

발달지연을 동반한 간질환아에서
FDG-PET과 SPM을 이용한
대뇌 당대사 변화분석

연 세 대 학 교 대 학 원
의 학 과
강 두 철

발달지연을 동반한 간질환아에서
FDG-PET과 SPM을 이용한
대뇌 당대사 변화분석

연 세 대 학 교 대 학 원
의 학 과
강 두 철

발달지연을 동반한 간질환아에서
FDG-PET과 SPM을 이용한
대뇌 당대사 변화분석

지도교수 이 준 수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 12월 일

연 세 대 학 교 대 학 원

의 학 과

강 두 철

강 두 철의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2004년 12월 일

감사의 글

의사면허를 받고 십년이 되는 해에 이렇게 작은 언덕 하나를 넘었습니다. 아쉬움과 안타까움의 날도 있었지만 기쁨과 감사의 마음 또한 컸습니다.

소아신경의 길을 보여주신 고창준 선생님께 감사드리며, 짧은 기간이지만 배움의 즐거움을 깨우쳐 주신 김홍동선생님께 감사드립니다. 이 논문의 처음부터 마지막 하나까지 세심히 지도해주신 이준수선생님께 진심으로 감사드립니다. PET 자료를 제공해주신 핵의학과 윤미진 교수님과 SPM분석을 맡아주신 손혜경연구원께도 감사드립니다. 삼년간 같은 의국에서 또 일년간 소아신경의 분야에서 많은 도움과 이 논문의 단초를 위해 애써주신 지금 과리에서 열심히 공부하고 있는 이영목선생님, 바쁜 와중에도 데이터 정리를 도와준 은소희선생님, 또한 앞으로 소아신경에 큰 꿈을 두고있는 서주희선생께도 감사드립니다.

항상 못한 자식 걱정애 노심초사하며 믿음과 신뢰를 주신 부모님, 혜진, 유진, 창화 삼남매를 키우느라 늘 애쓰면서도 사랑과 배려로 힘이 되어준 아내에게 따뜻한 마음 전합니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례

국문초록	1
I. 서 론	2
II. 대상 및 방법	4
1. 연구 대상	4
2. ¹⁸ FDG-PET 영상 획득	4
3. SPM 분석	4
4. 발달 평가	5
5. 결과 판독	5
III. 결 과	6
1. 환자군의 임상적 특징	6
2. ¹⁸ FDG-PET 의 육안 판독	6
3. ¹⁸ FDG-PET 분석결과	9
IV. 고 찰	14
참고문헌	16
영문요약	19

그림 차례

Figure 1. Spatial distribution of areas with significantly decreased glucose metabolism in epilepsy patient group	11
Figure 2. Spatial distribution of areas with significantly decreased glucose metabolism in developmental delay patient group.	12
Figure 3. Spatial distribution of areas with significantly decreased glucose metabolism in in epilepsy with developmental delay patient group.	13

표 차례

Table 1. Clinical characteristics of each patients group. ...	6
Table 2. Clinical data and visual FDG-FET findings of epilepsy patients group	7
Table 3. Clinical data and visual FDG-FET findings of developmental delay patients group.....	8
Table 4. Clinical data and visual FDG-FET findings of epilepsy with developmental delay patients group.	9
Table 5. Results of statistical parametric mapping(SPM) of each patients group.	10

국문요약

발달지연을 동반한 간질환아에서 ¹⁸FDG-PET 과 SPM 을 이용한 대뇌 당대사 변화분석

(연구배경 및 목적) 간질은 간질뿐만 아니라 학습장애, 기억력장애, 공격성 성향 등 정신과적인 문제를 동반하는 경향이 많으며, 발달지연등과도 연관 있는 복합적인 질환이다. 간질병소의 조직적인 이상뿐만 아니라 국소적인 당대사의 저하를 ¹⁸FDG-PET 에서 확인할 수 있으며 이런 당대사의 저하가 기능적 결함과 연관되어 있다는 보고들이 있다. 이에 소아에서 발달지연을 동반한 간질환자의 당대사를 확인하여 특정부위의 당대사의 저하가 발달지연을 동반한 간질환아에서 어떤 의미를 가지는지 평가하는 것이 이 연구의 목적이다.

(연구대상 및 방법) 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에서 치료 받고 있는 정상 발달을 보인 간질환아 10명, 발달지연 13명, 발달지연을 동반한 간질환아 10명을 대상으로 발달평가 및 ¹⁸FDG-PET 를 시행하고 이 결과를 정상 성인 대조군 7명의 결과와 SPM을 이용하여 비교 분석하였다.

(결과) 1. 정상 발달을 보인 간질환자군 10명의 평균나이는 12.8세 남녀 비는 6:4였으며, 발달지연군 13명 평균 9.7세 남녀비는 10:3, 발달지연을 동반한 간질환자군 10명의 평균나이 10.4세였으며 남녀 비는 7:3였다. 발달지연 군과 발달지연을 동반한 간질환아의 발달지수는 각각 53.5, 53.8 이었다.

2. 정상발달을 보인 간질환아군에서는 뇌간과 parahippocampal gyrus를 중심으로 당대사의 감소가 있었으며 발달지연만 있었던 환아는 cingulate gyrus와 변연계에 유의한 당대사의 감소가 있었고 발달지연과 간질을 동반한 환아에서는 정상발달을 보인 간질환아군과 유사한 형태를 보였으나 변연계를 포함한 전두엽의 당대사의 저하가 뚜렷하였다.

(결론) 이상의 연구 결과로 발달지연이 동반된 간질환아에서 정상발달을 보인 간질환아군과 구분이 되는 변연계 및 전두엽의 당대사의 저하가 있었다. 이는 간질이 지속될수록 대뇌피질 특히 전두엽의 기능적 손상이 대뇌피질 하부구조와의 연결망 손상과 연관되어 인지 및 발달지연에 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다.

