

내측두엽 간질에서 간질 수술이 뇌 포도당 대사에 미치는 영향

한현정⁵ · 주은연¹ · 태우석¹ · 김지현¹ · 한선정¹
 서대원¹ · 홍승철² · 이문향³ · 김병태⁴ · 홍승봉¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실,¹ 신경외과학교실,² 소아과학교실,³
 핵의학과학교실,⁴ 관동대학교 의과대학 명지병원 신경과학교실⁵

The Statistical Parametric Mapping Analysis between Pre- and Post-Operative FDG-PET Images in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Hyun Jung Han, M.D.⁵, Eun Yeon Joo, M.D.¹, Woo Suk Tae, M.D.¹, Jee Hyun Kim, M.D.¹,
 Sun Jung Han, M.D.¹, Dae Won Seo, M.D.¹, Seung-Chyul Hong, M.D.²,
 Munhyang Lee, M.D.³, Byung Tae Kim, M.D.⁴ and Seung Bong Hong, M.D., Ph.D.¹

Departments of Neurology,¹ Neurosurgery,² Pediatrics³ and Nuclear Medicine,⁴
 Samsung Medical Center & Center for Clinical Medicine, SBRI, Sungkyunkwan University School of Medicine,
 Seoul Department of Neurology,⁵ Myongji Hospital, Kwandong University, Goyang, Korea

Background : To investigate postoperative changes in the cerebral glucose metabolism of patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), statistical parametric mapping (SPM) analysis was performed on pre- and post-operative ¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomographic (FDG-PET) images.

Methods : We included 28 patients with MTLE who had undergone surgery and had been seizure free postoperatively (16 had left MTLE and 12 right MTLE). All patients showed hippocampal sclerosis by pathology or brain MRI. FDG-PET images of the 12 right TLE patients were reversed to lateralize the epileptogenic zone to the left side in all patients.

Results : Application of the paired t-test in SPM to pre- and post-operative FDG-PETs showed that the postoperative glucose metabolism decreased in the caudate nucleus, pulvinar of thalamus, fusiform gyrus, lingual gyrus, and in the posterior region of the insular cortex in the hemisphere ipsilateral to resection, whereas postoperative glucose metabolism increased in the anterior region of the insular cortex,

temporal stem white matter, midbrain, inferior precentral gyrus, anterior cingulate gyrus, and supramarginal gyrus in the hemisphere ipsilateral to resection. No significant postsurgical changes of cerebral glucose metabolism occurred in the contralateral hemisphere. Subtraction between pre- and postoperative FDG-PET images in individual patients produced similar findings to the SPM results.

Conclusion : This study suggests that brain regions showing a postoperative increase in glucose metabolism appear to represent the propagation pathways of ictal and interictal epileptic discharges in MTLE while a postoperative decrease in glucose metabolism may be related to a permanent loss of afferents from resected anterior-mesial temporal structures. (J Korean Epilep Soc 2005;9(1):27-35)

KEY WORDS : Temporal lobe epilepsy · Anterior temporal lobectomy · Metabolism · ¹⁸F-FDG-PET · Statistical parametric mapping.

서론

내측두엽 간질환자(mesial temporal lobe epilepsy)의

수술 전 뇌 페트검사(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, 이하 FDG-PET로 약칭) 결과를 보면 대개 간질초점 동측의 측두엽과 함께 간질초점과 거리가 먼 뇌 영역에서도 뇌포도당대사(cerebral glucose me-

Received 19 April 2005
 Accepted 30 May 2005

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 study was supported by a grant (no. HMP-03-PJ1-PG3-21300-0033) of the Good Health R & D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.

tabolism, 이하 당대사로 약칭)가 관찰되는 경우가 많다.^{1,2} 간질초점이 있는 측두엽이나 간질 초점이 아닌 측두엽의 뇌부위의 당대사 저하가 발생하는 기전은 아직 확실치 않다. 간질 수술 후에 발생하는 당대사 변화에 관한 연구가 이 현상을 이해하는데 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대가 된다. 내기저 변연 측두엽 간질(mesio-basal limbic TLE) 수술 후의 당대사를 보고한 이전의 연구들을 살펴보면, 간질초점의 동측과 반대측 반구 모두에서 수술 후 당대사가 증가했으나, 반대측 내기저 측두엽에서는 당대사가 오히려 감소하여, 양측 내기저 측두엽을 가로지르는 반구간 연결(interhemispheric connection)이 있음을 강하게 시사했다.³ 또한 뇌 관심영역(region-of-interest, ROI로 약칭) 방법을 이용한 측두엽간질 환자의 FDG-PET 연구에서는 수술 전에 감소했던 간질초점 동측의 하전두엽(inferior frontal lobe)과 시상(thalamus)의 당대사가 수술 후에 증가했다.¹ 이 결과는 간질초점과 거리가 먼 부위도 간질초점에 의해 가역적인 영향을 받고 있음을 시사한다. 선택적 편도해마절제술(Selective amygdalohippocampectomy)을 받은 측두엽간질 환자의 수술 전 후 FDG-PET의 ROI 분석에서 수술 후 간질초점 동측의 측두엽 극(temporal pole)의 당대사는 많이 감소했지만, 반대측 앞쪽 해마(hippocampus)와 양쪽 안와전두엽 피질(orbito-frontal cortex)에서는 당대사가 오히려 증가했다.⁵ 이전 연구들의 결과가 서로 다른 이유는 아마도 대다수의 연구가 서로 다른 ROI 방법을 사용한 방법론적인 문제와 환자군의 차이점 때문일 것이다.³⁻⁶ ROI 방법은 관심영역과 그 반대측의 같은 영역 혹은 환자군과 정상군에서 서로 같은 위치의 뇌 영역을 비교하여 분석할 수 있다는 장점을 가지고 있지만, 각 연구자마다 사용한 ROI의 모양이나 크기가 다양하다는 제한점이 있다. 같은 뇌라도 오른쪽과 왼쪽의 이랑(gyrus)이나 고랑(sulcus)의 형태가 서로 다를 수 있기 때문에, 관심영역의 반대측 반구나 정상군의 뇌에서 똑같은 위치에 정확하게 ROI를 놓는 일은 기술적으로 쉬운 일이 아니다. 게다가 ROI 방법은 뇌 전체를 아우르지 못하며 단지 사전에 분석하기로 결정한 뇌 일부만을 선택할 수밖에 없다. 이러한 ROI 연구의 단점을 극복하기 위하여, 본 연구에서는 기능적 영상의 화소 대 화소 분석(voxel-by-voxel analysis)의 일환인 statistical parametric mapping(이하 SPM로 약칭) 분석법을 이용하였다.⁷ SPM 분석의 장점은 뇌 전체에서 신경 생리적인 영상 분석을 자동적인 형태로 가능하게 해주며, 다양한 SPM 통계 기법을 이용하여 서로 다른 환자군에서도 공통된 대사 패턴을 알아볼 수 있게 한다는 점이다.⁸ 이에 본 연구

