종 설

대한신경과학회지 20(2): ~ , 2002 ISSN 1225-7044

경련의 발생기전

충남대학교병원 의과대학 신경과학교실

김재문

Epileptogenesis

Jae-Moon Kim, M.D., PhD.

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,
Brain Research Institute, Chungnam National University

Epilepsy is a disease characterized by “paroxysmal, hypersynchronous, and excessive electrical discharges”. Despite long and extensive research on epileptogenesis, clear explanation of the basic mechanisms of epilepsy has yet to be established. Considering the diverse etiologies of epilepsy and experimental seizure models, a seizure has many mechanisms affecting single neurons and its neural circuits. Epileptic neuron has the ability of spontaneous depolarization and firing. To achieve depolarization, these neurons tend to have increased membrane excitability by interaction of neurotransmitter receptors and ion channels and synapses, but excitable single neuron does not necessarily mean hyperexcitable neural circuit. Synchrony, burst, and neural interactions are required for the spreading of the electrical discharges. Increased membrane excitability is mainly achieved by increased influx of calcium and decreased potassium and chloride transport mechanism. With this membrane excitability, paroxysmal depolarization shift (PDS) needs synaptic excitation represented by giant EPSP. Synaptic function is mainly controlled by neurotransmitters such as GABA and glutamate. The imbalance of these important neurotransmitters has a crucial role in epilepsy. Synaptic reorganization and associated change of neurotransmitter plays an essential role in chronic epileptogenesis
J Korean Neurol Assoc 20(2):000~000, 2002

Key Words :

1. Introduction

간질은 많은 뇌신경의 발작적이며 과도한, 동시성의 전기적인 방출로 나타난다. 기본적으로 신경세포에서 나타나는 이러한 현상은 발병된 뇌신경의 위치에 따라 임상적으로는 다양한 양상을 보이게 된다. 간질은 유발원인이나 요인이 없이 자발적이며 반복적인 발작으로 규정되며 뇌종양이나 뇌졸중, 두부외상 등의 직접적인 발작의 원인질환 외에 많은 경우 ionic & electrolyte imbalance, 탄수화물, 지질, 아미노산의 대사장애, 고열 등 뇌 이외의 질병에 의하여 유발되기도 한다. 이러한 반복적인 발작에 선행 또는 수반되는 현상을 이해하기 위하여 유전적인 간질모델, 화학적 간질유발 물질을 이용한 간질모델, 전기적인 kindling을 이용한 간질모델 뿐만 아니라 신경세포의 연접을 보전한 slice model의 경우 Ca^{++}, Mg^{++}의 농도를 변화 시키거나 K^+ blocker인 4-aminopyridine, GABA antagonists를 이용한 간질모델 등이 많이 이용되었고 해마절편을 전기적으로 자극함으로써 간질을 유발시키기도 하였다. 등 많은 동물실험 모델이 사용되었으며 이러한 연구의 결과로 간질에 수반되는 여러 현상을 설명하게 되었다. 이러한 다양한 실험실에서의 경련의 유발은 간질의 형성에 많은 기전이 관여함을 보여준다고 할 것이다. 항경련제의 경우에도 비록 작용은 세포단위에서 이루어지지만 간질의 종류나 간질모델에 따라 서로 다른 효과를 보인다. 이 역시 각각의 간질이 서로 상이한 결과로 나타날 뿐 아니라 서로 상이한 기전으로 발생함을 시사한다고 할 것이다.

이렇게 간질의 원인이 다양하고 또 다양한 방법으로 간질발작이 유발된다는 사실은 간질발작의 형성에 여러 가지 기전이 작용함을 시사하지만 역으로 경련의 기본 원칙이 세포의 흥분이라는 점에서는 final common pathway에 이르는 다양한 길이 있음을 보여주는 방증이라 할 것이다.

* Address for correspondence
Jae-Moon Kim, M.D., PhD.
Department of Neurology,
Chungnam National University Hospital,
#640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon, 301-721, Korea
Tel : +82-42-220-7806 Fax : +82-42-220-7806
E-mail : jmoonkim@cnu.ac.kr

2. Epileptogenesis: Cellular Substrates

사람의 대뇌피질은 3 ~ 6개의 층으로 구성된다. 발생학적

으로 가장 오래된 archipallium은 해마로 대표되며 3개의 층으로 구성되고 신피질은 대부분의 대뇌반구를 이루며 6개의 층으로 구성된다. 피질은 기능적으로 두 가지의 신경세포로 구성되는데 projection, 혹은 principal neuron이라 불리며 원위부로 정보를 보내는 pyramidal 세포와 basket cell과 같이 인접세포에 정보를 제공하며 국소적인 circuit를 형성하는 interneuron으로 구성된다. 대부분의 principal neurons는 흥분성의 시냅스를 갖는 반면에 interneurons는 억제성의 시냅스를 갖게 된다. 따라서 만일 principal neuron이 inhibitory ineterneuron을 자극한다면 recurrent inhibition이 일어나고 이는 negative feedback이 된다. 또한 일부의 interneurons는 국소적이라기 보다는 광범위한 axonal projection을 갖는데 이 경우 강력한 synchronization, 혹은 pace maker의 역할을 하게 된다.

간질의 형성에 관하여는 두 가지의 체제를 생각할 수 있다. 즉 억제기능의 손상과 흥분 기능의 활성화라고 할 것이다. 세포 흥분의 기본이 action potential (AP) 이라는 점에서 과흥분 상태란 흥분성 시냅스의 증강, 억제성 시냅스의 억제, voltage-gated ion channel의 변화, 그리고 세포막의 탈분극을 유발하는 세포내외의 이온농도의 변화 등이 중요한 요인일 것이다. 전기적으로 신경세포의 흥분은 여러 종류의 subthreshold excitatory stimuli가 postsynaptic neuron에서 시간적으로 통합되면서 나타나게 된다. 신경세포막의 탈분극은 AP로 나타나며 이는 전파되어 축색 말단부에서 신경전달물질의 방출로 표현된다. 이러한 APs는 이온의 세포내·외 출입의 총합에 의한 국소적인 세포막전위에 대하여 all-or-none으로 반응한다. 신경세포의 막전위는 따라서 신경전달물질의 결합에 의해 좌우되는 ligand-gated ion channel이나 세포막의 전위차의 직접적인 영향을 받는 voltage-gated channel, 혹은 세포내의 ion compartmentalization 등에 의하여 변하게 된다. 예를 들어 Cl^-의 전도가 떨어지면 GABA의 효용성이 감소하고 voltage-sensitive calcium channel이 열려 calcium의 influx가 촉진되거나 calcium activated potassium conductance가 증가하면 세포는 흥분하게 된다.