핵심되는 말: 발달지연, 간질, PET, 대사저하

발달지연을 동반한 간질환아에서 ^{18}F FDG-PET 과 SPM 을 이용한 대뇌 당대사 변화분석

<지도교수 이준수>

연세대학교 대학원 의학과

강 두 철

I. 서론

간질은 하나의 질환이기 보다는 유전자의 결함, 신경계 감염, 두부 손상, 대사 질환 등 복합적인 원인에 의해 발생하는 하나의 증상으로 나타난다. 이러한 간질은 간질 자체 뿐만 아니라 심리적인 문제 및 발달의 문제를 잘 동반하며 학습 장애나 발작으로 인한 삶의 질의 황폐화 등을 초래하기도 한다. 또한 일반인에 비해 2.5배 이상 높은 정신과적인 질환의 발병률을 보이기도 하며¹ MacDermott 등은 건강한 아이들보다 행동장애의 발병률 또한 4.7배가량 높다고 보고하였다. 당뇨병아와 비교하여도 간질 환아는 당뇨 환아의 11% 보다 유의하게 높은 37%의 정신병력을 보이기도 한다². 질환자체로 인한 문제 뿐만 아니라 장기적인 약물 복용으로 인해 문제가 초래되기도 한다. 항간질약을 소아에 투여시 신경계 발달에 악영향을 끼치는 것으로 보여진다. 임신기에 항경련제를 투여받은 산모에서 태어난 아이들은 심리발달의 장애가 보이며³ 주산기에 페노바비탈 투여로 두위 감소와 인지 행동의 미숙이 보고되기도 하였다⁴. 또한 주산기에 페노바비탈 및 페니토인에 노출되었던 경우 출생시 현저한 두위 감소와 학습장애, 정신지체등이 나타나기도 하였다⁵. Volpe는 또한 지속적인 페노바비탈 노출이 있는 열성경련의 경우 인지발달의 장애를 보고하였다⁶. 2-deoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucose(FDG) Positron emission tomography(PET) 는 Chugani 등에 의해 처음으로 소아간질의 기능적 영상 기법으로 쓰여진 이후 여러 데이터에의 그 유용성을 인정받고 있다. 영아연축 환아의 PET 연구에서 추적중 두번째 PET에 저대사증이 있는 경우가 발달지연이 현저한 것으로 나타나⁷ 대뇌 기능의 변화에 따른 PET 영상의 진단적 가치를 확인할 수 있었다. 최근에는 MRI나 PET판독시 개인차에 의한 판독의 부정확성을 배제하고 객관적인 판독을 위해 SPM 분석을 이용하고 있다. SPM 분석은 기능적 영상을 데이

터로 처리하는 강력한 도구로 그동안 성인들에서 주로 쓰였으나 6세 이상의 어린이에 적용했을 때에도 성인과 차이없는 당대사의 변화 행태를 보여주어 신뢰성 있는 결과를 보여주었다⁸.

이전의 여러 연구가 간질과 동반된 정신병리학적인 측면에 맞추어 연구되어 왔으나 이 연구에서는 발달지연을 동반한 간질환아의 당대사의 변화를 간질환자군, 발달지연군과 더불어 정상 성인 대조군의 PET결과를 SPM으로 분석하고 비교하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에서 치료 받는 정상발달을 보인 간질 환자 10명, 발달지연 13명, 발달지연을 동반한 간질환자 10명을 대상으로 하였다. 정상발달을 보인 간질 환자 평균나이는 12.8세, 발달지연 환자 평균 9.7세, 발달지연을 동반한 간질환자는 평균 10.4세였다

SPM의 통계적 분석에 사용한 대조군은 7명으로 평균 나이 29세(범위 ; 27세~34세)의 건강한 성인을 대상으로 하였으며 남녀비는 3:4 이었다.

2. ^{18}F FDG-PET 영상 획득

^{18}F FDG-PET는 GE Advance PET(General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)를 이용하여 영상을 얻었다. 스캐너의 공간 해상도는 $6.2 \times 6.2 \times 4.3$ mm이고 각 화소의 크기는 $2.1 \times 2.1 \times 3.4$ mm이며 영상 매트릭스는 128×128 이다. 감쇠보정을 위하여 Ge-68 선원을 이용하여 5분간 투과 스캔을 얻었다. 투과 스캔후 370 MBq의 ^{18}F FDG를 정맥 주사한 후 30분 후부터 25분간 2-D 모드 방출 영상을 획득하였다. 방출 영상은 Shepp-Logan 필터를 이용하여 차단주파수 0.35로 역투사 방식에 의하여 영상을 재구성하였고 투과 스캔으로 감쇠 보정한 영상을 구현하였다.

3. SPM 분석

SPM2(Statistical Parametric Mapping 2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College of London, UK)를 이용하여 PET 데이터를 분석하였다. PET 영상을 헤더 정보와 영상 정보를 분리하여 Analyze 파일 형식으로 변환하였다. SPM 2에서 제공되는 PET 표준 지도에 공간 정규화(spatial normalization)된 환자의 뇌 PET영상을 12개의 성분을 가진 벡터로 affine 변환을 시행하였으며 변환된 영상과 PET 표준 지도와의 미세한 차이는 선형화된 비선형적 변형 방법으로 제거하였다. 공간정규화된 영상은 신호대 잡음비를 높이기 위하여 10mm의 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 중첩적분(convolution)시켜 영상을 편평화(smooth)하였다. 간질환자, 발달지연환자 및 발달지연을 동반한 간질환자의 PET 영상에서 대사의 감소 부위를 찾아내기 위해 각 환자군과 정상 대조군의 PET영상을 각 화소에서 two-sample t-test를 이용하여 분석하였다. 이렇게 얻은 화소별 t 값을 가우시안 정규분포에 따라 Z 값으로 바꾸었다. SPM 결과는 P 값이 0.001이하이고 변화가 있는 화소가 연속하여 200개 이상인 경우를 의미있는 덩어리(cluster)로 제시하였다. SPM의 통계 결과를 평균 MR template (Montreal Neurologic Institute, McGill University, CA) 위에 얹어

서 횡단면, 관상면, 시상면으로 결과를 나타내었다.

