

내측두엽간질과 신피질 간질에서 간질 발작이 해마에 미치는 영향 : 자기공명분광 연구

김동욱 · 이상건 · 정천기¹ · 송인찬² · 장기현²

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 신경외과학교실,¹ 진단방사선학교실²

Effect of Seizure on Hippocampus in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Neocortical Epilepsy : MR Spectroscopy Study

Dong Wook Kim, M.D., Sang Kun Lee, M.D., Chun-Kee Chung, M.D.¹,
In-Chan Song, M.D.² and Kee-Hyun Chang, M.D.²

Departments of Neurology, Neurosurgery,¹ and Radiology,² Seoul National University College of Medicine,
Seoul, Korea

Purpose : This study was performed to evaluate the effect of seizures on the bilateral hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) and neocortical epilepsy by single voxel proton magnetic spectroscopy.

Methods : Forty-one patients with mTLE having unilateral hippocampal sclerosis and 43 patients with a neocortical epilepsy who underwent subsequent epilepsy surgery were recruited. Ninety-five percent confidence intervals of N-acetyl aspartate/choline (NAA/Cho) and NAA/creatine (NAA/Cr) ratios in 20 healthy control subjects were used as threshold values to determine abnormal NAA/Cho and NAA/Cr. The relationship between the results of MRS and the duration of epilepsy, the frequency of seizure, the effect of secondary generalized tonic clonic seizures (2GTCS), and the postsurgical outcome was evaluated.

Results : NAA/Cho and NAA/Cr were significantly lower in the ipsilateral hippocampus of mTLE and neocortical epilepsy. NAA/Cho was abnormally low in the ipsilateral hippocampus in 43.9% (18/41) and bilateral hippocampus in 26.8% of mTLE patients. Ipsilateral or bilateral abnormal NAA/Cr was detected in 46.3% (19/41) of mTLE. NAA/Cho was abnormally lower in the ipsilateral hippocampus in 27.9% and bilateral hippocampus in 41.9% of neocortical epilepsy patients. Ipsilateral or bilateral abnormal NAA/Cr was detected in

32.6% of the patients with neocortical epilepsy. Using AIs for patients with bilaterally abnormal ratios of NAA/Cho and NAA/Cr combined with unilateral abnormal ratio, the seizure focus was correctly lateralized in 65.9% of the patients with mTLE and 48.8% of neocortical epilepsy patients. Bilateral NAA/Cho abnormality was significantly related with a poor surgical outcome in mTLE. No significant relationship was found between the results of NAA/Cho or NAA/Cr and the surgical outcome in neocortical epilepsy. The mean contralateral NAA/Cr ratio of the hippocampus in mTLE was significantly lower in patients with a history of the secondary generalized tonic clonic seizure (2GTCS) than in those without it.

Conclusions : Our results demonstrate functional abnormality of the hippocampus in neocortical epilepsy and the relation between 2GTCS and NAA/Cr of the contralateral hippocampus in mTLE. This proves the presence of the seizure effect on the hippocampus in neocortical epilepsy as well as in mTLE. (J Korean Epilep Soc 2004;8(1):47-53)

KEY WORDS : Mesial temporal lobe epilepsy · Neocortical epilepsy · Hippocampus · Magnetic resonance spectroscopy

서론

내측두엽간질(mesial temporal lobe epilepsy, mTLE)

은 자기공명분광(magnetic resonance spectroscopy, MRS)상 지속적인 대사 이상을 보인다.¹⁻⁴ N-acetyl aspartate(NAA)는 신경 표지자로 인식되고 있으며,^{5,6} NAA/

Received 26 November 2003

Accepted 7 February 2004

Corresponding author: Sang Kun Lee, M.D., Departments of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
E-Mail: sangunlee@dreamwiz.com

