : number of cases ; SD : standard deviation ; TLE : temporal lobe epilepsy ; Hpc : hippocampus ; N1 : normal ; % : percentile cell density per mean normal cell density ; H1 - H3 : Vogt & Vogt's corresponding sectors to CA1 - 4

의 정도에 영향을 미쳤다. 또한 병변이 해마의 체부(body)에 가까울수록 해마 전역에서 세포소실이 심했다. 한편 뇌파상의 발작시작이 국소성인지 부위성(regional)인지는 병변의 종류, 병변의 위치나 세포소실의 심한 정도와 상관이 없었다. 이 연구에서 FD의 신경원세포 조밀도는 측두엽간질의 이환기간과 관련이 있었지만 TLE 초발연령과는 관련이 없었고 AH의 조밀도는 발작이나 TLE의 초발연령이나 이환기간과는 관련이 없었다. 종래의 한 연구[43]는 해마 전역의 심한 신경원세포 소실이 조기 소아기의 발작과 밀접한 관련이 있다고 하며 MRI를 이용한 최근의 한 연구[44]에서도 심한 해마경화가 발작 초발연령과 가장 관련성이 있다는 보고를 하고 있다. 이상의 연구결과들은 해마경화에 이르게 하는 병리적 template는 아마도 만성 간질이 시작되기 여러 해 전에 나타난 IPI와 함께 시작된다는 주장[35]을 뒷받침한다. 하지만 반복적으로 재발되는 발작들이 측두엽간질의 해마에 어떠한 영향을 미칠는지의 의문이 여전히 남는다.

난치성 측두엽간질의 해마조직에서 IPI와 해마 손상과의 관계를 연구한 다른 연구[45]에서 발작이 동반되지 않은 IPI 병력의 환자들은 발작이 동반된 IPI 병력의 환자들에 비해 뇌손상시의 연령이 높았고 더욱 긴 무발작 잠복기를 나타냈고 CA1과 prosubiculum의 신경원세포의 소실이 덜 심했다. 짧고 반복적인 발작이 동반된 IPI 병력의 환자들에서 길게 지속되는 발작이 동반된 IPI환자들이나 발작이 동반되지 않은 IPI 병력의 환자들에 비해 잠복기가 짧았으며 TLE 초발연령이 낮았고 CA2의 손상이 적었다. 상습적 발작이 22년 이상인 경우에 한하여 CA1과 prosubiculum의 세포소실이 더욱 심하여 측두엽간질에서 발작이 반복될 수록 약간의 해마 신경원세포 소실이 추가로 나타날 수는 있으나 발작이 20여년 계속된 후에나 해마 내 특정한 부위에만 나타남을 볼 때 발작의 횟수가 해마경화를 유발한다고 볼 수는 없다.

역학조사의 결과들은 IPI나 소아기 발작 후 측두엽간질이나 해마경화가 발생되는 경우는 비교적 드물다고 주장한다.[46] 사실 수술환자에서 시행된 연구결과들은 항간질약제에 난치성인 만성 측두엽간질 환자들이 대상이며 초진단된 경우나 약물 치료효과가 양호한 경우들이 누락된 연구결과이기 때문에 측두엽간질의 전반적인 간질발생과정을 설명하기에는 미흡하다. 따라서 IPI는 해마경화나 측두엽간질을 드물게 유발할 수 있지만 오히려 다른 임상적-병리적 요건들이 해마경화와 측두엽간질의 병리기전 측면에서 고려되어야만 한다. 해마경화에 이르게 하는 병리기전의 과정이 시작되기 위해서 IPI가 일어나는 동안에 나타날 수 있는 간질중첩증이나 뇌허혈 등 이차적인 뇌손상이 가세함으로써 그러한 병리기전에 결정적인 구실을 할지 모른다. 즉 IPI에 의한 해마의 손상 후 회복되기 전에 재손상이 일어나야만 비로서 해마경화의 병리과정이 본격적으로 시작된다고 추측하여 볼 수 있다. 이상의 생물학적 연구 결과들에서 볼 때 IPI는 난치성 측두엽간질의 간질발생과정에 관련된 중요한 요인일 수도 있지만 역학적 측면에서는 해마경화의 병리기전과는 무관한 뇌손상의 임상적 표식인자일 뿐이다.

측두엽간질의 병리조직 검사상 해마경화와 다른 병리소견이 함께 나타나는 이중병리(dual pathology)의 경우는 3.2~56%로 보고되어 있다.[35] 그 중 정량적 해마경화가 이중병리로 나타나는 경우는 30% 이상이다.[42][47] 이 이중병리 환자들에서 발작시의 뇌파시작 부위는 대부분 해마나 내측두엽 부위였고 병변의 위치나 해마손상의 정도와는 무관하였다. 이는 이중병리의 경우에도 해마가 간질발생기전에 중요한 구실을 하고 있음을 의미한다. 또한 병변이 해마의 체부(body)에 가까울수록 해마 전역에서 세포소실이 심했다.

측두엽간질에서 해마의 형태학적인 변화는 신경원세포수의 감소만으로 그치지 않는다. 내측두엽간질에서 MRI검사상 해마의 크기가 작아짐은 이미 분명한 사실로 인정되고 있듯이 검경상에서도 해마의 일부 구조들의 크기가 변한다. 한 연구는 측두엽간질 환자들에서 해마의 형태학적인 변화를 해마 각 부위의 세포 수와 조밀도 그리고 해마의 문과 과립세포층의 크기 변화 등에 대하여 조사하여 간질 증후군에 따라 해마경화와 치상회의 구조가 영향을 받는다고 주장하였다.[32] 이 연구는 부검 대조군, 대뇌피질 이형성증인 소아간질환자, mass-병변성 환자와 해마경화 환자 등을 대상으로 해마의 신경원세포 소실과 문과 과립층의 형태 변화 등에 대하여 정량적인 방법으로 조사하여 다음과 같은 결론에 이르렀다. 첫째, 대조군에 비하여 모든 환자들의 과립형 세포 조밀도가 낮았으며 해마경화나 병변성 환자들의 문과 CA부위의 세포조밀도가 낮았으나 소아환자들의 문과 CA부위 세포조밀도는 별 차이가 없었다. 그리고 병변성 환자들에 비하여 해마경화환자들이 문과, CA1, prosubiculum의 세포조밀도가 낮음을 나타냈다. 둘째, 대조군에 비하여 소아환자들은 과립세포층(SG)의 폭과 길이나 문의 넓이의 차이가 없었고 병변성 환자들은 SG의 폭이 더욱 크나 길이는 별 차이 없었고 문의 넓이가 더 컸으며 해마경화 환

