

단측성 내측두엽 간질의 국소 뇌혈류 분포 : 발작기 및 발작간기 스펙트의 SPM 분석*

태우석^{1,2} · 주은연² · 김지현² · 서대원² · 홍승철³ · 이문향⁴ · 김명희⁵ · 홍승봉^{1,2}

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경영상연구실,¹ 신경과학교실,² 신경외과학교실,³
소아과학교실,⁴ 이화여자대학교 컴퓨터학과⁵

Regional Cerebral Blood Flow Patterns in Unilateral Mesial Temporal Lobe Epilepsy : Statistical Parametric Mapping of Ictal and Interictal SPECT

Woo Suk Tae, M.S.^{1,2}, Eun Yeon Joo, M.D.², Jee Hyun Kim, M.D.²,
Dae Won Seo, M.D., Ph.D.², Seung Chyul Hong, M.D., Ph.D.³, Moon Hyang Lee, M.D., Ph.D.⁴,
Myoung Hee Kim, Ph.D.⁵ and Seung Bong Hong, M.D., Ph.D.^{1,2}

Neuroimaging Laboratory of Neurology,¹ Department of Neurology,² Neurosurgery,³ and Pediatrics,⁴ Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Department of Computer Science & Engineering,⁵ Seoul, Korea

Purpose : To investigate the regional cerebral blood flow of patients with mesial temporal lobe epilepsy (mTLE), we performed the statistical parametric mapping (SPM) analysis in patients with mTLE.

Methods : Nineteen normal subjects and 38 with mTLE (22 left, 16 right) underwent brain SPECT. For SPM analysis, all SPECT images were spatially normalized and then smoothed. The left and right mTLE groups were statistically compared with normal subjects, and the paired t-test was performed between ictal and interictal SPECTs. The positive and negative contrasts displayed the regions of hypo- or hyper-perfusion, respectively. The significance level was set to false discovery rate corrected $p < 0.05$.

Results : In the interictal state, the ipsilateral hippocampus, both thalami, pericentral gyri, left insula, and both medial frontal lobes showed hypoperfusion, whereas both posterior lateral temporal areas showed hyperperfusion. In the ictal state, the rCBF of ipsilateral temporal lobe to the epileptic focus and both prefrontal white matters increased, while both medial frontal lobes showed hypoper-

fusion. In the right mTLE, the left hippocampus and insula showed hypoperfusion during the interictal state. In the paired t-test, ipsilateral temporal lobe, hippocampus, thalamus, putamen, insula, and both precentral gyri showed hyperperfusion.

Conclusions : Surprisingly, the hypoperfusion and hyperperfusion patterns of patients with mTLE were similar both in the interictal and ictal states. These findings indicate that the occurrence and propagation of epileptic discharges happen not only in the ictal state but also during the interictal period. The hypoperfusion patterns suggest that the cortico-thalamo-hippocampal-insula circuit was impaired during the interictal state while temporal and prefrontal regions showed hypofunction during the ictal period. (J Korean Epilep Soc 2003;7(1):16-26)

KEY WORDS : Mesial temporal lobe epilepsy · SPECT · Hyperperfusion · Hypoperfusion · Statistical parametric mapping.

서 론

간질환자의 혈류 분포는 발병 부위뿐만 아니라 뇌의 구

조적, 기능적인 연결성에 의하여 발작간기나 발작기에 다양한 국소 뇌혈류의 감소와 증가를 보인다.¹⁾ 해마(hippocampus)와 편도(amygdala)를 발작의 근원지로 하는 내측두엽성 간질환자(mesial TLE)의 연구에서 발작간기

Received 13 April 2003
Accepted 6 May 2003

Corresponding author: Seung Bong Hong, M.D., Ph.D., Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-Gu, Seoul 135-710, Korea
E-Mail: sbhong@smc.samsung.co.kr

*This work was supported in part by the Korean Ministry of Science and Technology under the National Research Laboratory Program (M1-0204-00-0169)

에 해마를 포함한 통측 측두엽의 혈류감소와 동시에 반대편 측두엽이나 피질-시상-해마회로(cortico-thalamo-hippocampal circuit)에 이르는 내부회로의 혈류 감소가 보고되었고,²⁾ 군간의 비교에서 발작시에는 발작간기에 비하여 해마의 혈류 증가가 보고되기도 하였다.³⁾

저자들은 간질환자의 SPECT 분석을 통해 발작 원인 부위 국소화와 혈류 분포를 연구하여 이전보다 많은 경우의 환자들에게서 발병 부위를 국소화 할 수 있었고,⁴⁾ 임상적 증상들과의 연결성을 찾기도 했다.⁵⁾ 단일 측두엽 환자의 SPECT 영상 차감법에서는 환자의 동측 또는 동측이 우세한 양측 측두엽의 혈류증가를 보이며, 기저핵(basal ganglia), 섬(insula), 시상(thalamus), 안와전두엽(orbitofrontal) 등 인접한 뇌부위에도 혈류증가를 보인다.⁵⁾ 하지만 발병부위가 같은 내측두엽성 간질(mesial temporal lobe seizure)에서 발작시의 발작과의 전파경로는 환자마다 조금씩 다르며, 발작파가 전파되는 범위도 환자에 따라서 다를 뿐만 아니라 같은 환자에서도 간질발작마다 조금씩 다를 수 있다.⁶⁾ 이러한 사실로 유추하여 볼 때 반복적인 간질발작에 의한 단기적 또는 장기적인 국소 뇌혈류 분포의 변화는 다양하리라 예측된다.

측두엽 간질 환자들에 대한 뇌혈류 분석 연구는 다수 있으나, 충분한 환자의 수와 연구 대상의 균질성을 조절 한 화소 수준의 군간 비교 연구는 드물다. 이에 본 저자들은 발작 원인 부위가 해마이고, 이를 수술로 확인한 단일 내측두엽성 간질 환자들을 대상으로, 발작간기와 발작기에 발작의 원인 부위와 그 외 다른 뇌 부위의 국소 뇌혈류의 이상을 분석함으로써 간질 회로(epileptic network)를 파악하고자 이 연구를 시행하였다.

대상과 방법

연구 대상

38명의 단측 내측두엽성 간질 환자를 후향적으로 선정하였으며, 좌측두엽 간질 환자 22명(평균 연령 : 30.0 ± 8.75세, 남자 7명, 여자 13명, 평균 발병 연령 : 16.0 ± 9.22세, 평균 유병 기간 : 13.8 ± 8.48세)과 우측두엽 간질환자 16명(평균연령 : 28.4 ± 10.30세, 남자 8명, 여자 8명, 평균 발병 연령 : 14.8 ± 9.75세, 평균 유병 기간 : 13.6 ± 8.40세)을 포함하였다. MRI, 발작기, 발작간기 SPECT, 24시간 집중 비디오-뇌파검사, 신경심리검사 등의 수술 전 검사를 통하여 진단하였다. 모든 환자들은 뇌 MRI에서 단측 해마의 위축 및 경화를 보였고, 비디오-뇌파검사로 단측성 내측두엽성 간질로 판명되었다. 또한

전측두위 절제술을 시행받고 예후는 Engel class I으로, 수술 후에 간질발작이 사라진 경우만을 연구 대상으로 포함하였다. 정상인 SPECT는 19명(평균연령 : 34.1 ± 9.88세, 남자 9명, 여자 10명)에서 시행하였으며 모두 오른손잡이이고, 뇌 외상이나 신경계 또는 정신과적 병력이 없었다.

연구 방법

뇌 SPECT 촬영

^{99m}Tc-Ethyl cysteinate dimer(ECD) 25 mCi를 정맥 주사하고 90분 후에 축상 6.9 mm FWHM의 해상도를 가지는 삼중 헤드 감마카메라(Triad XLT system, Trionix Research Laboratory, Twinsburg, OH, USA)를 이용하여 촬영하였다. 저 에너지 고해상도 조준기를 사용하였으며, 영상은 Butterworth 저주파 통과 필터로 전처리 하고 여과 후 역투사 방법으로 40여 개의 횡단면을 구성 하였다. Chang의 방법을 이용하여 감마선의 감쇠 보정을 하였다.

