

## Optical imaging of epileptic activity and epilepsy treatments in neocortex

Minah Suh

Department of Biological Science, Sungkyunkwan University, Suwon, South Korea

### Abstract

Optical imaging offers excellent spatio-temporal sensitivity that is unparalleled by any other perfusion based imaging techniques. We used *in vivo* optical recording of intrinsic signals (ORIS) to map neurovascular hemodynamics of perfusion, oximetry and membrane potential during epileptic events in rat and mouse neocortex. Studies of hemodynamic changes with ORIS alone were also performed in human. Laboratory studies in rodent epilepsy models have demonstrated a persistent increase in deoxygenated hemoglobin (Hbr) and a decrease in tissue oxygenation during interictal spikes and ictal events. This “epileptic dip”, like the “initial dip” recorded during normal sensory processing, implies that the enormous rise in cerebral blood flow (CBF) is inadequate to meet the increased metabolic demands associated with synchronized epileptic activity. These findings are critically important to the interpretation of the perfusion-based imaging studies, such as fMRI. In addition, we visualized the effect of direct cortical electrical stimulation, an alternative epilepsy treatment. The optical data following direct cortical electrical stimulation showed that hemodynamic signals are sensitive to different electrical stimulation parameters. Furthermore, our recent data demonstrated that the application of unilateral electrical stimulation is able to elicit bilateral hemodynamic responses in rat neocortex.

꾸준한 현대 약학의 발전에도 불구하고, 미국에서만 100,000 명이 넘는 간질 환자들이 효과적인 간질 약물 치료법의 혜택을 못 받는 난치성 간질 환자로 분류된다.<sup>1</sup> 또한 연간 약 5,000 명의 새로운 환자들이 이 범주에 속하고 있다. 이러한 간질 환자들에게는 간질성 외과 수술이 가장 효과적인 치료법으로 알려져 있으나, 전체 간질 환자의 15%에 해당하는 신피질성 간질 (neocortical epilepsy) 환자들의 경우 간질 외과수술로 인한 완치비율이 50%에도 못 미치는 저조한 기록을 보이고 있다. 특히 신피질성 간질 환자들은 대부분 간질 영역이 넓은 피질 영역을 차지하고, 발작 중심 (seizure focus)도 다발성인 경우가 많아 수술로 완치가 불가능한 경우가 많다. 더욱이 발작중심 부위가 일상생활에 꼭 필요한 언어, 인지, 운동등을 관장하는 대뇌 피질 영역과 겹치는 환자들은 간질수술은 불가능하다. 때문에 이러한 환자들을 돋기 위해서는 대뇌 피질영역의 기능을 정상적으로 유지하면서, 간질치료의 효과를 극대화 시킬 수 있는 획기적인 새로운 방법의 치료법 개발이 필요한 실정이다.

현재까지 간질 기저 작용의 모두가 명백하게 밝혀지지는 않았지만, 흉분과 억제기능의 부조화가 간질을 일으키는 원인중의 중요한 요인이라고 알려져 있다. 특히 저하된 뇌의 억제기능으로 인하여 반복적 발작이 생성된다고 믿어진다.<sup>2-5</sup>. 그러므로 간질 환자의 뇌에서 저하된 억제 신경망의 기능을 회복시켜, 흉분과 억제 신경망 기능의 부조화를 회복시키는 길이 난치성 간질치료의 획기적인 한 방법이 될 수 있음을 시사한다. 근래에 있어서 있어서 발작중심이나 발작중심 근처에 직접 전기자극을 가하여 발작을 멈추게 하는 치료법을 개발하고자 하는 연구가 다량 시작되었다.

이러한 직접 전기자극에 대한 발작 치료에 미치는 영향에 대한 연구는 vagus nerve stimulation (VNS)와 deep brain stimulation (DBS)<sup>6-9</sup> 등 전기자극을 이용한 뇌질환 치료법의 다양한 개발과 더불어 그 중요성과 필요성이 함께 대두된다. 하지만 이러한 직접적인 전기자극이 뇌질환 치료와 더불어 전체 뇌기능에 미치는 side-effect 등에 대한 기전 연구는 현재까지 미비하나 그 중요성이 크게 부각되고 있다. 일례로 국내에서는 최근 직접 전기자극을 이용한 간질 치료법의 일환으로 RNS™ Neurostimulator, (NeuroPace, Inc)라는 시스템을 개발하여 현재 pivotal 임상 trial에 시험적으로 사용되고 있다. 고주파수를 이용한 직접 전기 자극은 간질신경계의 억제기작을 조절하여 발작을 멈추는데 일조한다는 학설이 발표되었다. 또는 고주파수를 이용한 직접 전기 자극이 간질 신경계의 synchrony를 교란시켜 발작을 멈추는데 일조한다는 학설이 또한 제기되었다. 그러나 다른 한편으로는 저주파수가 간질치료에 더

효과적이라는 연구도 발표가 되어 정확한 기전에 대한 연구가 필요하다.<sup>10</sup> 하지만 직접 전기자극이 간질치료에 미치는 정확한 효과에 대한 기전에 대한 연구는 미비하며, 고주파와 저주파의 자극이 간질 신경망에 미치는 영향에 대하여 상세한 연구가 발표되어 있지 않다.