choline(NAA/Cho) 혹은 NAA/creatine(NAA/Cr)의 감소는 신경 소실 혹은 증가된 신경 교질화로 해석된다.³⁻⁷ NAA의 감소는 기능적이며 가역적일 수 있다.⁸⁻¹³ 절제된 해마의 NAA/Cr과 cornu ammonis 혹은 fascia dentata의 신경-교질 비는 유의한 연관성을 보이지 못했다.¹⁴ 또한, 수술적 치료 후 대사의 회복이 반대편 해마에서 관찰되었다.¹¹ 이러한 결과는 반대편 해마의 변화가 양측성 측두엽 경화증의 존재에 의하기 보다는 동측 해마의 반복된 경련 활동에 의한 것임을 뜻한다. 그러나 다른 연구에서는 신피질 간질 환자에서 해마의 NAA의 저하를 관찰하지 못하여, 반복적인 간질은 이차적인 해마 손상을 일으키지 못한다고 제시하였다.¹⁵ 신피질과 해마에는 강한 상호연결이 있기 때문에, 반복적인 간질이 해마에 영향을 주지 못한다는 것은 흥미로운 사실이다. 더구나, NAA/Cho 혹은 NAA/Cr비의 이상과 수술 결과에 관련된 연구는 상호 대립적이다. 일부 연구에서는^{16,17} 절제 반대 부위의 정상 NAA/Cr는 좋은 예후와 관련되었다. 정상 자기공명영상(MRI) 소견을 가지고, 수술 후 완치된 환자는 간질 병소와 동측, 반대측 모두 정상에 가까운 NAA/Cr 값을 보이고, 수술이 성공적이지 못한 경우 양측 모두 저하된 값을 보이는 경향이 있다.¹⁸ 그들은 또한 반대측 NAA/Cr 저하는 간질유발성 조직의 존재를 의미한다고 제시하였다. 이런 상호 대립적인 결과로, NAA/Cr의 저하가 간질유발성 조직의 존재를 반영하는지 혹은 반복되는 간질로 인해 진행되는 신경 손상/신경 기능이상을 반영하는지에 대해서는 증거가 충분하지 않다.

저자들은 mTLE와 신피질 간질 환자에서 MRS를 통해 간질의 동측 그리고 반대측 해마에 대한 영향을 평가하기 위하여 이 연구를 하였다. 저자들은 또한 MRS의 이상 소견의 임상적 중요성을 평가하기 위하여 수술적 치료를 받은 간질 환자의 MRS결과와 수술 예후와의 관련성을 분석하였다.

연구대상 및 방법

연구 대상

이 연구에서는 간질 발작, 심각한 두부 외상, 혹은 다른 신경학적 이상 소견이 없는 건강한 20명의 지원자를 대조군으로 선정하였다. 15명은 남자였고 5명은 여자였으며, 나이는 24~38세였다(평균 나이 : 29세). 41명의 mTLE 환자와 43명의 신피질 간질 환자가 모집되었다. MTLE는 1) MRI상 명확한 편측성 해마경화증이 있고 2) 비디오-뇌파검사 중 전부 측두엽에서 간질이 발생하

거나 두개강내 전극을 통한 침습적 검사상 내측두엽간질이 발생한 경우로 진단하였다. 그 결과, 모든 mTLE 환자에서 MRI로 편측 해마 경화증이 관찰되었다. 신피질 간질은 신피질에 명확한 병변을 가지거나 침습적인 검사에서 신피질 부위에서 간질 발생 영역을 가지는 것으로 정의하였다. 신피질 간질 환자에서 MRI상 해마 경화증 혹은 위축을 보이는 환자는 제외하였다. 신피질 간질은 신피질 측두엽간질 22명, 전두엽간질 13명, 후두엽간질 5명, 두정엽간질 3명이었다. 신피질 간질 환자의 MRI상 정상이 28명, 태생발육부전 신경상피증이 5명, 피질 이형성은 4명, 석회화는 1명, 혈관종이 1 명이었다. MRI상 해마 경화증의 진단은 시각적 검사로 해마의 편측성 위축, 혹은 T2 신호 강도의 존재, 혹은 양쪽 모두인 것으로 정의하였다. 양측 해마 위축이 있거나 해마 경화증에 더불어 추가적인 이상이 있는 경우는 mTLE 그룹에서 제외하였다. 모든 환자는 수술 전 검사와 수술적 치료를 하였으며, 수술 후 적어도 2년간 추적관찰 하였다. 수술 결과는 발작 없는 그룹과 그렇지 않은 그룹으로 분류하였다.

간질의 지속기간, 빈도, 이차성 전신발작(2GTCS)의 빈도는 의무기록 혹은 환자나 가족에 대한 문진으로 얻었다. 지속 기간은 간질의 발병 연령과 MRS 연구를 할 시점과의 관계로 정의하였다.

MRI와 MRS 기술

MRI는 임상 1.5 T 시스템(Signa Advantage. General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)을 이용하였다. 대조군에는 전통 spin-echo T1-강조 시상영상(sagittal image), fast spin echo T2 강조 축상영상(axial image)과 비스듬한 관상영상(coronal image)을 얻었다. 환자에서는 T2 강조 fast spin echo 영상을 3 mm 두께로 재형성하였다. 측두엽과 해마를 평가하기 위하여 T1 강조 1.5 mm 두께의 3-D spoiled gradient-echo(SPGR) 영상을 비스듬한 관상면으로 얻었다. 비스듬한 관상영상의 작은 해마의 긴 축과 직각으로 하였다. 평면에서 공간 해상도는 대략 1.0×1.0 mm(matrix, 256×256, FOV, 25 cm)으로 설정하였다. 단일 voxel H-2 MRS는 MR 영상을 얻은 직후 같은 1.5-T unit을 사용하여 시행하였다. 대조군과 환자 각각에서 두개의 영상이 6.0 cm³(2.0×2.0×1.5 cm)의 volume of interest(VOI)에서 얻었다. 두개의 VOIs는 해마를 포함한 양측 내측 측두엽 영역에 위치하였다. VOIs는 해마의 머리와 몸의 대부분, 편도, 해마옆 이랑, 그리고 측두엽 뿔의 뇌척수액을 포함하였다. VOIs는 두개 기저나 접형동으로 부터의 자기장 감수성 차