자들은 SG의 폭이 넓고 길이는 짧으며 문의 넓이가 작았다. 셋째, SG가 넓을수록 문과 CA4의 신경원세포 조밀도가 감소됨을 나타냈다. 하지만 SG의 폭은 SG의 길이, 문의 넓이나 문내 신경원세포 총 수 등과는 관련이 없었다. 넷째, 초발연령이나 발작 이환기간은 치상회의 신경원세포수나 SG의 폭의 증가와 관련이 없었다. 모든 환자에서 초발연령을 조정한 경우 발작 이환기간은 과립세포조밀도, 문의 세포조밀도, CA4의 조밀도와 총과립형세포수나 문의 총 신경원세포수와 무관하였다. 모든 환자에서 SG의 폭은 초발연령이나 발작 이환기간과 관련이 없었다. 이상을 요약하면, 해마의 신경원세포의 소실과 치상회의 해부학적인 변화는 간질증후군이나 초발연령에 따라 차이가 있지만 반복된 발작에 영향을 받지 않으며 소아간질에서 치상회 구조는 변하지 않지만 과립형세포의 수가 줄어들며 병변에 의한 측두엽간질은 SG가 넓으나 과립형세포수의 소실은 별로 없고 해마경화가 동반된 측두엽간질은 과립형세포나 문의 신경원세포 수가 줄어드는 특성을 나타낸다.

동물 실험에서 한 연구[48]는 성장한 쥐의 pilocarpine(PILO) 발작모델에서 SG가 넓어 짐을 보고 하였는데 이러한 변화는 발작 수일 후부터 백일이 넘도록 지속되었으며 SG의 폭은 CA3의 세포조밀도와 밀접한 연관성이 있었다고 보고 함으로써 해마경화가 동반된 측두엽환자의 결과를 뒷받침 하고 있다. 다른 연구[49]는 8~9개월에 걸친 1500회의 kindled seizure를 받은 동물에서 치상회와 문 부위가 넓어짐을 나타냈으나 단 한번의 변연계 중첩발작을 경험한 동물에서는 오히려 치상회가 작아지고 문의 신경원세포수가 줄어듦으로써 해마경화를 동반한 측두엽간질환자의 결과와 유사한 결과를 보고하였다. 이러한 실험 결과들로 볼 때 종양이 동반된 측두엽간질환자들에서 SG가 넓어짐은 해마외 병변으로부터 발생된 반복적 발작의 결과일지 모른다. 한편 kindling같은 자극들이 치상회를 넓게 변화시킴으로써 실제로 총 신경원세포수는 변화가 없으면서도 신경원세포 조밀도가 감소됨으로써 신경원세포가 소실된 것처럼 보이게 할 수 있다는 한 실험연구 결과[50]는 해마신경원세포 조밀도의 측정의 한계와 문제점을 시사하고 있으며 각 부위의 신경원세포 총 수의 측정이 중요함을 알려주고 있다. 따라서 세포 조밀도를 측정하는 종래의 방법을 탈피한 세포의 총수를 측정하는 새로운 방법들이 강조되고 있다.[51-53] 3차원적 직접측정(direct 3-dimensional counting : 3DC)은 이미 언급한 Abercrombie에 의해 소개된 교정요인들의 필요성을 불식시켰다. 그리고 불규칙한 세포모양과 크기, 비임의성 방향이나 절단기에 의한 세포의 쪼개짐 등이 극복될 수 있다고 하며 특히 절편 두께로부터 발생하는 큰 변형에 별 영향을 받지 않는 잇점이 있다. 이 측정방법은 unbiased stereological principles과 systematic sampling techniques등을 사용하며 이 측정체계는 DIC optics이 장착된 표준 transmitted LM, 비디오 카메라와 Z-축 조정 unit 등이 필요하다. 이러한 측정방법을 사용하여 amygdalar kindling 쥐의 해마와 편도핵에서 신경원세포의 소실 여부를 조사한 결과 총 신경원세포수는 감소되지 않음을 나타냈다.[54] 하지만 이와 같은 측정방법은 해마 전역에 대한 다수의 임의 절편들을 필요로 하며 따라서 측두엽 절제술을 통하여 환자로부터 채취한 작은 해마 조직에 대한 연구에 적용하기는 무리이고 실용적이지 못하다. 또한 3DC 방법으로도 조직의 고정 중에 일어나는 shrinkage에 의한 조직체적의 변화를 교정하는 것은 불가능하다.[32] 그리고 Abercrombie의 공식을 이용하는 측정방법은 아직까지 신뢰할 만한 상대적 세포조밀도 측정 방법이라고 여겨지며 그 방법으로 측정된 raw data는 통계학적인 분석이 가능하다.

한편 한 동물실험 연구에서는 해마의 신경원세포의 크기가 줄어듦에 대하여 보고하였다.[55] 편도체 Kindling 쥐에서 발작의 정도가 심해질수록 해마의 과립형 신경원세포와 CA1의 추체형 세포의 크기가 줄어들었고 CA2 세포의 크기는 커짐을 발견하였다. 그리고 과립세포층과 CA2의 세포조밀도는 감소되었다. 하지만 신경원세포의 크기가 감소됨이 간질발생에서의 어떤 의미를 갖는지 알 수 없으며 CA2의 세포조밀도가 감소함은 세포크기가 커짐에서 기인하며 세포크기가 작아졌음에도 과립세포층에서 세포조밀도가 감소되는 이유는 세포소실에 의한 것으로 여겨진다.