어떻게 혈관질환이나 뇌종양 같은 질환이 간질을 일으키는 것인가에 대한 명확한 설명은 없다. 아마도 이들 병변이 국소적인 과흥분성을 일으키고 이것은 다시 시냅스의 흥분성을 증가시켜 결국 간질발작에 이를 것이라고 생각된다.[1] 임상적으로는 이러한 병변을 갖는 환자에서 둘 이상의 경련발생부위를 흔히 보게 되는데 대개 병변주위와 반대측 대뇌반구에서 관찰되어 이를 kindling 현상으로 생각한다.[2] 이와는 별개로 glutamate 수용체의 하나인 NMDA 수용체의 sensitivity의 증가도 간질의 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진다. 세포 단위에서의 간질 발생을 위한 기본적인 변화는 아마도 세포막의 변화에 시작한다고 할 것이다. 이는 해마의 경우 세포막의 conductance의 변화와 PDS로 나타난다. PDS는 세포 외 전류의 합으로 인하여 나타나는 국소적인 transmembrane depolarization을 의미한다. 이러한 PDS의 형성에는 정상의 EPSP에서 giant EPSP로의 변화, depolarizing after potential (DAP)의 형성, 이웃한 세포간의 흥분성의 증가의 변화를 거치게 된다. 이온의 변화라는 측면에서는 Cl^- 전도의 변화가 나타나는데 이에 따라 GABA의 효율성이 감소하게 된다. 반면에 calcium의 influx는 증가하게 되는데 이는 voltage-sensitive calcium channel의 활성화에 의하고 K^+의 경우는 calcium activated potassium conductance의 증가를 보이게 된다.

이렇게 국소적으로 변형된 간질유발 환경은 이차적으로 주변부로의 spreading이 필요하게 된다. 우선적으로 주변 세포의 변화가 나타나게 되는데 synchrony로 나타나는 전기적 합에 의하여 더 큰 PSP가 형성되게 된다. 이러한 synchrony는 field effect, electrotonic coupling, 혹은 세포 외 이온의 변화 등 매우 빠른 전기적인 변화와 흥분성 연접이나 DAPs와 같은 비교적 느린 전기적 변화가 같이 작용하며 이러한 시간적인 overlap이 prolonged excitatory state를 이루게 된다. 세포 외의 potassium gradient가 주변부로 퍼지고 voltage-dependent calcium channel에 의해 DAPs가 형성되며 주변부에서는 다시 recurrent excitation이 형성되고 이것은 역으로 field effects를 형성하게 된다. 다음으로는 다른 부위로의 전파가 일어나게 된다. 여기에는 자발적인 "bursting"과 disinhibition 혹은 inhibition의 소실이나 이웃한 세포간의 mutual excitation이 필요하게 된다.

Ischemia-induced epilepsy의 기전은 명확하지 않지만 glutamate가 관여하는 것으로 알려지는데 뇌경색에서의 해마세포 손상을 재현한 in vitro model에서 glutamate에 일정기간 노출된 신경세포는 세포막의 탈분극, 시냅스 활동의 소실, 부종 등과 전기생리적으로는 자발적이며 반복적인 간질파를 보이는데 이는 PDS와 high-frequency spike firing으로 나타난다.[3] 저산소증의 급, 만성의 epileptogenic effect는 연령에 관계되며 AMPA 수용체의 활성화가 필요하다. 어린 쥐의 경우 세포의 괴사가 없이도 GluR2 mRNA와 단백질의 발현이 신피질과 해마에서 감소하여 Ca^{++}-permeable AMPA 수용체가 증가하였다.[4]

Spontaneous recurrent seizure를 일으키는 여러 동물모델이나 "seizure beget seizure"라는 의미에서 보면 간질에 동반되는 해부학적인 구조물의 변형도 간질의 발달에 중요한 역할을 담당하는 것으로 보인다. 간질이 지속되면 신경세포의 밀도가 감소되는데 주로 어떤 system의 principal neuron이 주로 소실되며 GAD containing interneuron의 소실도 일어나게 된다. 또한 시냅스에는 전자현미경상에 somal synapse가 소실되고 GAD containing terminal이 감소하며 dendritic spine이 감소되며 교세포의 증식이 나타난다. 그러나 병리적 변형을 갖고 있건 그렇지 못하건 일정한 국소적인 위치에서 간질발작이 전적으로 나타나는 지는 명확하지 않다. 즉, 해마의 전기자극에 의하여 유도된 limbic epilepsy model에서 대부분의 seizure onset은 diffuse하거나, nonhippocampal ori-

Table 1. Ions in epilepsy

Neuronal activity	Ion
Resting membrane potential	Potasium
Action potential	Sodium
EPSPs	Sodium, potasium
IPSPs	Chloride
Voltage-dependent firing	Calcium
Blockage of NMDA channel	Magnesium

gin이며 21%에서만 해마에서 시작하였다.[5]

3. Epileptogenesis: Biochemical Substrates

간질세포에 있어 나타나는 가장 두드러진 변화는 이온조절기능의 변화다. 즉, sodium potassium ATPase의 감소와 이에 따른 potassium transport의 감소, calcium influx의 증가와 이에 따른 세포내 calcium의 축적, adenosine, hypoxanthine, insoine의 방출, c-AMP의 증가와 c-AMP의 cascade 등 수 많은 변화가 나타나게 된다(Table 1). 물론 이러한 변화는 간질의 발생의 직접적인 원인일 수도 있고 epiphenomena나 경련의 결과일 수도 있지만 대부분의 이러한 변화는 간질을 일으키는 쪽으로의 변화를 의미하게 된다. 그러나 어떤 특정한 system에서 excitatory neurotransmitter가 발현한다는 것이 반드시 critical 하지는 않다. 대부분의 뇌병변은 aspartate나 glutamate 같은 흥분성 신경전달물질을 방출하게 되나 결국은 그 system의 총체적인 기능이 중요하기 때문이다.

신경전달물질(NT)은 presynaptic nerve terminal에서 분비되어 특정한 postsynaptic receptor에 결합된다. 그 결과 ligand binding은 channel을 활성화하여 이온의 influx/efflux를 일으킨다. 뇌에는 glutamate, GABA, Ach, NE, DA, 5-HT, histamine 등이 중요한 신경 전달물질로 neuropeptide나 호르몬 등은 오랜 시간에 걸쳐 신경전달물질의 변화를 야기시키는 modulation을 담당하게 된다.

