

외상후 발작과 뇌전증 발생

한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과학교실, 한림대학교의과학연구원 뇌전증연구소

송 홍 기

Post-Traumatic Ictogenesis and Epileptogenesis

Hong Ki Song, MD

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine Kangdong Sacred Heart Hospital,
Hallym Institute of Epilepsy Research, Seoul, Korea

For ictogenesis, initial step is intrinsic bursts of pacemaker neurons and, through exaggerated circuits or networks, the involved neurons become hyperexcitable state. Hypersynchrony of hyperexcitable neurons can induce paroxysmal depolarization shift for developing seizure. The mechanism underlying the development of post-traumatic epilepsy still remains to be elucidated. By traumatic brain injury, breakdown of blood-brain barrier (BBB) may lead network changes, long-lasting epileptiform activity and eventual neurodegeneration. Recently the concept of inflammation and epileptogenesis is widely accepted. In the surgically resected brain tissue from refractory partial epilepsy patients, there are hallmarks of a chronic inflammatory state and, also, via animal experiments, we can find the role of inflammation in the genesis of seizure and epilepsy. Inflammatory mediators (IL-1b, TGF-β1 and COX-2) are associated with the epileptogenic brain. They can reduce seizure threshold, induce neurodegeneration, neurogenesis, and synaptic plasticity, and also disregulate BBB permeability. The increase in knowledge about a role of inflammation in epileptogenesis may support the use of specific anti-inflammatory drugs for developing disease-modifying treatments that can interfere epileptogenesis.

(Korean J Neurotrauma 2013;9:36-40)

KEY WORDS: Trauma · Epilepsy · Ictogenesis · Epileptogenesis.

서 론

발작(seizure)은 전체 혹은 일부 신경세포(neuron)군의 비정상적인 과다방전(excessive discharge)으로 인해, 의식, 감각, 자율신경계, 운동, 정신 등에 이상이 일어나는 현상으로, 발작이 일어나는 기전을 발작발생(ictogenesis)이라 한다. 반면 뇌전증(epilepsy)은 만성적으로 발작이 재발될 때로, 이의 기전이 뇌전증 발생(epileptogenesis)이다. 발작과 달리 뇌전증에는 발작발생에 더하여 만성적으로 재발하게 만드는 또

다른 기전이 관여하고 있다는 것을 의미한다. 임상 혹은 기초 실험에서 종종 발작발생과 뇌전증 발생을 서로 구별하지 않고 혼용하기도 한다. 본 종설에서는 발작발생의 과정에 신경세포의 흥분과정, 외상후 발작 발생에 있어 혈액뇌장벽(blood brain barrier)의 파괴, 염증의 역할을 중심으로 기술하였다.

신경세포의 흥분과 발작발생

발작은 1) 신경세포흥분 과정의 과다, 2) 억제 과정의 손상, 혹은 3) 두 과정 모두에 이상이 있는 경우에 발생한다. 발작과 뇌전증 발생의 세포학적 주요 기전은 과다흥분(hyperexcitability)과 과동기(hypersynchrony)로 설명한다.^{5,8)} 이 경우 전체의 신경세포가 포함된 경우를 전신발작, 일부의 신경세포를 포함하는 경우를 부분발작이라 한다.

신경세포는 all-or-none의 원칙(실무율, 悉無律)에 의하여

Received: July 31, 2013 / **Revised:** September 30, 2013

Accepted: September 30, 2013

Address for correspondence: Hong Ki Song, MD
Department of Neurology, Hallym University College of Medicine,
Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea
Tel: +82-2-2224-2206, Fax: +82-2-487-6330
E-mail: hksong@hallym.or.kr

발생하는 활동전위를 이용하여 전기적 신호를 보낸다. 나트륨 이온 활동전위와 칼슘 이온 활동전위는 세포막에서 발생하는 탈분극의 초기에 발생한다. 신경세포의 흥분도의 총체적 변화는 재분극 시기에서 각 활동전위의 변화에 의해 초래된다. 신경세포의 과다흥분은 세포막의 특성과 시냅스에서 발생하는 억제와 흥분의 비율이 상호작용하여 결정된다. 따라서 세포막을 통과하는 이온의 세포외 농도와 신경 전달에 관여하는 분자가 과다흥분 정도를 결정하는 요소이다. 이온통로의 전압 의존도, 기능적 시냅스의 밀도, 이온농도 및 세포외 공간에서 이온과 신경전달물질의 제거기전 등은 이들 결정 요소에 영향을 미쳐서 신경세포의 흥분도를 조절한다.^{3,5,8)}