발작간기 뇌 SPECT는 동위원소 주입 전 24시간 이상 간질발작이 없었던 시점에 시행하였으며, 발작기 뇌SPECT는 발작이 시작한 직후 30초 이내에 동위원소를 주입 한 후 시행하였고, 이후에 뇌파에서 발작 중에 동위원소가 주입됨을 확인하였다.

Statistical Parametric Mapping (SPM) 분석

SPECT 운영 시스템으로부터 받은 interfile 3.0형식의 원영상(raw image)을 SPM에서 처리가 가능하도록 영상분석 프로그램인 Analyze 7.5를 이용하여 Analyze 형식의 파일로 변환하였으며, 변환 중에 영상 해상도의 변환은 없었다(3.56 × 3.56 × 3.56 mm). 19명 정상인의 영상을 12개의 성분을 가진 벡터로 비선형 변환하여, SPM 99에 내장된 SPECT 표준 뇌로 공간 정규화를 시행한 후에, 공간 변환된 각각의 정상 뇌를 평균하는 방법으로 표준 뇌를 제작하였다. 정상인의 SPECT를 이용하여 제작된 표준 뇌를 이용하여 정상 대조군과 환자군의 모든 SPECT를 영상을 자체 제작한 표준 SPECT 뇌영상으로 공간 정규화(spatial normalization) 하였다. 공간 정규화 결과는 정합 확인 기능을 이용하여 표준 뇌 영상과의 일치 여부를 확인하였다. 신호대 잡음비를 높이고 화소값의 정규분포를 위하여, 공간 정규화된 정상인 영상과 환자군의 영상을 14 mm FWHM(Full width at half maximum) 가우시안 커널(gaussian kernel)로 중첩적분(convolu-

tion) 하이 공간 평면화(spatial smoothing) 하였다. 통계 처리는 t-test를 이용하여 구간 비교를 하였고, 동일 환자의 발작기와 발작간기 SPECT에 대해서는 paired t-test를 하였다. 다중 비교시 문제(multiple comparison problem)를 보정하기 위하여 false discovery rate(FDR)를 사용하였으며, 모든 분석에 있어서 유의 수준은 FDR corrected $p < 0.05$ 수준에서 유의 하다고 판단하였고, 유

의한 뇌혈류의 분포차이가 해부적 부분이 어려운 정도로 넓은 영역에서 보일 때는 국소화를 위하여 해부적으로 의미를 갖는 것으로 판단되는 수준에서 유의수준을 높여서 결정하였다(최대 유의도 FDR corrected $p < 0.001$). 유의한 화소 덩어리는 $k > 50$ 으로 하였으며, 분석 결과는 자체 제작한 MRI 표준 뇌에 덧씌워 출력하였고, 입체적인 혈류분포 표현을 위해 삼차원 뇌에 대한 분포도 출력하

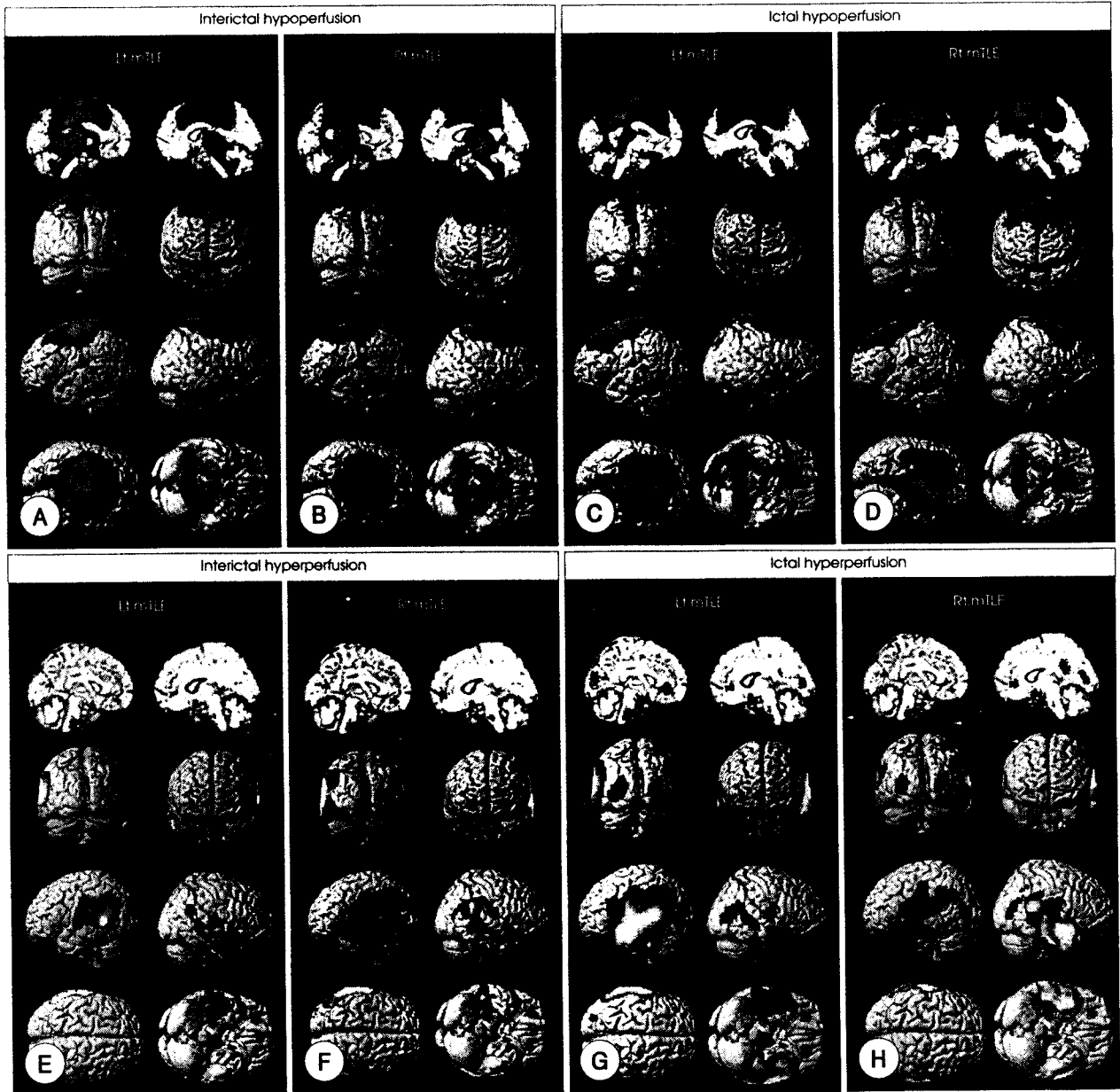


Fig. 1. The three dimensional views of the SPM results. This figure shows the rCBF patterns of interictal hypoperfusion (A, B), ictal hypoperfusion (C, D), interictal hyperperfusion (E, F), and ictal hyperperfusion (G, H) of the cerebral cortex. The characteristic patterns of the whole mTLE groups are the hypoperfusion of the cortico-thalamo-hippocampal circuit in interictal and ictal states, and the hyperperfusion of both prefrontal white matters and both temporal lobes in interictal and ictal states. The statistical significance levels were set to $p < 0.05$ (FDR corrected for multiple comparison). The winter color map (blue → green : low → high t value) represents hypoperfusion, and hot color map (red → yellow → white : low → high t value) represents hyperperfusion compared to normal controls. The results were displayed in the radiological view (The left sides of the images is the left side of the brain). Lt : left, Rt : right.

었다. 좌우값에 따른 해부학적 명칭은 Talairach Daemon Client version 1.1 (Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA)을 사용하여 기재하였고, 이 프로그램에서 나타나지 않은 해부명칭은 해부도를 참조하였다.⁹⁾¹⁰⁾ 그러나, 좌표 값은 단 하나의 화소의 위치를 표시하기 때문에 임상적인 해석과 이해에 어려움이 있어서 유리 뇌(glass brain)와 표준 MRI에 입힌 영상에서의 해부적 위치를 시각적으로 재확인하여 기재하였다.