이로 인한 변성이나 두개 기저의 지방에 의한 오염을 막기 위해 조심스럽게 위치시켰다. 모든 환자에서 136 msec의 echo 시간, 1500 msec의 반복 시간, 그리고 128 scan을 사용한 point-resolved spin-echo spectroscopic sequence (PRESS)로 영상을 얻었다. 대부분의 검사에서, 4~8 Hz의 전형적인 full widths at half maximum (FWHM)을 얻었다. 물 분자의 영상은 물의 공명에 대한 주파수 선택적인 포화파로 억제하였다. 1000 Hz의 가파른 넓이가 1024점의 자료 크기와 함께 사용되었고, 뒤쪽 절반의 echo만이 얻어졌다. 모든 자유 소멸 자료의 4096 point의 zero-filling에 이어 Fourier 변형 전에 기하급수적인 선 확장(중심 : 0 msec, 중간시간 150 msec)을 시행하였다. 모든 스펙트럼에 zero-order phase 변환이 적용되었다.

자료 평가

MRS에서 관찰된 대사 꼭지점은 2.0 ppm에서 NAA로 3.0 ppm에서는 creatine complex(Cr)로, 그리고 3.2 ppm에서는 choline compound(Cho)으로 정의하였다. 환자와 대조군 모두에서 NAA/Cho와 NAA/Cr의 대사비는 상대적인 꼭지점의 비로 계산하였고, 평균과 표준편차(SD)도 이런 비에서 계산하였다. 평균 NAA/Cho와 NAA/Cr비는 대조군의 우측과 좌측을 비교하였다. 대조군의 NAA/Cho와 NAA/Cr의 95% 신뢰구간이 환자의 NAA/Cho와 NAA/Cr 이상을 결정하는 역치 값이 되었다. NAA/Cho나 NAA/Cr 값이 이 역치 값보다 낮은 경우 이상 소견으로 해석하였다.

저자들은 양측성으로 이상 소견을 보인 환자를 대상으로 MRS의 lateralizing value를 평가하기 위해 비대칭 비 [asymmetry index, AI : AI=(SR-SL)/(SR+SL)]를 계산하였다. SR과 SL은 우측과 좌측 해마의 NAA/Cho와 NAA/Cr을 각각 의미한다. 양측 해마가 모두 이상 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr비를 보일 때 AI의 비를 이용하였다. 양성 AI는 좌측으로 편재화되고, 음성 AI는 우측으로 편재화 됨을 의미한다.¹⁹

저자들은 또한 두 가지 간질 증후군에 대하여 MRS 결과와 수술치료의 예후, 2GTCS의 존재, 2GTCS의 빈도, 간질의 기간과의 관계를 평가하였다.

결 과

대조군 20명의 MRI상 양측 해마의 크기와 신호강도에 서 대칭성을 보였다. 대조군에서 얻은 해마의 스펙트럼은

Table 1에 정리하였다. 대조군의 NAA/Cho 비는 95% 신뢰구간에서 0.8이상이었고 NAA/Cr비는 1.0 이상이었다.

NAA/Cho와 NAA/Cr의 비는 mTLE환자의 동측 해마에서 유의하게 낮았다(Paired t-test, p<0.0001 and p=0.01) (Table 2). 신피질 간질의 해마에서 NAA/Cho 비 또한 간질유발 반구에서 유의하게 낮았다(paired t-test, p<0.05) (Table 3). NAA/Cr은 신피질 간질의 편측과 반대편에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

MTLE 환자의 43.9%(18/41)에서 동측 해마의 NAA/Cho비가 낮았다(Table 4 and Fig. 1). 양측성 이상은 26.8%(11/41)에서 관찰되었고, 반대편 NAA/Cho의 이상은 7.3%(3/41)에서 관찰되었다. MTLE환자에서 편측성 혹은 양측성 NAA/Cr의 이상은 46.3%(19/41)에서 관찰되었다.

NAA/Cho비는 신피질 간질 환자의 27.9%(12/43)에서 편측 해마에 이상소견이 관찰되었다(Table 5 and Fig. 2).