세포내외 및 세포막에 존재하는 다양한 요인이 뇌전증 발생에 영향을 준다. 뇌전증 발생을 형성하기 위한 과다흥분도를 갖기 위해서는 발동기신경세포(pacemaker neuron)의 세포막이 내재돌발파(intrinsic burst)를 형성하는 능력이 있어야 한다. 또한 γ -Aminobutyric acid의 억제작용이 감소해야 하고, 해마경화증에서 관찰되는 이끼섬유싹틈(mossy fiber sprouting)과 같은 순환성 흥분회로에 의한 시냅스의 흥분도 필요하다.^{5,8)}

실제 발작을 발현시키려면 많은 수의 신경세포가 동시에 흥분되어야 한다 (동기화). 신경세포의 동기화는 발작 사이나 발작중의 활성을 발현시키고 신경세포에서 돌발탈분극 전환(paroxysmal depolarization shift)을 형성하는 데 아주 중요하다. 신경세포의 동기화는 아교세포에 영향을 줄 수 있고 세포외 공간의 구성도 변화시킨다.

시냅스 형성력

시냅스 형성력(synaptic plasticity)은 과거의 경험, 다양한 자극에 의하여 신경기능이 조절되는 현상으로, 발작이 반복적으로 발생하는 즉 뇌전증발생에 주요 기전으로 설명한다. 시냅스의 형태에는 축삭-가지돌기시냅스(axo-dendritic synapse), 축삭-축삭시냅스(axo-axonic synapse), 축삭-세포체시냅스(axo-somatic synapse)가 있고, 시냅스 형성력은 시냅스의 변화가 지속되는 기간에 따라 50~250 ms 정도 지속하는 시냅스 촉진(facilitation), 초 단위로 지속하는 키움(augmentation), 분 단위로 지속하는 테타니후 강화작용(post-tetanic potentiation), 시간/일 단위로 지속하는 장기강화작용(long-term potentiation) 등으로 분류한다.^{3,5,6)}

축삭발아

정상적인 축삭의 돌기가 비정상적으로 가지를 내고 (발아, axonal sprouting) 심한 경우 자기 세포체(cell body)에까지 내는 등 비정상적으로 과다한 회로를 만들고, 흥분상태를 주위

로 쉽게 전달하는 역할을 하게 된다.⁷⁾

아교세포의 역할

뇌전증 (발작) 발생에 신경세포뿐만 아니라 아교세포(glia cell)의 역할도 중요하다. 아교세포는 glutamate 수용체를 발현하거나 glutamate의 재흡수를 통해서 시냅스의 신경전달에 관여한다. 아교세포 사이의 틈새이음에서는 칼슘 이온이나 칼륨 이온의 이동을 통하여 전류가 전파된다. 아교세포와 신경세포 사이에도 직접적인 틈새이음이 있을 수 있다. 아교세포는 글루탐산(glutamate)을 유리하기도 한다.⁵⁾

틈새이음을 통해서 아교세포의 연결성이 증가하거나 아교세포의 완충 능력이나 글루탐산을 제거하는 기능이 소실되면 신경세포의 과동기가 촉진된다. 아교세포의 보호기전이 제대로 작동하지 않으면 발작이 발생하고 국소방전이 이차전반화(secondary generalization)가 된다.⁵⁾

요약하면 발작은 발동기신경세포의 내재돌발이 이미 형성된 비정상적인 회로를 통해 주위 신경세포를 포함한 신경세포군의 과다흥분상태가 초래되고 신경세포와 주위의 아교세포도 과동기화되면서 돌발탈분극 전환되어 발생한다.

외상후 뇌전증의 발생

외상후 발작이 발생하는 시기를 1주일을 기준으로 외상후 조기발작(early seizure)과 외상후 만기발작(late seizure)으로 나눈다. 만기발작은 외상후 뇌전증과 연관이 있다. 외상후 만기발작의 위험인자는 Table 1과 같다.⁵⁾

외상후 발작의 초점(epileptic foci)의 빈도, 즉 부위별 감수성(vulnerability)은 운동피질(motor cortex), 측두엽피질(temporal cortex), 운동피질 외의 전두엽피질(frontal cortex)의 순서이다. 이는 외상의 유형, 머리뼈의 구조적 특성 외에도 조직생리적(histophysiological)인 감수성이 작용하고 있는 것으로 추측할 수 있다.⁵⁾