임상 변인들 사이의 통계처리에는, 성별은 Chi square 검정을 하였고, 나이, 발병 연령, 유병 기간의 비교는 t-test를 사용하였다. 모든 통계는 양측 검정을 하였으며, 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

좌측두엽 간질 환자군과 우측두엽 간질 환자군 사이의 임상 변인은 성별($p = 0.258$), 나이($p = 0.570$), 발병 연령($p = 0.863$), 유병 기간($p = 0.862$)은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 좌측두엽 간질환자와 정상인 사이의 비교에서는 성별($p = 0.309$), 나이($p = 0.166$)이었고 우측두엽 간질환자와 정상인 사이의 비교에서는 성별($p = 0.877$), 나

이($p = 0.103$)로 유의한 차이는 없었다.

좌측두엽 간질환자의 발작간기 SPECT 분석

$p < 0.001$ (FDR corrected) 유의 수준의 분석에서는 좌측 해마, 시상, 섬의 혈류감소(Fig. 2A, B)와 우측 시상, 적색핵(red nucleus), 우측 위교뇌(upper pons), 뒤편측 전두엽(posterior medial frontal lobe), 양측 중심주위어랑(bilateral pericentral gyri)에 혈류감소가 발견되었다. $p < 0.05$ (FDR corrected) 유의 수준에서는 감소부위가 더 넓어지는 경향을 보였다(Fig. 2C). 좌측 뒤편측두엽 부위와 우측 측두줄기(temporal stem)에 혈류 증가가 관찰되었고(Fig. 1E) 뇌량(corpus callosum) 주위의 양측 전전두엽(prefrontal lobe)에도 혈류 증가가 관찰되었다(Fig. 2D).

우측두엽 간질환자의 발작간기 SPECT 분석

$p < 0.05$ (FDR corrected) 유의 수준에서, 뇌량 주위의 양측 전전두엽 백색질에서 혈류증가가 발견되었고(Fig. 3A), 좌측두엽과 백색질인 측두줄기(Fig. 3C), 우측 앞측두엽과 기저측두엽(Fig. 1G), 백색질인 전체 우측 측두줄기(Fig. 3B), 양측 후두엽에 혈류증가가 발견되었다. 그러나, 해마를 포함한 내측두엽에는 혈류증가가 관찰되지

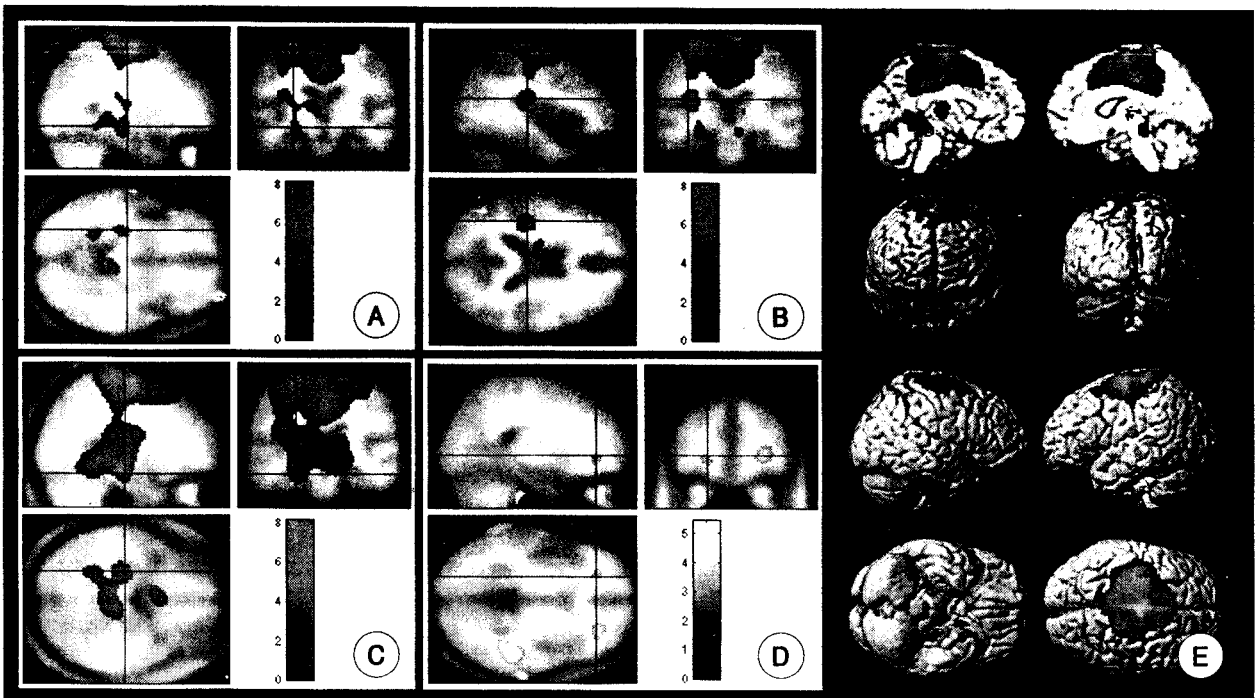


Fig. 2. The comparison between the interictal SPECT of left mTLE and normal SPECT. The significance level was FDR corrected $p < 0.001$ in A, B, D, E. The hypoperfusion was shown in the left hippocampus, thalamus, insula, and both pericentral gyri (A). The contralateral thalamus and red nucleus (B) were also hypoperfused. At the FDR corrected $p < 0.05$ level (C), the hypoperfused areas are wider than the result with $p < 0.001$ (E). The interictal hyperperfusion was found in both prefrontal white matters and right temporal stem (D).

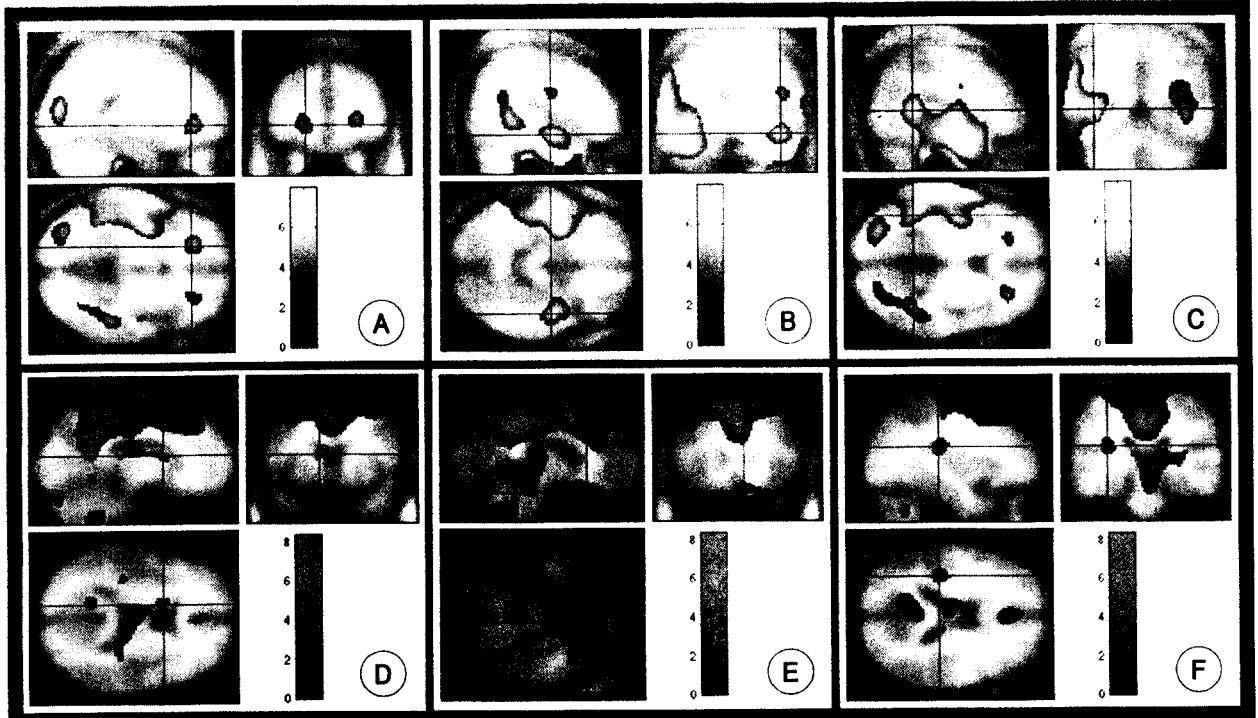


Fig. 3. The comparison between the ictal SPECT of left mTLE and normal SPECT. A, B, C : The entire left temporal lobe shows hyperperfusion, and the right basal temporal cortex was also hyperperfused. The both prefrontal white matters in peri-corpora callosa area (A) and both temporal stem with left predominance showed hyperperfusion (B, C). D, E, F : The both pericentral gyri, medial frontoparietal lobes, orbitofrontal lobes, the left caudate nucleus (D), the left insula, the upper pons (F), and biventer lobule of cerebellum showed hypoperfusion (All FDR corrected $p < 0.05$ level).