Table 1. NAA/Cho and NAA/Cr ratios of the hippocampi of control subjects (mean±2SD)

	Right	Left
NAA/Cho	1.10±0.27	1.10±0.18
NAA/Cr	1.30±0.28	1.30±0.22

Table 2. NAA/Cho and NAA/Cr ratios (mean±SD) of the ipsilateral and contralateral hippocampi of mTLE patients

	Ipsilateral	Contralateral
NAA/Cho	0.72±0.20	0.88±0.21
NAA/Cr	0.96±0.28	1.13±0.32

Ipsilateral means ipsilateral to the surgical side (epileptogenic hippocampus)

Table 3. NAA/Cho and NAA/Cr ratios of ipsilateral and contralateral hippocampi of neocortical epilepsy patients

	Ipsilateral	Contralateral
NAA/Cho	0.92±0.52	1.03±0.38
NAA/Cr	1.27±0.54	1.31±0.56

Ipsilateral means ipsilateral to the surgical side (epileptogenic hemisphere)

Table 4. Abnormal ratios of NAA/Cho and NAA/Cr in the ipsilateral and contralateral hippocampi of mTLE patients

NAA/Cho	NAA/Cr				Total
	Ipsilateral	Bilateral	Normal	Contralateral	
Ipsilateral	6	5	6	1	18
Bilateral	4	1	2	4	11
Normal	2	0	6	1	9
Contralateral	0	1	1	1	3
Total	12	7	15	7	41

Ipsilateral : abnormal ratio in ipsilateral hippocampus (epileptogenic hippocampus), Contralateral : abnormal ratio in contralateral hippocampus. Bilateral : abnormal ratio in bilateral hippocampus

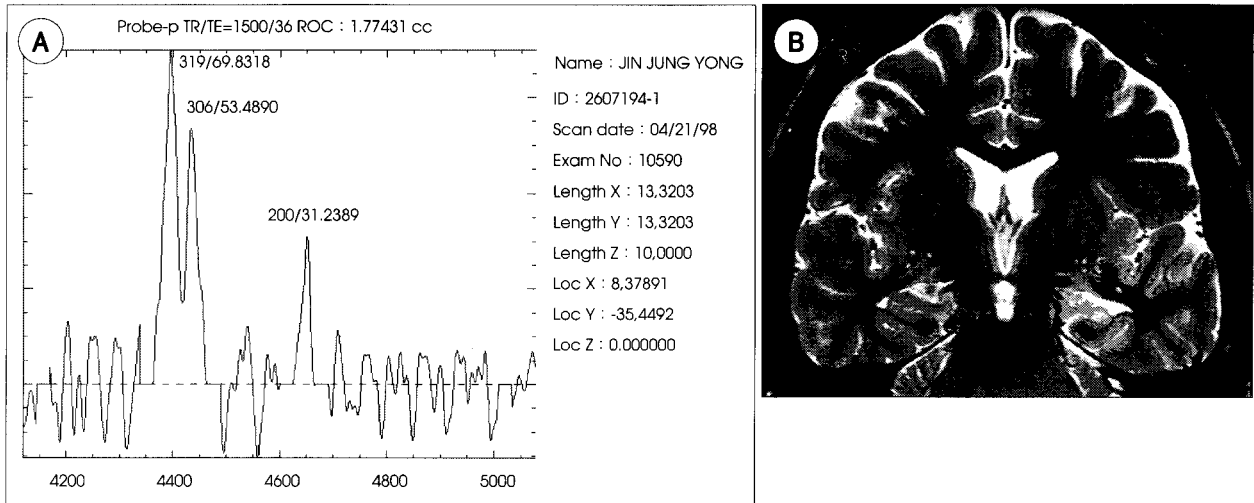


Fig. 1. A : Abnormally low NAA/Cho and NAA/Cr ratios in the left hippocampus in the patient with left hippocampal sclerosis. NAA/Cho and NAA/Cr of the left hippocampus are 0.45 and 0.58 respectively. B : The patient's MRI showed the left hippocampal sclerosis.