기존에 제시된 외상후 발작발생의 기전은 1) 혈관 밖으로 나온 적혈구의 용혈로 혈철소(hemosiderin)가 뇌조직에 침착, 2) 글루탐산이 세포외액으로 다량 유리, 3) 억제신경 세포괴사로 인한 신경망의 재구성(reconstruction of neural net-

TABLE 1. Risk factors of late post-traumatic seizure

Open head injury
Early seizure
Intracerebral hematoma
Subdural hematoma
Glasgow Coma Scale < 10
Depressed skull fracture
Cortical contusion

works)이 있다.⁵⁾ 2008년 Tomkins 등⁹⁾이 외상후에 발작이 생긴 군과 발작이 없는 군을 비교한 연구에서 발작이 동반된 군에서 혈액뇌장벽(blood brain barrier)의 파괴의 정도와 그 부위의 뇌기능 저하의 정도가 발작이 없던 군에 비해 더 심하다는 결과를 근거로 혈액뇌장벽의 손상으로 인해 혈액내용이 혈관 밖으로 유출되면서 별아교세포(astrocytes)와 신경세포회로에 영향을 미치는 것을 발작발생의 한 기전으로 제시한 바 있다. 혈관 밖으로 물질 가운데 단백질, 특히 알부민이 주요 역할을 하는 것으로 소개하고 있다.^{1,2,9)} 혈액뇌장벽이 파괴되어 알부민이 대뇌피질에 노출되면 TGF(transforming growth factor)- β 수용체를 통한 연쇄반응(cascade)으로 아교세포와 그 주위의 염증을 초래하여 발작발생에 관여한다는 가설이다 (Figure 1).

최근 가장 주의를 끌고 있는 발작과 뇌전증 발생 기전은 염증과 관련된 가설이다. 염증이 발작과 뇌전증 발생에 관여하고 있다는 근거를 수술로 제거된 난치뇌전증 환자의 뇌 조직에서 만성염증의 주요 소견인 백혈구침윤(leukocyte infiltration), 반응성 교증(reactive gliosis), 시토카인(cytokines)과 그 목표단백질(target proteins)이 과다표현(over-expression)되어 있는 점과, 동물연구에서 염증이 국소발작(focal-onset seizure)과 뇌전증방전(epileptic discharges)을 유발한다는 이론이다.¹⁰⁾

염증과 뇌전증

염증과 뇌전증 발생(Inflammation and epileptogenesis)

외상, 뇌졸중 등으로 초래된 염증이 시토카인 생성과 신호

전달을 통해 아교세포와 신경세포의 과흥분상태를 이끌고, 유전자 변화도 유발하여 뇌전증 발생에 관여한다는 주장이다.¹⁰⁾

염증연쇄반응(inflammatory cascades)에는 IL-1/TLR 신호(interleukin/too-like receptor signaling), 혈액뇌장벽과 TGF- β 신호, 그리고 cyclooxygenase-2 (COX-2)와 prostanoids가 관여한다.⁷⁻⁹⁾ 이 가운데 IL-1/TLR 신호는 N-methyl-D-aspartate 수용체와 결합하여 칼슘을 분비하고 (Figure 2), 유리된 칼슘은 다시 COX-2 수용체와 작용하여 프로스타글란딘을 분비하고 이는 다시 칼슘 분비를 조장하는 연쇄 반응을 통해 신경세포 흥분과 손상 그리고 신경회로 재형성(plasticity)에 관여한다 (Figure 3). 이와 같은 흥분회로 형성은 발작문턱(seizure threshold)을 낮추고 신경세포를 파괴하는 (neurodegeneration) 악순환으로 이어진다. 또한 IL-1/TLR 신호는 유전자 전사에도 관여하여 뇌전증 발생에 필요한 분자 및 세포학적 변화도 초래하게 된다 (Figure 2). 한편 TGF- β 신호는 혈액뇌장벽의 직접적인 손상이나 IL-1/TLR 신호 경로를 통한 간접적인 자극에 의해 작동하여 아교세포와 나아가 신경세포 회로에 변화를 야기한다 (Figure 1).^{1,2,10)}

염증과 항뇌전증약

뇌전증 환자의 30% 정도가 약물 난치성이고 현재 처방되고 있는 약물의 대부분은 발작을 억제해주는 정도이지 근본적인 치유인 뇌전증 발생을 막지 못하고 있는 현실을 고려하면, 한시바빠 발작발생뿐만 아니라 뇌전증 발생도 억제하는 약물의 등장이 절실하다 하겠다. COX 억제제가 동물이나 임상에서 실제로 뇌전증 발생을 막아 준다는 근거는 아직 없어 추후 이에 대한 연구가 더 필요하다. 거꾸로 현재 처방되고