4. 발달평가

각 환자군들의 발달상태는 Griffiths Mental Developmental Scales 및 Korean-Wechsler Intelligence Scale for Children 을 이용하여 평가하였다.

5. 결과관독

¹⁸FDG-PET 스캔의 육아적인 관독은 횡단면, 관상면, 시상면으로 구성된 PET 스캔에서 양측 대뇌의 대사의 대칭성을 기준으로 대사가 가장 감소된 부위를 의미있는 부위로 관독하였다.

III. 결과

1. 환자군의 임상적 특징

각 환자군의 임상적 특징은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of each patients group

	Group 1 Epilepsy without DD (N=10)	Group 2 DD without epilepsy (N=13)	Group 3 Epilepsy with DD (N=10)
Mean age (years)	12.8 ± 3.3	9.7 ± 1.5	10.4 ± 2.5
Sex	M:F=6:4	M:F=10:3	M:F=7:3
Mean duration of epilepsy (years)	4.3 ± 3.2	–	7.6 ± 3.6
Developmental scales	–	53.5 ± 11.8	53.8 ± 11.1

2. ¹⁸FDG-PET 의 육안 판독

¹⁸FDG-PET 스캔의 육안 판독에서 세환자군 35명중 25명(71.4%)에서 대사 감소가 확인되었다. 10명의 정상발달을 보인 간질환아의 뇌파에서 3명은 국소화가 되지 않았으나 PET에서 대사 감소부위를 확인할 수 있었고 나머지 7명중 6명에서 두피 뇌파에서 국소화된 병소와 유사한 부위의 대사 감소가 있었으나 1명은 정상 소견을 나타내었다. 발달지연만 있었던 13명의 환자중 8명(61.5%)에서 국소적인 대사감소가 있었다. 특히 8명중 5명에서는 대뇌피질하부 구조의 대사 감소가 공통적으로 있었다. 발달지연을 동반한 간질환아 10명중 9명(90%)에서 대사 감소가 있었으나 9명중 3명(33.3%)만 뇌파의 국소성과는 일치되는 경향을 보였다(Table 2, 3, 4).

Table 2. Clinical data and visual FDG–FET findings of epilepsy patients group

Pts No.	Sex	Age (yr)	Seizure Type	Duration of epilepsy (yr)	EEG focus	Visable hypometabolism area by PET
1	M	8.3	CPS ¹	7.3	Lt. centro–temporal	Lt. parietal
2	F	15.5	CPS	7.5	Lt. centro–temporal	Normal
3	M	13.6	CPS	5.6	Rt. temporal	Both mesiotemporal
4	M	14.6	CPS	1.6	Normal	Basal ganglia
5	F	8.3	CPS	0.3	Both occipital	Both occipital
6	M	10.6	CPS	2.6	Lt. temporo–occipital	Lt. temporo–occipital
7	F	19.0	CPS	5.0	Normal	Lt. parietal
8	F	14.2	CPS	1.2	Lt. temporal	Lt. temporal
9	M	13.0	CPS	1.8	Normal	Lt. parietal
10	M	11.0	CPS	9.7	Rt. centro–parietal,	Rt. Frontal

¹ CPS : complex partial seizure

Table 3. Clinical data and visual FDG–FET findings of developmental delay patients group

Pts No.	Sex	Age(yr)	Developmental scale	Visable hypometabolism area by PET
1	M	8.1	62.0	Rt. thalamus
2	F	10.1	63.0	Normal
3	M	12.7	47.6	Cerebellum, thalamus
4	M	10.8	51.6	Normal
5	M	8.3	64.8	Rt. caudate
6	M	10.9	70.0	Normal
7	M	10.1	30.0	Cerebellum, thalamus
8	F	9.7	50.0	Both temporal
9	M	11.0	40.0	Normal
10	M	7.3	60.0	Normal
11	M	9.0	60.0	Both rectus gyrii
12	F	9.9	55.0	Increased in basal ganglia
13	M	8.0	50.0	Rt. temporal

Table 4. Clinical data and visual FDG-FET findings of epilepsy with developmental delay patients group

Patients No.	Sex	Age (yr)	Seizure Type	Duration of epilepsy (yr)	EEG focus	Developmental scales	Visible hypometabolism area by PET
1	F	13.3	SPS	12.0	Rt. parieto-occipital	64.8	Rt. Hemisphere
2	F	12.8	CPS	12.0	Lt. frontal	40.6	Lt. temporal
3	M	12.8	CPS	5.0	Lt. occipital	53.4	Diffuse
4	M	9.8	LGS ¹	9.2	Normal	59.6	Diffuse
5	M	8.4	GTC ²	5.0	Rt. temporal	50.2	Frontal, parietal, cerebellum
6	M	7.5	LGS	7.0	Rt. frontal	54	Rt. frontal
7	M	10.6	CPS	0.9	Lt. temporo-occipital	60	Lt. temporal
8	M	10.1	LGS	9.6	Both frontal	60	Both frontal
9	M	6.3	LGS	5.0	Diffuse	30	Normal
10	F	12.8	CPS	10.0	Normal	65	Lt. frontal

¹ LGS : Lennox-Gastaut Syndrome

² GTC : Generalized tonic-clonic seizure

3. ¹⁸FDG-PET 분석결과

각 환자군의 ¹⁸FDG-PET 을 7명의 대조군과 비교 분석하여 유의하게 대사가 감소한 부분을 SPM 분석법으로 찾았다. 각 화소에서 대사 감소의 유의 수준을 uncorrected p 값을 0.001로 두고, 의미있는 화소 덩어리의 크기를 200 화소로 정하고 세 군에서 유의한 대사 감소 부분을 찾았다. 정상발달을 보인 간질환아는 뇌간과 parahippocampal gyrus를 중심으로 당대사의 감소가 있었으며 발달 지연만 있었던 환아는 cingulate gyrus와 변연계에 유의한 당대사의 감소가 있었고 발달 지연과 간질을 동반한 환아에서는 정상발달을 보인 간질환아군과 유사한 형태를 보였으나 변연계를 포함한 전두엽의 당대사의 저하가 뚜렷하였다 (Table 5, Fig. 1-3).