가장 중요한 흥분성 신경전달물질(EAA)은 4개의 탄소로 구성된 aspartate와 5개의 탄소로 구성된 glutamate이다. Glutamate 수용체는 흥분성의 principal cell의 시냅스 뿐 아니라 억제성 interneuron, 일부의 교세포에도 존재하며 $GABA_A$ 수용체와 마찬가지로 복잡한 macromolecule로 구성된다. Ionotropic subclass에는 N-methyl-D-aspartate (NMDA), alpha-amino-2,3-dihydro-5-methyl-3-oxo-4-isoxazolepropanoic acid (AMPA), kainate 수용체, quisqualate 등이 있으며 이들은 ion의 투과를 촉진한다. 이들은 양이온의 투과성 뿐 아니라 약물에의 반응이 상이하여 구분되는데 모든 ionotropic glutamate 수용체는 Na^+의 influx, K^+의 efflux를 유발하여 세포막의 탈분극과 AP를 일으키며 기타 modulatory site로 glycine site와 metabotropic site를 갖는다. 정상의 상태에서는 glutamate와 AMPA site (Quisqualte site)나 KA site에 결합되며 이런 경우 Na^+와 소량의 Ca^{++}이 유입되게 된다. Quisqualate 수용체는 ionotropic/metabotropic 수용체에 모두 작용한다. 그러나 glutamate와 NMDA site에 결합하는 경우 다량의 Ca^{++}이 Na^+와 함께 유입된다. 따라서 NMDA site는 간질의 형성에 중요하며 주로 증폭시키는 역할을 담당한다. NMDA 수용체는 안정기에 Mg^{++}에 의하여 block된 Ca^{++} channel을 가져서 국소적인 세포막의 탈분극이 일어나면 Mg^{++}를 유리하여 Ca^{++}의 influx를 유발하여 탈분극을 증강시키며 Ca^{++}-mediated neuronal damage를 유발하여 excitotoxicity를 일으키게 된다. 즉, 신경세포가 -70 mV에서 -50 mV로 탈분극 되면 채널의 변형과 더불어 Mg^{++}가 방출되며 따라서 Ca^{++}와 Na^+의 유입이 증가되면서 평상의 EPSP에 의한 일상적인 탈분극을 증폭시키게 되는 것이다. 증가된 세포내 칼슘은 calcium influx나 sequestered calcium에 의하며 일단 칼슘이 calmodulin과 결합되면 pre- & post-synaptic protein release, neurotransmitter release, protein phosphorylation 등을 일으키게 된다. 따라서 NMDA receptor를 block하면 일상적인 연접부의 흥분성의 소실이 없이 세포의 흥분성을 억제하게 된다. 또 다른 glutamate 수용체는 metabotropic 수용체로 이들은 membrane-associated G-protein을 포함하는 receptor-activated signal transduction에 의하여 작용하며 agonist에 대한 반응, signal transduction의 기전, 연접 전후의 위치 등에 따라 나뉜다. Metabotropic site에 작용하는 약제는 복잡한 조절기능을 보이며 이는 G-protein 등의 second messenger에 의한다. 간질의 동물모델을 이용한 실험으로는 ionotropic receptors의 agonist는 발작을 유발/항진시키며 metabotropic agonists는 작용위치나 signal transduction의 기전에 따라 다른 결과를 나타낸다.

GABA는 네 개의 탄소로 구성된 아미노산으로 신경세포를 hyperpolarize하고 막전위를 firing threshold 이하로 억제한다. $GABA_A$ 및 $GABA_B$ receptor로 구성되며 이중 macromolecular complex인 $GABA_A$는 chloride channel을 갖고 있어 활성화되면 음성의 Cl^- 이온이 세포 내로 유입되어 세포를 더욱 음성의 전위로 유지한다. $GABA_A$ 수용체는 시냅스 후에 위치하나 $GABA_B$ 수용체는 시냅스 전에 위치하여 시냅스에서 GABA의 방출을 조절한다. 성인에서 $GABA_A$ 수용체는 Cl^- influx를 촉진하여 세포막을 과분극시키고 AP를 억제하게 된다. 그러므로 $GABA_A$의 agonist인 PB, BDZ 등은 경련을 억제하게 된다. $GABA_B$ 수용체는 chloride channel 보다는 second messenger system에 작용하여 경우에 따라 K^+ channel을 자극하여 과분극을 일으킨다. 그러나 $GABA_B$ agonist인 baclofen은 오히려 흥분성을 촉진하고 경련을 유발하기도 한다.

GABA 수용체에는 많은 modulatory receptor site가 있어 benzodiazepine, barbiturate, picrotoxin, neurosteroid site 등을 갖는다. 이러한 modulation은 Cl^- 이온을 유입 또는 방출하는 역학을 하게 된다. 즉, bicuculline이나 penicillin은 경련을 유발하는 방향으로, 반면

에 benzodiazepine, barbiturate, progesterone이나 ganaxolone과 같은 neurosteroids는 Cl^- 이온을 유입하여 IPSP를 증강하는 방향으로 작용하게 된다.

해마의 pyramidal cell에는 $GABA_A$에 의하여 mediate되는 fast IPSP와 $GABA_B$에 의하여 mediate되는 late hyperpolarizing potential 혹은 slow IPSP의 두 요소가 있는데[6] $GABA_A$ 수용체와 달리 $GABA_B$ 수용체는 bicuculline에 둔감한 반면 baclofen에 예민하다. $GABA_B$ potential은 극파-서파 복합체의 서파의 형성에 매우 중요한 것으로 알려지며 $GABA_B$수용체를 억제하면 비발작성 간질중첩증이나 간질중첩증과 연관된 뇌증의 치료에 유용할 것으로 알려진다.

Norepinephrine 은 자발적이며 triggering burst를 억제하는 α2 수용체와 이를 증강하는 β수용체로 구성된다. 그러나 해마모델에서는 두 가지 수용체에 모두 결합하지만 주로 α2 수용체의 작용이 우세하다.

NTs는 연접부위에서의 재흡수가 필요한데 이들에 필요한 transporters는 신경세포나 교세포에 모두 존재한다. 이들 transporters의 변화도 경련의 악화/완화에 중요한 역할을 하게 된다.

조직의 산도도 경련의 발생에 관여하는데 혈중의 pH는 전신경련 중 6.9까지도 떨어진다. 그러나 뇌의 pH는 보존되거나 오히려 paradoxical한 반응을 보이게 된다. Hydrogen ion은 부분적으로 NMDA channel을 block하며 뇌의 excitability를 감소시키므로 간질에 대한 protective effect를 보인다. CO_2와 H_2O의 결합은 bicarbonate와 hydrogen ion을 형성하는데 과호흡으로 CO_2가 감소하면 hydrogen ion의 생성이 감소하여 일부의 환자에서는 간질발작이 유발되기도 한다.

4. Factors affecting excitability of individual neurons

신경세포의 활동이 복잡한 것은 하나 혹은 그 이상의 세포의 전기적 활동을 조절하는 많은 기전이 작용하기 때문이다. 이러한 기전들은 신경의 흥분성의 조절이 단순한 하나의 세포 혹은 그 세포를 포함하는 외부환경에만 작용하는 것이 아니라, 다른 신경세포나 교세포 혹은 혈관의 내피세포 등 다양한 세포들이나 세포 외 공간 등에도 작용하게 된다. 즉, 세포 내 요인과 세포 외 요인들이 모두 한 신경세포의 흥분성의 변화에 작용하므로 이를 복합적으로 이해하기는 매우 곤란하다.