에서는 난치성 내측두엽 간질 환자의 수술 후 당대사의 변화를 보고자 수술 전과 후에 획득한 FDG-PET영상 사이에 SPM 분석과 차감(subtraction) 분석을 각각 시행하였다.

대상과 방법

환자군

약물 치료에 반응하지 않는 난치성 내측두엽 간질환자 중 수술 전 FDG-PET을 시행하였고 전 측두엽절제술과 편도해마절제술(anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy, 이후 ATL+AH로 약칭)을 받은 후 간질발작이 소실된(Engel class Ia) 28명(좌측 내측두엽간질 16명, 우측 내측두엽간질 12명)을 환자군으로 선정하였다. 모든 환자군은 다음의 내측두엽간질 진단기준을 모두 만족했다: 1) 측두엽에서 발작이 뇌파가 시작하고 전형적인 복합 부분발작을 보이는 일측성 내측두엽간질이 24시간 비디오-뇌파 검사에서 확인되었고, 2) 병리소견 혹은 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, 이하 MRI로 약칭)에서 해마경화(hippocampal sclerosis) 또는 해마 위축이 확인되었으며, 3) MRI에서 내측두엽 병변 외에 다른 구조적인 이상소견은 없어야 한다. 환자들은 남자 15명, 여자 13명이며, 평균 연령은 31세(15~42세)이다. 간질의 발병 나이는 평균 12세(1~26세)이며, 간질의 유병기간은 평균 15년(5~28세)이다. FDG-PET 검사는 수술 2~5개월에 시행하고, 수술 후 12개월에 다시 시행하였다. 수술 전과 후의 FDG-PET은 모두 발작간기 검사였다.

수술과 병리소견

모든 환자들은 간질치료를 목적으로 ATL+AH를 시행 받았다. 해마와 외 측두엽 피질(lateral temporal cortex)의 절제범위는 MRI의 해마경화 정도, Wada 결과와 피질 뇌파(electrocorticography) 소견을 고려하여 결정하였다.

해마경화는 환자군 28명 중 27명의 수술 후 병리소견에서 관찰되었으며, 한 명은 수술 전 MRI에서 해마경화가 뚜렷했지만(FLAIR와 T2 강조 영상에서 한쪽의 해마 크기가 작았고, 신호도 증가했다), 병리결과에서는 Sommer's sector에서 몇 개의 죽은 신경세포(dead neuron)만 관찰되었다. 28명 중 2명의 환자에서는 해마경화 외에 같은 측두엽에서 또 다른 병변이 관찰되었다. 한 명의 해마경화 외의 병변은 갈고리(uncus)내의 작은 희소돌기아교세포종(oligodendroglioma)이며, 다른 한 명은 옆해마이랑(pa-

Table 1. Brain regions showing postoperative decrease or increase of glucose metabolism by paired t-test of SPM in mesial TLE patients

Location	Side	BA	Talairach coordinate (mm)			T	Corrected P
			X	Y	Z		
<i>Brain regions showing postoperative decrease of glucose metabolism</i>							
Caudate nucleus	I	-	-12	18	8	11.17	<0.001
Fusiform gyrus	I	37	-29	-40	-13	8.79	<0.001
Lingual gyrus	I	37	-24	-46	-11	7.60	<0.005
Posterior insula	I	13	-34	-22	18	9.22	<0.001
Thalamus, pulvinar	I	-	-14	-26	12	7.49	<0.005
<i>Brain regions showing postoperative increase of glucose metabolism</i>							
Anterior insula	I	-	-30	6	-14	13.27	<0.001
Temporal stem white matter	I	-	-42	-22	-10	12.10	<0.001
Midbrain	I	-	-14	-20	-8	11.15	<0.001
Inferior precentral gyrus	I	6	-50	0	26	7.86	0.001
Anterior cingulate gyrus	I	32	-14	42	-2	7.79	0.001
Supramarginal gyrus	I	40	-52	-38	34	7.39	0.003

I, ipsilateral side to the resected temporal lobe; Height of threshold, familywise error corrected $p < 0.05$; Extent threshold $K_e > 50$; BA, broadmann area.

rahippocampal gyrus)의 석회화(calcification)를 동반했다. 이 병변들은 수술 시 해마와 함께 제거되었다.

2회 FDG-PET 검사 중 약물 복용력

뇌 당대사에 영향을 미치는 약물의 효과를 배제하기 위해 수술 전과 수술 후 FDG-PET 시행 전까지 복용하는 항경련제의 용량과 종류를 동일하게 하였다. 28명 중 16명(57.1%, 16/28)은 수술 전과 후에 동일한 3가지 종류의 항경련제를 복용하였다. 이 중 13명은 carbamazepine과 valproic acid 외에 다음의 약물 중 한가지를 더 복용하였다(vigabatrin, topiramate, phenobarbital, or clonazepam). 다른 3명은 carbamazepine, phenytoin 그리고 phenobarbital을 복용하였다. 그러나, 두 명의 환자에서는 수술 후 어지럼증을 호소했기 때문에 carbamazepine의 용량을 약간 줄였다(1000 mg → 800 mg/일, 1200 mg → 1000 mg/일). 12명(42.9%, 12/28)의 환자들은 2가지 항경련제를 복용했으며, carbamazepine 외에 다음의 약물 중 한가지를 더 복용하였다(valproic acid, phenytoin, or clonazepam).