소아에서 시행된 해마의 신경원세포 조밀도와 세부구조에 대한 연구들[33,56,57]에 의하면 소아기의 발작은 출생 후 발육 중인 해마의 과립형세포에 손상을 줄 수 있고, 조기의 신경원세포 소실과 aberrant axon circuits이 만성 내측두엽성 발작을 일으킬 수 있으며, 반복되는 소아기의 전신성 발작이 필연적으로 해마경화를 일으키지는 않는다. 해마에서 발생되는 발작이 있는 경우 성인의 해마경화와 유사한 세포조밀도 감소를 나타냈고 해마 외의 병변이 있는 경우 과립층이 작아지며 과립세포의 조밀도도 감소하였다. 따라서 소아에서 해마외성 발작이 경도의 해마 신경원세포 소실을 나타내는 반면 내측두엽간질은 해마경화와 같은 세포소실을

나타낸다. 그리고 해마 외의 병변의 경우 발작의 이환기간이 세포조밀도, 해마의 세부구조 변화와 연관성이 없게 나타나서 반복적인 해마외성 소아기 발작은 해마손상의 progressive evolution과 무관함을 알 수 있다. 한 동물 실험[18]에서 발육중인 쥐의 해마는 중첩발작 후 초기에 가장 심한 신경원세포 손상을 나타냈지만 성장할수록 손상이 줄어들었고 발작의 재발이 반복되더라도 세포소실이 더욱 심해지지는 않는 것으로 나타났다. 하지만 발작에 의한 뇌손상이 신생아기에 나타난다면 이는 성숙기의 발작에 대한 susceptibility를 높이게 된다.[58] 한편 성숙한 쥐의 Kindling 모델에서 시행된 연구들은 짧은 발작이 반복될수록 해마의 신경원세포 소실이 심해진다는 주장[59]과 성숙한 쥐에서 반복되는 발작의 초기에 신경원세포의 소실이 CA1에서 심하게 나타나지만 그 후 간헐적으로 재발되는 발작에 의하여 세포소실이 더욱 심해지지는 않는다는 상반된 주장[48]이 제기되고 있다.

신경교세포는 활동전위를 세포 스스로 생성하지 못한다고 알려져 있지만 간질발생에 다양한 방법으로 관여한다. 한 보고[31]에서 부검 대조군에 비하여 간질환자들에서 해마의 성상교세포의 수가 증가됨을 제시하였고 세포조밀도가 CA1에서 정상의 317%, CA2에서 153%, CA3 186%, CA4 172%으로 CA1에서 신경교세포의 조밀도가 가장 많이 증가함을 나타냈다. 신경교세포의 조밀도 역시 종양에 의한 측두엽간질에서 보다 비병변성 측두엽간질에서 더욱 증가함을 나타냈고 대체로 신경원세포 수와 역비례함을 보였다. 하지만 그러한 prominent glial proliferation이 측두엽간질에서 어떠한 구실을 하는지는 아직 연구단계이다.

최근 내측두엽간질 환자에서 행해진 한 연구[60]에서 신경교세포의 조밀도는 신경원세포의 조밀도와 CA4에서만 역상관관계를 나타냈으며 발작시 뇌파 형성에는 신경원세포와 신경교세포는 서로 독립적인 작용을 함이 밝혀졌다. CA3의 신경교세포 조밀도가 높을수록 발작 시작시의 주기성 2Hz 극파형(발작직전에 나타나는 발작간 극파로서)이 잘 나타났으며 발작 시작 후 첫 propagation까지의 시간은 CA4의 신경원세포 조밀도가 낮을수록 길었고 발작뇌파의 지속시간은 CA2와 CA3의 신경교세포의 조밀도가 높을수록 길었다. 하지만 과립형 세포의 수상돌기 발아의 유무는 발작발생과정과 상관이 없었다. CA3의 신경교세포 조밀도가 발작직전의 극파형성과 밀접한 연관성이 있다는 결과는 신경교세포의 전기활동성에 미치는 효과들이 발작이 저절로 나타나게 하는데에 중요한 구실을 한다는 가설을 시사한다. 신경교세포가 세포간질의 칼륨을 조절하는 능력을 잃음으로써 발작간 상태로부터 발작상태로의 이행에 대단히 결정적인 구실을 한다는 추측을 할 수 있지만[61-64] 어떤 기전으로 신경교세포가 극파를 형성하는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 한 연구[65]에서는 발작부위의 성상세포에 나트륨 채널의 조밀도가 높고 활동전위를 낼 가능성도 있다는 보고를 하였으며 최근의 patch clamp를 이용한 측두엽간질환자의 신경교세포에 대한 연구[66]에서는 발작부위의 성상세포가 정상 성상세포와 형태나 생리학적 성질이 달라서 복잡하고 매우 분지화된 돌기들을 갖는 stellate 형상의 형태적 변화가 나타나고 서행성 활동전위를 일으킬 정도로 충분한 나트륨 채널 조밀도를 나타내고 세포내로 칼륨의 rectifying current가 결손되어 있고 따라서 이러한 형태학적이고 생리학적인 변화가 발작의 발생기전에 기여하게 된다고 보고하였다. 한편 신경교세포 조밀도가 높을수록 발작의 기간이 길게 나타나는 이유는 아마도 비정상적인 신경교세포가 칼륨을 제대로 조절하지 못함으로써 발작파형이 지속되기 때문이라고 설명할 수 있다. 신경교세포들과 달리 신경원세포들의 활동성과 recruitment는 일반적으로 발작시의 전기적 파급과 임상적 발작 상태의 기전을 의미한다. 그러므로 신경원세포의 소실이 많을수록 충분한 신경원세포의 recruitment가 지연되고 따라서 발작의 파급이 지연될 수 있다.

측두엽간질의 해마에서 소실되는 또 다른 세포는 중간신경원세포(interneuron : IN)이다.[67][68] 특히 문의 IN들은 다양한 신경펩티드를 함유하고 있는데 neuropeptide Y, somatostatin과 substance P 등이 잘 알려져 있다. 이러한 IN이 내측두엽간질에서 선택적으로 소실된다. 그 외에 Basket 세포는 GABA성 억제작용을 하는 IN으로 알려져 있으며 이 세포는 발작에 의하여 쉽게 소실되지 않는다.[69]

4. 태상돌기 발아(Mossy fiber sprouting)에 의한 시냅스 재형성(Synaptic reorganization)의 의미

간질발작이 나타나기 위해 필수적인 세포 병리-생리학적 기전은 동시에 fire하는 신경원세포군의 존재이다.[70] 따라서 해마경화가 동반된 측두엽간질에서 얼마 남지 않은 신경원세포들이 어떻게 발작을 일으킬 수 있느냐는 의문이 당연히 제기된다. 측두엽간질 환자의 해마에 Timm 염색이나 dynorphin(Dyn) 면역화학 염색을 시행한 연구들은 해마경화가 있는 경우에 치상회 내분자층에서 과립형세포의 태

상섬유(mossy fiber)가 발아(sprouting)함으로 인한 자가성(recurrent) 시냅스 재형성(synaptic reorganization)이 나타남을 보고하고 있다.[71-74] Timm염색은 DGC의 축삭 즉 태상섬유에 많이 분포하는 Zinc를 염색하는 방법으로서 이 염색 방법을 이용하여 DGC의 축삭의 경로를 추적할 수 있다. Dyn 역시 DGC의 축삭 말단에 주로 붙포하는 신경펩티드로서 Dyn 면역화학 염색을 이용하여 내측두엽간질 환자의 해마에서 DGC의 태상섬유가 내분자층으로 시냅스 재형성을 함이 밝혀졌다. 그에 따라 내분자층으로의 태상섬유 발아(MFS)가 측두엽간질에서 어떤 기능적 의미가 있는지에 대한 연구가 근래에 이르기 까지 지속되었다.