**Table 5. Results of statistical parametric mapping (SPM) of each patients
group**

Compared groups	Significant difference on Cluster level P-value, (k, Z)	Maximal differences on the voxel		
		P-value voxel level (Z)	Talairach coordinate x,y,z(mm)	Brain region(brodmann' s area)
Group 1 vs. control	0.000(1681, 4.46)	0.000(4.46)	2, -37, -5	Rt. brainstem, midbrain
		0.000(4.23)	8, -32, -10	Rt. brainstem, midbrain
	0.017(215, 4.45)	0.000(4.16)	10, -30, -25	Rt. brainstem, pons
		0.000(4.45)	44, -22, -12	Rt. cerebrum, temporal lobe, white matter
	0.021(201, 4.14)	0.000(4.14)	26, -37, 4	Rt. cerebrum, parahippocampal gyrus, white matter
0.013(240, 3.61)	0.000(3.61)	4, -34, 55	Rt. Cerebrum, frontal lobe(5)	
Group 2 vs. control	0.000(17741, 5.08)	0.000(5.08)	-42, -14, -8	Lt. cerebrum, temporal lobe, white matter
		0.000(4.69)	-2, -6, 44	Lt. cerebrum, limbic lobe, cingulate gyrus
	0.000(1280, 6.47)	0.000(4.28)	8, 4, 37	Rt. cerebrum, limbic lobe, cingulate gyrus, white matter
		0.000(4.21)	-8, 7, 48	Lt. cerebrum, dedial frontal gyrus
	0.001(514, 4.40)	0.000(3.59)	51, -73, 13	Rt. Cerebrum, temporal lobe, gray matter(39)
Group 3 vs. control	0.000(2995, 4.44)	0.000(4.40)	4, 47, 11	Rt. Cerebrum, frontal lobe, medial frontal gyrus(10)
		0.000(4.39)	4, 35, 21	Rt. cerebrum, limbic lobe, anterior cingulate(32)
	0.005(364, 4.35)	0.000(4.35)	24, 34, -19	Rt. cerebrum, frontal lobe, inferior frontal gyrus(11)
	0.003(424, 3.91)	0.000(3.91)	-2, -27, 42	Lt. cerebrum, limbic lobe, cingulate gyrus(31)
	0.001(515, 3.66)	0.000(3.48)	50, -32, 15	Rt. Cerebrum, temporal lobe