FDG-PET 영상의 획득

FDG-PET은 GE Advance PET 스캐너(GE Medical Systems, Milwaukee, WI)로 촬영했다. 환자들은 4시간 이상 금식한 후 FDG 260~370 MBq(7~10 mCi)를 정맥으로 투여받았고, FDG가 뇌 전체에 골고루 분포하는 30

분 동안 동시에 뇌피를 찍어서 환자들이 각성상태를 유지하면서 간질발작이 없음을 확인하였다. FDG-PET 영상은 Hanning filter(cut-off frequency=4.5 mm)로 재구성하여 128×128 matrix로 영상화 했다(화소 크기 1.95×1.95 mm, 4.25 mm의 두께의 35장). 감쇠(Attenuation) 교정은 a series of ellipses를 사용하는 표준계산 방법으로 하였다. FDG-PET 검사는 조용하고 약간 어두운 방에서 눈을 감았지만 깨어있는 상태에서 시행했다. 수술 후 FDG-PET 검사도 수술 전과 같은 방법과 같은 기계로 시행하였다.

수술 전, 후 FDG-PET 영상의 SPM 분석

MATLAB 5.2(MathWorks, Natick, MA)의 SPM 99(Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)를 이용하여 영상을 전처리하고 통계 분석을 시행하였다. 수술 후 FDG-PET 영상은 수술 전 FDG-PET 영상과 맞추기 위해 선형 변형(linear transform)하였다. 이 두 영상들을 Analyze format으로 변환시켜서 12-parameter affine transformation의 표준 FDG-PET 모형(standard FDG-PET template)으로 공간 보정을 하였다. 보정된 영상은 신호 대 잡음의 비율 높이기 위하여 14 mm FWHM(full width at half maximum)의 등방성 가우시안 핵심(isotropic Gaussian kernel)의 convolution으로 가다듬었다. 상호-등록기능(cross-registration function)을 이용하여 공간 보정의

정확도를 검증하였다. 환자군이 16명의 좌측 측두엽간질과 12명의 우측 측두엽 간질환자로 나누어져 있기 때문에 군간 분석(group analysis)의 통계학적 유의도를 높이기 위해 우측 측두엽에 간질 초점이 있는 환자들의 영상의 좌우를 뒤집어서 모두 왼쪽 측두엽에 간질 초점이 위치하는 동일한 군으로 만들어 분석하는 flipped method를 시행하였다. FDG-PET 검사 때마다 뇌에 흡수되는 동위원소의 양을 같게 하기 위하여 각 화적소의 수는 proportional scaling을 이용하여 전 뇌 화적소의 수로 보정하였다. 수술 전, 후 당대사의 통계적 분석은 paired t-test로 하였고, 유의한 familywise error(FWE)의 P값이 0.05 이하인 경우로 하였으며,⁹ extent threshold는 kE >50로 정의하였다. 결과는 공간 보정(spatial normalization)을 한 후 정상인의 2차원 평면상의 MRI template에 정합하여(co-registration) 영상화 하였다.

수술 전, 후 FDG-PET 영상의 차감(Subtraction analysis between pre- & post-operative FDG-PET)

각 환자의 수술 후 뇌 당대사의 변화를 지도화하고, SPM 결과와 비교하기 위하여 수술 전, 후의 FDG-PET 영상을 차감 분석하였다.¹⁵

수술 전과 후 FDG-PET 영상의 시각적 분석

한 명의 신경과 의사(Joo EY)와 한 명의 신경영상분석가(Tae WS)가 환자의 임상정보를 모르는 상태에서 눈으로 수술 전, 후의 FDG-PET을 판독하였다. 판독한 뇌 부위는 전두엽, 내, 외측 측두엽(medial and lateral temporal regions), 두정엽(parietal lobe), 후두엽(occipital lobe)과 양측의 시상이다.

결 과

FDG-PET 영상의 SPM 분석

수술 후 당대사가 감소한 부위는 수술한 뇌반구의 피질 하핵(subcortical nuclei)인 꼬리핵(caudate nucleus)과 시상베계(pulvinar), 방추이랑(fusiform gyrus), 혀이랑(lingual gyrus), 뒤 섬 피질(posterior region of insular cortex)이다. 반면 수술 후 당대사가 증가한 부위는 수술한 뇌반구의 앞 섬 피질(anterior portion of insular cortex), 중뇌(midbrain), 하 중심앞이랑(inferior precentral gyrus), 측두줄기의 백색질(temporal stem white matter), 앞 띠이랑(anterior cingulate gyrus)과 모서리위이랑(supramarginal gyrus)이다. 가상의 수직-전두 평면(verticofrontal

plane)과 앞-뒤 맞교차(anterior-posterior commissure)를 수평으로 연결한 가상의 면이 만나는 선의 앞 부분은 앞 뇌섬 피질로, 그 선의 뒷 부분은 뒤 뇌섬피질(posterior insular cortex)로 정의하였다.¹⁰ 수술 반대쪽의 뇌반구에서 수술 후 유의한 당대사의 변화가 관찰되지 않았다.