않았다. 반대로, 양측 중심주위이랑과 내측 뒤전두엽에서 두정엽에 이르는 부위(Fig. 1C), 좌측 꼬리핵(caudate nucleus, Fig. 3D), 안와전두엽(Fig. 3D, E), 좌측 섬(Fig. 3F)에서 혈류 감소가 발견되었다.

우측두엽 간질원까지의 발작간기 SPECT 분석

$p < 0.005$ (FDR corrected) 유의 수준에서는 우측 전체 해마와 시상상의 혈류감소가 발견되었고, 좌측 전체 해마와 좌측 시상, 좌측 섬(Fig. 4A), 양측 중심주위이랑과 내측 뒤전두엽에 혈류 감소가 발견되었다(Fig. 1B, 4B). $p < 0.05$ (FDR corrected) 유의 수준에서, 양측 전전두엽(Fig. 4C)과 우측 측두줄기, 좌측 뒤측두엽에 혈류 증가가 관찰되었다(Fig. 1F, 4D).

우측두엽 간질원까지의 발작기 SPECT 분석

$p < 0.05$ (FDR corrected) 유의 수준에서, 뇌량 주위의 양측 전전두엽 백색질(Fig. 5A), 내측두엽을 제외한 전체 우측두엽 및 측두줄기(Fig. 5B, C), 좌측두엽 및 연결한 전두엽, 양쪽 후두엽에서 혈류의 증가가 관찰되었다(Fig.

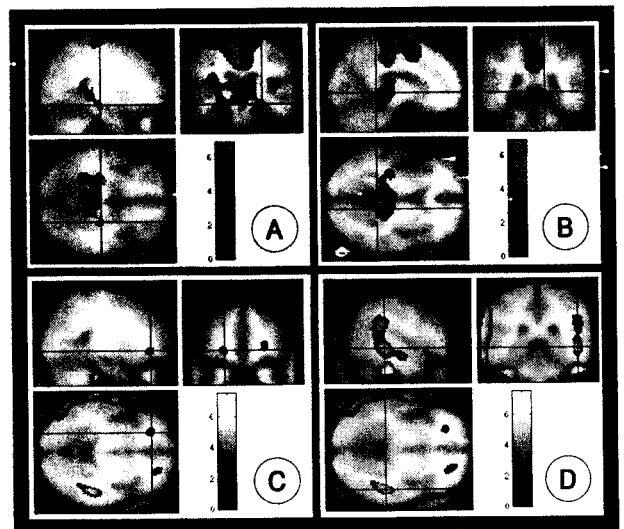


Fig. 4. The comparison between the interictal SPECT of right mTLE and normal SPECT. A, B : The right hippocampus, both thalami, both pericentral gyri, posterior medial frontal lobes, left hippocampus, and left insula showed hypoperfusion (FDR corrected $p < 0.005$). C, D : The both prefrontal white matters, right temporal stem, and left temporal cortex showed hyperperfusion (FDR corrected $p < 0.05$).

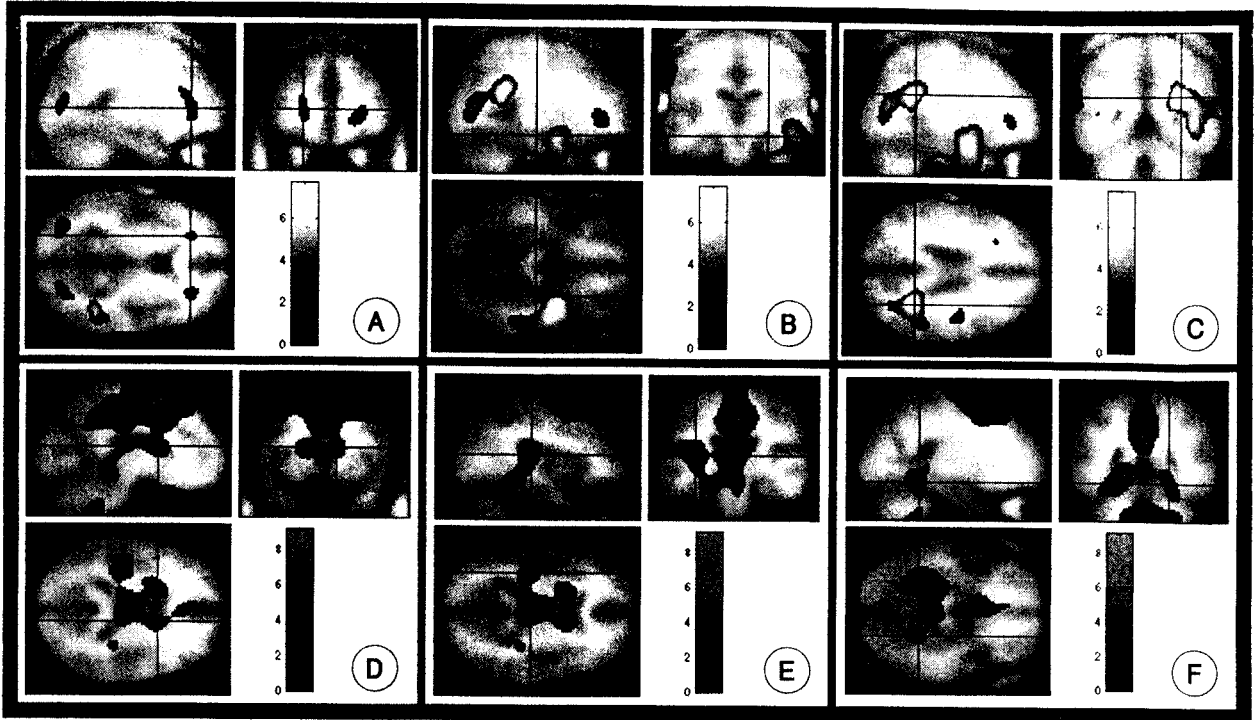


Fig. 5. The comparison between the ictal SPECT of right mTLE and normal SPECT. A, B, C : Both prefrontal white matters, right temporal lobe including temporal stem, left fronto-temporal areas, and both occipital lobes showed hyperperfusion. D, E, F : Both pericentral gyri, medial frontal lobes, caudate nuclei, thalami, lingual gyri, biventer lobules of cerebellum and left hippocampus showed hypoperfusion (all FDR corrected $p < 0.05$).

1H). 반대로, 양측 위전두엽과 내측 뒤전두엽(Fig. 1D), 양측 꼬리핵(caudate nucleus), 안와전두엽(Fig. 5D, E), 양측 시상, 좌측 해마, 좌측 섬(Fig. 5E), 소녀의 쌍배소엽(biventer lobule, Fig. 5F)에 혈류 감소가 발견되었다.

좌측두엽 간질환자의 발작기-발작간기 SPECT의 paired t-test

$p < 0.05$ (FDR corrected) 유의 수준에서, 좌측 측두줄기를 최고의 유의도($p < 0.0001$, Fig. 6D)로, 해마를 포함하는 전체 좌측두엽과 조가비핵(putamen), 섬, 시상, 좌측두엽에 연결한 전두엽, 양측 위중심주위이랑과 좌측이우세한 양측 중심 앞이랑에 혈류증가가 관찰되었다(Fig. 6A). 그리고, 우측 시상, 조가비핵의 일부에 혈류의 증가가 관찰되었다(Fig. 6C). 반대로, 내측 전전두엽을 포함한 전두피질과 뒤쪽 띠이랑(cingulate gyrus)에 혈류감소가 발견되었다(Fig. 6B, E).

