KISEP Experimental Research J Korean Neurosurg Soc 26 : 895-902, 1997

측두엽간질에서 해마경화에 따른 치상회 태상섬유의 형태학적 관찰

- 해마의 수술중 뇌피질파(ECoG) 소견과 비교하여 -

계명대학교 의과대학 신경외과학교실, 병리학교실*

손은익 · 김상표* · 김일만 · 김인홍

= Abstract =

A Morphological Study of Synaptic Reorganization in Mossy Fibers of the Dentate Gyrus according to Hippocampal Sclerosis in Temporal Lobe Epilepsy

- A Comparison of Intraoperative ECoG Findings for Tailored Resection -

Eun Ik Son, M.D., Sang Pyo Kim, M.D.,*
Ill Man Kim, M.D., In Hong Kim, M.D.

Department of Neurosurgery and Pathology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

This study was carried out to identify synaptic reorganization by mossy fibers of epileptic dentate gyrus by Timm sulphide silver histochemistry and to investigate degree of synaptic reorganization according to both hippocampal sclerosis and epileptiform discharge in human temporal lobe epilepsy(TLE). The control group was composed of two hippocampal tissues obtained from autopsied brain without neurological abnormalities. TLE group was composed of thirteen hippocampal tissues obtained from surgically resected temporal lobe. Among thirteen hippocampal tissues, five specimens were obtained both of two areas of each hippocampus with or without prominent epileptiform discharges on electrocorticogram(ECoG) for tailored hippocampal resection.

Hippocampal cell density was quantitatively analyzed in TLE group and compared with that of control group. A portion of hippocampal tissue was observed under light microscopic and transmission electron microscopes after development with Danscher method.

The results were as follows: Hippocampal cell loss was noted in all TLE group. Hippocampal cell loss greater than 30% of control values was found in 12 cases and average hippocampal cell loss was 70%(range 39 - 88%). The remaining 1 case had 13% hippocampal cell loss. The supragranular Timm granules were noted in inner molecular layer of dentate gyrus and tended to significantly increase in proportion as severity of hippocampal sclerosis.

Average of hippocampal cell loss in two areas of five hippocampal tissues with or without prominent epileptiform discharge on ECoG was 73.6%(range 53 - 90%) and 66.4%(range 50 - 86%), which showed statistically significant ($p<0.05$) difference between these two areas and the supragranular Timm granules also tended to increase in the hippocampal tissue with epileptiform discharge. On transmission electron microscope, there showed distinct supragranular Timm granules correspond to mossy fiber synaptic terminals.

The results of this study demonstrated that mossy fiber synaptic reorganization seems to play a major role in pathogenesis of human TLE and the development of mossy fiber synaptic reorganization is closely related to severity of hippocampal sclerosis. The result also support the rationale for tailoring the extent of hippocampal resection by intraoperative acute recording(ECoG) according to individual pathophysiology.

KEY WORDS : Temporal lobe epilepsy · Timm granule · Hippocampal sclerosis · Mossy fiber · Synaptic reorganization · Tailored hippocampal resection.

서 론

대뇌피질의 약 70%를 담당하는 추체세포(pyramidal cell)는 간질발생에 있어서 중요한 역할을 담당하는 세포로써 이 세포들의 수상돌기(dendrite)들과 축삭(axon)들은 대뇌반구 내에서 연결섬유(association fiber), 양뇌 반구간을 잇는 뇌량섬유(callosal fiber) 및 뇌피질 영역을 연결하는 피질원심성섬유(corticofugal fiber)와 같은 신경경로를 이루면서 시납스를 형성하고 있다[32]. 만일 GABA성 중간신경원(GABAergic interneuron)들의 억제입력(inhibitory input)들이 균형을 이루고 있던 상태가 파괴되어 글루탐산성 신경원(glutamatergic neuron)의 과방전이 야기되면 상기의 신경경로를 통해서 과방전이 전파되어 반복적인 발작이 일어나며 이 과정에서 칼슘을 중심으로 한 신호전달체계가 관여하고 있는 것이 간질발작의 기전을 일부 설명하고 있으나 아직까지 간질발작의 반복성으로 모두 설명할 수 있는 정설은 없는 형편이다. 한편 복합부분발작(complex partial seizure)을 보이는 측두엽간질의 경우도 일차적인 병변에 의해서 간질발작이 만성화될 때 변연계의 신경전달체계를 통하여 해마의 암몬각과 편도체의 신경세포들이 지속적인 흥분을 받게되면 이차적으로 해마경화(hippocampal sclerosis)를 포함하는 내측두경화(mesial temporal sclerosis)가 발생되고 이것이 간질발작을 더욱 촉진시키는데 기여한다는 가설등이 있으나 분명하게 밝혀져 있지는 않는 실정이다[3].