FDG-PET 영상의 차감 분석

대부분의 환자에서 수술 후 간질초점 반구의 꼬리핵, 방추이랑, 혀이랑에서 뇌 당대사가 감소했고, 앞 섬 피질과 측두줄기의 백색질과 중뇌에서 뇌 당대사가 증가했다. 차감분석에 의해 나타난 수술 후 뇌 당대사의 전체적인 분포는 SPM 분석의 결과와 거의 유사했다. 대개 수술 후 당대사의 변화는 수술로 절제한 반구에서만 관찰되었지만, 소수의 환자에서는 수술한 반대쪽 반구의 전두엽, 시상, 기

Table 2. Brain regions showing postoperative decrease or increase of glucose metabolism by a subtraction analysis between pre- and post-operative FDG-PET images in individual patients

<i>Brain regions showing postoperative decrease of glucose metabolism</i>	Ipsilateral	Contralateral
Temporal lobe		
Fusiform gyrus	24 (85.7%)	0
Occipital lobe		
Lingual gyrus	27 (96.4%)	0
Basal ganglia		
Caudate nucleus	19 (67.8%)	0
Putamen	7 (25%)	1 (3.6%)
Frontal lobe	7 (25%)	1 (3.6%)
Insular cortex	7 (25%)	0
Thalamus		
Anterior	2 (7.1%)	0
Posterior	1 (10.7%)	0
Whole	3 (3.5%)	0
<i>Brain regions showing postoperative increase of glucose metabolism</i>	Ipsilateral	Contralateral
Temporal lobe		
Temporal stem white matter	27 (96.4%)	0
Superior temporal gyrus	4 (14.2%)	0
Insular cortex		
Anterior	25 (89.2%)	0
Frontal lobe	21 (75%)	5 (17.8%)
Brainstem		
Midbrain	19 (67.8%)	0
Thalamus		
Anterior	12 (42.8%)	5 (17.8%)
Basal ganglia		
Caudate nucleus	11 (39.2%)	4 (14.2%)
Putamen or globus pallidus	3 (10.7%)	2 (7.1%)
Cingulate gyrus	11 (39.2%)	2 (7.1%)
Parietal lobe	4 (14.2%)	2 (7.1%)

Values are number of patients who showed postoperative decrease or increase of glucose metabolism in each brain structure. Percent (%) value in parenthesis is its percentage to total number (28) of patients. Ipsilateral, contralateral : ipsilateral, contralateral to epileptic focus

Table 3. Visual analysis of pre- and post-operative FDG-PET images

Patient	Side	Preoperative hypometabolism	Postoperative hypometabolism
9	L	Bil mT, L F, L BG, L TH	L-T, R-mT, L-TH
11	L	L mT, L P	L-T, L-P
12	L	L mT, L BG	L-T, L-BG, L-TH
14	L	L T, L F, L P, Bil BG	L-T
16	L	Bil mT, Bil P, Bil BG, Bil TH-L-T, R-mT, B-BG	
17	R	R mT, Bil F	R-T, B-TH
25	R	R mT, R F, R P	R-T, R-F, R-P
28	R	R T, R P	R-T, R-F, R-P, R-TH

Side refers to the sidedness of the epileptic focus. T, temporal lobe; F, frontal lobe; P, parietal lobe; BG, basal ganglia; TH, thalamus; m, mesial; l, lateral; L, left; R, right.

저핵, 띠이랑과 두정엽 일부에서 수술 후 당대사가 증가했다(Table 2).

수술 전, 우 FDG-PET 영상의 시각적 분석(Table 3)

수술 전 FDG-PET 결과를 보면, 20명[71.4%(20/28) ; 13 left TLE, 7 right TLE]에서는 일측 측두엽에서, 8명 [28.6%(8/28) ; 3 left TLE, 5 right TLE]에서는 양측 측두엽에서 당대사가 저하되었다. 일측과 양측성 측두엽 당대사저하는 이 전의 연구에서 기술한 방법대로 정의했다.¹¹ 8명[28.5%(8/28) ; 5 left TLE, 3 right TLE]의 환자에서는 측두엽 이외에 다른 뇌 부위(extratemporal region)에서 당대사가 저하되었다. 시각적으로 본 수술 전과 후의 FDG-PET 영상에서는 수술한 쪽과 반대쪽 측두엽의 당대사의 변화가 관찰되지 않았다. 그러나, 수술 전에 측두엽 이외의 뇌부위에서 당대사가 감소했던 환자들 8명 중 5명[동측의 전두엽 4명(환자 9, 14, 17, 28), 동측의 두정엽 2명(환자 14, 16)]에서는 수술 후 당대사의 회복이 관찰되었다. 3명의 환자에서는 수술 후 일측(환자 12, 28) 또는 양측의 시상(환자 17)]에서 당대사가 감소했다.

고 찰

본 연구는 간질 수술 후 발작이 소실된 내측두엽간질 환자를 대상으로 수술 후 당대사의 변화를 관찰한 것이다.

수술 후 당대사가 감소한 부위 : 꼬리핵, 시상베계, 방추형 이랑, 여이랑

선조체(striatum)와 시상은 해마 및 편도로부터 투사되는 신경섬유 연결이 풍부하기 때문에,¹² 해마세포가 소실되면 결과적으로 동측의 선조체와 시상으로 가는 신경섬유의 출력이 감소하여, 측두엽 간질환자에서 피질하 당

대사의 저하를 초래할 수 있다.¹³ 또한 측두엽 절제 후 발생하는 수술 쪽 선조체의 부피가 유의하게 감소한다는 것은 측두엽과 기저핵 사이에 기능적인 연결이 있음을 시사한다.¹⁴ 측두엽 간질 발작동안 dystonic posturing을 동반하는 환자들의 SPECT 차감 연구를 보면 발작 중에 꼬리핵, 조가비핵과 시상에서도 뚜렷한 뇌혈류 증가가 관찰된다.¹⁵ 본 연구에서 수술 후 동측의 꼬리핵에서 뚜렷하게 당대사가 감소한 소견은 이미 알려진 꼬리핵과 내측두엽 간의 밀접한 연결이 존재함을 뒷받침한다.