우측두엽 간질환자의 발작기-발작간기 SPECT의 paired t-test

$p < 0.05$ (FDR corrected) 유의 수준에서, 우측 측두줄기를 최고의 유의도($p < 0.0005$, Fig. 6J)로, 해마를 포함

한 전체 앞측두엽과 양측 위중심주위이랑에 혈류증가가 관찰되었고(Fig. 6F), 우측 섬, 조가비핵, 시상에 혈류의 증가가 발견되었다(Fig. 6H, I). 내측 전전두엽을 포함한 전두피질, 띠이랑, 안와전두엽, 뒤측두엽에서 유의한 혈류의 감소가 발견되었다(Fig. 6G).

고 찰

이 연구결과에서 흥미로운 점은 정상인과 비교한 단측 내측두엽성 간질환자의 발작간기와 발작기의 국소적 뇌혈류의 형태가 매우 유사하다는 점이다(Fig. 1). 이것은 단측 내측두엽성 간질환자에서 발작과의 발생과 전파에 의한 뇌혈류 증가는 발작 중 뿐만 아니라 발작간기에도 일어나고 있으며, 발작간기에 발생하는 간질파(epileptiform discharges)와 무증상적 발작(subclinical seizures)은 간질 발작시와 유사한 형태로 뇌에 영향을 미칠 수 있음을 처음으로 시사한다.

외색질의 혈류 분포

좌측두엽 간질환자의 발작간기 SPECT영상과 정상인의 SPECT분석 결과에서는 병변의 동측 해마와 시상, 섬, 안

외전부엽과 반대측 시상, 내측 전두엽과 양측 중심중위어
 랑에 혈류 감소가 관찰된 것에 비하여(Fig. 2), 우측두엽
 간질환자와 정상인의 비교에서는 우측 해마의 혈류감소와

함께 좌측 해마와 우측 섬이 아닌 좌측 섬에서 추가로 혈
 류 감소가 발견되었다(Fig. 4). 사후 검증으로 환자의 정
 보를 모른체 실시한 발작간기 관상면 SPECT의 시각적

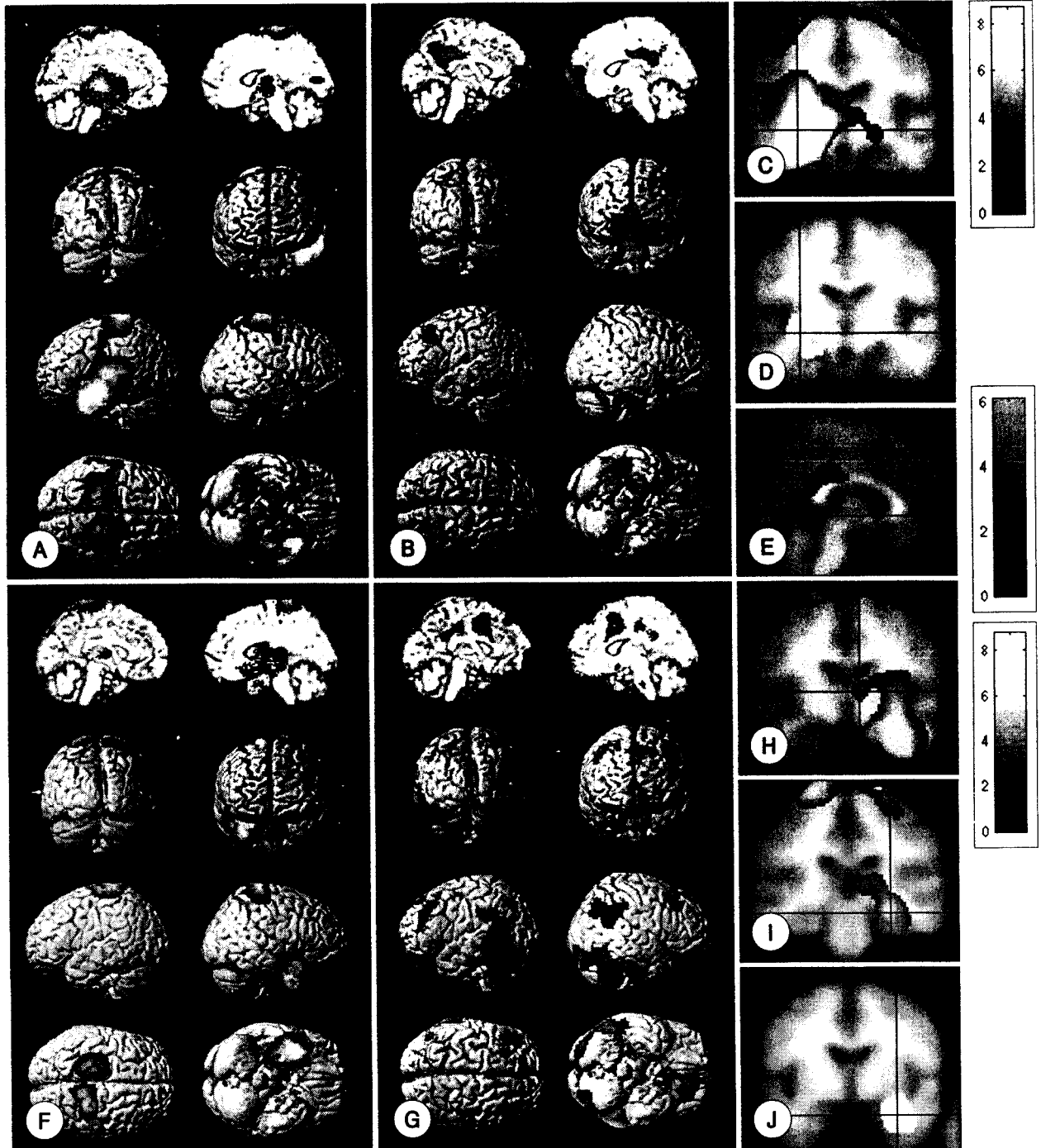


Fig. 6. The SPM paired t-test between ictal and interictal SPECT of the left and right mTLE (FDR corrected $p < 0.05$). The ictal hyperperfusion (A, C, D) and hypoperfusion (B, E) of the left mTLE group, and the ictal hyperperfusion (F, H, I) and hypoperfusion (G) of the right mTLE group. The ipsilateral hippocampus, thalamus, putamen, insula, and both precentral gyri showed significant hyperperfusion in the left (C, D) and right mTLE (H, I) groups. In the left mTLE group, contralateral thalamus and putamen (C) also showed hyperperfusion. At the FDR corrected $p < 0.0001$, the left anterior temporal stem and hippocampus of left mTLE (D), and the right anterior temporal stem of the right mTLE (J) showed very significant hyperperfusion in the same view with C, H (the blue cross hair). The prefrontal and orbitofrontal lobes showed significant hypoperfusion (B, E, G) in both mTLE groups.