세포 내 요인에는 여러 ion channel이 중요하다. 즉, voltage- 혹은 ligand-gated channels는 세포막전위의 방향, 정도, 속도 등을 결정하고 이것은 다시 AP의 생성여부를 결정하게 된다. 예를 들어 voltage-gated sodium channel은 급속한 탈분극으로 AP을 형성하고 ligand-gated channel인 GABA 수용체는 chloride ion의 influx를 조절하여 세포를 과분극시켜 신경세포의 흥분을 억제하게 된다. 또한 각 이온채널의 생화학적인 기능의 조절이 세포의 흥분을 조절하는데 예를 들어 NMDA 수용체의 phosphorylation은 Ca^{++}의 influx를 증가하여 흥분성을 증가시킨다. Second-messenger system의 활성화도 세포의 흥분성을 조절하는데 예를 들어 norepinephrine (NE)이 α수용체에 결합하면 c-GMP를 활성화하고 다시 G-protein이 K^+ channel을 열면 흥분성은 감소한다. 마지막으로는 수용체를 encoding하는 mRNA를 조절하는 등의 gene expression의 modulation이 수용체의 변화를 가져오는데 여성호르몬의 변화에 따른 glutamate 수용체의 수효의 변화 등이 이에 해당된다.

세포 외 요인의 하나로 오랜 동안 제기되어 온 extracellular space의 volume의 변화에 따른 세포 외 이온농도의 변화의 경우 예를 들어 extracellular fluid (ECF)가 증가하면 K^+농도의 조절을 위하여 K^+의 efflux가 증가하여 세포는 흥분하게 된다. 또한 반복적인 혹은 수 회의 강력한 활동에 의한 long-erm potentiation (LTP)에 의하여 시냅스의 효율성이 증가하거나 시냅스의 간격이 가까워짐에 따라 나타나는 synaptic contacts의 remodeling 등과 신경전달물질의 대사 혹은 재흡수의 조절로 인한 요인도 경련의 발생에 관여하게 된다.

5. Network Organization Influencing Neural Excitability

Dentate gyrus (DG)와 해마의 신경망은 가장 잘 알려져 있는데 DG의 경우 afferent는 직접 projection cell인 granule cell 뿐 아니라 bipolar/basket cell로 구성된 local interneurons를 자극한다. 결과적으로는 projection cell을 억제하게 되는데(feed-forward inhibition) projection neuron은 다시 axon collateral을 통하여 interneuron을 자극하여 다시 이웃한 projection neuron을 억제하게 된다(feedback inhibition).

Kindling 현상은 병리적으로나 NTs에는 뚜렷한 변화를 나타내지는 않지만 GABA system의 효율성이 감소하고 DG의 hyperexcitability가 나타난다. 흔히 사용되는 TLE의 kindling model은 amygdala, cerebral cortex, septum 등에 가한 자극이 entorhinal cortex를 통하여 CA3, CA1, subiculum, limbic striatum, substantia nigra, 다시 entorhinal cortex의 순으로 이루어진다. 따라서 substantia nigra에 GABA를 주입하거나 ablation하면 kindling 효과는 소실되며 NE 등도 kindling을 억제한다. 여러 해부학적인 구조물에서의 자극이 유효하나 kindling 까지의 자극의 정도는 위치에 따라 상이하다. 다만 모든 자극이 해마의 circuit으로의 input이 필요하다. 유사하게 해마의 slice에 high frequency stimulation을 가하면 kindling이 유발되기도 한다.

Epilpeptogenesis는 하나의 세포단위에서 말한다면 스스로 막전위의 depolarizing shift를 보이는 반복적인 firing neuron의 형성이라고 할 것이다. 즉, 뇌파상의 극파를 보이는 간질신경(epileptic neuron)의 세포내 전류를 기록하면 giant EPSP를 보이는 depolarizing shift가 관찰된다. 이는 특정한 이온채널이 열리는 신경생화학적

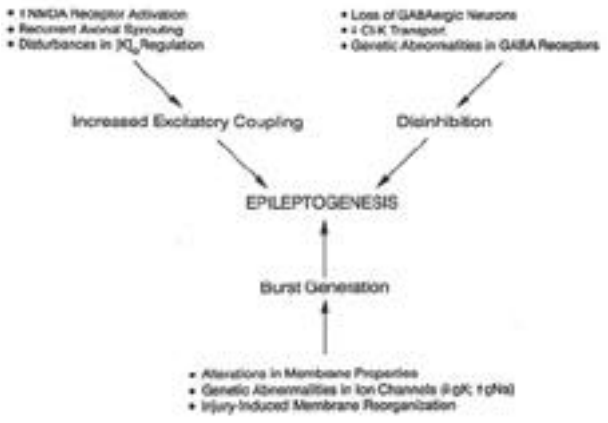

Figure 1. Epileptogenesis in the cortical structures.

인 현상의 전기적인 표현이라 할 수 있다. 이러한 현상의 결과로 세포내의 Ca^{++}농도는 증가하고 세포 외의 K^+ 농도는 감소하며 반복적인 neuronal firing의 결과 신경연접부위의 흥분성 신경전달물질의 증가가 초래되며 그 결과 흥분상태가 유지되는 상태를 말한다.

H. Jackson (1890)의 주장대로 일부의 신경세포가 과도하며 동시성의, high-frequency의 전기적인 방출을 내는 것이 focal cortical epileptogensis의 기전이다. 이때 뇌파에는 간질간 극파가 나타나며 생리학적으로 극파는 신경세포막의 고진폭의 prolonged depolarization shift (PDS)로 많은 신경세포의 활동전위의 합이라고 할 수 있다. PDS의 형성에는 세포막의 변화가 전제 조건으로 정상의 EPSP가 giant EPSP로 변하고 DAP (depolarizing after potential)을 형성한 후 주위의 활성화된 세포로부터 억제된 세포로의 흥분성 자극이 필요하다. 결국 간질의 형성에는 여러 기전이 필요하여 1) 세포막의 burst-generating 능력의 획득 2) 억제조절기능의 약화 3) 연접부를 통한 신경세포의 excitatory coupling 등이 관여한다. 특히 간질은 뇌기능의 변화를 가져오는 여러 질환의 증상군이라는 점에서 각각의 간질은 이러한 기전들의 조합에 의하여 일어난다고 볼 수 있다.

그러나 단순한 이런 생화학적인 혹은 전기적인 imbalance라는 개념을 생체에서 일어나는 현상에 일률적으로 적용, 해석하기는 곤란하다. 따라서 총합적인 관점에서 다시 보면 생리적, 현상학적인 기초 하에서 다음의 기전을 통하여 설명이 가능하다. 즉, interictal epileptogenesis, 이들의 synchronization, interictal-ictal 전이, 그리고 마지막으로 신경손상에 따른 일반적인 epileptogenesis 등이 간질형성에서 중요한 요소로 작용하게 되는 것이다.