원숭이를 이용한 한 동물실험에서 시상베계는 옆해마이랑 및 entorhinal 피질과 밀접하게 연결되어 있음이 보고되었고,¹⁶ 본 연구 대상 환자군의 수술 후 MRI를 보면 해마와 편도 뿐만 아니라 옆해마이랑과 entorhinal 피질의 일부도 함께 제거되었음을 알 수 있다. 따라서, 측두엽 절제술로 내측두엽과 시상 사이에 기능적인 단절(diaschisis)이 발생하여 수술 후 시상베계의 당대사가 감소했다고 추측해 볼 수 있다.

기능적 자기공명영상(functional MRI) 연구에서 밝혀진 바에 따르면 방추이랑은 해부학적으로 시각 피질의 바로 앞부분에 위치하며,¹⁷ entorhinal/perihinal 피질을 포함한 전내측 측두엽피질과 풍부한 신경연결망을 형성하고 있다.^{18,19} 측두엽 절제술 동안 후두엽이 직접 손상을 받지 않지만, 수술 후 FDG-PET 영상에서 수술 동측 후두엽의 당대사저하는 종종 관찰되는 소견이다.^{20,21} 본 연구의 방추이랑과 후두엽 허이랑의 수술 후 당대사 저하소견은 전내측 측두엽 조직이 수술에 의해 제거됨으로 발생하는 구심로차단(deafferentation)에 의한 것으로 판단된다.

측두엽 절제술 후 앞 섬피질의 당대사는 증가한 반면 뒤 섬피질의 당대사는 감소함

흥미롭게도 본 연구에서 수술 후에 섬 피질 앞부분의 당대사는 증가했지만, 섬 피질 뒷부분의 당대사는 오히려 감소했다. 내측두엽 간질에서 섬 피질의 수술 전 당대사 감소는 흔한 소견이다.²² 감정 증상(emotional symptom)을 동반하는 내측두엽 간질환자는 FDG-PET에서 앞 섬피질의 당대사저하가 관찰되지만, 내장 증상(visceral symptom)을 동반하는 경우는 뒤 섬피질의 당대사가 저하된다.¹⁰ 피질내 자극(intracortical stimulation)을 이용한 기능적 지도화(functional mapping) 연구를 보면 섬피질 내에 2개의 서로 다른 피질경로가 존재한다고 보고되었다.²³ 내장감각성(viscerosensitive) 및 내장운동성 반응(visceromotor response)은, 내측두엽을 자극할 때 유발되는 증상과 유사하며, 앞 섬피질을 전기 자극할 때 유발된다. 반

면 뒤 섬피질을 전기 자극할 때는 덮개 피질(opercular cortex)을 자극할 때 발생하는 체성감각(somesthetic sensation)과 유사한 반응이 유발된다. 비영장류 연구에 의하면 섬엽(insular lobe)은 대뇌 피질, 기저핵 및 변연계와 연결되어 있다.^{16,24,25} 앞 섬은 주로 앞 띠다발, entorhinal 피질, 편도주위 피질(periamygdaloid cortex)과 연결되어 있으며, 뒤 섬은 측두극 피질(temporopolar cortex), 상 측두 고랑(superior temporal sulcus), 뒤가쪽 선조체(dorsolateral striatum), 배측 시상(ventral thalamus)과 연결되어 있다. 따라서 측두엽 절제술로 해마복합체를 포함한 entorhinal 피질이 제거되면 앞 섬피질로 퍼져가던

간질 발작과가 없어지므로 수술 후 앞 섬피질의 당대사가 회복되는 것으로 보인다. 반면 측두엽 절제술로 측두극 피질에서 뒤 섬으로 가는 구심성 신경연결이 영구히 단절되어서 수술 후 뒤 섬피질의 당대사가 감소한다고 추정된다. 본 결과에 나타난 앞과 뒤 섬피질의 수술 후 서로 다른 당대사 변화는 앞 섬과 뒤 섬이 서로 다른 신경회로망과 기능을 가지고 있음을 증명하는 것이다.