일반적으로 해마의 치상회(dentate gyrus)는 대뇌피질로부터 관통성 경로(perforant pathway)를 통해 뇌의 광범위한 부위로부터 입력을 받으며 치상회의 과립세포(granular cell)들은 신경세포의 흥분과 억제상태를 균등하게 유지시키는 것으로 알려져 있다[31]. 측두엽간질에서 가장 흔히 관찰되는 병리조직학적 병변은 해마경화(hippocampal sclerosis)이며[1)23)], 이 때에 신경세포 소실에 의한 암몬각 경화(Ammon's horn sclerosis)와 치상회의 과립세포 소실 및 분산 등이 관찰된다[33]. 이중 치상회 과립세포 변화들과 연관되어 과립세포의 축삭인 태상섬유(mossy fiber)의 발아(sprouting)에 의한 시납스 재구성(synaptic reorganization) 등의 소견[5)10)28)29)30)]이 최근 측두엽간질 기전 중의 하나로 생각되어지고 있다. 최근에 kindling등과 같은 동물 모델 및 측두엽 간질환자의 해마에서 Timm sulphide silver 조직화학기법을 이용하여 태상섬유 종말의 시납스 재구성 양상을 조사하고 이와 더불어 초미형태학적으로 Timm sulphide silver 기법을 적용하여 태상섬유 종말의 시납스 재구성 부위를 확인함으로써 측두엽간질의 기전을 규명하려는 시도[9)16)17)]들이 있다.

이에 저자는 상기한 문헌적 지견을 기반으로 하여 측두엽간질환자의 수술시 제거된 해마조직에서, 특히 해마의 제거범위를 결정할 때 이용되는 뇌피질파 검사(electrocorticogram, ECoG)상 저명하게 간질양파(epileptiform discharge)가 나타나는 부위와 그렇지 않는 부위를 각각 구분하여, Timm sulphide silver 조직화학기법 및 본 기법을 이용한 전자현미경적 검색을 실시함으로써 각각의 부위에서 암몬각 경화정도와 태상섬유 종말의 시납스 재구성의 양상과 초미형태학적 변화를 관찰하여 측두엽간질의 발생기전을 형태학적으로 규명하고저 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

측두엽간질 수술시에 뇌피질파 소견에 의해 재단절제된 해마조직 13예를 사용하였으며, 그중 5예에서는 수술중 해마부위에 간질양파가 저명하게 나타나는 부위와, 이들 이상부위를 절제한후 뇌피질파 검사(post-resection ECoG)상 간질양파가 없어진 부위를 각각 제거한 검체를 이용하였다. 대조군은 신경학적인 증상 혹은 간질의 병력이 없이 사망하여 부검된 해마조직 2예를 사용하였다.

2. 실험방법

1) 광학현미경적 관찰

적출된 해마조직 일부를 10% 중성 포르말린에 고정하고 탈수 및 침투과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 10 μm의 박절편을 만들어 hematoxylin & eosin 및 cresyl violet염색을 실시한 다음 암몬각 CA1-4의 신경세포의 수를 광학현미경 100배 시야에서 각각 세어 대조군의 신경세포 수와 비교하여 신경세포 소실율의 평균치를 백분율로 산정한 후 Levesque, et al[18]의 분류를 기준으로 대조군에 비해 30% 이상 또는 30%미만의 신경세포 소실을 보인 경우로 구분하였다.

2) Timm sulphide silver 조직화학기법을 이용한 광학현미경적 관찰

해마조직을 1.0mm 두께의 조직절편을 만들어 0.4% sodium sulfide용액에 약 20분정도 담근 후 -4℃의 1% paraformaldehyde와 1.25% glutaraldehyde의 혼합용액에 하룻 밤 고정시켰다. 고정 후 즉시 조직을 냉동시킨 다음 10 μm 두께로 조직편을 만들어 유리슬라이드에 부착시킨 후 0.5%

gelatin으로 coating시켜 Danscher방법[9]으로 현상한 다음 광학현미경으로 관찰하였다. 시료내에 존재하는 아연을 가시화하기 위해 사용한 현상액은 20% gum arabic용액, 5.6% hydroquinone, citrate 완충액을 각각 12 : 6 : 2의 비율로 섞어서 사용하였다.

3) Timm sulphide silver 기법을 이용한 투과전자현미경적 관찰

해마조직를 1.0mm 두께의 조직절편을 만들어 실온에서 0.4% sodium sulfide용액에 약 20분정도 담근 후 -4℃의 1% paraformaldehyde와 1.25% glutaraldehyde의 혼합용액에 하룻 밤 고정시킨 다음 0.15M sodium phosphate buffer로 세척한 다음 계열 에탄올로 탈수하였다. Propylene oxide로 치환한 후 Luft방법[19]에 의한 epon 혼합물로 포매하여 45℃ 이하에서 48 72시간 동안 열중합 시켰다. 포매된 조직을 1㎛ 두께로 박절하여 0.5% gelatin으로 coating된 slide에 후박절(semithin)한 절편을 올리고 건조시킨 다음 다시 gelatin으로 coating시켜 Danscher의 방법[9]으로 현상한 후 관찰 부위를 결정한 다음 초박절편을 얻어서 nickel grid에 부착하였다. 투과전자현미경적 관찰시 이미 시료내에 존재하는 아연을 가시화하기 위해 사용한 현상액은 gum arabic 용액, citrate 완충액, 환원제 및 은용액을 각각 60 : 10 : 15 : 15의 비율로 섞어서 사용하였다. 시료가 부착된 grid를 현상액 속에 침수시킨 후 암실에서 26℃에 1시간 동안 방치하였다. Gum arabic 용액은 crystalline gum arabic 1kg을 2L의 증류수에 녹여 5일간 방치한 후 거즈로 걸러서 사용하였으며 citrate 완충액은 25.5g의 citrate acid와 23.5g의 sodium citrate를 100ml의 증류수에 섞어서 사용하였다. 환원제로는 0.85g의 hydroquinone을 15ml의 증류수에 섞어서 사용하였으며 은용액은 0.11g의 silver lactate를 15ml의 증류수에 섞어서 사용하였다. 은용액은 현상직전에 나머지 용액들과 섞어서 사용하였고 암실에서 26℃를 유지하면서 1시간 동안 방치한 후 증류수에 충분히 세척한 후 uranyl acetate와 lead citrate로 이중전자염색을 실시하여 Hitachi H-600 투과전자현미경으로 관찰하였다.