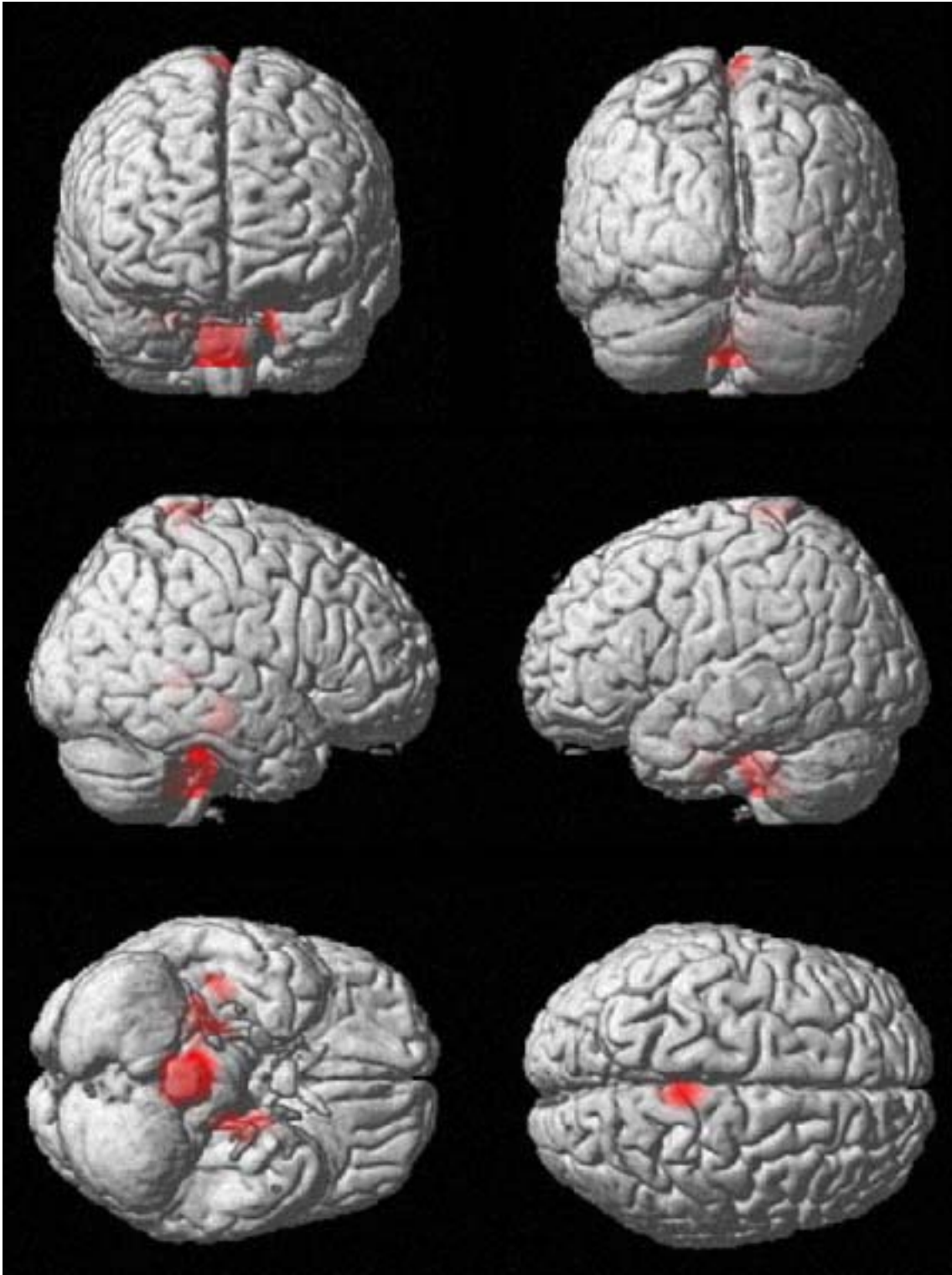


Figure 1. Spatial distribution of areas with significantly decreased glucose metabolism in epilepsy patient group

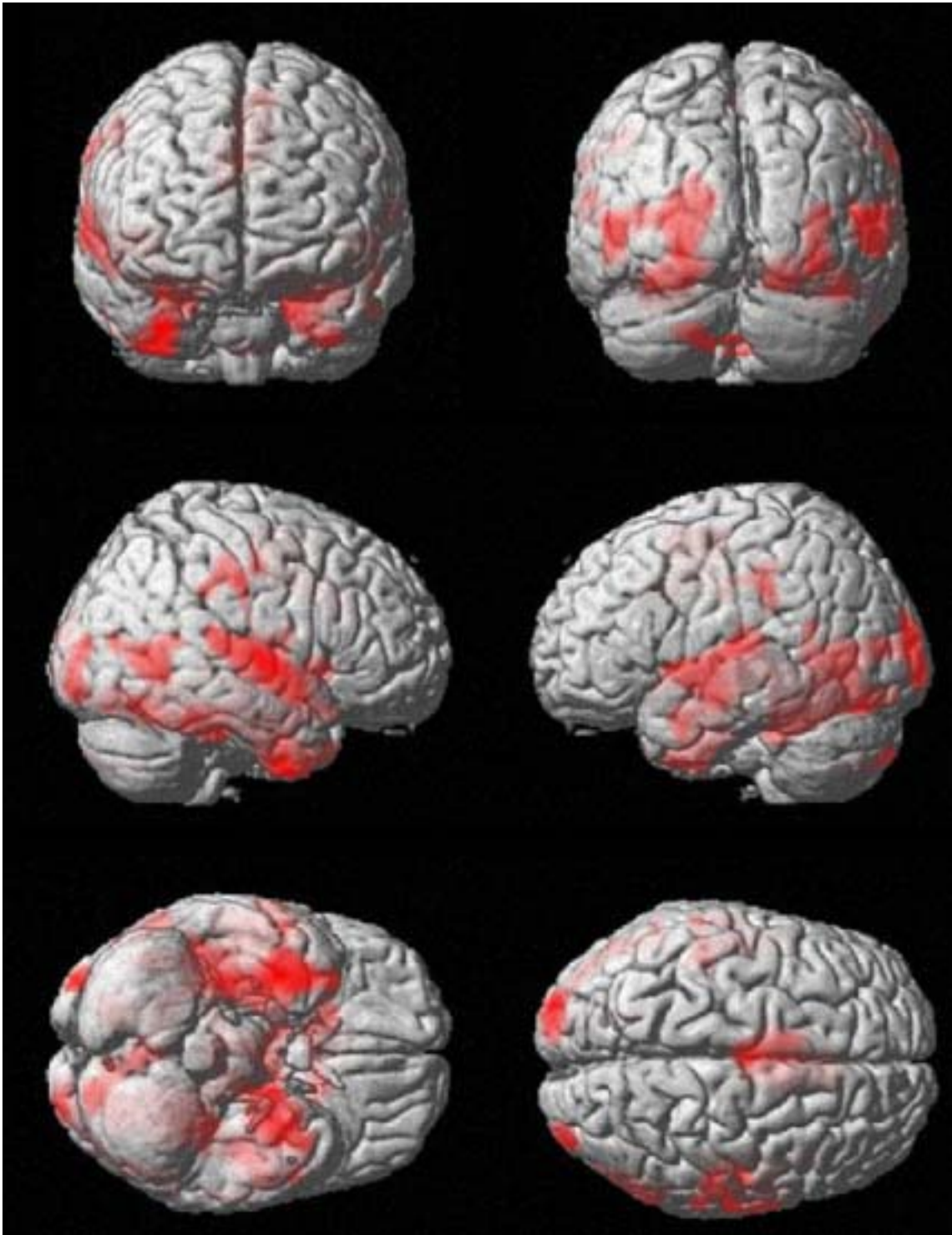


Figure 2. Spatial distribution of areas with significantly decreased glucose metabolism in developmental delay patient group

