

◆ 综述

Application progresses of PET and PET/CT in refractory epilepsy

ZHU Yahua, ZHANG Chunyin*

(Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

[Abstract] Surgical resection of seizure focus is the most effective treatment of refractory epilepsy. Accurate localization of epileptic focus is critical for a successful surgery. ^{18}F -FDG PET imaging can provide important information on the glyco-metabolism, and PET receptor imaging can reflect the receptors densities, distributions and combining powers of epileptic focus. So PET has a high sensitivity and accuracy on preoperative localization for seizure focus. In this paper, the application progresses of PET imaging in refractory epilepsy was reviewed.

[Key words] Tomography, emission-computed; Epilepsy; Neurotransmitter; Receptor; Surgery

DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.10.034

PET 和 PET/CT 在难治性癫痫中的应用进展

朱娅华 综述, 张春银* 审校

(西南医科大学附属医院核医学科, 四川 泸州 646000)

[摘要] 外科手术切除癫痫灶是治疗难治性癫痫的最有效手段, 术前对致痫灶的准确定位是手术成功的关键。 ^{18}F -FDG PET 显像可反映癫痫病灶的糖代谢情况, 受体显像可反映受体密度、分布及亲和力, 对癫痫病灶的术前定位具有较高的灵敏度和特异度。本文对 PET 和 PET/CT 在难治性癫痫中的应用进展进行综述。

[关键词] 体层摄影术, 发射型计算机; 癫痫; 神经递质; 受体; 外科手术

[中图分类号] R742.1; R817.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2016)10-1609-04

癫痫是多种原因导致的脑部神经元同步化异常放电的临床综合征, 我国癫痫的患病率约为 3.7‰~7.0‰, 其中难治性癫痫约占 25%。难治性癫痫使用抗癫痫药物通常不能收到良好的治疗效果, 需要外科切除致痫灶减少和终止癫痫发作, 但术前对致痫灶的准确定位是手术成功的关键。PET 脑显像在显示解剖结构的同时, 还可无创显示脑生理和代谢的改变, 近年来广泛应用于癫痫术前致痫灶的定位。本文对 PET 和 PET/CT 在难治性癫痫中的应用进展进行综述。

1 ^{18}F -FDG PET 和 PET/CT 在难治性癫痫中的应用

大脑的能量 98% 由葡萄糖供应, 大脑葡萄糖代谢的高低直接反映其功能活动的活跃程度。 ^{18}F -FDG 是葡萄糖的类似物, 可反映脑组织功能活动情况。癫痫发作间期因病灶残留的神经元数量较正常脑组织少而呈显像剂稀疏缺损区, 发作期因代谢增强, 病灶区显像剂不同程度摄取增强。

1.1 ^{18}F -FDG PET 及 PET/CT 在难治性癫痫术前定位的临床应用 因 ^{18}F -FDG PET 及 PET/CT 对癫痫病灶的诊断具有较高的灵敏度和特异度, 其不受检查时间限制、环境因素干扰和无图像失真, 且操作简单安全。目前认为在发作间期, 癫痫的致痫灶及其相对应的解剖致痫灶 ^{18}F -FDG PET 显像为低代谢区域, 即为癫痫灶的大致定位^[1-2]。研究^[1,3-4]显示 PET/CT 对癫痫病灶定位诊断灵敏度为 84%, 特异度为 86%, 对不同类型的颞叶癫痫病灶的诊断灵敏度为 71.4%~

[第一作者] 朱娅华(1990—), 女, 四川资中人, 在读硕士。研究方向: PET/CT 显像及核素靶向治疗。E-mail: 1522162014@qq.com

[通信作者] 张春银, 西南医科大学附属医院核医学科, 646000。E-mail: zhangchunyin345@sina.com

[收稿日期] 2016-04-29 [修回日期] 2016-08-22

88.2%,对颞叶外癫痫的灵敏度为 38%~55%。有研究^[2]表明约 71%的患者经¹⁸F-FDG PET 检查后改变了手术方案,尽管多数¹⁸F-FDG PET 显像采用视觉评估即可获得满意的结果,但对部分患者仍需要采用半定量分析。研究^[2]发现癫痫病灶的标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)与绝对糖代谢的相关系数为 0.91,可准确反映癫痫病灶的糖代谢情况。