성 적

1. 임상적 소견

검색대상 13예중 9예가 남자, 4예가 여자였으며, 연령은 20 41세의 분포를 보이면서 평균 30세였다. 간질의 병력은 5 36년간이었으며 항경련제에 반응하지 않았다.

2. 광학현미경적 소견

대조군은 치상회 문의 신경세포는 잘 유지되고 있었으며 과립세포의 소실 및 분산은 관찰할 수 없었다. 또한 암몬각 CA1-4 부위의 신경세포는 잘 유지되었고 경화 및 신경교증(gliosis)등은 관찰할 수 없었다(Fig. 3). 측두엽간질군에서는 13 88%의 범위를 보이는 해마경화가 전예에서 관찰되었다(Fig. 4). 신경세포 소실율이 평균 30% 미만을 보인 예는 13%의 소실율을 보인 1예였고, 30% 이상 보인 예는 12예(평균 70%)로써 이들은 39, 52, 61, 67, 69, 73, 75, 81, 82 및 88%가 각각 1예씩, 78%가 2예로 구성되었다(Fig. 1).

수술중 시행한 해마의 뇌피질파 검사상 간질양파가 뚜렷하게 나타나는 5례에서 암몬각 신경세포 소실율은 각각 53, 63, 75, 88 및 90%로 평균 73.6%이었으며, 뇌피질파 검사상 간질양파가 나타나지 않는 후방부위 암몬각의 신경세포 소실율은 각각 50, 58, 70, 68 및 86%로 평균 66.4%이었다(Fig. 2). 이 두군을 Wilcoxon의 부호순위 방법을 이용한 평균차이 검정상 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

3. Timm sulphide silver 조직화학기법을 이용한 태상섬유 시납스 재구성 검색

대조군은 치상회 문부위에서 Timm 과립들이 관찰되었고 상부과립층(supragranular layer)의 분자층(molecular la-

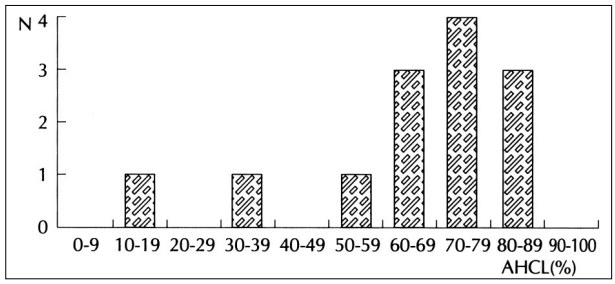

Fig. 1. Distribution of average hippocampal cell loss according to non-epileptic control specimens. N, number of cases, AHCL ; average hippocampal cell loss.

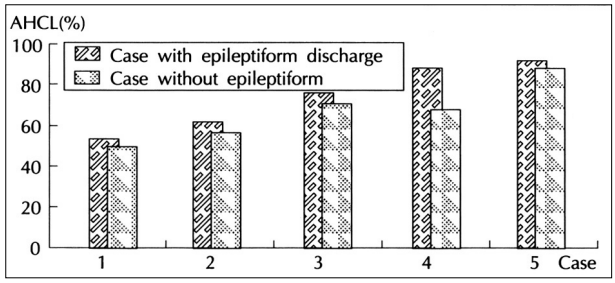

Fig. 2. Percentage of average hippocampal cell loss according to electrocorticography with or without epileptiform discharge ($p<0.05$). AHCL ; average hippocampal cell loss.

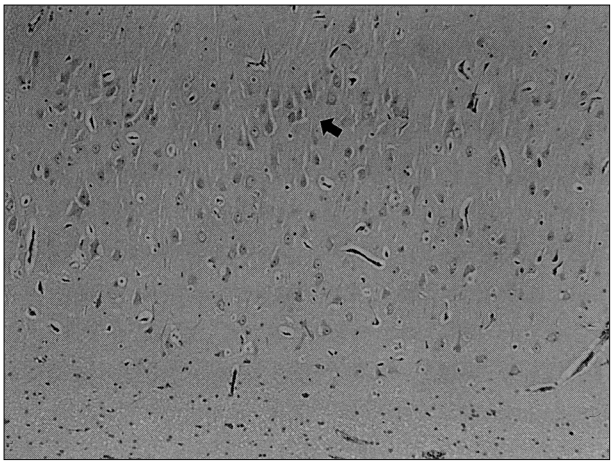

Fig. 3. Control group shows well preserved pyramidal neurons (arrow) in the Ammon's horn(H & E, original magnification ×40).