최근에 각광을 받고 있는 광학이미징을 이용하면 최대 100 msec 안에 일어나는 cerebral metabolic demand (대사요구)와 혈류공급과의 동역학적 관계를 광범위한 뇌 영역에서 빠르게 가시화할 수 있다. 이 광학이미징의 또 하나의 특징은 광학 spectroscopic 원리를 이용하여 뇌신경과 혈류계의 기능을 생체내에서 실시간으로 가시화할 수 있다는 점이다. 이 방법을 통하여 발작중심과 억제 주변 (inhibitory surrounding)을 효과적으로 가시화한다. 우리 연구실에서는 광학이미징을 동물간질 모델과 간질환자에게 적용하여 중개연구를 통한 임상적 치료방법의 토대를 마련하고 있다.<sup>11-12</sup>

또한 바이쿠쿨린 (Bicuculline)이나 4-아미노피리딘 (4-Arminopyridine)과 같은 간질 유발성 약물을 동물의 피질에 극소 투입한 동물모델에서, 발작이 일어난 직후에 발작중심에서 신피질 (neocortex)의 대사 요구가 너무 갑자기 증가되어 혈류내의 혜모글로빈의 산소함량정도가 급격히 감소되고, 나아가서는 총 혜모글로빈의 양도 감소하였음을 광학이미징으로 확인하였다. 이 경우 발작중심위치는 간질 유발성 약물을 투여한 위치를 중심으로 나타남을 볼 수 있고, 총 혜모글로빈의 양의 변화는 혜모글로빈내의 산소함량의 변화와 유사하게 변함을 알 수 있다. 신피질성 간질환자의 뇌에서는 반복적 발작으로 인하여 늘어난 대사요구로 인하여 나타나는 총 혜모글로빈의 양의 변화가 혜모글로빈내의 산소함량의 변화와 달리 나타남을 볼 수 있다. 이는 반복적 발작으로 인하여 뇌-신경 혈류계의 자기조절(autoregulation)능력이 저하되어있거나 정상의 뇌와는 현저히 달라져 있음을 암시한다. 이러한 반복적 발작으로 인한 뇌-신경 혈류계의 자기조절(autoregulation)능력의 변화는 tetanus-toxin 을 이용한 동물 간질 모델에서도 잘 나타난다. 특히 tetanus-toxin 간질 모델에서는 혜모글로빈의 산소함량의 저하 (Hbr: 빨간색) 가 두드려지게 나타남으로써 tetanus-toxin 으로 유발된 반복적 간질로 인하여 뇌-신경 혈류계의 자기조절 능력에 많은 변화가 있음을 알 수 있다. 광학이미징시스템은 이러한 뇌-신경 혈류계의 동역학적인 변화를 가시화하는데 적합한 새로운 이미징기술이다.

더불어 최근 우리연구실에서는 직접 전기자극을 쥐의 한쪽 뇌의 신피질영역에 적용시킨 후 반대편 뇌에 미치는 효과를 광학이미징을 이용하여 가시화하였다. 이 결과에 따르면 주파수가 50-250 Hz 에 해당하는 직접 전기자극을 짧은시간 동안 한쪽 뇌영역에 전달하면 이에 따른 빠른 뇌-신경혈류계의 변화가 전기자극을 준 쪽의 뇌영역 뿐 아니라 반대편의 뇌영역에서도 일어남을 관찰할 수 있었다. 이는 뇌공학분야에서 최근 각광받는 전기자극의 효과가 국소적인 영역을 벗어나 광범위한 전체 뇌영역에서도 관측될 수 있음을 암시하는 결과로써 이러한 기술을 뇌질환 치료에 이용할 때 반드시 고려해야 할 중요한 사항임을 알려준다. 따라서 광학이미징은 동물과 인간의 뇌영역에서 간질뿐 아니라 간질의 치료방법의 효과까지도 가시화 할 수 있는 효과적인 이미징시스템이라 결론지을 수 있다.

1. Engle, J.J. & Shewmon, D.A. (1993) 23-34 (Raven Press, New York)
2. Penner, R et al. (1986) Nature Med. 324, 76-78.
3. Calabresi, P et al., (1989) Neurosci. 30 663-670
4. Empson, R.M. et al. (1993) J. Physio. 465, 595-614
5. Hagemann, G et al., (1999) Brain Res. 828, 127-34
6. Loscher, W et al. (1998) J Neurosci Res, 51, 196-209
7. Ferencz, I et al (1998) Eur J. Neurosci, 10, 213-20
8. Thompson, K et al. (2000) Exp. Neurol, 161, 481-9
9. Huber, A et al (2001) Proc Natl Acad Sci USA, 98, 7611-6
10. Guttinger, M et al (2005) Epilepsia 46, 1162-9
11. Suh et al (2005), J. Neurosci, 25 (1), 68-77
12. Suh et al (2006), Neuroimage, 31 (1), 66-75