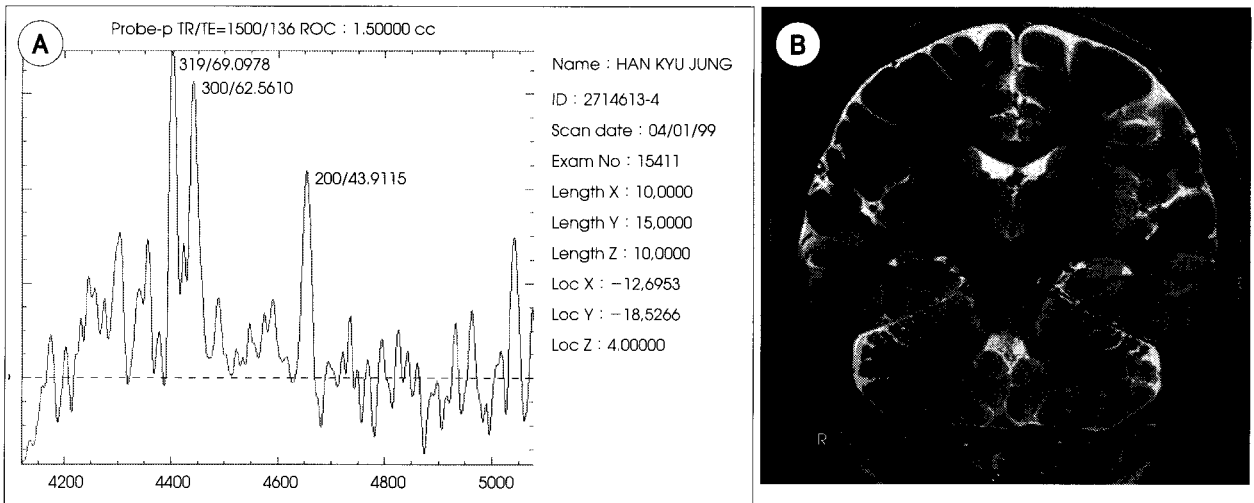


Fig. 2. A : Abnormally low NAA/Cho and NAA/Cr ratios in the left hippocampus in the patient with left FLE. NAA/Cho and NAA/Cr of the left hippocampus are 0.68 and 0.92 respectively. B : The patient's MRI showed bilaterally normal hippocampus.

Table 5. Abnormal NAA/Cho and NAA/Cr ratios in neocortical epilepsy patients

NAA/Cho	NAA/Cr				Total
	Ipsilateral	Bilateral	Normal	Contralateral	
Ipsilateral	1	5	6	0	12
Bilateral	2	3	2	2	9
WNL	1	1	16	0	18
Contralateral	0	1	3	0	4
Total	4	10	27	2	43

Ipsilateral : abnormal ratio in ipsilateral hippocampus (hippocampus of epileptogenic hemisphere), Contralateral : abnormal ratio in contralateral hippocampus, Bilateral : abnormal ratio in bilateral hippocampus

양측성 해마의 NAA/Cho 비의 이상은 41.9%(18/43)에서 관찰되었고, 반대편의 NAA/Cho의 이상은 9.3%(4/43)에서 관찰되었다. 편측성 혹은 양측성 NAA/Cr의 이상은 32.6%(14/43)의 신피질 간질 환자에서 관찰되었다. 편측 이상 외에 더불어 양측성 NAA/Cho와 NAA/Cr 비의 이상을 보인 환자에 AIs를 사용한 결과, 65.9%(27/41)의 mTLE환자에서 간질 편재화가 가능하였다(Table 6). 두 가지 AIs가 동시에 간질을 잘못 편재화하는 것은 12.2%(5/41)였다. AI 분석을 통한 간질발생 반구의 분석은 48.8%(21/43)의 신피질 간질에서 정확히 편재화되었다(Table 7). 양측 AIs가 동시에 간질을 잘못 국소

Table 6. Lateralization of mTLE using asymmetry index for patients with bilateral abnormal ratios of NAA/Cho or NAA/Cr in addition to using unilateral abnormal ratio

NAA/Cr	NAA/Cho			Total
	Correct	WNL	False	
Correct	13	2	0	15
WNL	7	6	2	15
False	5	1	5	11
Total	25	9	7	41

Correct means that AI correctly lateralized the epileptogenic hippocampus

Table 7. Lateralization of neocortical epilepsy using asymmetry index for patients with bilateral abnormal ratios of NAA/Cho or NAA/Cr in addition to using unilateral abnormal ratio

NAA/Cr	NAA/Cho			Total
	Correct	WNL	False	
Correct	8	1	1	10
WNL	8	16	3	27
False	3	1	2	6
Total	19	18	6	43

Correct means that AI correctly lateralized the epileptogenic hemisphere

Table 8. The relationship between surgical outcome and NAA/Cho ratio in mTLE patients with an abnormal NAA/Cho ratio (25 patients)

Outcome	NAA/Cho		Total
	Ipsilateral	Bilateral	
Seizure free	13	6	19
Not seizure free	1	5	6
Total	14	11	25

화하는 것은 4.7%(2/43)의 신피질 간질 환자에서만 나타났다. 간질의 종류와 NAA/Cho와 NAA/Cr의 비는 연관성을 보이지 않았다. 편측 NAA/Cho 이상은 신피질 측 두엽간질 환자 22명 중 8명에서 관찰되었고, 13명의 전 두엽간질 중 2명과 3명의 두정엽간질 중 2명에서 관찰되었다.