우선 약물 난치성 내측두엽간질 환자의 해마에서 시행된 MFS에 대한 연구 결과들은 다음과 같다. MFS은 IPI가 있었던 환자에서 잘 나타났으며[33)34)74)] 이 경우 IPI는 5세 이전인 경우가 대부분이었다. 종양에 의한 경우 보다 해마경화의 경우나 IPI가 있었던 경우에 MFS의 범위가 컸고 MFS는 내분자층으로만 일어나는 것이 아니라 CA1이나 subiculum에서도 발견되었다. 측두엽간질에서 행해진 초기의 연구에서 문 신경원 세포의 소실이 심할수록 MFS의 조밀도가 높다고 보고하였다.[73)] 그리고 측두엽간질에서 해마의 종축을 기준으로 전측과 후측 해마에서의 MFS와 신경원세포 손상의 차이점을 조사한 한 연구[76)]에서 전측 해마가 더욱 심하게 손상을 받아서 DGC와 문 신경원세포들이 현저히 감소하였으며 문세포의 감소는 MFS가 더욱 확장됨과 밀접한 연관성이 있었다. 하지만 다른 연구[34)]들에서는 내측두엽간질에서 해마의 전후 부위간의 세포소실의 차이는 없었다고 하며 문의 세포소실이 MFS의 조밀도와 무관하다고 주장하였다.

최근의 한 연구는 측두엽간질에서 CA2 부위를 제외한 해마에서 신경원세포소실이 심할수록 MFS가 잘 동반되고 MFS 두께가 크다고 보고함으로써 신경원세포의 소실이 MFS생성의 주된 결정요인이다라고 주장하였다.[77)] 한편 소아에서 Timm염색상 congenital이나 acquired temporal lesion 모두 내분자층의 MFS를 나타냈으나 해마성 발작을 나타낸 경우 가장 심하게 나타났으며 비해마성 소아기 발작도 경도의 aberrant MFS의 sign을 보이는 반면 소아에서도 내측두엽간질은 해마경화에서 나타나는 MFS 같은 MFS를 나타냈다.[33)56)] 그리고 해마외의 병변의 경우 발작의 이환 기간이 MFS와 연관성이 없게 나타나서 반복적인 해마외성 소아기 발작은 MFS의 progressive evolution과 무관하다고 할 수 있다.

치상회의 내분자층의 MFS는 DGC의 자가 시냅스 재형성으로서 DGC의 과잉흥분 상태를 조성하므로써 간질발생의 기전에 기여한다는 주장들의 근거는 다음과 같다.[78)] 측두엽간질 환자의 해마에서 문의 신경원세포가 소실됨으로써 MFS가 나타나고, 구심성 전기자극에 과잉흥분성인 kindled rat에서 MFS가 명백히 나타났고, SE를 경험하고 문 신경원세포가 소실된 spontaneously epileptic animal에서 MFS가 분명히 나타났으며, SE 후 MFS가 나타나기까지도 시간이 필요하고 사람이나 쥐의 경화성 해마에서 과립형 신경원세포는 다른 과립형 신경원세포들과 직접 시냅스를 형성하며, 심한 MFS를 보이는 KA-전처치 쥐에서 억제기능이 bicuculline으로 단절된 후 과립형 신경원세포가 과잉흥분성 기능 변화를 나타냈다. 그리고 해마에 KA를 주사한 모델에서 해마의 발작성 뇌파나 만성적으로 재발되는 발작이 신경원세포 손상이나 MFS과 밀접한 연관성이 있음이 밝혀졌다.[79)] 하지만 MFS가 간질발생기전의 원인이라는 가설과 부합되지 않은 연구결과들도 만만치 않게 제기되었다.[78)] 우선 간질발생기전의 모델이라고 할 수 있는 과잉흥분성 Kindling state는 과립형세포로부터 축삭 발아가 나타나기 전에 유도 될 수 있으며, 유전적으로 빨리 Kindling 되는 쥐는 서서히 kindling 되는 쥐에 비하여 MFS가 적고,[80)] 단백질 합성 억제제인 cycloheximide로 처치함으로써 SE후에 MFS가 형성되지 않지만 간질발생을 억제하지는 못하였으며, KA로 유발된 SE 직후 과립형세포는 disinhibition과 과잉흥분성을 나타내고 그후 나타나는 MFS의 과립형세포는 Feedback inhibition을 회복한다. 즉 aberrant granule cell axons들이 granule cell로 자가 시냅스하지 않고 억제성 신경원세포로 preferential innevation 함으로써 억제기능을 부분적으로 회복한다. 이러한 일치하지 않는 점들을 해결하기 위하여 향후 network epileptogenesis에 이르게하는 일차적인 요인을 규명하는 연구가 절실하다.

발육 중인 동물의 발작 모델에서 시행된 MFS에 대한 한 연구[81)]는 CA3와 내분자층에서 MFS가 일어났고 이 MFS는 새로운 축삭발아에 의한 시냅스임을 규명하고 발육중인 뇌도 반복적인 발작 후 신경원세포의 새로운 organization을 갖는다고 주장하였다.