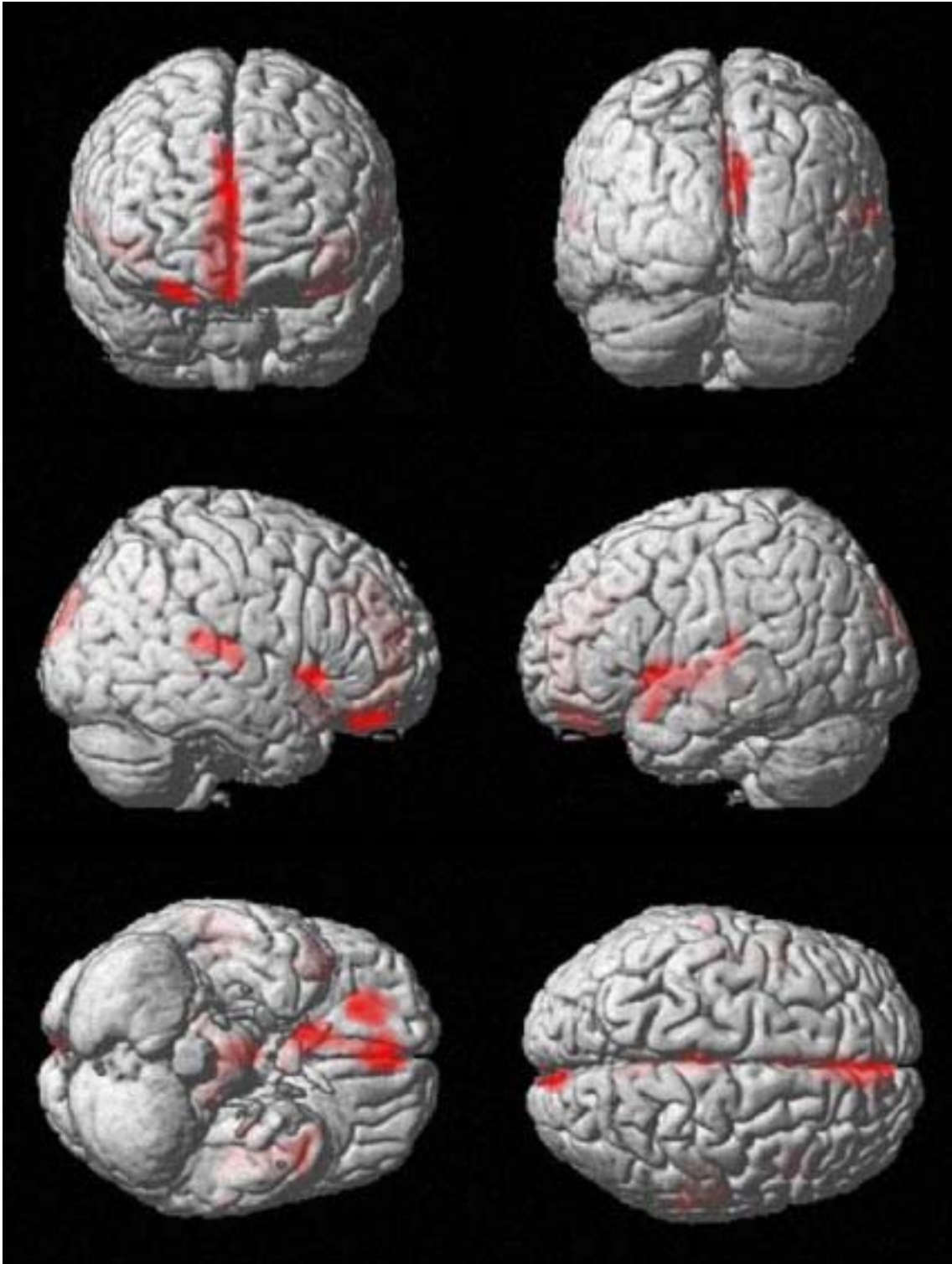


Figure 3. Spatial distribution of areas with significantly decreased glucose metabolism in epilepsy with developmental delay patient group. Hypometabolism were seen on anterior cingulate, limbic lobe and frontal areas.

IV. 고찰

간질의 유병률은 인구 100명당 4.0~8.8명⁹⁻¹¹ 정도로 알려져 있으며 신경계 손상이 있을 경우 이 비율은 현저하게 증가하는 경향을 보인다^{9,12}. 또한 중증 정신지체 환자의 72.2%가 간질이 동반되며 이중 1세이전에 간질이 발병하는 경우가 48.1%이다¹³. 간질 발작이 발달하는 뇌에 작용하여 특히 인지기능과 행동장애를 유발할 수 있으며¹⁴ 전반적 발달장애, 공격성향, 기억력장애 등의 병발 비율이 높으며¹⁵⁻²⁰ 이러한 경우 발작의 조절이 좋지 않은 것으로 알려져 있다²¹⁻²³. Nolan 등은 이러한 간질 환아에서 신경계 및 인지 기능의 발달에 영향을 미치는 인자로 발병연령, 발작의 기간, 발작의 빈도 및 병합요법을 들었다²⁴. 항간질약은 GABA 대사 통로를 촉진시켜 뇌발달에 좋지 않은 영향을 미치며 GABA의 균형이 깨짐으로써 뇌손상에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁵. 특히 페노바비탈의 경우 발프로인산, 카바마제핀, 페니토인등 보다 많게는 37%정도 당대사를 억제하는 것으로 알려져 있다²⁶⁻²⁸. 약물 차체에 의해 기능적 손상이 오며 이러한 기능적 손상은 약물투여를 중지하여도 지속되는 것으로 보여진다. 동물실험에서 보면 Vigabatrin을 투여한 쥐 모델에서 뚜렷한 백질의 손상이 있었고 과잉행동의 양상이 나타났으나 2주간의 회복기를 거친후 대부분의 뇌조직은 정상으로 회복되었으나 행동의 문제는 지속되었다²⁹. Stores 등³⁰은 간질환아에서 항경련제를 투여하기도 전에 행동장애가 동반된 경우가 많아 투약으로 인한 부작용뿐만 아니라 기왕의 중추신경계의 장애가 주요한 신경병리의 원인일 수도 있다고 추정하였다. 이처럼 간질발작은 여러가지 복합적인 요소들에 의해 신경계 손상을 주고 정상적인 뇌기능 형성과 발달에 악영향을 끼치는 것으로 생각된다. Chugani 등에 의해 PET가 소아 간질 영역에서 기능적 영상의 기법으로 도입된 후 많은 연구자들이 간질환아에서 기능적 변화를 보고하고 있다. 정도의 정신지체 환자의 뇌 용적이 정상 대조군의 80% 이나 전체적인 당대사율은 정상대조군보다 높았다. 그러나 caudate부위, superior frontal lobe 및 cingulate 부위는 평균적인 당대사율이 떨어져 있었다³¹. 영아연축이 있는 환아에서 자폐증과 중증 발달지연이 동반된 경우 양측 측두엽의 당대사의 저하가 보고되었으며³², 간질환아에서 양측 측두엽 및 전전두엽의 당대사 저하가 있을 경우 공격성향이 많이 동반 되기는 하나 당대사의 저하가 있는 모든 환자들에서 이러한 성향이 나타나는 것은 아니므로³³ 국소적인 뇌 한 부위의 조직적, 기능적 손상이 외형적으로 발산되지는 않는다고 생각된다. 그러나 당대사의 저하는 민감도는 높으나 특이도는 그렇지 못한 경향이 있다. 즉 신피질에서 기인하는 간질의 70%정도가 국소적 또는 광범위한 당대사의 저하가 있었으며³⁴ 내측 측두엽 간질에서 90%정도가 국소적인 당대사의 저하가 있었다³⁵. FDG-PET에서 여러가지 인자로 국소적인 대사를 정확히 평가하는 것은 어려우나 SPM분석은 여러 다양한 변수를 하나의 군으로 묶어 공통적인 대사의 형태를 확인 할 수 있게 하였다^{36,37}. 본연구에서 발달지연만 있는 환아들의