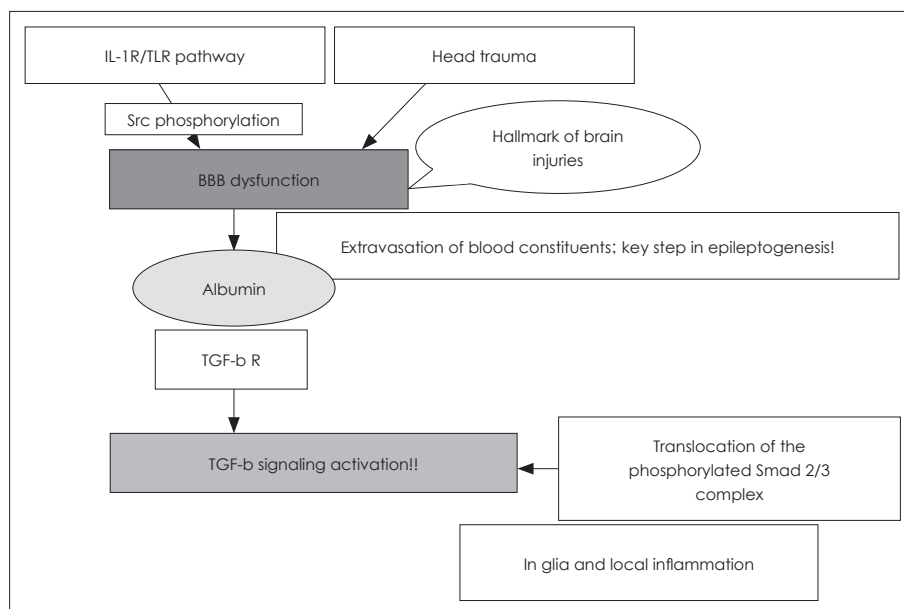


FIGURE 1. TGF signal activation and epileptogenesis after blood-brain barrier (BBB) breakdown (Cacheaux et al. 2009 and Vezzani et al. 2013). TGF: transforming growth factor.

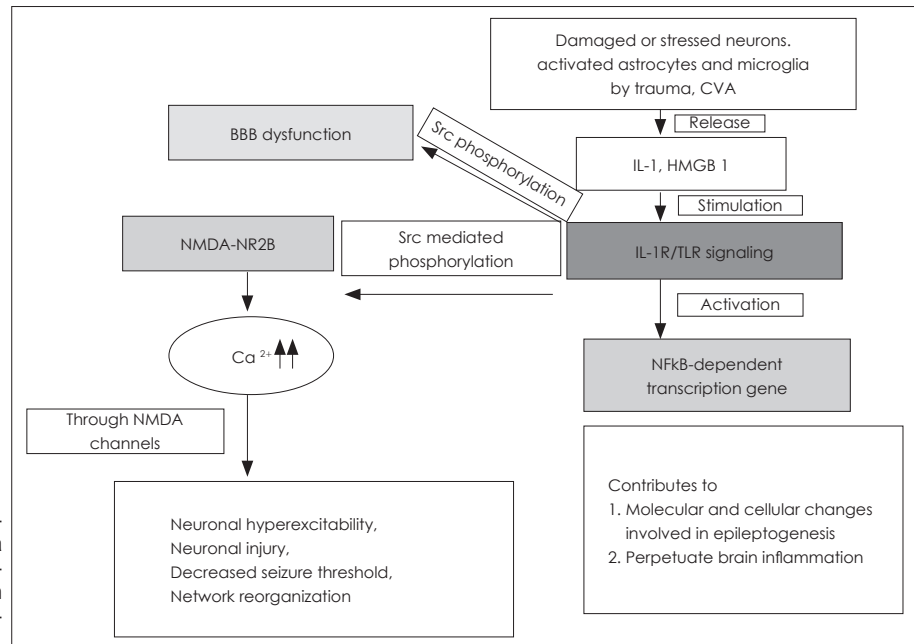


FIGURE 2. Neuronal hyperexcitability and epileptogenesis via IL-1/TLR signaling cascades (Vezzani et al. 2013). BBB: blood-brain barrier, NMDA: N-methyl-D-aspartate.