상기한 바와 같이 동물실험의 결과들은 치상회의 내분자층의 MFS은 DGC의 자가 시냅스 재형성으로서 DGC의

과잉흥분 상태를 조성하므로써 간질 발생의 기전에 기여한다고 주장하지만 어떤 이유로 해마경화에서 MFS이 일어나는지에 대해서는 아직까지 명확히 규명된 바가 없다.[15] 아마도 간질이나 발작의 발생기전 중 신경원세포 축삭의 growth와 밀접한 관련이 있는 GAP-45가 over-expression됨으로써 일어날 수도 있을 것이다.[82][83] 그리고 동물실험에서 발작이나 간질발생 과정에서 치상회의 과립하층(subgranular layer 혹은 polynorphic layer)에서 neurogenesis가 활발히 나타남이 발견됨으로 볼 때 MFS는 새로이 생성되는 신경원세포의 축삭들의 시냅스 형성에 의한 것이라는 의견이 제시되었으나[84] 최근의 연구[85]에서 neurogenesis는 MFS와 무관하고 기존의 과립형 신경원세포에 의한 시냅스임이 동물실험을 통하여 입증되었다.

5. 측두엽간질에서 나타나는 세포고사(Apoptosis)

1913년 Santiago Ramon y Cajal은 그의 유명한 논문 'Degeneration and Regeneration of the Nervous System'에서 "성인 중추신경계의 신경회로는 고착되어있고 종료되어 있으며 불변이다. 모든 것들은 죽게 되어있고 재생되지 않는 것으로 보인다."라고 결론을 지었다.[86] 사실 절제된 해마를 대상으로 한 연구들에서 나타난 바와 같이 측두엽간질에 동반된 해마경화에서 심한 세포소실이 나타남에도 불구하고 그 오랜 기간동안 해마에서 신경원세포가 새로이 보충되었다는 증거는 아직까지 찾아 볼 수 없다. 한 연구[87]에서 간질환자의 해마에서 neural progenitor cell들이 발견되었다고 보고하였으나 이것이 발작이나 간질발생과정에서 신생된 것인지 아니면 정상적으로 존재하던 휴면성 progenitor cell인지 알 수 없다. IPI나 발작등 해마의 손상을 초래하는 일이 벌어진 직후 즉 간질발생기전 초기부터 해마의 세포사가 동반되며 해마의 신경원세포들은 괴사(necrosis)와 고사(apoptosis) 두가지 세포사의 길을 동시에 병행한다.[20][88-90] 성숙한 동물 발작 모델에서 세포고사는 주로 CA3와 CA4에서 KA처치 18시간 이후에 나타났고[17] 발육중인 동물의 발작 모델에서 세포고사는 연령에 따라 나타나는 부위가 달랐다.[18][90] 하지만 측두엽간질에서 나타나는 해마 신경원세포의 사멸 기전이 괴사건 고사건 간에 MFS이 형성되고 또한 그것이 간질발생기전과 밀접한 관련이 있음은 다를 바 없다. 간질 동물실험 모델에서 세포고사와 관련된 다양한 분자생물학적인 연구가 진행되었고 발작시 세포고사를 방지하는 처치방법에 대한 연구도 진행되고 있으나 간질발생과정에서 세포고사를 방지하는 것이 IPI나 간질중첩증 같은 상태를 경험하는 환자들에게 얼마나 적용이 가능할는지는 좀더 기다려봐야 할 것이다. 이미 언급하였듯이 신경원세포의 소실의 정도와 MFS의 심한 정도간의 관련성은 아직까지 확실하지 않기 때문에 세포사를 막음으로써 MFS의 정도가 간질발생 병리기전에 까지 이르지 못하게 할 수 있다는 명확한 근거가 없기 때문이다.

6. 측두엽간질에서 치상회 과립하층(Subgranular layer)의 신경원세포생성(Neurogenesis) 혹은 신생신경원세포(Newly-born neurons)

이미 언급하였듯이 발작이나 간질 발생과정 중 해마의 과립층하에서 새로운 신경원세포들이 생성된다는 실험연구 결과들이 최근 들어 활발히 발표되고 있다.[19] 이미 BrdU (Bromodeoxyuridine)나 TOAD-64(Tunred-Over After Division, 64 kdalton) 등을 이용한 동물실험이나 사람의 부검에서 해마의 치상회 과립세포층, 뇌실하 부위와 olfactory bulb 등에서 신생신경원세포들이 정상적으로 생성됨이 발견되었다.[91][92] 앞서 언급한 대로 Ramon y Cajal이 신경원세포들이 post-mitotic cell이라서 재생이 불가능하다고 절망적으로 비탄한지 한세기도 지나기 전에 그의 dogmatic assumption이 물러가게 된 것이다. 즉 성장한 중추신경계가 신경계의 재생에 부적합한 환경이 아니라는 혁신적인 연구 결과들이 쏟아져 나오기 시작한 것이다. 성장한 포유류의 중추신경계가 손상된 후 복구와 재생할 수 있는 잠재력이 있음이 다음과 같이 밝혀지고 있다.[19] 해마의 치상회나 뇌실하에서 휴면중인(dormant) progenitor cells은 성장 후에도 지속적으로 생존해 있으면서, 뇌졸중이나 발작 등 외부 자극에 의해 mitosis가 활성화되고 신경원세포나 신경교세포로 증식된다. 그리고 이 세포들에게 중추신경계 환경이나 기존의 growth factor들은 비교적 친화적이고 적합한 편이라서 신경원세포 networks의 복구에 알맞다. 유사한 결과가 근래에 한 연구에 의해 간질환자의 해마에서 분리된 neural progenitor cell에서도 확인이 되었다.[87]

동물실험에서 KA를 일측뇌실 내 처치하거나,[93] kindling stimultion 후 1차례의 간질양 파형이나 수차례의 발작,[20] amygdala kindling,[21] KA나 PILO에 의한 발작모델[84][94]에서 모두 neurogenesis가 나타났으며 대부분 치상회의 과립형신경원세포의 신생을 나타냈다. 발작이나 간질발생 과정에서 나타나는 신생 과립형 신경원세포가 어떠한