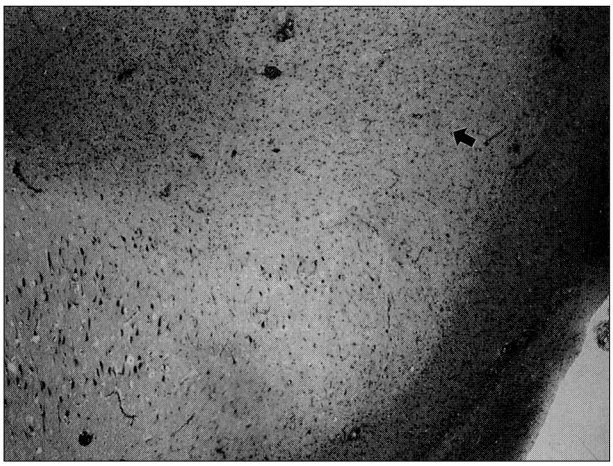

Fig. 4. Epliepsy group reveals severe loss of pyramidal neurons in CA1(arrow) with astrogliosis(Cresyl violet, original magnification ×20).

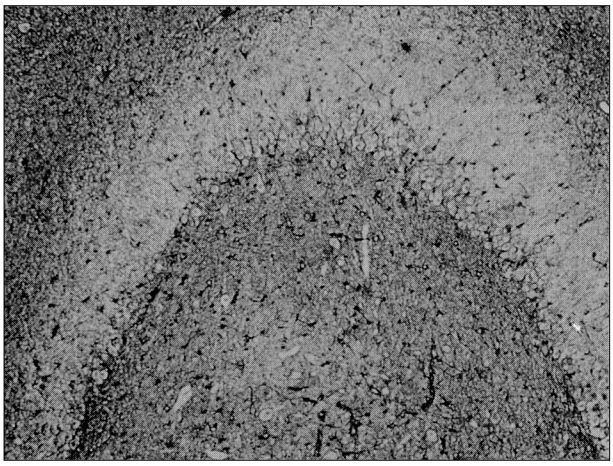

Fig. 5. Control group shows Timm granules only in hilus but not in granular and molecular layer(Timm stain, original magnification ×40).

yer)은 음성반응을 보였다(Fig. 5). 측두엽간질군에서는 전예에서 치상회 상부과립층의 내분자층(inner molecular layer)에 Timm 과립들의 존재를 모두 확인하였다. 13%의 암몬각 신경세포 소실율을 보인 1예에서 30%이상 암몬각 신경세포 소실율을 보인군에 비해 경미한 Timm과립들이 관찰되었고(Fig. 6A) 암몬각의 경화가 심할수록 Timm과립이 증가하여 가장 심한 3예(평균 암몬각 신경세포 소실율 81 88%)에서 현저한 Timm 과립들이 관찰되었다(Fig. 6). 해마의 뇌피질파 검사상 간질양파가 뚜렷하게 나타나는 부위와 나타나지 않는 부위를 비교하였을 때 간질양파가 나타나는 부위에서 치상회 상부 과립층의 내분자층에 Timm과립들이 증가하는 경향을 보였다(Fig. 7, 8).

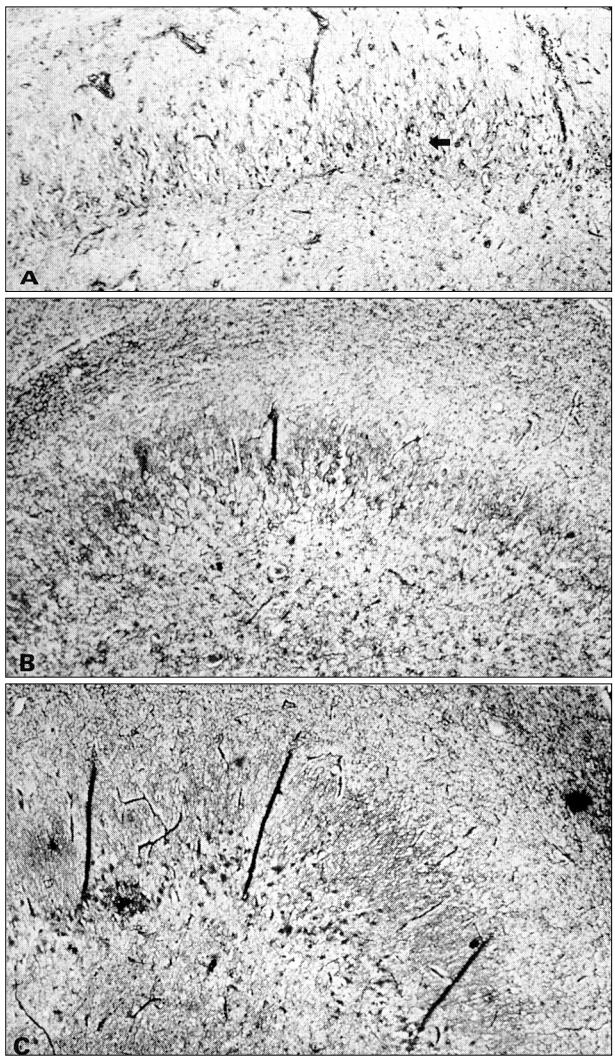

Fig. 6. Mild(A), Moderate(B) and Marked(C) increased Timm granules within the inner molecular layer of dentate fascia in the sclerotic hippocampus(Timm stain, original magnification ×40). Percent of hippocampal sclerosis(A : 13%, B : 67%, C : 88%).