양측성 NAA/Cho 이상은 mTLE 환자에서 나쁜 수술적 예후와 유의하게 연관되었다(Fisher's exact test, $p=0.039$, one-sided) (Table 8). 신피질 간질 환자에서 NAA/Cho(Table 9) 혹은 NAA/Cr 비와 수술적 예후는 유의한 상관관계가 없었다. MTLE 환자에서 반대편 NAA/Cr 비의 평균치는 2GTCS의 병력이 있는 경우 그렇지 않은 경우보다 유의하게 낮았다(t -test, $p=0.002$). 신피질 간질 환자에서는 이러한 관계가 발견되지 않았다.

간질의 발병 기간, 빈도, 2GTCS의 빈도는 mTLE와 신피질성 간질에서 편측 혹은 반대측 NAA/Cho 혹은

Table 9. The relationship between surgical outcome and NAA/Cho ratio in neocortical epilepsy patients

Outcome	NAA/Cho				Total
	Ipsilateral	Bilateral	WNL	Contralateral	
Seizure free	4	6	8	3	19
Not seizure free	8	3	10	1	22
Total	12	9	18	4	41

Table 10. The relationship between the frequency of GTCS and an abnormal NAA/Cho or NAA/Cr ratio in neocortical epilepsy

	Frequent 2GTCS (n=26)	Less frequent 2GTCS (n=17)
Ipsilateral NAA/Cho	0.893 (0.40) *	0.943 (0.60)
Ipsilateral NAA/Cr	1.19 (0.37)	1.32 (0.63)
Contralateral NAA/Cho	1.01 (0.31)	1.05 (0.42)
Contralateral NAA/Cr	1.18 (0.36)	1.40 (0.65)

* : Mean (SD)

NAA/Cr의 이상과 유의하게 연관되지 않았다. 빈번한 GTCS(한달에 한번이상)를 보이는 신피질 간질 환자는 NAA/Cho와 NAA/Cr 비가 편측과 반대측 해마에서 빈번하지 않은 GTCS를 보이는 경우에 비해 낮았다(Table 10). 그러나 이 효과는 통계적으로 유의하지는 않았다.

고 찰

본 연구 결과는 mTLE와 신피질 간질에서 해마의 NAA/Cho와 NAA/Cr의 비가 유의하게 저하되어 있고, 신피질 간질 환자 43명 중 24명이 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr의 비에 이상 소견이 있음을 보여주었다. 이 효과는 편측과 반대편 해마에서 모두 발견되었다. NAA/Cho나 NAA/Cr과 간질의 발병 기간과의 역상관 관계가 보고되었다.^{20,21} 한 연구는 빈번한 GTCS가 인간 부검 조직에서의 해마의 신경소실과 연관된다는 사실을 보여주었다.²² 그러나 다른 몇몇 연구들은 반대되는 결과를 보여, 한 연구에서는 세포소실과 간질의 기간과 상관 관계가 없었다.²³ 해마 세포감소의 중증도는 초기 유발 손상과 간질의 지속 기간과 연관된다.²⁴ 해마 경화증이 초기의 손상에 의한 것인지 간질의 긴 병력과 연관된 것인지는 논란이 많다. 간질 전파와 관련되어, 신피질 간질에서 해마의 이상 소견을 증명하는 것이 간질의 해마에 대한 영향을 증명하는데 필수적이다. 이전 연구는 신피질 간질에서 간질의 MRS에 대한 연구에서 서로 모순되는 결론을 얻었다. 한 연구¹⁵에서는 신피질 간질에서 NAA/Cr의 저하가 없었으므로 신피질 간질에서 경련은 이차적인 해마의 손상을 유발하지 않는다고

주장하였다. 그러나 또 다른 연구²⁵에서는 전두엽간질과 TLE환자에서 NAA와 간질의 빈도가 역상관 관계가 있음을 발견하였다. 저자는 또한 반대편 해마의 NAA/Cr 비가 mTLE와 2GTCS의 병력이 있는 환자에서 유의하게 저하되어 있음을 발견하였다. 본 연구에서 2GTCS와 MRS 결과의 관계를 결론짓지는 못하였지만, 이번 결과는 mTLE 환자에서 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr 비의 이상이 간질 환자에서 해마에 대한 경련의 영향이 있음을 보여주었다. MTLE에서 반대편 해마의 신경 표지자만이 2GTCS와 연관되어 있음은 편측성 해마 세포의 손실은 초기 손상에 의해 현저히 결정되고, 이차적인 세포 손상은 초기 손상에 의해 가려질 수 있음을 시사한다. 본 연구에서는 2GTCS와 신피질 간질 환자의 해마에서 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr의 이상 소견은 관찰하지 못하였지만 이것은 환자 선택상 오류일 가능성이 있다. 우리의 신피질 간질 환자는 비교적 2GTCS의 빈도가 낮았다. 이것이 빈번한 2GTCS를 가지는 환자와 그렇지 못한 환자의 직접 비교를 막았을 가능성이 있다. 빈번한 2GTCS를 보이는 많은 환자를 모집하여 연구하는 것이 이 문제를 풀 수 있을 것이다.