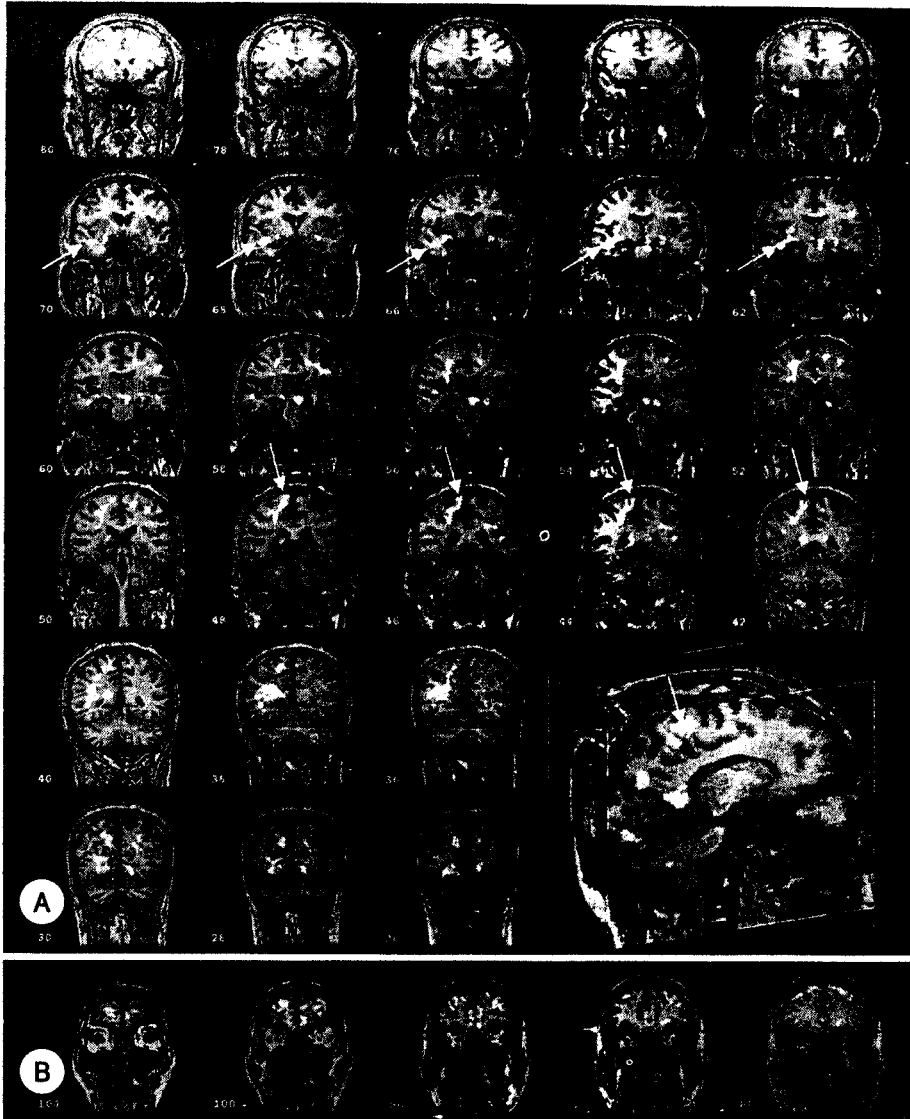


Fig. 7. The positive (A) and negative (B) results of ictal-interictal SPECT subtraction in one patient with right mTLE. This patient showed a signal increase in the right hippocampus, especially anterior portion, in T2 and FLAIR MRI without a significant atrophy in T1 MRI. A : The increased rCBF during ictal state was found in both hippocampi (the head of right hippocampus), right superior precentral gyrus (white arrow), the right insula, and the left upper midbrain. The rCBF increase of the white matter is shown in the right anterior temporal stem (white dotted arrow), peri-corpus callosal area and temporo-parieto-occipital regions. B : The decreased rCBF during ictal state was found in the both middle frontal gyri, and medial prefrontal lobes. The subtracted SPECT is displayed in neurological view.

판독 결과, 좌측두엽 환자에서는 해마의 혈류가 좌측 감소 : 68.2% (15/22), 우측 감소 : 13.6% (3/22), 대칭 : 18.2% (4/22) 이었고, 우측두엽 환자에서는 좌측 감소 : 37.5% (6/16), 우측 감소 : 43.8% (7/16), 대칭 : 18.8% (3/16) 으로 나타나서, 양측 해마의 혈류분포가 대칭인 경우를 제외하면, 좌측두엽과 우측두엽 간질환자의 해마의 저혈류 분포의 비대칭성은 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p=0.029$, Pearson Chi-square, two tailed). 좌측두엽 간질환자는 좌측 해마의 혈류 감소 비율이 월등히 높는데 반해, 우측두엽 간질환자에서 우측 해마와 함께 좌측 해마의 혈류 감소가 비슷한 비율로 나타났는데, 이것은 우측두엽 간질환자의 SPM 결과에서 우측 해마의 혈류감소와 함께 좌측 해마의 혈류 감소와 일치하는 결과다. 따라서, 이 결과는 좌측두엽 간질환자와 우측두엽 간질환

자의 혈류 이상이 반드시 대칭적이지 않음을 나타내며, 일반적으로 우성 뇌 반구인 좌측 대뇌가 더 손상 받기 쉬움을 나타내는 간접적인 증거라 할 수 있다.¹¹⁾

해마 및 전측두엽 절제술 후에 발작이 없어진 내측두엽성 간질 환자를 대상으로 한 수술 전 침습적인 뇌파검사 에서, 해마에서 발작파가 시작된 21명의 환자 중에 19명 (90.5%)이 섬으로의 발작파 전이가 관찰되었다.¹²⁾ 이것은 섬과 내측두엽이 해부적으로 밀접하게 연결되어 있는 것과 관계가 있을 것으로 생각되며, 좌측두엽 간질환자의 동측 섬과 우측두엽 간질환자의 좌측 섬의 혈류 감소는 해마의 혈류 감소나 기능 저하와의 밀접한 관련을 시사하는 것이다. 이와 같은 내측두엽 간질 환자의 발작간기 섬의 기능저하 현상은 [¹⁸F] fluorodeoxyglucose (FDG), [¹¹C] flumazenil (FMZ) PET 연구에서 보고되었고,¹³⁾ 발작시

의 혈류 증가도 본 연구진에 의해서도 보고되었다.¹

발작간기에 혈류 증가도 관찰이 되었는데, 좌측측두엽 두 간질 환자군에서 공통적으로 좌측두엽의 뒤상측두엽 부위와 우측두엽의 중간측두이랑의 혈류 증가를 보였고, 좌측두엽 간질환자군에서는 우측 기저측두피질에 혈류 증가가 추가로 관찰되었다(Fig. 1E). 발작간기의 혈류 증가는 발작간기의 간질과 무증상적 발작에 의한 영향일 수도 있으나, 부위에 따라서는 손상된 기능에 대한 보상 작용일 가능성이 있고,¹⁴⁾ 발작과의 전파를 막기 위한 억제 회로의 작용에 따른 결과일 수도 있겠다.¹⁵⁾ 그러나, 이번 연구의 대상들은 항간질약을 복용하고 있는 중이었기 때문에, 발작간기의 혈류분포가 순수하게 간질에 의한 영향인지, 항간질약의 약리 작용에 의한 결과인지, 또는 복합된 영향에 의한 결과인지는 구분할 수가 없었다. 잠복(cryptogenic) 측두엽성 간질환자에서 항간질약 치료전의 당대사를 측정한 연구에서 양측 측두엽, 시상, 기저핵, 대상피질의 당대사 증가를 보고한 연구가 있는 것을 고려할 때,¹⁵⁾ 이번 연구의 발작간기의 대사 감소가 항간질약의 영향에 의한 흥분회로의 기능 저하의 가능성과, 반대로 혈류의 증가는 발작을 억제하거나 전파를 막기 위한 억제회로의 보상 작용일 가능성도 배제하지 못할 것이다.

정상인과 비교한 좌측두엽 간질환자의 발작기 혈류는 해마를 제외한 전체 측두엽(Fig. 3A, B, C)과 측두엽에 연결한 전두엽, 두정엽에 혈류 증가가 있었고, 앞우측두엽과 기저부, 중간측두이랑, 양쪽 후두이랑(Fig. 1G)에 혈류 증가가 있었다. 우측두엽 간질환자의 발작기 혈류는 동측 해마를 제외한(Fig. 5B) 전체 우측두엽에서 혈류 증가가 있었으며, 좌측 전측두엽과 상측두이랑에 혈류증가가 관찰되었다(Fig. 1H). 이것은 간질 발작파가 발생부위 뿐만이 아니라 반대쪽 측두엽에도 영향을 미침을 시사한다.¹⁶⁾ 이상한 점은 발작의 근원지로 알려져 있는 해마의 혈류가 증가하지 않은 점인데, 이것은 해마가 발작간기에 정상이었다가 과혈류 상태가 되기도 하지만, 좌측두엽 간질환자의 68.2%, 우측두엽 환자의 43.8%에서는 저혈류 상태이었다가 발작 때에는 정상 혈류 수준이나, 과혈류 상태로 되기 때문에 정상인과의 구간 비교에서 나타나지 않은 것으로 보인다. 이것은 paired t-test에서 뚜렷이 해마의 혈류 증가가 보이는 것에서 해마가 실제로는 발작시 자신의 발작간기 보다 혈류가 증가함을 알 수 있다(Fig. 6D, I).