Fig. 7. Hippocampus with epileptiform discharge shows moderately increased in number of Timm granules in the supragranular layer of dentate fascia(Timm stain, original magnification ×40).

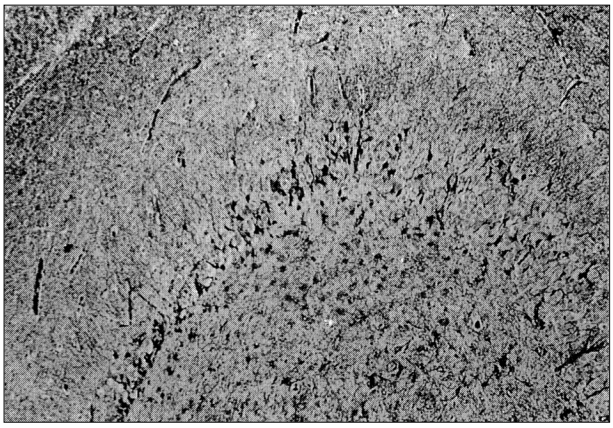

Fig. 8. Supragranular Timm granules in the hippocampus without epileptiform discharge are less noted(Timm stain, original magnification ×40).

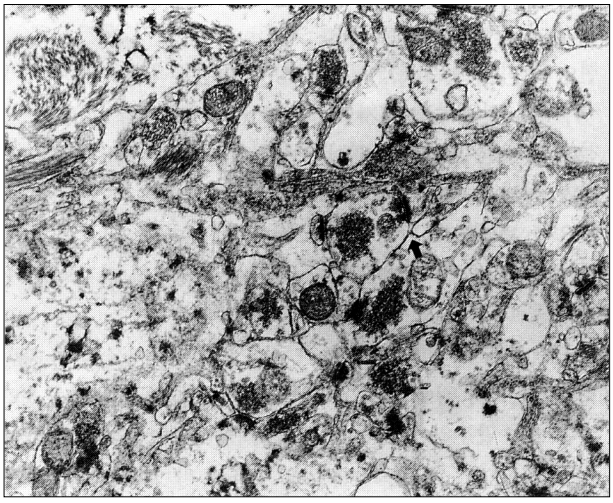

Fig. 9. Timm electron microscopic finding of inner molecular layer of control dentate fascia. There is no evidence of Timm reaction product in synaptic vesicles and clefts(arrows) (Timm TEM, original magnification ×12,000).

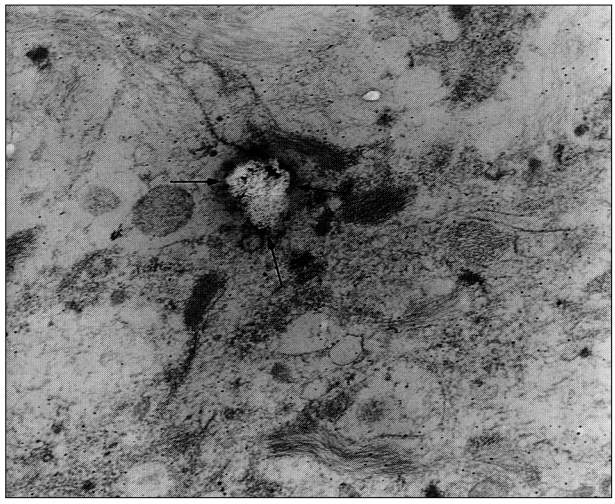

Fig. 10. Timm electron microscopic finding of inner molecular layer of epileptic dentate fascia. Timm reaction products (arrows) located at synaptic clefts and intermixed with synaptic vesicles in axon terminals(Timm TEM, original magnification ×12,000).

4. Timm sulphide silver 기법을 이용한 투과전자현미경적 검색

대조군에서는 상부과립층의 내분자층의 시납스에 Timm과립의 존재를 확인할 수 없었던(Fig. 9) 반면에 측두엽간질군에서는 재구성된 시납스에 국한되어 많은 Timm 과립을 관찰할 수 있었다(Fig. 10).

고 찰

일반적으로 간질 및 치매 등을 포함하는 만성 신경계질환에 대한 연구들은 주로 동물모델을 사용하여 분자생물학적, 약물학적 및 전기생리학적 기법 등을 응용한 연구들이 근간을 이루고 있고 인체의 뇌조직을 이용한 연구는 비교적 드문 실정이며, 특히 우리나라에서는 부검이 되지 않는 관계로 극히 미미한 형편이다. 사람의 뇌조직을 이용하여 간질의 병리기전을 규명할 수 있는 비교적 용이한 방법은 최근에 많이 시행되고 있는 측두엽 간질환자에서 수술시에 제거된 뇌조직을 이용하는 것이 가장 효율적인 방법으로 생각된다.