수술 후 당대사가 증가한 부위 : 아 증심앞이랑, 띠이랑, 모서리위이랑, 중뇌, 측두줄기의 백색질

해마복합체와 전두엽은 상호 밀접하게 연결되어 있어,²⁶

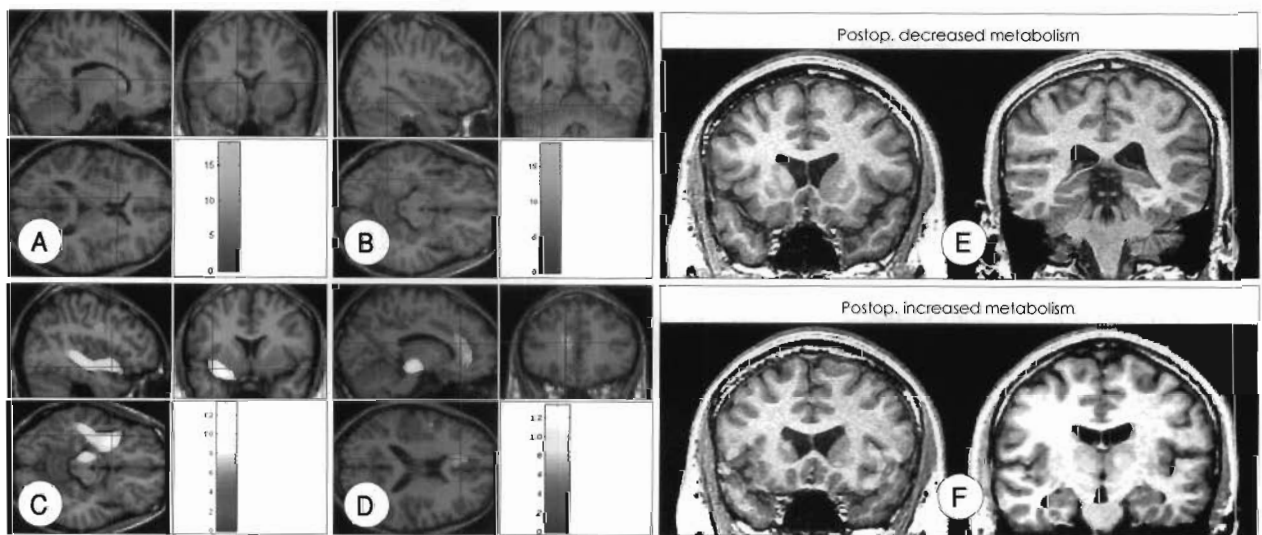


Figure 1. Postsurgical decrease of glucose metabolism in ipsilateral caudate nucleus, thalamus (A), fusiform gyrus, and posterior region of the insula (B), whereas postsurgical increase of glucose metabolism in anterior region of the insula, temporal stem in temporal lobe white matter, inferior precentral gyrus, ipsilateral midbrain (C), and anterior cingulate gyrus (D) of ipsilateral epileptogenic side by means of SPM analysis (FWE corrected $p < 0.05$). SPM results were overlaid onto the brain MRI of a single normal control. Red-yellow color means increased metabolism while blue color indicates decreased metabolism. Subtraction between pre- and postsurgical FDG-PET images in an individual patient (E, F). Subtracted images showed decreased postoperative glucose metabolism in right caudate nucleus (E, patient 17 who performed right temporal lobectomy), left fusiform gyrus (F, patient 8 who performed left temporal lobectomy).

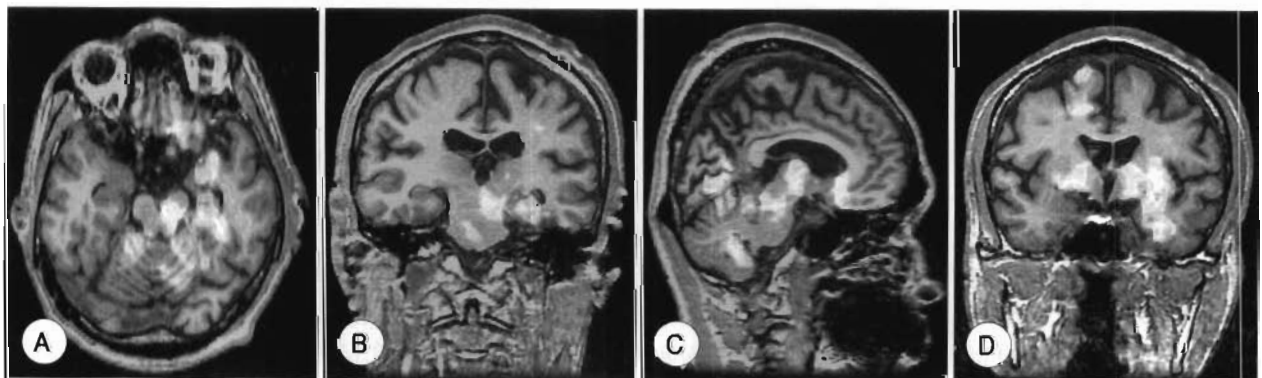


Figure 2. Ictal hyperperfusion of ipsilateral midbrain in mesial TLE. Ictal-interictal SPECT subtraction was performed in a 32 year-old man with left mesial TLE. Ictal hyperperfusion was observed in the left mesial temporal region, left midbrain, cerebellum, left amygdala-hippocampus and cerebellum (A-C). Increased cerebral perfusion was noted in bilateral basal ganglia, left anterior insula, and left temporal stem of white matters (D).

편도-해마에서 발생한 간질과가 안와전두엽과 전 전두엽으로 쉽게 전파되는 경향이 있다.²⁷ 측두엽 간질환자의 수술 전 FDG-PET 연구를 보면 간질유발성 해마(epileptogenic hippocampus)와 같은 쪽 전두엽에서 당대사가 떨어져 있음을 알 수 있다.^{20,28} 또한 수술 후 동측 전두엽의 당대사가 증가했다는 연구보고도 있었다.^{4,29} 본 결과에서 관찰된 수술의 동측 하 전두엽 피질의 당대사 증가는 수술 전에 감소했던 전두엽 당대사의 가역성과 함께 측두엽과 전두엽 사이에 기능적 연결이 존재함을 보여준다.

측두엽 간질은 종종 앞 띠다발을 경유하여 동측 혹은 반대측 전두엽으로 퍼져나간다.²⁷ 본 연구 결과에서 관찰되는 앞 띠이랑의 수술 후 당대사 증가소견은, 간질초점의 제거에 의해 간질과의 전파가 중단되어 수술 전에 감소했던 당대사가 수술 후에 증가하는 가역성을 보여준다.

최근 측두엽 간질환자의 자기 공명 분광법(magnetic resonance spectroscopy) 연구에서는 해마경화와 동측의 두정엽에서 NAA/(Cr+Cho) ratio가 감소한다고 보고했다.³⁰ 이는 아마도 신경원 소실(neuronal loss)이나 신경아교증(gliosis) 또는 신경원 기능이상(neuronal dysfunction)과 관련이 있을 것이다.³¹ 두정엽은 측두엽의 간질과가 빈번하게 퍼지는 뇌 부위이다. 내측두엽 간질환자의 두개강 내 뇌파(intracranial EEG monitoring) 연구를 보면 복합 부분 발작 동안 양측 전두엽과 두정엽에서 높은 진폭을 가지는 불규칙적인 서파가 관찰되며 이는 부분발작이라도 전반적인 뇌기능 이상이 유발할 수 있는 증거라고 주장했다.³² 본 연구에서 수술 후 동측 두정엽의 모서리위이랑에서 분명한 당대사의 증가가 관찰되었다. 이 결과는 측두엽-두정엽 사이에 신경연결이 있으며 간질 발작이 소멸되어서 두정엽의 당대사가 회복되었음을 의미한다.