6. Epileptogenesis of partial seizure (Fig. 1)

1) Factors underlying the development of interictal epileptogenesis

피질 신경세포에서의 intrinsic burst generation: Interictal discharge는 무작위로 나타나지는 않아 세포막이 정상의 환경에서 intrinsic burst discharge를 방출할 수 있는 특정한 세포군에서만 나타난다. 해마의 경우는 CA 2,3의 pyramidal cell이 pace maker로 작용하며 신피질의 경우 간질간 전위를 방출하는 기능은 layer IV, V에서 발견된다. 이러한 국소적 간질파의 형성에 대한 가설은(pace maker cell) CA3의 하나의 pyramidal cell을 활성화하여도 세포집단의 간질간 뇌파가 발견될 수 있다는 점에서 인정된다.[7]

이러한 signal을 증폭시키는 과정이 burst generation으로 이러한 기전은 자극에 대하여 하나의 impulse를 나타내는 세포보다는 여럿의 impulse를 보이는 세포에서 나타나는데 그 이유는 이러한 세포에서 연접부위에서 더 많은 신경전달 물질을 방출할 것이기 때문이다. 즉, excitatory synaptic event가 증진되었거나 inhibitory synaptic event가 억제된 상황에서 pace maker cell의 synchronous burst activity가 강력한 synaptic depolarization을 일으키고 다른 세포나 자신의 repetitive spike를 유발할 수 있을 것이기 때문이다.[8]

이렇게 일부의 신경세포를 epileptogenic pace maker로 만드는 세포의 특성은 Na^+, Ca^{++}의 inward current와 K^+, Cl^-의 outward current의 balance에 의하여 결정된다. 즉, slow inward current가 우세하다면 세포막은 탈분극 될 것이고 spike의 burst가 나타날 것이다. 해마와 피질의 대부분의 세포는 스스로 burst discharge를 방출하지는 못하지만 만일 inward current가 용이해지던지 outward current가 block되면 burst discharge가 증가된다. 예를 들어 acetylcholine과 같은 K^+ channel blocker가 세포 외 K^+ 농도를 높이거나 흥분성 신경전달물질이 NMDA 수용체와 결합하여 Ca^{++}의 inward current를 높인다면 이러한 현상이 나타날 수 있을 것이다.[9]

또 다른 기전으로는 세포의 손상으로 인한 세포막의 변성으로 단일 세포의 input-output이 변하여 더 excitable해지고 탈분극 상태에서 higher frequency로 firing이 가능해지는 경우이다. 예를 들어 axotomy를 시행하면 dendrite의 Na^+ channel의 양이 증가하여 repetitive dendritic Na^+ spike가 나타나게 된다. 최근의 rat의 axotomized corticospinal neuron의 연구에서는 이렇게 변화된 상태로 신경세포가 1년 이상 생존하며 전기자극과 firing 상호간에 매우 밀접한 증가를 보이고 hyperpolarization은 오히려 감소하여 세포는 매우 excitable한 상태가 되는 것으로 알려졌다.

Role of disinhibition in focal epileptogenesis : 만일 epileptogenesis가 단순하게 일부 intrinsic burst activity를 보이는 신경세포의 signal의 증폭과 적절한 연접으로 이들 신경세포군의 synchronization이 생기는 모든 경우에 일어난다면 발작은 매우 빈번하게 일어날 것이다. 다행히도 연접 후 억제기능은 매우 강력하고 피질의 회로에 광범위하게 존재하여 synchronous epileptiform discharge를 방지한다. GABA에 의하여 작용되는 이러한 연접 후 억제기능은 1) 피질에서의 lateral spread를 억제하고(surround inhibition)[10] 2) 원

위부 구조물로의 spread를 억제하며 3) Cl^-, K^+의 전도를 증가시켜 burst의 형성을 억제하고 막 전위를 유지하며 4) 흥분성 연접회로를 억제하고[11] 5) NMDA 수용체의 기능을 통제하는 역할을 하게 된다. 이러한 억제기능의 손상은 발작의 유발에 매우 긴요하며 실험적으로 피질의 손상이 특이적으로 억제회로의 손상을 가져오는 경우가 보고되었다.[12,13] 또한 반복적인 피질회로의 활성화는 Cl-의 influx를 증가시키고 GABA의 연접 전 방출을 감소하여 IPSP를 감소시킴으로써 정상조직의 synaptic inhibition을 억제하게 된다.[14] 유사하게 inhibitory synapse가 덜 발달된 미성숙 뇌는 hyperexcitable하여 자극에 의하여 쉽게 repetitive polysynaptic excitatory activity가 유발된다. 결국 강력한 연접 전 억제기전이 피질의 inhibitory & excitatory electrogenesis를 조절하는 기능을 갖는 것은 명백하다고 할 것이다.

Role of excitatory postsynaptic potentials : EPSP는 간질발현에 적어도 세 가지 이상의 중요한 역할을 한다. 이는 특히 inhibitory mechanism이 소량이나마 저하된 경우에 더 뚜렷하여 1) susceptible neuron에서 burst와 같은 intrinsic membrane event를 triggering하고 2) impulse propagation을 통해(eg. thalamocortical neuron의 axonal arborization이나 해마 혹은 피질의 pyramidal neuron의 recurrent excitatory connection) 신경집단의 synchronization을 유발하며 3) recurrent & polysynaptic excitatory circuit의 활성화로 EPSP를 summate하여 신경집단의 large postsynaptic depolarization을 유발하며 결국 repetitive high frequency action potential을 일으키게 된다. 이러한 synchronization에 의한 연접부와 막전위의 summation은 EEG 상에서는 간질간 spike로 나타난다.

피질손상이 간질을 일으키는 기전으로 명백한 것은 axonal sprouting으로 인하여 새로운 recurrent excitatory circuit를 형성하는 것으로 이때 recurrent excitatory connection의 수가 중요하다.[8] 이러한 변화는 rat의 DG와 human temporal lobe에서 발견되며[15,16] 전기생리학적으로도 이러한 mossy fiber의 recurrent sprouting이 있는 DG에서 granule cell의 burst generation과 excitability가 관찰된다. 또한 이러한 변화 이외에 postsynaptic neuron의 glutamate 수용체의 수와 분포가 변하며 또한 반복적인 발작으로 NMDA 수용체의 subtype의 변화가 관찰되기도 한다.

위의 결과로 미루어 해마와 피질에서의 간질형성은 pacemaker로 작용하는 신경세포들의 세포막의 변화와 excitatory connectivity의 상호작용, 그리고 pacemaker세포들과 synchronous하게 탈분극되는 다른 세포들과의 관계에 의하여 결정된다고 할 것이다.