발작기의 혈류감소도 관찰되었는데(Fig. 1C, D), 흥미로운 점은 이때의 혈류 감소가 발작간기의 혈류 감소 형태와 유사하다는 점이다(Fig. 1A, B). 좌측두엽 환자에서

는 발작간기의 혈류 감소 부위에 더해, 좌측 꼬리핵(Fig. 3I)과 안와전두엽(Fig. 3E)의 더 뚜렷한 저혈류가 관찰되었고, 우측두엽 환자의 발작기에는 발작간기의 혈류 감소 부위에 더해, 양측 꼬리핵(caudate nucleus, Fig. 5D), 양쪽 혀이랑(lingual gyrus, Fig. 5F)에도 혈류 감소가 관찰되었다. 이와 같은 발작기의 혈류감소는 발작기 SP-ECT가 실제로는 발작간기, 발작기, 발작 후 혈류 상태가 국소적으로는 복합적으로 공존하는 것을 시사하며, 발작시 방사성 동위원소의 지연된 주입과 관련이 있을 것이다. 따라서, 임상적으로는 발작 중이라도 발작 시작 후에 빨리 발작 후(post-ictal)의 상태로 들어가는 국소 뇌부위는 발작시 영상이라도 혈류 감소를 보이게 된다.⁵⁾

이번 연구의 분석에서 발작시에 임상적으로 가장 적합한 결과를 보인 것은 발작기와 발작간기 SPECT를 paired t-test한 결과인데, 좌측두엽 환자에서는 동측 해마, 조가비핵, 시상, 섬, 우측 시상, 우측 조가비핵, 좌측이 우세한 양측 중심앞이랑(Fig. 6A, C)에 뚜렷한 혈류 증가가 관찰되었으며, 반대로 뒤땀이랑과 전전두엽에 혈류 감소가 관찰되었다(Fig. 6B, E). 우측두엽 환자에서는 해마를 포함한 조가비핵, 시상, 섬, 양측 중심앞이랑(Fig. 6F, H, I)에 혈류 증가가 관찰되었고, 땀이랑과 전전두엽 및 양측 뒤측두엽에 혈류 감소가 관찰되었다(Fig. 6G). 이것은 선행 연구들에 보고된 실제 각 환자의 발작시 발작파의 전파경로와 부분적으로 일치하며,³⁾ 혈류의 감소는 측두엽 간질환자의 전두엽의 혈류감소와¹⁷⁾ 전전두엽 기능 이상을 보고한 연구를 지지하는 결과이다.¹⁸⁾ 그러나, 이와 같은 전전두엽의 혈류 감소 현상이 발작시의 전두엽 부위의 빠른 발작의 전파와 휴지기로의 전환으로 인한 발작 후기에 혈류의 감소 현상인지, steal phenomenon와 같은 발작시의 혈류의 재분배 현상인지는⁵⁾ 더 검토해 봐야 할 것이다(Fig. 7B).

Paired t-test 결과는 운동피질-시상-조가비핵-섬-해마-측두피질에 이르는 내측두엽 간질환자의 발작시 간질 회로를 보여 주며, 기존에 알려진 피질-시상-해마 회로보다 더 확장된 개념이다.²³⁾ 또한, 이 회로는 정상군과의 비교에서 저혈류를 보인 것과는 달리 paired t-test에서는 과혈류를 보임으로써, 내측두엽 간질환자의 간질 회로가 발작기에는 발작간기에 비해 뚜렷한 과혈류를 보이지만, 경우에 따라서는 정상인의 혈류 분포보다 낮을 수 있다는 점을 시사한다. 또한, 발작기 SPECT의 정확한 관독을 위해서는 발작간기의 SPECT가 반드시 필요함을 시사한다.

백색질의 혈류 분포

이번 연구에서 발작기, 발작간기의 혈류 변화가 회색질만이 아니라 뇌량 주위의 전전두엽과 측두엽의 백색질에서도 혈류의 증가가 발견되었다. 발작간기의 혈류 분석 결과에서 발견되었을 뿐만 아니라(Fig. 2D, Fig. 4C, D), 발작기에는 더욱 뚜렷하고 넓은 영역의 백색질에서 발견되었다(Fig. 3A, B, C, Fig. 5A, C, Fig. 7A). 이와 같은 현상에 대해서는 다음과 같은 의견들이 있었다.

정신분열병 환자의 HMPAO SPECT를 정상인과 비교 분석한 연구에서 속섬유막(internal capsule)의 혈류증가를 발견하였지만,¹⁹⁾ 이와 같은 발견은 백색질의 혈류분포가 회색질의 혈류 분포에 비해 상대적으로 훨씬 작기 때문에 회색질의 뇌 전체적인 혈류감소로 인한 상대적 증가이거나, 인접한 시상과 조가비핵의 부피증가로 인한 영향일 것으로 간주하였다는 의견의 교환이 있었다(Michael F. Glabus, 개인적 의견교환). 그러나, 총혈류량의 보정 과정에서 발생한 방법상의 오류와 인접한 피질하핵의 영향이라는 설명을 이번 연구에 적용하기에는 몇 가지 의문점이 남는다. 이번 연구에서 백색질의 혈류 증가는 회색질과 해부적으로 매우 분리되고 뇌량과 인접한 전전두엽의 백색질과 측두줄기에서 발생하였고, 또한 뇌 전체의 백색질 중에서 전전두엽과 측두엽의 일부에서만 국소적으로 발생하였기 때문에, 방법상의 문제에 기인한다는 설명이 백색질의 국소적 혈류 증가를 설명하기 어렵다는 것이 저자의 판단이다.

쥐를 대상으로 한 몸감각피질(somatosensory)의 전기 자극 실험에서, 뇌량의 높은 당대사 증가를 발견하였고,²⁰⁾ 이유는 명확히 알 수 없지만, 뇌혈류나 당대사는 단지 신경세포에만 의한 것은 아니며, 백색질의 대사는 뇌에서 분명히 발견되는 현상이라는 의견이 있었다(Lucy L. Brown, 개인적 의견교환). 또한, 쥐를 대상으로 시행한 apomorphine 치료 연구에서 속섬유막과 대뇌다리(cerebral peduncle)에서 시냅스의 활동(synaptic activity)과 함께 높은 대사 증가를 발견하였으며, 흩어져 있는 신경세포를 발견하였다고 한다.²¹⁾ 따라서, 마지막으로 백색질에 신경세포가 있는지 확인해야 한다고 조언하였다.

백색질 내의 이소성 신경세포에 대한 검증적 연구로는, 내측두엽 간질환자를 대상으로 한 FMZ PET 연구가 있다.²²⁾ 이 연구 저자의 의견에 따르면, 수술 후에 제거된 표본에서 백색질의 FMZ 결합과 이소성 신경세포의 개수 사이에는 매우 높은 상관관계($r > 0.8$, $p < 0.001$)가 있었으며, 측두엽성 간질환자를 대상으로 한 다른 연구에서는 양쪽 측두엽과 전두엽의 백색질에서 증가된 FMZ의 결합

이 있었다고 하였다.²³⁾ 이것은 측두엽성 간질 환자의 측두엽과 전두엽에 비정상적으로 많은 고립된 신경세포가 있음을 나타내고, 우리의 연구결과에서 나타난 측두줄기와 전전두엽 백색질에서의 혈류 증가와 매우 일치하는 견해이다(Alexander Hammers, 개인적 의견교환).