인체의 측두엽 간질에서 해마의 암몬각 경화는 22.0 71.8% 정도로 보고자들간에 상당한 차이가 있으나 가장 많은 병변으로 이미 증명되어 있으며 그 중 CA1영역의 추체세포들 소실이 가장 많은 것으로 밝혀져 있다[7)23)33)]. 비종양성 병변을 보인 64예의 측두엽간질을 분석한 결과를 보면 41예에서 해마경화를 관찰하였고 해마경화 소견이 있을시에 암몬각 CA1 영역의 추체세포들의 소실이 항상 동반되며 그 다음으로 CA4, CA3, CA2 영역순으로 경화가 발생되고 치상회의

과립세포들의 분산 및 소실이 24예에서 관찰되었는데 이들은 대부분 해마경화와 비례하는 경향을 보였다고 보고하고 있으며[1], 본 연구에서도 13예중 12예에서 30%이상의 암몬각 신경세포 소실율을 가진 해마경화소견을 보였다. 이상과 같이 측두엽간질에서 현저한 병리학적 소견은 해마경화로 알려져 있지만 이것은 최종적으로 나타나는 형태학적 변화일 뿐이며 간질기전의 규명에 일조할 것으로 판단되는 시납스 재구성의 분포 및 변화는 단순한 조직학적 관찰만으로 알 수가 없다.

해마는 신피질(neocortical), 피질하(subcortical), 변연계(limbic) 및 뇌간(brain stem)의 입력(inputs)을 집중적으로 받게 되며 주로 해마의 치상회 과립세포가 엔토라이날 피질(entorhinal cortex)과 연결된 관통성통로를 통해서 입력을 받게되는 것으로 알려져 있다. 만약 간질에 의해 유발된 뇌세포의 과흥분이 해마에 전달되면 해마의 치상회 과립세포의 태상섬유에 영향을 미치게 되고 태상섬유 종말의 시납스 재구성을 초래되게 되며 이때 재구성된 태상섬유의 시납스는 많은 아연을 함유하게 된다[4)28)]. 태상섬유종말의 시납스 재구성을 관찰할 수 있는 방법으로 Timm sulphide silver 조직화학기법이 알려져 있다. Timm sulphide silver 조직화학기법은 조직내에서 중금속을 검출할 수 있는 좋은 방법으로 1958년 Timm에 의해 제시되었다[9)]. 만약 조직내에 납, 아연 등과 같은 중금속이 존재할 경우에 sulphide silver와 반응하게 되며 이때 환원분자의 존재하에 은이온(Ag+)을 반응시키면 조직내의 중금속이 검은 과립으로 나타나게 된다. 현재까지 측두엽 간질 환자에서 간질 발생기전을 규명하기 위하여 Timm sulphide silver 조직화학염색 기법 및 전자현미경적 기법을 적용한 연구는 극소수에 불과한 실정이다.

본 연구에서는 측두엽간질군 13예에서 공히 상부과립층의 내분자층에 Timm과립들이 관찰되어 측두엽 간질환자에서 태상섬유 종말의 시납스 재구성이 측두엽간질의 발생기전에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었고, 이와 더불어 해마의 암몬각의 신경세포 소실율이 증가할수록 상부과립층의 내분자층에 Timm과립들이 현저하게 증가되어 해마경화와 비례하는 경향을 보였다. 이는 일반적으로 간질발작의 시작시기가 어린나이 일수록, 발작기간 및 횟수가 많을수록 해마경화가 심해지는 점에 견주어 볼 때 치상회 태상섬유 종말의 시납스 재구성과의 상당한 연관관계가 있을 것으로 사료된다. 또한 임상적으로 해마경화가 없는 경우보다 해마경화가 있는 경우에 병변의 절제 후 좋은 예후를 보이는 것으로 되어 있어[13)14)] 해마경화와 연관된 치상회 태상섬유 종말의 시납스 재구성이 최소한 발작을 직접 유발하거나 혹은 발작을 증폭시키는 역할을 한다고 추측해 볼 수 있다.

흰쥐를 이용한 Kindling모형에서는 일반적으로 후방전(after-discharge)을 유발할 수 있는 전기적 자극의 양이 증가됨으로써 태상섬유의 시납스 재구성이 증가되며 이것이 간질파의 양에 비례됨을 보고하였다[2)8)]. 본 연구에서도 뇌피질파검사상 간질양파가 나타나는 부위와 나타나지 않는 부위의 암몬각 신경세포 소실율이 각각 평균 73.6%와 66.4%로 분명한 차이($p<0.05$)를 보였으며, Timm염색에서도 간질양파가 나타나는 부위에서 치상회 상부과립층의 내분자층에 Timm과립들이 증가하는 경향을 보였다. 이와 같은 결과는 인체 측두엽간질의 해마에서 간질양파의 발생부위가 시납스 재구성이 증가되거나 해마경화가 심한 부위에서 뚜렷하게 나타날 수 있다는 사실을 뒷받침해 줌으로서, 뇌피질파검사가 측두엽 간질환자의 수술시 해마의 제거정도를 결정[27)]하는 지표로 이용되는 또다른 근거가 될 수 있을 것이다.