2) Mechanisms of synchronization

Synchronization에도 여러 기전이 관여하는데(Table 1) 이중 위에 언급된 피질회로의 excitatory synaptic potential의 활성화가 중요하나 이외의 기전도 in vitro에서 증명되었다. 즉, 신경세포 집단의 강력한 활동으로 세포 외 K^+ 농도가 증가하고 synaptic transmission이 활성화되며 신경이 탈분극 되고 따라서 외부로의 K^+ current가 감소되면 burst discharge가 나타나게 된다. 또한 외부의 K^+농도가 낮으면 Cl의 이동이 감소하여 synaptic inhibition을 간접적으로 억제하게 된다. 또 다른 synchronization은 axon terminal의 arborization에서의 burst discharge나 tightly packed cell의 전기적 방출('ephaptic interaction'), 직접적인 연접으로 인한 전위의 spread 등으로 이러한 영향은 한 집단의 신경세포가 흥분하면 더 뚜렷해지고 이러한 기전이 간질간 혹은 간질로의 이행에 중요한 역할을 할 것으로 믿어진다(Table 2).

Table 2. Mechanisms of synchronization in epileptogenesis

Activation of recurrent and polysynaptic excitatory circuits
Increase of external K^+ concentration
Bursts in axonal arborization
Ephaptic interaction
Electronic coupling in gap junction
Actions of neuromodulators

3) Interictal-ictal transitions

간질의 연구에서 신경세포의 전기생리학적 검사에서는 지난 수십 년간 간질의 간질간 극파를 나타내는 depolarization shift (DS)에 관한 연구가 중요하였다. 이러한 간질간 극파는 환자의 행동양식의 변화를 가져오지는 않지만 대부분 간질의 병소와 일치하는 신경막의 높은 전위의 탈분극 현상이다. 대부분의 피질세포에서 DS는 voltage-regulated intrinsic membrane currents에 의하여 증강되는 흥분성 시냅스전류에 의하여 유발된다.[17] 물론 아직도 이러한 DS가 경련을 유발하는지 혹은 단순한 부차적 현상인지는 불확실하나 DS의 연구가 간질의 기전을 이해하는데 많은 기여를 하였음은 분명하다.

산발적인 간질간 뇌파에서 임상적이며 지속적인 간질파로의 이행의 기전은 불명확하다. 실험적으로 간질로의 이행을 촉발할 것으로 믿어지는 increasing excitation이나 decreased inhibition을 일으키는 몇 가지의 regenerative cycle이 있으며 이중 중요한 기전은 circuit가 반복적으로 활성화되면서 postsynaptic inhibition이 저하되는 사실로 이는 세포 내 Cl^- 농도가 증가하고 GABA방출이 저하되면서 억제기증을 약화시켜 기존의 excitatory circuit 뿐 아니라 잠재된 excitatory connection이 활성화되는 효과를 나타내는 것이다. EAAs에 의한 신경전달도 중요한 역할을 하는데 NMDA receptor antagonist가 ictal discharge를 억제하며 해마의 반복적인 전기자극에도 ictal discharge를 억제하기는 하나 간질간 극파를 억제하지는 못한다는 실험으로 증명된다. 또 다른 신경세포의 흥분성을 증가시키는 요인은 세포막의 이온채널의 전도성의 변화에 따른 세포 내 second messenger system의 활

성화로 이 경우 K^+ current의 감소가 관찰된다. 이 경우 afterhyperpolarization이 감소되어 repetitive discharge가 용이하게 되는 것이다.

4) Epileptogenesis of partial seizures

병리현상에 따른 epileptogenesis는 신경의 흥분성과와 connectivity를 결정하는 근본적인 이상을 일으키는 기전이라고 할 것이다. 위의 언급대로 inhibitory synaptic circuit가 특정한 자극에 의하여 손상되는 경우도 있고 그러한 특정한 손상 이외에도 세포 내 Ca^{++}농도나 phosphorylation 상태의 변화에 따른 GABA 수용체의 down regulation, Cl^- transport system의 저하 등에 의하여 전체적으로 GABAergic circuit의 손상이 없이 inhibition이 억제되는 경우도 있다. 유전적으로 GABA 수용체의 이상을 보이는 경우도 실험동물에서 나타나며 외상후의 해마의 흥분성회로의 발달장애나 ion channel의 변화도 중요한 역할을 할 수 있을 것이다. 또한 EAA의 흡수의 장애가 epileptogenesis나 세포의 손상을 가져오는 경우도 보고된다.[18] 칼슘의 항상성의 변화도 epileptogenesis에 관여하는데 해마의 세포배양이나 필로카르핀 모델 이후의 자발적 경련을 보이는 경우 epileptic neuron은 glutamate에 의한 칼슘의 부하가 정상화되는데 정상의 신경세포보다 더 오랜 시간이 필요하며 이는 칼슘채널의 효율성의 감소와 이로 인한 칼슘의 sequestration의 감소이다. 이러한 칼슘의 증가에는 endoplasmic reticulum calcium ATPase의 억제와 Ca^{++}-induced Ca^{++} release의 증가가 주된 역할을 담당한다.[19]

Ammon's horn sclerosis에 대한 논란은 오랜 기간에 걸쳐 있어 왔다. 해마경화증(HS)이 간질환자의 부검에서 발견되고[20] 25년 이상이 지나 Sommer는 HS를 간질의 원인으로 제시하였다.[21] 그러나 같은 해 Pfleger는 경련에 동반된 국소적인 신경회로와 대사이상으로 나타나는 신경의 괴사라고 주장하였다.[22] 이후 1970년대와 1980년대의 연구를 통해서 간질중첩증만으로도 HA가 야기됨이 밝혀졌으며[23] 이는 glutamate receptor의 항진에 의한다고 보고되었다.[24] 그러나 수술적으로 HS를 제거함으로써 좋은 결과를 보인다는 사실은 HS가 역으로 간질을 일으킨다는 증거이며 소아기의 열성경련이나 간질중첩증이 나중에 TLE로 발전한다는 사실은[25] 강력한 경련이 HS를 유발하지만 일단 HS가 형성되면 HS자체가 다시 간질을 일으키게 되는 것이다. 즉, 경련의 발생으로 glutamate와 이에 따른 칼슘의 유입으로 세포가 손상되며 경련 수 분내에 c-fos나 c-jun등의 immediate early gene이 발현되고 곧 이어 growth factor, BDNF 등의 neurotrophine 유전자나 TrkB, TrkC 등의 neurotrophine 수용체 유전자가 발현되면 이것이 sprouting을 시작하게 된다. 이후에 나타나는 과흥분성은 Slovitier[26]에 따르면 granule cell layer에 있는 dentate hilus의 mossy cell과 somatostatin-containing neuron이 경련에 민감하며 오히려 GABAergic neuron은 경련에 의한 소실이 적다는 것으로[27] 결국 mossy cell의 감소는 inhibitory interneuron (bipolar cell, basket cell)의 feed-forward inhibition과 feed-back inhibition을 감소시켜 granule cell의 과도한 firing을 야기하게 된다는 것이다(Fig. 2 Dormant basket cell hypothesis). 또 다른 가설은 Tauck과 Nadler (1985)의 주장으로 남아있는 excitatory dentate granule cell mossy fiber가 자신의 proximal dendritic field로의 sprouting을 보여 소실된 신경세포로부터의 afferent input을 대신하며 이러한 현상은 비정상적인 monosynaptic recurrent excitatory circuit을 형성하게 된다는 것이다.[28](recurrent excitatory circuit) 따라서 세포의 소실은 많은 neuronal reorganization이 일어나게 하고 결국은 enhanced inhibition과 enhanced excitation을 유발하게 되는 것이다.