본 연구진은 해마 경화를 보이는 mTLE 환자에서 백색질 내에 신경세포가 존재함을 이미 보고하였다.²⁴⁾ 간질 환자의 전측두엽 절제술에서 획득한 측두엽 조직 검사 결과를 보면, 수술 전 MRI의 T2 강조영상에서 병변측의 앞측두엽 백색질에 신호강도 증가를 보인 환자군에서 신호강도의 변화가 없었던 환자군에 비하여 월등히 많은 수의 이소성 신경세포(heterotopic neuron)들이 발견되었으며, 발병 연령도 백색질의 신호 강도 증가를 보이지 않은 내측두엽 환자군에 비해 더 이르고, 수술 후의 예후가 좋은 것으로 나타났다. 그러나, 유병 기간은 백색질의 신호강도의 변화와 유의한 관계가 없다고 보고하였으며, 이소성 신경세포는 일반적으로 프로그램된 세포사멸(cell death), 이상 이동(aberrant migration)에 의해 발달하기 때문에 반복적인 발작이 백색질의 이소성 신경세포의 발생이나 백색질의 변화에 영향을 미칠 것으로 생각하기 어렵다. 또한, 정상인에 비하여 간질 환자들의 측두엽 백색질에 더 많은 이소성 신경세포가 있다는 보고가 있었으며,²⁵⁾ 이들 연구로부터 유추할 때, 백색질의 이소성 신경세포가 본 연구에서 백색질의 뇌혈류 증가의 기전 중 하나로 생각해 볼 수 있겠다. 그러나, 이것을 확인하기 위해서는 이번 연구 대상을 상대로 조직 병리 검사를 해야 할 것이다.

백색질에서의 혈류증가는 환자군과 정상인군 사이의 비교 연구에서 뿐만 아니라, 환자 한명에 대한 분석적인 발작기, 발작간기 SPECT의 영상 차감 분석에서도 자주 나타난다(Fig. 7A). 이것은 백색질의 이소성 신경세포가 발작시에 과도한 전기적 활동에 의하여 혈류 증가를 보일 수 있다는 것을 시사하며, 위에서 기술한 동물 실험에서 백색질 내의 이소성 신경세포가 시냅스 활동을 보이는 것과도 같은 맥락으로 설명이 된다.²¹⁾

백색질의 혈류 증가 현상을 선행 연구들과 종합적으로 고려할 때, 선후관계가 명확하지 않지만 백색질 내의 이소성 신경세포가 일반적으로 발병 연령과 음의 상관 관계를 가지는 동측의 해마 손상과²⁶⁾ 어떤 인과관계를 가질 가능성을 내포하며, 백색질의 이소성 신경세포의 분포가 많을수록 해마의 경화나 조직축소로 인한 내측두엽성 간질이 빨리 발병한다는 선행 연구결과에 비추어 볼 때,²¹⁾ 태생기 때의 신경세포 이상 발생과 같은 선천적인 문제

가 뇌의 발달 과정에서 해마의 손상을 일으키며, 장기적인 측두엽 번연계의 신호 전달 체계의 이상이²⁸⁾ 뇌의 성장 단계에서 발작을 유발할 수도 있겠다. 이의 증명을 위해서는 동일 환자에게 대한 추가적인 사후 조직 병리 분석과 자기공명영상의 분석이 필요하겠다.

결론적으로, 수술에 의해 확인된 해마의 경화나 조직 위축을 원인으로 하는 단측 내측두엽성 간질 환자의 발작기, 발작간기 SPECT영상 분석에서, 발작으로 인한 피질-시상-조각비핵-해마-섬-측두피질의 발작기 간질회로를 확인하였으며, 발작기 간질회로는 발작간기에는 저혈류 상태로 있음을 확인하였다. 또한, 추가로 발작기에 전전두엽은 저혈류를 보임을 발견하였다. 그리고, 이번에 밝혀진 동측 전측두줄기의 혈류증가를 수술 후의 조직병리 검사를 실시한 선행연구의 측두엽 백색질내의 이소성 신경세포의 과분포와 연관 시켰을 때, 발생기때의 신경세포의 이상발달이 이차적인 해마의 손상을 초래하며, 손상된 해마가 발작을 유발할 수도 있다는 가설을 제기한다.

■ 감사문

백색질의 혈류 분포에 대하여 학술적 조언을 주신 Michael F. Glabus 박사님(Medical Physics, Edinburgh and MRC Brain Metabolism Unit, Royal Edinburgh Hospital, UK), Lucy L. Brown 교수님(Neurology, Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, USA), Alexander Hammers 교수님(Clinical Sciences Center, Imperial College of Science, Technology and Medicine Hammersmith Hospital, UK)께 감사의 말씀을 드립니다.

REFERENCES

1. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43:219-27.
2. Yune MJ, Lee JD, Ryu YH, et al. Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 1998;39:281-5.
3. Lee JD, Kim HJ, Lee BI, et al. Evaluation of ictal brain SPET using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1658-65.
4. Lee HW, Hong SB, Tae WS, et al. Partial seizures manifesting as apnea only in an adult. *Epilepsia* 1999;40:1828-31.
5. Lee HW, Hong SB, Tae WS. Opposite ictal perfusion patterns of subtracted SPECT. Hyperperfusion and hypoperfusion. *Brain* 2000; 123:2150-9.
6. Shin WC, Hong SB, Tae WS, et al. Ictal hyperperfusion of cerebellum and basal ganglia in temporal lobe epilepsy: SPECT subtraction with MRI coregistration. *J Nucl Med* 2001;42:853-8.
7. Shin WC, Hong SB, Tae WS, et al. Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology* 2002;58:373-80.
8. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870-8.

9. Duvernoy HM. The human brain: surface, three-dimensional sectional anatomy, and MRI. New York: Springer-Verlag, 1991:333-42.
10. Duvernoy HM. The human brain stem and cerebellum: surface, structure, vascularization, and three-dimensional sectional anatomy with MRI. New York: Springer-Verlag, 1995:304-49.
11. Rougier A, Lurton D, El Bahh B, et al. Bilateral decrease in interictal hippocampal blood flow in unilateral mesiotemporal epilepsy. *J Neurosurg* 1999;90:282-8.
12. Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, et al. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614-23.
13. Bouilletteret V, Dupont S, Spelle L, et al. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2002;51:202-8.
14. Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, et al. Visual working memory in primary generalized epilepsy: An 18FDG-PET study. *Neurology* 1996;47:1203-12.
15. Franceschi M, Lucignani G, Del Sole A, et al. Increased interictal cerebral glucose metabolism in a cortical-subcortical network in drug naive patients with cryptogenic temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:427-31.
16. Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J Jr. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1991;32: 822-37.
17. Rabinowicz AL, Salas E, Beserra F, et al. Changes in regional cerebral blood flow beyond the temporal lobe in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1011-4.
18. Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, et al. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:2283-94.
19. Blackwood DH, Glabus MF, Dunan J, et al. Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br J Psychiatry* 1999; 175:357-66.
20. Brown LL, Sharp FR. Metabolic mapping of rat striatum: somatotopic organization of sensorimotor activity. *Brain Res* 1995;686(2): 207-22.
21. Brown LL, Markman MH, Wolfson LI, et al. A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and an adjacent intrapeduncular area. *Science* 1979;206:1416-8.
22. Hammers A, Koepp MJ, Labbe C, et al. Neocortical abnormalities of [11C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:897-906.
23. Hammers A, Koepp MJ, Hurlmann R, et al. Abnormalities of grey and white matter [11C]flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Brain* 2002;125:2257-71.
24. Choi D, Na DG, Byun HS, et al. White-matter change in mesial temporal sclerosis: correlation of MRI with PET, pathology, and clinical features. *Epilepsia* 1999;40:1634-41.
25. Kasper BS, Stefan H, Buchfelder M, et al. Temporal lobe microdysgenesis in epilepsy versus control brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:22-8.
26. Cascino GD. Clinical correlations with hippocampal atrophy. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1133-6.
27. Morioka T, Kawamura T, Fukui K, et al. Pathophysiology of medial temporal lobe epilepsy: role of cerebral dysgenesis. *No To Shinkei* 2002;54:313-9.
28. Bragin A, Wilson CL, Engel J Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 2000;41:S144-52.