아직까지는 측두엽 간질환자에서 태상섬유 시납스 재구성의 기전에 대해서는 단지 몇 가지 가설만이 있다. 즉 발작에 의하여 다량의 칼슘이 세포내로 유입되면 세포내 칼슘농도가 높아짐으로써 kinase 등 다양한 세포내 체계가 활성화되어 시납스 재구성을 형성할 수도 있다는 가설[6)20)]과 최근 분자생물학적 연구들에 의하여 c-fos, c-jun을 비롯한 즉시 조기유전자(immediate early gene)는 발작 후 30분이내에 치상회 과립세포에서 가장 먼저 발현된다는 사실이 밝혀짐으로써 즉시 조기유전자의 발현에 의하여 조기 또는 후기 유전자인 preproenkephalin 등의 표적 유전자의 발현이 변화됨으로 시납스 재구성이 형성된다는 가설[11)12)21)22)24)25)26)] 및 신경성장 인자(nerve growth factor, NGF) 유전자의 발현이 치상회 태상섬유의 성장과 발아를 촉진할 것이며 시납스 재구성에 중요한 역할을 한다는 가설[4)15)] 등이 있으나 분명하게 밝혀져 있지 않는 실정이다. 앞으로 간질에 대한 분자생물학적 접근으로 시납스 재구성 기전의 규명에 더욱 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

Sutula, et al[28)]은 인체 측두엽간질의 해마조직에 대한 초미형태학적 검색에서 상부과립층에 존재하는 태상섬유의 시납스 종말부위에 많은 Timm과립을 증명하고 이것들이 측두엽간질의 중요한 기전임을 시사한 바 있다. 본 연구의 전자현미경적 검색에서도 대조군에 비해 많은 Timm과립들이 상부과립층의 태상섬유의 발아에 의한 시납스 재구성 부위에 관찰되어 Sutula, et al[28)]의 결과와 일치되는 소견을 얻을 수 있었다.

이상의 소견과 이미 보고된 문헌적 지견을 종합하면 인체의 측두엽간질에서 치상회 태상섬유 종말의 시납스 재구성이 측두엽 발생기전에 하나의 인자로 분명히 작용할 것으로 생각되며, 시납스 재구성의 비율이 암몬각 신경세포 소실율의

증가와 비례하는 경향을 보여 해마경화가 심해질수록 시납스 재구성이 증가됨을 알 수 있었다.

● 논문접수일 : 1997년 4월 9일
● 심사완료일 : 1997년 6월 2일

요 약

저자는 인체의 측두엽간질에서 해마경화 정도 및 간질양파 발생부위에 따른 치상회 태상섬유 종말의 시납스 재구성의 양상을 규명하기 위하여 측두엽 간질환자의 수술시 제거된 해마조직 13예를 사용하였고 13예중 5예에서는 뇌피질파 검사상 간질양파가 뚜렷하게 나타나는 부위와 나타나지 않는 부위를 각각 제거한 검체를 사용하였으며 대조군으로 신경학적 증상 혹은 간질의 병력이 없이 사망하여 부검된 해마조직을 이용하였다. 태상섬유 종말의 시납스 재구성을 가시화하기 위하여 Timm sulphide silver기법을 이용한 후 광학현미경 및 투과전자현미경으로 관찰하였다. 그 성적을 요약하면 다음과 같다.

1) 측두엽간질군 중 대조군에 비해 30% 이상 암몬각 신경세포 소실율을 보인 예는 12예로써 평균 70%(범위 39 88%)의 소실율을 보였고, 치상회 상부과립층의 내분자층에 Timm과립들의 존재를 확인하였으며 암몬각 신경세포 소실율이 증가될수록 현저하게 Timm과립들이 증가하는 경향을 보였다.

2) 측두엽간질군 중 대조군에 비해 13%의 암몬각 신경세포 소실율을 보인 1예는 30% 이상 암몬각 신경세포 소실율을 보인군에 비해 경미한 Timm과립들이 관찰되었다.

3) 해마 뇌피질파 검사상 뚜렷하게 간질양파가 나타나는 부위와 나타나지 않는 부위를 비교하였을 때 암몬각 신경세포 소실율은 각각 평균 73.6%(범위 53 90%)와 66.4%(범위 50 86%)로 유의한 차이를 보이며 간질양파가 뚜렷하게 나타나는 부위에 Timm과립들이 증가되는 경향을 보였다.

4) 투과전자현미경 소견으로는 상부과립층의 내분자층에 태상섬유 종말의 발아에 의한 시납스 재구성 부위에 많은 Timm과립의 소견을 볼 수 있었다.

이상의 성적으로 보아 측두엽 간질환자의 해마에서 치상회 태상섬유 종말의 시납스 재구성은 간질 발생의 중요한 인자로써 관여할 것으로 생각되며 그 시납스 재구성 비율은 암몬각 신경세포 소실율과 비례되는 경향을 알 수 있었다. 또한 측두엽 간질의 경우 인체의 해마에서도 간질양파가 시납스 재구성이 증가되거나 해마경화가 심한 부위에서 나타날 수 있다는 사실을 뒷받침해 줌으로서, 수술시 해마의 절제정도를 결정하는 지표로 이용될 수 있을 것이다.