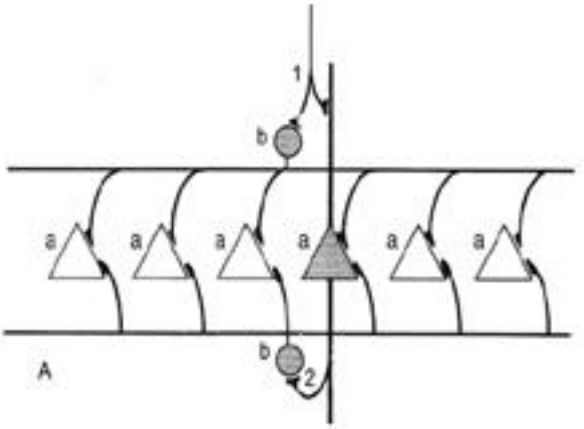

Figure 2. Feed-back and feed-forward inhibition. Excitatory input (1) excites the principal neuron (a) as well as inhibitory interneurons (b). The interneuron then inhibits the excited neuron and its neighbors (feed-forward inhibition) Spike propagation down the axon of the principal neuron excites the inhibitory interneuron via axon collateral (2), which in turn inhibits the firing neuron and its neighbors. (Feed-back inhibition)

MTLE 환자의 해마의 심부 전위기록을 통하여 hypersynchronous ictal onset은 disinhibitory ictal onset보다 흔한 것으로 밝혀졌다. 더욱이 hypersynchronous onset은 hippocampal sclerosis가 있는 경우에 더욱 잘 일치하였다. 소발작과 마찬가지로 이러한 partial limbic seizure는 increased inhibition과 increased excitation을 모두 나타낸다. 실험동물의 in vivo paired pulse stimulation studies를 통하여 epileptic hippocampus는 enhanced inhibitory influence를 가지며 이러한 신경세포의 경우 더욱 뚜렷하게 synchronous discharge를 억제하는 성질을 갖는 것이 증명되었다.

피질에서 발생하는 국소성 간질의 경우 발생기전이 MTLE (Mesial temporal lobe epilepsy)와 유사한지의 여부는 불분명하다. 그러나 여러 실험적 사실로 미루어 국

소간질의 발생은 여러 자극(열성경련의 저산소증, 영 유아 외상, 영아의 바이러스 감염 등의 불확실한 질병 등)에 의한 신경세포의 소실에서 기인하며 이러한 세포의 소실이 연접부의 reorganization을 일으켜 inhibition/excitation mechanism을 조장하게 되고 따라서 hypersynchrony를 일으키게 되는 것이다. 또한 이러한 간헐적인 hypersynchronous discharge에 의하여 원위부 구조물의 kindling을 일으키며 이차적으로 epileptogenic region을 확대하게 되는 것이다. 간질의 병소는 간질간에는 deafferentiated 되어 비활동적인 신경세포로 구성되나 이들은 hypersynchronous discharge에 취약한 특성을 갖는다.

5) Peri-ictal phenomena

Ictal onset은 1) afterhyperpolarization의 breakdown 2) strong synchronizing event에 의한 hypersynchronous ictal onset으로 구성되며 따라서 ictus로의 이행은 비정상적으로 취약한 뇌의 epileptogenic area에 대한 비특이적인 자극에 의한 억제기전의 약화나 동조성의 유도에 의한다고 할 것이다. 이러한 기전 중 많은 발작의 시작은 혼합형을 나타내며 따라서 hypersynchronous ictal onset으로 시작하여 disinhibitory event로 이행되기도 한다. 이중 disinhibitory ictal discharge는 contralateral projection 되거나 다른 특이한 경로를 통하여 퍼져나가는 경향을 보여 간질의 증상을 발현하게 한다. 이차적인 전신화는 초기의 ictal discharge가 전뇌나 뇌간에 퍼져나가는 경향이 많으냐 적으냐에 의한다고 할 것이다. Ictal termination에도 여러 기전이 작용하는데 발작기간중의 active inhibitory process나 synchronizing mechanism의 breakdown에 기인한다. EPC (epilepsia partialis continua)는 발작의 퍼짐을 억제하는 inhibitory mechanism의 좋은 예지만 발작의 termination과는 다른 기전에 의한다.

Postictal period는 신경세포의 depression과 기능장애로 나타나며 이는 발작을 억제한 inhibitory mechanism이 지속되는 상태이다. 따라서 synchronization을 억제하여 중단되는 소발작의 경우는 postictal phenomena가 나타나지 않는다. 발작 중에 방출된 NT가 이에 관여할 수도 있으며 반복적인 발작에 의한 행동장애는 반복적인 발작파의 방출이나 자발성의 발작을 억제하기 위한 간질간의 inhibitory influence에 의한 부작용 등에 의한다. 발작에 의한 구조적인 변화가 이러한 행동장애의 원인이 되는지의 여부는 아직 불확실하다.

7. Generalized epilepsy

전신성 간질은 연령과 관련되는 absence나 JME로부터 비교적 심한 LGS나 infantile spasm까지 다양하다. 정의상 전신성 간질은 간질간에는 정상이며 유전적인 요인 이외에는 원인이 없는 경우지만 epileptic encephalopathy는 중추신경계의 이상으로 나타나기도 한다. Pyridoxine deficiency와 같은 일부의 대사장애의 경우 효소의 결핍이 직접적으로 발작을 유발하기도 하나 비특이적인 신경계의 손상으로 발작을 유발하는 경우도 흔하다. Primary myoclonic epilepsy에는 여러 질환이 포함되는데 병태생리는 불명확하나 피질하 구조물이 관여하는 것으로 믿고 있다. 특발성 전신성 간질의 유전적인 요인에 관한 연구가 최근 발전하여 JME의 경우 chromosome 6p나 기타의 여러 유전자의 이상이 보고되었다.[29,30]