하나의 재미있는 점은 신피질 간질에서 이상 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr은 수술적 예후에 영향을 미치지 않았다는 점이다. 이와 반대로, mTLE 환자에서 반대편 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr 비의 이상은 수술적 예후의 악화 요인이었다. 신피질 간질에서 해마의 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr 비의 이상은 간질 발작의 영향만을 반영할 뿐, 간질 발생에는 연관되지 않기 때문인지도 모른다. 이와는 대조적으로 mTLE 환자에서 편측 해마의 변화와 더불어 반대측 해마의 변화가 반복적인 간질 발작뿐만 아니라 더불어 초기 손상에 의해 발생했을 가능성이 있다. 그 결과, 양측성 해마 변화는 mTLE 환자에서 초기 손상에 의한 좀더 광범위한 손상을 의미할 수 있다. 이 경우 광범위한 손상은 광범위한 간질 발생을 초래하고 나쁜 수술적 예후를 보일 수 있다는 가정이 타당할 수 있다. MRS상 이상 소견과 신피질 간질에서의 장기 예후에 관해서는 더 연구가 필요하다.

본 연구에서는 신피질 간질에서 해마의 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr 비의 이상이 신경세포 소실의 반영인지 알 수 없다. 실험적, 혹은 임상적 자료들은 NAA의 감소는 신경세포 소실과 대사 이상에 의한 것임을 암시하고 있다.⁸⁻¹³ 신피질 간질에서 이러한 변화가 기능적 혹은 대사적인지 결정하기 위해서는 신피질 제거 후 MRS를 사용하여 해마 NAA를 재평가 하는 것이 필요하다.

대부분의 mTLE에 대한 MRS 연구는 NAA, NAA/Cr, 그리고 NAA/(Cho+Cr) 값의 감소를 보였다. 일부 연구는 NAA 값의 감소만을 보인 반면,^{1,26} 다른 연구에서는 NAA의 감소에 더불어 Cr와 Cho의 증가를 보고하였다.^{7,27} 그러나 모든 연구가 대조군에 비해 환자군의 측두엽에서 NAA 수치가 낮은 것은 동의하였다. NAA/Cho 혹은 NAA/Cr 비의 감소는 신경세포 소실 그리고/혹은 신경교질화로 해석될 수 있다. 본 연구에서는 침범된 해마의 평균 NAA/Cho와 NAA/Cr 비는 반대편에 비해 유의하게 저하되어 있었다. 게다가, 정상 대조군의 95% 신뢰구간을 사용한 결과, MRS는 mTLE 환자의 65.9%에서 간질의 편측화가 가능하였다. MRI와 MRS에서의 낮은 일치도는 비교적 큰 voxel들이 사용됨으로 인한 부분 부피 효과에 의한 것일 수 있다. 그러나, 본 연구는 해마에 대한 단일 voxel MRS를 사용하여 간질 발생 반구를 48.8%의 신피질 간질 환자에서 편측화 할 수 있었다. 더욱 중요한 것은, NAA/Cr의 결과와 NAA/Cho 결과의 조합으로 간질 발생 반구의 거짓 편측화는 단지 2명의 신피질 간질 환자에서 발생했다는 것이다. 비록 신피질 간질에서 간질 발생 반구의 편측화에 대한 MRS의 민감도는 그렇게 높지 않지만, 낮은 위양성률은 간질 발생 반구의 편측화에 대한 유용성을 암시한다. 신피질 간질에서 간질 발생 반구 해마의 낮은 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr 비는 반대편에 비해 편측으로 간질의 비교적 빠른 전이에 의한 것으로 해석될 수 있다.