기능을 하는지에 대해서는 아직까지 잘 아려져 있지 않지만 kindling stimulation 후 1차례의 간질양 파형이나 수차례의 발작을 일으킨 수일 후 과립세포층의 과립층하 부위와 문과의 경계선에서 신경원세포의 신생만이 아니라 세포고사가 동시에 나타남[20]을 볼 때 이러한 현상이 아마도 간질발생기전의 초기에 나타남으로써 해마의 병리기질이 발생하는 데에 기여할 것으로 추측된다. 따라서 이러한 과립형 신경원세포 신생이 MFS 같은 aberrant network reorganization의 형성에 기여를 할 것으로 여겨졌으나[84] 최근 연구[85]는 발작에 의한 DGC neurogenesis를 방사선조사로써 억제하더라도 발작에 의한 MF의 synaptic reorganization(MFS)가 여전히 생성됨을 발견하고 신생 신경원세포 보다 기존의 성숙 과립형세포들이 발작후 MFS에 기여한다고 주장하였다. 한편 최근의 연구들에서 제시된 신생신경원세포의 기능들은 다음과 같다. 미성숙한 뇌에서 amygdala kindling은 neurogenesis를 augmentation하며 이러한 neurogenesis의 augmentation은 kindling의 영구성에 기여하며,[95] 성숙중에 있는 쥐에서 PILO-Li 간질중첩증으로 유발된 neurogenesis는 간질발생기전에 필수적으로 나타나는 현상이기는 하나 문의 신경원세포나 과립형세포의 소실과 관계가 없으며 MFS나 만성 발작상태를 형성하는 데에는 다른 성장관련 요인이 작용하리라 추측된다.[96] 성숙한 쥐에서 PILO-S.E.는 neuronal progenitor cell의 olfactory bulb로의 이주를 촉진하고[97] KA/PILO-SE 쥐에서 TOAD-64(early postmitotic, cytoplasmic marker transiently expressed in neurons following their birth)를 이용한 연구[94]에서 보면 과립층하에서 과립형세포가 신생됨을 확인하였고 이 과립성 세포는 문으로 향하는 basal dendrites를 내보내며 recurrent/split basal dendrites도 발견됨으로써 내분자층으로 향하는 MFS의 기능보다는 CA3의 투명층으로 향하는 신경 시냅스 회로에 기여하리하 추측된다. KA/electrical kindling(PPS)에 의한 변연계발작 쥐 모델에서 시행된 한 연구[98]는 간질발생과정 중 어느 시기가 progenitor granular cell(PGC)의 분화를 유발하는 데에 결정적인 구실을 하는지와 발작에 의한 신경원세포 퇴행이 PGC 분화를 항진시키는지 등을 규명하기 위해 BrdU labeling방법과 TUNEL 방법을 이용한 실험을 통하여 다음과 같은 결과를 나타냈다. 초기 발작은 치상회에서 PGC의 분화를 항진시키지만 지속되는 장기간의 전신성 경련성 발작들이 PGC의 분화를 더 이상 활성화하지는 않으며 추체형신경원세포의 소실도 PGCs의 upregulation을 촉발하는 데에 별다른 영향을 미치지 못함을 보고하였다. 따라서 발작 후 진행되는 간질발생 기전의 초기에 PGC 분화가 가속화되고 이미 간질병리기질이 확립된 후에는 심한 발작이라도 PGC의 분화에 영향을 미치지 못함을 알 수 있다.

지금까지의 연구결과들만으로 신생신경원세포들이 간질모델에서 이로운 존재인지 해로운 존재인지 알 수 없지만 그 세포들이 간질발생에 기여한다는 명백한 근거는 아직까지 발견되지 않았으며 현재로서는 신경원세포 신생이 발작이나 간질발생 과정에 수반되는 생물학적 현상일 뿐이라고 간주함이 무난하다.

결 론

측두엽 간질은 발작의 양상과 임상경과나 예후가 특정한 간질 증후군이다. 그러한 특별한 자연사를 갖는 국소성 간질 증후군이기 때문에 뇌손상이나 발작 혹은 간질발생의 병리기전이 또한 특별하다. 특히 내측두엽 간질의 경우 해마의 특정 부위에서 심한 세포소실 - 세포괴사든 고사든-과 시냅스의 재형성 및 신경원세포의 신생 등이 나타난다. 이러한 현상은 뇌손상 직후 일정기간 동안 또는 지속적으로 일어난다. 아직까지 이러한 형태학적 변화가 간질발생기전에 어떠한 기여를 하는지 명확하게 규명되었다고 볼 수는 없지만 이러한 변화가 뇌손상 직후부터 시작되어 상습적인 측두엽간질의 발작이 처음 나타날 때까지 지속되며 그후에도 서서히 지속되리라 여겨진다. 그리고 약물난치성 측두엽간질의 간질발생기전과 매우 밀접한 관련이 있으리라 추측된다. 하지만 내측두엽 간질에서 나타나는 이러한 해마내의 형태학적 변화를 뇌손상 직후부터 첫 상습적 발작이 나타나는 시기와 난치성간질로 변하는 시점에 이르기까지 생물학적인 자연사를 인간의 생체내에서 연구하기는 현재로서는 불가능하다. 따라서 생체에서 뇌조직의 생물학적인 변화와 기능적인 변화 등을 비침습적인 방법으로 세밀히 관찰할 수 있는 방법이 고안된다면 현재로서 불명확한 부분들이 규명될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 해마 · 측두엽 간질 · 세포소실 · 시냅스 재형성 · 세포신생.