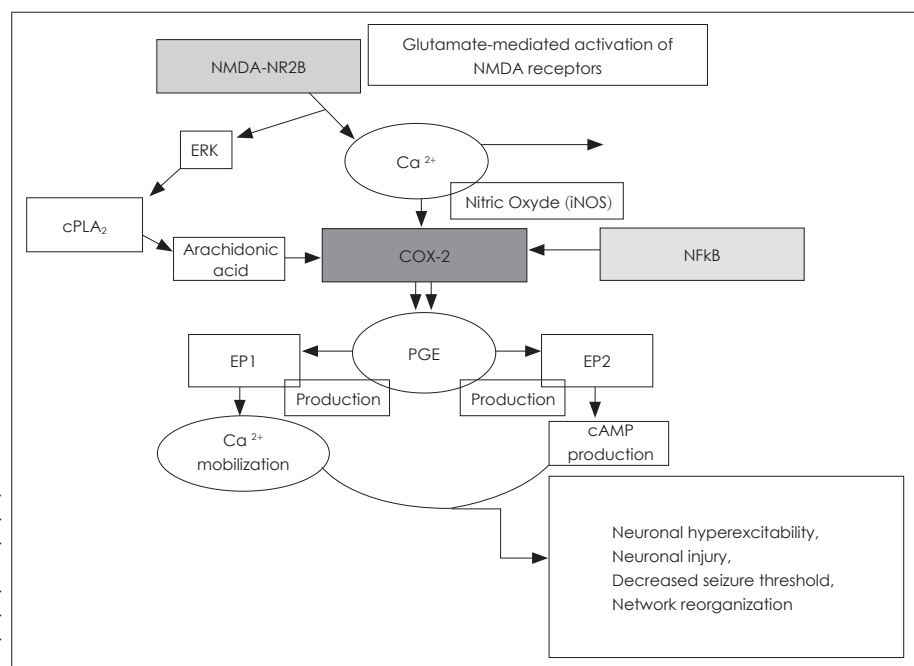


FIGURE 3. Neuronal hyperexcitability, injury and network reorganization through COX-2 activation (Vezzani et al. 2013). PLA2: phospholipase A2, PGE: prostaglandin E, NMDA: N-methyl-D-aspartate, COX-2: cyclooxygenase-2.

있는 항뇌전증약이 항염증효과가 있는지, 나아가 항뇌전증 효과가 있는지에 대한 연구도 필요하다. 항뇌전증약인 Levetiracetam이 인터루킨(interleukin)을 억제하는 항염증효과가 있다는 보고도 있다.⁴⁾

결론

외상후 발작과 뇌전증 발생의 기전은 아직 명확하지 않다. 신경세포군의 과다흥분과 과동기화와 같은 흥분 과정이

시냅스 형성력, 축삭발아(axonal sprouting), 유전자 변화와 같은 영속 혹은 진행하는 변화를 초래하는데, 이 과정에 염증, 혈액뇌장벽 파괴 등과 더불어 조직생리적인 감수성(histophysiologic vulnerability)이 관여하여 뇌전증 발생에 이르는 것이 현재 가장 널리 받아들여지고 있는 가설이다.

■ The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Cacheaux LP, Ivens S, David Y, Lakhter AJ, Bar-Klein G, Shapira

- M, et al. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis. **J Neurosci** 29:8927-8935, 2009
- 2) Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, et al. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. **Brain** 130(Pt 2): 535-547, 2007
- 3) Jones SW. Overview of voltage-dependent calcium channels. **J Bioenerg Biomembr** 30:299-312, 1998
- 4) Kim JE, Choi HC, Song HK, Jo SM, Kim DS, Choi SY, et al. Levetiracetam inhibits interleukin-1 beta inflammatory responses in the hippocampus and piriform cortex of epileptic rats. **Neurosci Lett** 471:94-99, 2010
- 5) Kim YI, Kwon OY, Kang TC. Cellular aspects of epileptogenesis in Korean Epilepsy Society (ed): Clinical epileptology, revised ed. Seoul: E-public, pp29-41, 2013
- 6) Malenka RC. Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. **Cell** 78:535-538, 1994
- 7) Santhakumar V, Aradi I, Soltesz I. Role of mossy fiber sprouting and mossy cell loss in hyperexcitability: a network model of the dentate gyrus incorporating cell types and axonal topography. **J Neurophysiol** 93:437-453, 2005
- 8) Schweitzer JS, Patrylo PR, Dudek FE. Prolonged field bursts in the dentate gyrus: dependence on low calcium, high potassium, and nonsynaptic mechanisms. **J Neurophysiol** 68:2016-2025, 1992
- 9) Tomkins O, Shelef I, Kaizerman I, Eliushin A, Afawi Z, Misk A, et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 79:774-777, 2008
- 10) Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. **Neuropharmacology** 69:16-24, 2013