측두엽 간질발작동안 중뇌(midbrain)도 활발하게 역할을 보여주는 신경영상연구가 있다. 한 화소 형태 계측연구(voxel-based morphometric study)에 의하면 난치성 내측두엽 간질환자의 중뇌, 시상, 고리핵과 같은 피질하핵과 두정엽-후두엽의 회색질(gray matter)의 밀도가 감소했다고 한다.³³ 또 약물에 반응하지 않는 일측성 내측두엽 간질환자의 경우 해마의 부피가 감소하면서 여러 뇌 부위에 기능적, 해부학적으로 영향을 준다고 하며, 측두엽의 간질초점과 중뇌의 raphe nucleus(솔기핵)에서 세로토닌(serotonin, 5-HT_{1A}) 수용체의 결합이 감소함을 보고하였다.³⁴ 또한 중추성 세로토닌 수용체(central 5-HT_{1A} receptor)의 활성화는 여러 간질 실험모델에서 항간질효과를 상승시킨다고 보고되었다.^{35,36} 이 수용체들은 주로 뇌간의 솔기, 해마, 신측두엽피질에서 고농도로 존재한다.³⁷ 또 간질

초점과 동측인 중뇌에서는 반대측 중뇌에 비해 세로토닌 수용체 결합능이 낮았다. 이는 내측두엽간질에서 간질초점 부위의 항간질효과가 반대측에 비해 감소해 있음을 시사한다. 이러한 중뇌의 기능이상은 반복적인 간질과의 전달에 의해 유발될 수도 있다.

본 연구에서 관찰된 수술 후 간질 초점의 동측 중뇌의 당대사 증가는 간질과가 소실되면서 중뇌의 기능도 회복되었음을 의미한다. 이전의 측두엽 간질환자의 SPECT 차감연구에서는 17명의 내측두엽간질 환자 중 10명에서 간질초점과 동측의 중뇌에서 발작 동안 뇌혈류가 증가했다(Figure 2).¹⁵ 이 결과는 중뇌가 측두엽 간질발작 중 간질과가 자주 퍼지는 부위 중의 하나임을 시사한다.

측두엽 절제술 후 측두줄기의 백색질에서도 당대사가 증가했다. 당대사가 증가한 측두줄기의 백색질은 측두엽 절제면 바로 뒤에 위치하고 있다. 신경원의 세포체(cell body)와 가지돌기(dendrite)로 구성된 회색질은 말이집 축삭(myelinated axon)으로 이루어진 백색질 보다 더 많은 포도당을 에너지원으로 사용한다.³⁸ 수술 후 백색질의 당대사 증가가 간질초점인 내측두엽이 제거되어 백색질의 활동이 회복된 것인지 아니면 알려지지 않는 다른 기전에 의한 것인지 아직까지 분명하지 않다. 이전 연구는 측두줄기의 백색질 내에 이소성 신경세포(heterotopic neuron)가 산재하여 측두엽 간질발작 중에 백색질의 뇌혈류증가를 유도하는 것으로 보고하였다.³⁹

시각적 분석 vs. SPM 분석

내기저 변연 측두엽간질과 내신경아교증(mesial gliosis)를 가진 환자에서 수술 후 양측 뇌반구의 당대사가 증가한다는 이전의 보고와는 달리,³ 본 연구의 시각적 분석과 SPM 분석에서는 수술 반대측 정상 반구에서는 유의한 당대사의 변화는 관찰되지 않았다.

본 환자들의 수술 전, 후 FDG-PET를 시각적으로 분석하면, 수술 전에 8명(28.5%, 8/28)에서만 측두엽 이외의 뇌부위에서 당대사가 감소했다. 이 중 일부 환자에서는 수술 전 전두엽과 두정엽에서 감소했던 당대사가 수술 후에 회복되었지만 SPM 분석에서 밝혀진 다른 뇌 부위(섬피질, 띠이랑, 뇌간, 기저핵의 세부구조물)의 수술 후 당대사 변화를 시각적으로 발견하기는 어려웠다. 이 연구 결과를 보면 작은 국소 뇌 부위의 미세한 당대사의 변화를 눈으로 일일이 확인하는 데는 한계가 있다고 생각된다. 반면 SPM 분석은 영상을 구성하는 모든 화소를 대상으로 통계 분석을 하여 서로 다른 두 군 사이에서 국소 뇌 포도당대사의 변화를 찾아낼 수 있다.^{8,11,41}

뇌 포도당대사에 미치는 약물의 영향

항경련제는 전반적인 뇌 대사를 감소시킬 뿐만 아니라 항경련제의 종류에 따라 국소적인 뇌 부위에도 선택적으로 영향을 끼칠 수 있다.⁴²⁻⁴⁶ 이러한 영향을 배제하고자 본 연구에서는 거의 모든 환자들이 수술 후 FDG-PET 검사를 시행하기 전까지 수술 전 항경련제를 그대로 복용하도록 하여 항경련제가 본 결과에 미치는 영향은 미미하다고 볼 수 있다. 또한 수술 전, 후의 FDG-PET영상에서 전체 뇌의 당대사 값으로 보정한 국소 당대사를 비교하여 약물이 뇌 전체의 당대사에 미치는 영향을 배제하였다.

요약하면, 본 연구는 난치성 내측두엽 간질 환자들에서 측두엽 절제술 전과 후에 FDG-PET를 시행한 후 두 군 사이에 SPM분석을 통하여 수술 후에 뇌 포도당대사가 유의하게 변한 부위를 지도화하였다. 측두엽 절제술 후 꼬리핵, 시상베계, 방추이랑, 혀이랑, 뒤 섬 피질에서는 뇌 포도당대사가 감소한 반면 앞 섬 피질, 중뇌, 하 중심앞이랑, 측두줄기의 백색질, 앞 띠이랑과 모서리위이랑에서는 증가하였다. 수술 후에 당대사가 변화한 기전으로는 내측두엽 구조물을 수술적으로 제거함으로 인해 이와 신경연결되어 있는 여러 뇌 부위가 탈구심성 효과로 수술 후 당대사가 감소한 것으로 생각된다. 반면 수술 전에 빈번하게 간질과가 퍼져 뇌기능이 떨어져 있던 부위들은 발작이 없어진 후 뇌 활동이 회복되어 수술 후 당대사가 증가된 것으로 요약할 수 있다.