극파는 glutamate excitation에 의한 비정상적으로 synchronous한 paroxysmal depolarization shifts (PDSs)의 합인 반면에 서파는 initial depolarization에 대한 반응으로 recurrent inhibitory circuit에 의하여 유발되는 비정상적으로 증강되고 지연된 afterhyperpolarizations (AHs)의 합이다. PDS는 epileptogenic neuronal aggregates의 비정상적인 afferent input이나 postsynaptic responsivity에 의하여 유발되는 calcium currents에 의하여 유발되는 것으로 믿어진다. 여기에는 주로 EAAs가 관여된다. AH는 부분적으로는 intrinsic calcium-dependent potassium currents에 의하거나 GABA-mediated recurrent inhibition의 활성화에 기인된다. 서파에는 $GABA_A$, $GABA_B$ receptors가 모두 관여하는데 이때 일부에서는 low-threshold calcium current가 관여한다. 이 calcium current가 spike wave의 rhythmicity를 형성하며 결국 spike wave는 excitation-cell firing-recurrent IPSPs and LHPs (by $GABA_B$)-hyperpolarization의 소실과 low-threshold calcium current의 발생-depolarization-firing의 순환이 이루어진다. 이러한 간질간 spike-wave complex에 관여하는 억제기전은 "brake on the system"의 기능을 담당하여 자발적인 seizure generation을 억제하는 기능을 갖는다. 이러한 spike wave의 종료에 대하여는 명확하지 않으나 Coulter 등(1990)[31]은 시상에서의 regenerative low threshold calcium current가 ESM에 의하여 억제됨을 증명하여 이러한 기전이 spike-wave의 종료에 관여됨을 보였다. 따라서 만일 complicated absence를 CPS로 오진하면 GABA inhibitory system을 증강시키는 VGB, TGB 등에 의하여 악화된다.[32]

8. Conclusions

위의 사실을 통하여 결론적으로 간질의 발생은 흥분과 억제라는 뇌기능의 균형의 상실이라고 할 것이다. 즉, 흥분성이라는 관점에서는 excitatory neurotransmitters, EPSPs, Ca^{++} currents, giant excitatory potential (PDS), bursting neurons 등이 중요한 역할을 하며 반면에 억제성이라는 관점에서는 inhibitory neurotransmitters, hyperpolarization, IPSP, 기타의 억제기능, ion pumps 등이 중요한 역할을 하게 된다.

REFERENCES

1. McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994;14:3413-3425.
2. Morrel F. Human secondary epileptogenic lesions. *Neurology* 1979;29:558.
3. Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke* 2001;32:2344-2350.
4. Sanchez RM, Koh S, Rio C, Wang C, lampetyi ED, Sharma D, Corfas G, Jensen FE. Decreased glutamate receptor expression and enhanced epileptogenesis in immature rat hippocampus after perinatal hypoxia-induced seizures. *J Neurosci* 2001;21:8154-8163.
5. Bertram EH. Functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:95-105.
6. Dutar P, Nicoll RA. A physiologic role for GABAB receptors in the central nervous system. *Nature* 1988;332:156-158.
7. Miles R, Wong RKS. Single neurons can initiate synchronized population discharge in the hippocampus. *Nature* 1983;306:371-373.
8. Traub RD, Wong RKS. Cellular mechanisms of neuronal synchroniztion in epilepsy. *Science* 1982;216:745-747.
9. Dingledine R, Hynes MA, King GL. Involvement of NMDA receptors in epileptiform bursting in the rat hippocampal slice. *J Physiol* 1986;380:175-189.
10. Prince DA, Wilder BJ. Control mechanism in cortical epileptogenic foci. 'Surround' inhibition. *Arch Neurol* 1967;16:194-202.
11. Miles R, Wong RKS. Inhibitory control of local exciatatory circuits in guinea-pig hippocampus. *J Physiol* 1987;388:611-629.
12. Ribak CE, Bradburne M, Harris AB. A preferential loss of GABAergic, symmetric synapses in epileptic foci: a quantitative ultrastructural analysis of monkey neocortex. *J Neurosci* 1982;2:1725-1735.
13. Franck JE, Kunkel DD, Baskin DG, Schwarzkroin PA. Inhibition in kainate-induced hyperexcitable hippocampi: physiologic, autoradiographic, and immunocytochemical observations. *J Neurosci* 1988;8:1991-2002.
14. Desiz RA, Prince DA. Frequency dependent depression of inhibition in the guinea pig neocortex in vitro by GABAB receptor feedback on GABA release. *J Physiol* 1989;412:513-541.
15. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganiztion in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-330.
16. Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic reorganiztion by mossy fibers in human epielptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991;42:351-363.
17. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanism of epilepsy. *Science* 1987;237:157-164.
18. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system. *Neuron* 1988;1:623-634.
19. Pal S, Sun D, Limbrick D, Rafiq A, DeLorenzo RJ. Calcium and calcium-dependent processes have been hypothesized to be involved in the induction of epilepsy. *Cell Calcium* 2001;30:285-296.
20. Bouchet C, Cazauveilh C, De l' epilepsie consideree dans ses rapports avec l'alienation mentale. *Arch G M* 1825;9:510-542.
21. Sommer W. Erkrankung des Ammonshornes als aetiologisches Moment der Epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1880;10:631-675.
22. Meldrum and Corsellis, 1984 Meldrum BS, Corsellis JAN. Epilepsy. In: Greenfield's neuropathology. Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LE, eds. NY; Wiley, 1984;pp921-951.
23. Olney JW. Excitotoxins, an overview. In;Excitotoxins. FuXe K, Roberts P, Schwarcz R, eds. NY, Plenum 1984, pp82-96.
24. Fariello RG, Golden GT, Smith GG, Reyes PF. Potentiation of kainic acid epileptogenecity and sparing from neuronal damage by an NMDA receptor antagonist. *Epilepsy Res* 1989;3:206-213.
25. Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 1987;22:334-340.
26. Slovtier RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science* 1987;235:73-76.
27. Babb TL, Pretorius JK, Kupfer WR, Crandall PH. glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J Neurosci* 1989;9:2562-2574.
28. Tauck DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci* 1985;5:1016-1022.
29. Delgado-Escueta AV, Greenberg D, Weissbecker K, Liu A, Treiman L, Sparkes R, Park MS, Barbetti A, Terasaki PI. Gene mapping in the idiopathic generalized epilepsy: juvenile myoclonic epilepsy, childhood absence epilepsy, epilepsy with grand mal seizures, and early childhood myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(suppl. 3):s19-s29.
30. Durner M, Sander T, Greenberg DA, Johnson K, Beck-Mannagetta G, Janz D. Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic patients. *Neurology* 1991;41:1651-1655.
31. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Differential effects of petit mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurones: calcium current reduction. *Br J Pharmacol* 1990;100:800-806.
32. Eckardt KM, Steinhoff BJ. Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment. *Epilepsia* 1998;39:671-674.