이번 MRS 연구는 특수 신피질 간질 증후군과 연관되지는 않았다. 간질의 전이가 해마의 신경 손상 혹은 MRS상의 기능 이상을 초래한다는 가정에서, 특정 간질 증후군은 해마로 쉽게 전이되어 일어나 MRS상 이상 소견과 연관되었을 지도 모른다. 예를 들면, 후두엽간질 환자에서 간질은 실비안하측 경로를 통하여 편측 해마로 쉽게 퍼질 수 있어서 다른 간질보다 해마의 이상을 쉽게 초래할 수 있다. 그러나, 본 연구에서는 각각의 간질 증후군에 포함된 환자 수의 제한으로 특정한 간질 증상과 MRS 양상과의 관계를 분석하지는 못하였다. 이 문제를 해결하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

결론적으로, 본 연구의 결과는 신피질 간질에서 해마의 기능적인 이상의 존재와, mTLE 환자에서 2GTCS와 반대편 해마의 NAA/Cr 비의 이상이 연관됨을 보였다. 신피질 간질에서 NAA/Cho 혹은 NAA/Cr 비의 이상과 그것의 수술적 예후와 관계가 적은 것은 이상 비가 간질 발생 조직의 존재를 의미하지는 않는 것을 의미한다. 이런 결과는 mTLE 뿐 아니라 신피질 간질에서도 해마에 대한

간질의 영향이 존재함을 의미한다.

REFERENCES

- Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW. Neuronal loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993;34:788-94.
- Cendes F, Andermann F, Preul MC, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol* 1994;35:211-6.
- Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King D, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994;44:1411-7.
- Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997;42:737-46.
- Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 1993;13:981-9.
- Nakano M, Ueda H, Li JY, Matsumoto M, Yanagihara T. Measurement of regional N-acetylaspartate after transient global ischemia in gerbils with and without ischemic tolerance: an index of neuronal survival. *Ann Neurol* 1998;44:334-40.
- Matthews PM, Andermann F, Arnold DL. A proton magnetic resonance spectroscopic study of focal epilepsy in humans. *Neurology* 1990;40:985-9.
- Dautry C, Vaufray F, Brouillet E, et al. Early N-acetylaspartate depletion is a marker of neuronal dysfunction in rats and primates chronically treated with mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:789-99.
- Demougeot C, Garnier P, Mossiat C, Bertrand N, Giroud M, Beley A, Marie C. N-Acetylaspartate, a marker of both cellular dysfunction and neuronal loss: its relevance to studies of acute brain injury. *J Neurochem* 2001;77:408-15.
- De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL. Reversible decrease in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med* 1995;34:721-7.
- Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam F, Morawetz RB, Faught E, Hetherington HP. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by H-1 magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1996;40:236-9.
- Karla S, Cashman NR, Genge A, Arnold DL. Recovery of N-acetylaspartate in corticomotor neurons of patients with ALS after riluzole therapy. *Neuroreport* 1998;9:1757-61.
- Vermathen P, Ende G, Laxer KD, et al. Temporal lobectomy for epilepsy: recovery of the contralateral hippocampus measured by 1H MRS. *Neurology* 2002;59:633-6.
- Kuzniecky R, Palmer C, Hugg J, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss. *Arch Neurol* 2001;58:2048-53.
- Vermathen P, Ende G, Laxer KD, Knowlton RC, Matson GB, Weiner MW. Hippocampal N-acetylaspartate in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:194-9.
- Kuzniecky R, Hugg J, Hetherington H, et al. Predictive value 1H MRSI for outcome in temporal lobe lobectomy. *Neurology* 1999;53:694-8.
- Li LM, Cendes F, Antel SB, et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging for surgical outcome in patients with intractable temporal lobe epilepsy and bilateral hippocampal atrophy. *Ann Neurol* 2000;47:195-200.
- Suh J, Laxer KD, Capizzano AA, Vermathen P, Matson GB, Barbaro NM, Weiner MW. 1H MRSI predicts surgical outcome in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002;58:821-3.
- Capizzano AA, Vermathen P, Laxer KD, et al. Temporal lobe epilepsy: qualitative reading of 1H MR spectroscopic images for presurgical evaluation. *Radiology* 2001;218:144-51.
- Duc CO, Trabesinger AH, Weber OM, Meier D, Walder M, Wieser HG, Boesinger P. Quantitative 1H MRS in the evaluation of mesial temporal lobe epilepsy in vivo. *Magn Reson Imaging* 1998;16:969-79.
- Bernasconi A, Tasch E, Cendes F, Li LM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging suggest progressive neuronal damage in human temporal lobe epilepsy. *Prog in Brain Research* 2002;135:297-304.
- Mouritzen Dam A. Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. *Epilepsia* 1980;21:617-29.
- Davies KG, Hermann BP, Dohan Jr. FC, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 1996;24:119-26.
- 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.
- Garcia PA, Laxer KD, van der GJ, Hugg JW, Matson GB, Weiner MW. Correlation of seizure frequency with N-acetyl-aspartate levels determined by 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Imaging* 1997;15:475-8.
- Epstein CM, Boor D, Hoffman JC, et al. Evaluation of 1H magnetic resonance spectroscopic imaging as a diagnostic tool for the lateralization of epileptogenic seizure foci. *Br J Radiol* 1996;69:15-24.
- Gadian DG, Connelly A, Duncan JS, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1994;152(S):116-21.