REFERENCES

1. Theodore WH, Sato S, Kufta C, Balish MB, Bromfield EB, Leiderman DB. Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: the role of positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992;32:789-94.
2. Hong SB, Han HJ, Rho SY, Seo DW. Correlation of FDG PET Hypometabolism with Interictal Spike Frequency during FDG Distribution Phase in Temporal Lobe Epilepsy. *J Korean Neurol Assoc* 1999;17:83-7.
3. Hajek M, Wieser HG, Khan N, et al. Preoperative and postoperative glucose consumption in mesio-basal and lateral temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994;44:2125-32.
4. Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, Gaillard WD, Liow K, Fazilat S. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000;57:1447-52.
5. Dupont S, Croize AC, Semah F, et al. Is amygdalohippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using positron emission tomography with (18) fluorodeoxyglucose. *Epilepsia* 2001;42:731-40.
6. Newberg AB, Alavi A, Berlin J, Mozley PD, O'Connor M, Sperling M. Ipsilateral and contralateral thalamic hypometabolism as a predictor of outcome after temporal lobectomy for seizures. *J Nucl Med* 2000;41:1964-8.
7. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-21.
8. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in

- single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999;9:63-80.
9. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998;316:1236-8.
10. Bouillere V, Dupont S, Spelle L, Baulac M, Samson Y, Semah F. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2002;51:202-8.
11. Joo EY, Lee EK, Tae WS, Hong SB. Unitemporal vs bitemporal hypometabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2004;61:1074-8.
12. Nauta WJH. Circuitous connections linking cerebral cortex, limbic system, and corpus striatum. In: Doane BK, Livingston KE, eds. *The limbic system: functional organization and clinical disorders*. New York: Raven Press, 1986:43-54.
13. Dlugos DJ, Jaggi J, O'Connor WM, et al. Hippocampal cell density and subcortical metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:408-13.
14. Rektor I, Kuba R, Brazdil M. Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia: an SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:253-62.
15. Joo EY, Hong SB, Lee EK, et al. Regional cerebral hyperperfusion with ictal dystonic posturing: ictal-interictal SPECT subtraction. *Epilepsia* 2004;45:686-9.
16. Insausti R, Amaral DG, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987;264:356-95.
17. Halgren E, Dale AM, Sereno MI, Tootell RB, Marinkovic K, Rosen BR. Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. *Hum Brain Mapping* 1998;7:29-37.
18. Felleman DJ, VanEssen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991;1:1-47.
19. Suzuki WA. The anatomy, physiology and functions of the perirhinal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:179-86.
20. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J. Interictal metabolic anatomy of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50:582-9.
21. Wong FC, Swartz BE, Gee M, Mandelkern M. Occipital hypometabolism demonstrated by positron emission tomography after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *J Neuroophthalmol* 2004;24:19-23.
22. Chassoux F, Semah F, Bouillere V, et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004;127:164-74.
23. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guenot M, Fischer C, Mauguiere F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:681-6.
24. Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987;262:271-89.
25. Chikama M, McFarland NR, Amaral DG, Haber SN. Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J Neurosci* 1997;17:9686-705.
26. Cavada C, Company T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ, Reinoso-Suarez F. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000;10:220-42.
27. 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.
28. Savic I, Altshuler L, Baxter L, Engel J. Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol* 1997;54:129-36.
29. Akimura T, Yeh HS, Mantil JC, Privitera MD, Gartner M, Tomsick TA. Cerebral metabolism of the remote area after epilepsy surgery.

- Neurol Med Chir* 1999;39:16-25.
30. Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, Flenniken DL, Matson GB, Weiner MW. Identification of abnormal neuronal metabolism outside the seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45:355-66.
 31. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993;34: 788-94.
 32. Blumenfeld H, Rivera M, McNally KA, Davis K, Spencer DD, Spencer SS. Ictal neocortical slowing in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;63:1015-21.
 33. Bonilha L, Rorden C, Castellano G, et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2004;61:1379-84.
 34. Toczek MT, Carson RE, Lang L, et al. PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60:749-56.
 35. Wada Y, Nakamura M, Hasegawa H, Yamaguchi N. Role of serotonin receptor subtype in seizures kindled from the feline hippocampus. *Neurosci Lett* 1992;141:21-4.
 36. Lu KT, Gean PW. Endogenous serotonin inhibits epileptiform activity in rat hippocampal CA₁ neurons via 5-hydroxytryptamine1A receptor activation. *Neuroscience* 1998;86:729-37.
 37. Lanfumey L, Hamon M. Central 5-HT1A receptors: regional distribution and functional characteristics. *Nucl Med Biol* 2000;27: 429-35.
 38. Phelps ME, Mazziotta JC, Huang SC. Study of cerebral function with positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982;2: 113-62.
 39. Tae WS, Joo EY, Kim JH, et al. Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT. *Neuroimage* 2005;24:101-10.
 40. Van Bogaert P, Massager N, Tugendhaft P, et al. Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2000;12:129-38.
 41. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 2002;43:1167-74.
 42. Theodore WH. Antiepileptic drugs and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 1988;29:48-55.
 43. Gaillard WD, Zeffiro T, Fazilat S, DeCarli C, Theodore WH. Effect of valproate on cerebral metabolism and blood flow: an 18F-2-deoxyglucose and 15O water positron emission tomography study. *Epilepsia* 1996;37:515-21.
 44. Spanaki MV, Siegel H, Kopylev L, Fazilat S, Dean A, Liow K. The effect of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology* 1999;53:1518-22.