References

1) 김상표 박관규 손은익 등 : 비종양성병변을 보인 측두엽 간질 : *64*예에 대한 병리학적 분석. 대한병리학회지 *30(4) : 281-292, 1996*
2) 이상도 이태희 박영춘 : 백서에서 *pentylenetetrazol kindling*에 의한 치상회 태상섬유의 시납스 재구성. 대한신경과학회지 *13(2) : 239-248, 1995*
3) Award IA, Rosenfeld J, Ahl J, et al *: Intractable epilepsy and structural lesions of the brain : Mapping, resection strategies, and seizure outcome. Epilepsia 32 : 179-86, 1991*
4) Ayer-Lelievre C, Olson L, Ebendal T, et al *: Expression of the β-nerve growth factor gene in hippocampal neurons. Science 240 : 1339-1341, 1988*
5) Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, et al *: Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. Neurosci 42(2) : 351-363, 1991*
6) Ben-Ari Y, Represa A *: Brief seizure episodes induce long-term potentiation and mossy fiber sprouting in the hippocampus. Trends Neurosci 13 : 312-318, 1990*
7) Bruton CJ *: The neuropathology of temporal lobe epilepsy. Maudsley Monographs No. 31. Oxford, Oxford University Press, 1988, pp 1-158*
8) Cavazos J, Golarai G, Sutula T *: Mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling : Time course of development, progression, and permanence. J Neurosci 11 : 2795-2803, 1991*
9) Danscher G *: Histochemical demonstration of heavy metals : A revised version of the silver sulphide method suitable for both light and electron microscopy. Histochemistry 71 : 1-16, 1981*
10) de Lanerolle N, Kim J, Robbins R, et al *: Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. Brain Res 495 : 387-395, 1989*
11) Dragunow M, Curric RW, Faull RLM, et al *: Immediateearly genes kindling and long-term potentiation. Neurosci Behav Rev 24 : 301-313, 1989*
12) Dragunow M, Rovertson HA *: Kindling stimulation induces c-fos protein(s) in granule cells of the rat dentate gyrus. Nature 329 : 441-442, 1987*
13) Duncan JS, Sagar HJ *: Seizure characteristics, pathology, and outcome after temporal lobectomy. Neurology 37 : 405-409, 1987*
14) Fried I, Cascino GD *: Lesional surgery. In Engel J Jr(ed) : Surgical treatment of the epilepsies, 2nd ed., New York, Raven Press, 1993, pp501-509*
15) Gall CM, Isackson PJ *: Limbic seizures increase neuronal production of messenger RNA for nerve growth factor. Science 245 : 758-761, 1989*

16) Haug, FMS：*Light microscopical mapping of the hippocampal region, the pyriform cortex and the corticomedial amygdaloid nuclei of the rat with Timm's sulphide silver method, I. area dentata, hippocampus and subiculum. Z Anat Entwichl Gesch 145：1-27, 1974*

17) Laurberg S, Zimmer J：*Lesion induced sprouting of hippocampal mossy fiber collaterals to the fascia dentata in developing and adult rats. J Comp Neurol 200：433-459, 1981*

18) Levesque MF, Nakasato N, Vinters HV, et al：*Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions：The problem of dual pathology. J Neurosurg 75：364-370, 1991*

19) Luft JH：*Improvement in epoxy resin embedding method. J Biophysic Biochem Cytol 9：409-417, 1961*

20) Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ, et al：*The impact of postsynaptic calcium on synaptic transmission：its role in long-term potentiation. Trends Neurosci 12：444-450, 1989*

21) Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, et al：*Mapping patterns of c-fos expression in the CNS after seizure. Science 237：192-197, 1987*

22) Morris BJ, Feasey KJ, Buggencate GT, et al：*Electrical stimulation in vivo increases the expression of proenkephalin mRNA and decreases the expression of prodynorphin mRNA in rat hippocampal granule cells. Proc Natl Acad Sci USA 85：3226-3230, 1988*

23) Plate KH, Wieser HG, Yasargil MG, et al：*Neuropathological findings in 224 patients with temporal lobe epilepsy. Acta Neuropathol 86：433-438, 1993*

24) Shin C, McNamara JO, Morgan JI, et al：*Induction of c-fos mRNA expression by afterdischarge in the hippocampus of naive and kindled rats. J Neurochem 55：1050-1055, 1990*

25) Simonato M：*A pathogenetic hypothesis of temporal lobe epilepsy. Pharmacol Res 27：217-225, 1993*

26) Simonato M, Josford DA, Labiner DM, et al：*Differential expression of immediate early genes in the hippocampus in the kindling model of epilepsy. Mol Brain Res 11：115-124, 1991*

27) Son E, Howard MA, Ojemann GA, et al：*Comparing the extent of hippocampal removal to the outcome in terms of seizure control. Stereotact Funct Neurosurg 62：232-237, 1994*

28) Sutula T, Cascino G, Cavazos J, et al：*Mossy fiber synaptic reorganizaiton in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol 26：321-330, 1989*

29) Sutula T, Xiao-xian H, Cavazos J, et al：*Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abonormal functional activity. Science 239：1147-1150, 1988*

30) Sutula TP：*Experimental models of temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1990；31(suppl)：S45-S54*

31) Tauck D, Nadler JV：*Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic-acid treated rats. J Neurosci 5：1016-1022, 1985*

32) White, EL：*Cortical Circuits：Synaptic Organization of the Cerebral Cortex. Birkhauser, Boston., 1989, pp57-70*

33) Wolf HK, Campos MG, Zentner J, et al：*Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. J Neuropathol Exp Neurol 52：499-506, 1993*