데이터를 PET 과 SPM 분석으로 보면 cingulate gyrus와 변연계의 당대사 저하가 관찰되어 위 부위의 연관성을 시사하였다. 발달지연을 동반한 간질환자에서 당대사는 정상발달을 보인 간질환아군과 유사한 형태를 보였으며 또한 발달지연만 있는 환아들과 유사하게 변연계의 당대사 저하가 있었고 전두엽부위의 당대사 저하도 현저하였다. 정상발달을 보인 간질환아군에서는 10명 모두 부분발작이었으며 발달지연을 동반한 간질환자군은 10명중 4명에서 Lennox-Gastaut 증후군과 같은 원인 불명의 전신성 간질환아로 이 환자군에서 간질이 진행됨에 따라 대뇌피질과 피질하부 구조의 네트워크의 손상을 초래하여 발달지연이 심화되는 것으로 추정된다. Rintahaka등에 의하면 결절성 경화증 환자 23명중 20명이 발달지연이 있었으며 이 들 중 2명은 PET에서 특이 소견이 없었으나 간질이 나타나며 발달이 늦어졌다¹⁴. 강박성 충동장애환자의 경우 전두엽의 대사가 증가되어 있으며 이러한 강박성 충동장애의 원인이 전두엽-변연계-기저핵의 루프의 기능적 장애에서 초래한다는 가설도 있다^{38,39}. 또한 주요우울증환자에서 좌측 전전두엽의 장애가 발견되며⁴⁰ Alzheimer 병에서 우울증이 잘 동반되는데 이경우 오른쪽의 anterior cingulate gyrus의 관류저하가 있었다⁴¹. 이 anterior cingulate gyrus는 전두엽과 피질 하부를 연결하는 연결역할을 한다⁴².이런 연결부위의 기능적 장애가 여러 심리적 장애를 초래하는 것으로 보인다^{42,43}. 결론적으로 본 연구에서 발달지연을 동반한 간질환아에서 변연계 및 전두엽의 당대사 저하가 있으며 이러한 결과는 간질 발작에의해 전두엽의 기능적 장애가 초래되고 이 결과 전두엽에서 전두엽-변연계-기저핵의 루프에 이상을 초래하여 발달 장애가 초래한다고 가정할 수 있다. 즉 전두엽을 중심으로한 공통적인 대사과정이나 신경계 전달 물질의 통로가 있어 대사의 과잉이나 저하로 행동장애, 인지장애, 발달지연이 발현된다는 가설을 세울수 있다. 그러나 이번 연구는 환자군이 충분하지 않고 환자군에서 뇌파에의한 간질의 분류가 세분화되지 않아 그 제한점이 있으며 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다.

참고 문헌

1. Lavigne JV, Faier-Routman J. Psychological adjustment to pediatric physical disorders: a metaanalytic review. *J Pediatr Psychol* 1992;17:133-57.
2. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:292-5.
3. Hansen D, Lou HC. Brain development, head circumference and medication. *Acta Paediatr* 2000;89:505-7.
4. Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the childrens' central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:121-8.
5. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, et al. Association of prenatal Phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr*. 2000;89:533-41.
6. Volpe J. *Neurology of the newborn*. 2000;fourth ed. WB Saunders, Philadelphia, pp. 178-211.
7. Kazuya I, Akihisa O, Tamiko N, et al. Prognostic value of positron emission tomography in cryptogenic West syndrome. *Devel Med Child Neurol* 2002;44:107-11.
8. Muzik O, Chuganic DC, Juhasz C et al. Statistical parametric mapping: Assessment of application in children. *Neuroimage* 2000;12:538-49.
9. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66.
10. Sidenvall R, Fordgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in Northern Sweden. *Seizure* 1996;5:139-46.
11. Steffenburg U, Hagberg G, Kyllerman M. Characteristics of seizures in a population-based series of mentally retarded children with active epilepsy. *Epilepsia* 1996;37: 850-6.
12. Granieri E, Rosati G, Tola R et al. A descriptive study of epilepsy in the district of Copporo, Italy. *Epilepsia* 1983;24:1502-1514.
13. Amano K, Takamatsu J, Ogata K et al. Characteristics of epilepsy in severely mentally retarded individuals. *Psychiatr Clin Neuroscience* 2000;54:17-22
14. Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997;12:42-52.
15. Strauss E, Loring D, Chelune G et al. Predicting cognitive impairment in

epilepsy; findings from the Bozeman Epilepsy Consortium. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:909–17.