REFERENCES

1) Gloor P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1990:113:1673-94.
2) Fish DR, Gloor P, Quensney FL, Olivier A. Clinical reponses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. *Brain* 1993:116:397-414.
3) Gloor P. Neurobiological substrates of ictal behavioral changes. *Advan Neurol* 1991:55:1-34.
4) French JA, Williamson PD, Thadani VM, *et al.* Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: Ⅰ. results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993:34:774-80.
5) Engel J, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In Engel J, Pedley TA ed. Epilepsy, Philadlphia: Lippincott-Raven, 1997:2417-26.
6) Foldvary N, Nashold B, Mascha E, Thompson EA, *et al.* Seiaure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a kaplan-meier survival analysis. *Neurology* 2000:54:630-4.
7) Babb TL. Research on the anatomy and pathology of epileptic tissue. In Luders H ed Epilepsy Surgery, Raven Press: New York, 1991: 719-27.
8) Schwartzkroin PA. Basic research in the setting of an epilepsy surgery center. In Engel J, ed. Surgical Treatment of the Epilepsies, Raven Press: New York, 1993:755-73.
9) Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In Engel J ed. Surgical Treatment of the Epilepsies, Raven Press: New York, 1997:511-40.
10) Gloor P. Mesial temporal sclerosis: Historical Background and an overview from a modern perspective. In Luder H ed. Epilepsy Surgery, Raven Press: New York, 1991:689-703.
11) Dam AM. Epilepsy and Neuron Los in the Hippocampus. *Epilepsia* 1980:21:617-29.
12) Dam AM. Hippocampal Neuron loss in epilepsy and after experimental seizures. *Acta Neurol Scandinav* 1982:66:601-42.
13) 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.
14) Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius J, Crandall PH. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984:25:721-8.
15) Parent JM, Lowenstein DH. Mossy fiber reorganization in the epielptic hippocampus. *Curr Opin in Neurol* 1997:10:103-9.
16) Pollard H, Charriaut-Marlangue C, Cantagrel S, *et al.* Kainate-Induced Apoptotic Cell Death in Hippocampal Neurons. *Neurosci* 1994:63:7-18.
17) Represa A, Niquet J, Pollard H, Ben-Ari Y. Cell death, gliosis, and synaptic remodeling in the hippocampus of epileptic rats. *J Neurobiol* 1995:26:413-25.
18) Sankar R. Seizure-Induced Apoptosis and Necrosis in the Developing Rat Brain Development. John & Company Ltd., 1999:199-210.
19) Lowenstein DH, Parent JM. Brain, heal thyself. *Science* 1999:283:1126-7.
20) Bengzon J, Kokaia Z, Elmer E, Nanobashvili A, Kokaia M, Lindvall O. Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997:94:10432-7.
21) Parent JM, Janumpalli S, McNamara JO, Lowenstein DH. Increased dentate granule cell neurogenesis following amygdala kindling in the adult rat. *Neurosci Lett* 1998:247:9-12.
22) Scott BW, Wang S, Burnham WM, Boni UD, Wojtowicz JM. Kindling-induced neurogenesis in the dentate gyrus of the rat. *Neurosci Lett* 1998:248:73-6.
23) Lorente de No R. Studies on the structure of the cerebral cortex Ⅱ. Continuation of the study of the Ammonic system. *J Psychol Neurol* 1934:46:113-77.
24) Duvernoy HM. Structure, connexions and functions of the hippocampus. In Duvernoy HM ed The Human Hippocampus, J.F. Bergman Verlag, Munchen, 1988:5-24.
25) 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.
26) Amaral DG. Emerging principles of intrinsic hippocampal organization. *Curr Opin in Neurobiol* 1993:3:225-9.
27) Amaral DG, Witter MP. Hippocampal formation. In 1995:443-93.
28) Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neurosci* 1989:31:571-91.
29) 김장성 · 김정선 등. 해마경화를 동반한 난치성 측두엽 간질의 해마 신경원세포 조밀도 및 세포소실도. *대한간질학회지* 1997:1:85-91.
30) Abercrombie M. Estimation of nuclear population from microtome sections. *Anat Record* 1946:94:239-47.
31) Kim JH, Kraemer DL, Spencer DD. The neuropathology of epilepsy. In Hopkins A, Shorvon S and Cascino G eds. Epilepsy, Chapman & Hall, London, 1995:243-67.
32) Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D, Pretorius JK. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differe depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J Neuropath Exper Neurol* 1997:56:199-212.
33) Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, *et al.* Childhod generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fiber synaptic reorganization. *Brain* 1996:119:965-87.
34) Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Quantified patterns of mossy fiber sprouting and neuron densities in hippocampal and lesional seizures. *J Neurosurg* 1995:82:211-19.
35) Mathern GW, Babb TL, Armstrong DL. Hippocampal sclerosis. In: Engel J, Pedley TA, ed. Epilepsy, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:133-55.
36) Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J ed. Surgical Treatment of the Epielpsies. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993:609-21.
37) Williamson PD, French JA, Thadani VM, *et al.* Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: Ⅱ. Interictal and ictal sclp electroencephalography, neurosychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993:34:781-7.
38) Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Melendz M, Levesque MF. The relationships between clinical features, lesion pathology, and hippocampal neuron lossens in temporal lobe epilepsy. *Epielpy Res* 1995:21:133-47.
39) Kim JH. Pathology of seizure disorders. *Neuroimag Clin North America* 1995:5:527-45.
40) Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JAN. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epielpsy. *Arch Neurol* 1964:10:233-48.
41) Falconer MA, Taylor DC. Surgical treatmet of drug resistant epielepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance. *Arch Neurol* 1968:19:353-61.
42) Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, *et al.* The pathophysiologic rlationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1995:21:133-47.
43) Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 1987:22:334-40.
44) Davies KG, Hermann BP, Dohan FC, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hipocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 1996:24:119-26.
45) Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The Clinical-Pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995:118:105-18.

46) Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. *Epielpsia* 1970;11:187-97.
47) Levesque MF, Nakasoto N, Vinters HV, Babb TL. Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. *J Neurosurg* 1991;75:364-70.
48) Bertram EH, Lothman EW, Lenn NJ. The hippocampus in experimental chronic epilepsy: a morphometric analusis. *Ann Neurol* 1990;27:43-8.
49) Bertram EH, Lothma EW. Morphometric effects of intermittent kindled seizures and limbic status epilepticus in the dentate gyrus of the rat. *Brain Res* 1993;603:25-31.
50) Watanabe Y, Johnson RS, Butler L, *et al.* Null mutation of c-fos impairs structural and functional plasticities in the kindling model of epilepsy. *J Neurosci* 1996;16:3827-36.
51) Gundersen HJG, Bagger P, Bendtsen TF, *et al.* The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988;96:857-81.
52) West MJ, Gundersen HJG. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J Comparat Neurol* 1990;296:1-22.
53) Williams RW, Rakic P. Three-dimensional couting: An Accurate and direct method to estimate numbers of cells in sectioned material. *J Comparat Neurol* 1988;278:344-52.
54) Tuuanen J, Pitkanen A. Do seizures cause neuronal damage in rat amygdala kindling? *Epilepsy Res* 2000;39:171-6.
55) Hosokawa J, Itano T, Usuki T, *et al.* Morphological changes in the hippocampus in amygdaloid kindled mouse. *Epilepsy Res* 1995;20:11-20.
56) Mathern GW, Leite JP, Pretorius JK, *et al.* Children with severe epilepsy: evidence of hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during postnatal granule cell migration and differentiation. *Developm Brain Res* 1994;78:70-80.
57) Mathern GW, Pretorius JK, Leite JP, Adelson PD. Hippocampal neuropathology in children with severe epilepsy. In Nehlig A, Motte J, Moshe SL, eds. Childhood Epilepsies and Brain Development, John Libbey & Company Ltd., 1999:171-85.
58) Sperber EF. The relationship between seizures and damage in the maturing brain. Heinemann U et al, Progressive Nature of Epileptogenesis (Epilepsy Res Suppl. 12), 1996:365-76.
59) Cavazos J, Das I, Sutula T. Neuronal Loss Induced in Limbic Pathways by Kinding: Evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 1994;14:3106-21.
60) Spencer SS, Kim J, delanerolle N, Spencer DD. Differential neuronal and glial relations with parameters of ictal discharge in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:708-12.
61) Pollen DA, Trachtenberg MC. Neuroglia: gliosis and focal epilepsy. *Science* 1970;167:1252-3.
62) Janigro D, Gasparini S, D'Ambrosio R, Mikhann G, Difrancesco D. Reduction of K+ uptake in glia prevents long term depression maintenace and causes epileptiform activity. *J Neurosci* 1997;17:2813-24.
63) Dichter MA, Herman CJ, Selser M. Silent cells during interictal discharges and seizures in hippocampal penicillin foci: evidence for the role of extracelluar K+ in the transition from the interictal state to seizures. *Brain Res* 1972;48:173-83.
64) Mennerick S, Zorumski CF. Glial contributions to excitator neurotransmission in cultured hippocam ; al cells. *Nature* 1994;368:59-62.
65) O'connor ER, Sonthermer H, Spencer DD, de Lanerolle NC. Astrocytes from human hippocampal epileptogenic foci exhibit action potential-like responses. *Epilepsia* 1998;39:347-54.
66) Bordey A, Sontheimer H. Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res* 1998;32:286-303.
67) de Lanerolle NC, Kim JH, Brines ML. Cellular and Molecular Alterations in Partial Epilepsy. *Clinical Neuroscience* 1994;2:64-81.
68) de Lanerolle NC, Magge SN, Philips MF, Trombley P, Spencer DD, Brines M. Adaptive chagnes of epileptic human temporal lobe tissue: properties of neurones and glia. In: Wolf P, ed. Epileptic Seizures and Syndromes. London: John Libbey & Co. Ltd., 1994:431-48.
69) Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epielpticus in the rat: The "Dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epielpsy. *Hippocampus* 1991;1:41-66.
70) Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science* 1987;237:157-64.
71) 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.
72) Sutula T, Cascino G, *et al.* Mossy fiber synaptic reorganization in epielptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-30.
73) Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic Reorganization by mossy fiber in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991;42:351-63.
74) 김장성 · 김정선 등. 해마경화를 동반한 난치성 측두엽 간질 환자의 해마내 신경원세포의 Dynorphin 면역 반응 양상. *대한간질학회지* 1998;2:121-6.
75) Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg* 1995;82:220-7.
76) 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.
77) Bahh BE, Lespinet V, Lurton D, Coussemacq M, Gal La Salle GL, Rougier A. Correlations between granule cell dispersion, mossy fiber sprouting, and hippocampal cell loss in temporal lobe epielpsy. *Epilepsia* 1999;40:1393-401.
78) Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia* 1999;40:S34-9.
79) Mathern GW, Cifuentes F, Leite JP, Pretorius JK, Babb TL. Hippocampal EEG excitability and chronic spontaneous seizures are associated with aberrant synaptic reorganization in the rat intrahippocampal kainate model. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1993;87:326-39.
80) Elmer E, Kokaia Z, Kokaia M, *et al.* Mossy fibre sprouting: evidence against a facilitatory role in epileptogenesis. *Neuroreport* 1997;8:1193-6.
81) Holmes GL, Sarkiaian M, Ben-ari Y, Chievassus-au-louis N. Mossy fiber sprouting after recurrent seizures during development in rats. *J Compara Neurol* 1999;404:537-53.
82) Aigner L, Arber S, Kapfhammer J, *et al.* Overexpression of the neuroal growth-associated protein GAP-43 induces nerve sprouting in the adult nervous system of transgenic mice. *Cell* 1995;83:269-78.
83) Elmer E, Kokaia M, Kokaia Z, Feencz I, Lindvall O. Delayed kinding develpment after recurring seizures: relation to mossy fiber sprouting and neurotrophin, GAP-43 and dynorphin gene expression. *Brain Research* 1996;712:19-34.
84) Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Increased dentate granule cell neurogenesis by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997;17:3272-38.
85) Parent JM, Tada E, Fike JR, Lowenstein DH. Inhibition of dentate granule cell neurogenesis with brain lrradiation does not prevent seizure-induced mossy fiber synaptic reorganization in the rat. *J Neurosci* 1999;19:4508-19.

86) y Cajal SR, May RT, Eds. Degeneration and Regeneration of the Nervous System vol. II, Hafner, NY, 1959:750.
87) Neuman T, Levesque MF. Neuronal progenitor cells in epileptic patients hippocampus. *Epilepsia* 1998:39(suppl. 6):176.
88) Sloviter R, *et al.* Apoptosis and necrosis induced in different hippocampal neuron populations by repetitive perforant path stimulation in the rat. *J Comp Neurol* 1996: 366:516-33.
89) Wasterlain CG. Recurrent seizures in the developing brain are harmful. *Epilepsia* 1997 :38:728-34.
90) Sankar R, Shin DH, Liu H, *et al.* Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998:18:8382-93.
91) Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gysus of the adult rat. *Neurosci* 1993:56:337-44.
92) Eriksson PS, Pereilieva E, Bjork-eriksson T, *et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 1998;4:1313-7.
93) Gray WP, Sundstrom LE. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res* 1998:790:52-9.
94) Ribak CE, Tran PH. Granule cells with basal dendrites following status epilepticus are newly generated granule cells. *Epilepsia* 1999:40(suppl.7):158.
95) Liptakova S, jacobi H, Sperber EF. Kindling increases dentate granule neurogenesis in immature rats. *Epilepsia* 1999:40(suppl 7):13.
96) Sankar R, Shin D, Liu H, Katsumori H. Seizure-induced neurogensesis the developing rat hippocampus. *Epilepsia* 1999:40 (suppl 7):13.
97) Parent JM, Valentin VV, *et al.* Pilocarpine-induced status epilepticus alters neuronal progenitor cell migraion to the adult rat olfactory bulb. *Epilepsia* 1999:40(suppl 7):82.
98) Nakagawa E, Aimi Y, Yasuhara O, *et al.* Enhancement of progenitor cell division in the dentate gyrus triggered by initial limbic seizures in rat model of epilepsy. *Epilepsia* 2000:41:10-18.