16. Ounsted C, Lindsay J, Norman R. Clinics in developmental medicine, vol 22: Biological factors in temporal lobe epilepsy. London: William Heinemann Medical Book, 1996.

17. Pritchard PB, Lombroso CT, McIntyre M. Psychological complication of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1980;30:227–32.

18. Hermann BP, Black RB, Chhabria S. Behavioral problems and social competence in children with epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:703–10.

19. Whitman S, Hermann BP, Black BB, Chhabria S. Psychopathology and seizure type in children with epilepsy. *Psychol Med* 1982;12:843–53.

20. Taylor DC, Neville BG, Cross JH. Autistic spectrum disorders in childhood epilepsy surgery candidates. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999;8:189–92.

21. Hermann BP. Neuropsychological functioning and psychopathology in children with epilepsy. *Epilepsia* 1982;23:545–54.

22. Farwell JR, Batzell LW. Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:395–400.

23. Rodin EA, Schmaltz S, Twitty G. Intellectual functions of patients with childhood-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1986;26:25–33.

24. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, et. al. Intelligence in childhood epilepsy syndrome. *Epilepsy Res* 2003;53:139–50.

25. Nevav T, Saar T, Berkovich L, Golan H. Perinatal exposure to GABA-transaminase inhibitor impaired psychomotor function in the developing and adult mouse. *Int J Dev Neurosci* 2004;22:137–47.

26. Liedermann DB, Balish M, Bromfield EB, Theodore WH. Effect of human cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 1991;32:417–22.

27. Theodore WH, Bairamian D, Newmark ME et al. Effect of phenytoin on human cerebral glucose metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:315–20.

28. Theodore WH, Bromfield E, Onorati L. The effect of carbamazepine on cerebral glucose metabolism. 1989;25:516–20.

29. Qiao M, Malisza KL, Del Bigio MR, et. al. Effect of long-term vigabatrin administration on the immature rat brain. *Epilepsia* 2000;41:655–65.

30. Stores G, Williams PL, Styles E, Zaiwalla Z. Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child* 1992;67:1330–7.

31. Haier RJ, Chueh D, Touchette P, et al. Brain size and cerebral glucose metabolic rate in nonspecific mental retardation and down syndrome. *Intelligence* 1995;20:191–210.
32. Chugani HT, da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996;39:643–9.
33. Juhasz C, Behen ME, Muzik O, et al. Bilateral medial prefrontal and temporal neocortical hypometabolism in children with epilepsy and aggression. *Epilepsia* 2001;42:991–1001.
34. Engel J, Henry TR, Swartz BE. Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. In: Jasper HH, Riggio S, Goldman–Rakic PS. (Eds.), *Epilepsy and functional anatomy of the frontal lobe*. 1995; Raven Press, New York, pp.223–38.
35. Gaillard WD, Bhatia S, Bookheimer SY. et al. FDG–PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. 1995;45:123–6.
36. Kim YK, Lee DS, Lee SK et al. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: Quantitative analysis of ¹⁸F–FDG PET using SPM. *J Nuc Med* 2003;44:1006–12.
37. Van Bogaert P, Massager P, Tugenhaf P et al. Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2000;12:129–38.
38. Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL et al. Cerebral glucose metabolism in childhood–onset obsessive–compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:518–23.
39. Wise SP, Papoport JL. Obsessive compulsive disorder. Is it a basal ganglia dysfunction? *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:380–4.
40. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243–50.
41. Liao YC, Liu RS, Lee YC et al. Selective hypoperfusion of anterior cingulate gyrus in depressed AD patients: A brain SPECT finding by statistical parametric mapping. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:238–44.
42. Mega MS, Cummings JL. Frontal–subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:358–70.
43. Cummings JL. Frontal–subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873–80.

Abstract

Cerebral glucose metabolism analysis by using ^{18}F FDG-PET and SPM in children with developmental delay and epilepsy

Du Cheol Kang

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Joon Soo Lee)

(Purpose) To evaluate brain regions with abnormal function in children with developmental delay and epilepsy by using 2-deoxy-2- [^{18}F] fluoro-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) and statistical parametric mapping (SPM).

(Methods) Detailed psychodevelopmental assessment and FDG-PET scanning were performed on 10 children aged between 6.3 and 12.8 years (mean age 10.4 years) old with developmental delay and epilepsy. We applied the objective technique of statistical parametric mapping (SPM) to define focal abnormalities of glucose metabolism, and compared with those of a group of normal adult subjects (n=7, mean age, 29 years) as well as age-matched children with developmental delay but without epilepsy (n = 13, mean age 9.7 years) and epilepsy without developmental delay (n = 10, mean age 12.8 years).

(Results) SPM analysis in the group showing developmental delay with epilepsy, revealed extensive glucose hypometabolism in the anterior cingulate, limbic lobe and frontal areas when compared with that in normal adult control group. In children with development delay without epilepsy, hypometabolism were noted in areas of cingulate gyrus and limbic lobe.

Comparing children with both developmental delay and epilepsy and those with epilepsy only, reduced glucose metabolism showed similar pattern but hypometabolism in the anterior cingulate, limbic lobe and frontal areas were prominent in the former group only.

(Conclusions) Hypometabolism in the anterior cingulate, limbic lobe with frontal glucose hypometabolism in children with developmental delay and

epilepsy may be related to decreased cognitive function and widespread dysfunction of cortical regions.

Key Words : developmental delay, epilepsy, PET, hypometabolism