研究^[3,5]发现,PET 对致痫灶的检出比 MR 更敏感,癫痫患者出现异常低代谢脑区远早于 MR 检出的异常,约 20%难治性癫痫患者 MR 检查并不能发现异常或明显异常,但¹⁸F-FDG PET 或 PET/CT 显像可能在微观层面检出结构病理改变和代谢改变。Jones 等^[6]对 27 项研究(3 163 例患者)进行 Meta 分析,结果发现对于 MR 检查阴性而 PET/CT 检查异常的患者,其手术结果与 MR 表现异常的内侧颞叶硬化患者的手术结果相似,因此有必要对 MRI 无明显异常的患者行 PET/CT 显像。Silva-Rodriguez 等^[7]研究表明 PET/CT 脑显像与 MRI 联合应用,可将检出癫痫病灶的灵敏度从 70%提高到 90%,但 PET/CT 显像显示的糖代谢降低区与 MRI 所示脑结构异常区域可能无相关性。

有研究^[1-2]提示¹⁸F-FDG PET/CT 显像所示的病灶范围常大于手术病理证实的病变区域,可能为病变神经元异常放电并向周围及远处神经元传递,从而引起周边及远处正常神经元的代谢发生变化,需结合临床及 EEG、MRI 及其他检查综合判断,避免因过度切除而引起脑功能不必要的丧失^[8]。

1.2 ¹⁸F-FDG PET 及 PET/CT 对难治性癫痫术后效果的评估 研究^[4,9]发现¹⁸F-FDG PET/CT 显示颞叶代谢改变与术后癫痫发作的控制情况密切相关,颞叶病灶代谢越低,术后癫痫控制效果越好,但颞叶外或双侧颞叶多发病灶代谢越低,术后癫痫越容易复发;然而病理结果与代谢水平及术后效果并不存在相关性。青浩渺^[10]的研究同样证实致痫灶位于颞叶外的皮质及皮质下核团如基底核、丘脑等的癫痫患者术后预后欠佳。另一项研究^[1]发现,¹⁸F-FDG PET 指数是能预测术后预后分级(Engel I~II 级与 Engel III~IV 级)的指标。研究^[11]发现联合应用 MR、脑电图及¹⁸F-FDG PET 成像综合评估后调整术前致痫灶定位并重新确定手术方式,可改善患者预后,术后癫痫发作患者比率明显减少,年度无癫痫状态的平均比率有所提高。

2 PET/CT 脑受体显像在难治性癫痫中的应用

采用 PET 受体显像可了解神经递质在癫痫及癫

痫活动传播中的作用,并且可发现和定位致痫灶,对研究新的抗癫痫治疗方法有积极意义。通过对癫痫患者脑组织标本及癫痫动物模型的研究^[2,12-15]发现,多种神经递质和受体亚型的改变与癫痫发作有关,兴奋性神经递质水平升高及抑制性神经递质水平降低是癫痫发作的生化基础。

2.1 苯二氮卓受体(benzodiazepine receptor, BZR)显像 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统的主要抑制性神经递质,BZR 是脑内主要的抑制性神经递质受体,GABA 与 BZR 特异性结合,发挥 GABA 的神经抑制功能。¹¹C-氟马西尼(¹¹C-flumazenil, ¹¹C-FMZ)作为一种 BZR 拮抗剂已广泛应用于 PET 受体显像。研究^[13-15]发现¹⁸F-FDG PET 的低代谢区域大于实际致痫灶,而¹¹C-FMZ PET 显像所示 BZR 密度减低区多局限于致痫灶,¹¹C-FMZ PET 较¹⁸F-FDG PET 对致痫灶的术前定位具有更高的灵敏度和准确率。研究^[14]发现 MR 所诊断的内侧颞叶硬化的颞叶癫痫患者,¹¹C-FMZ PET/CT 的患侧海马区域摄取值较对侧及对照组均明显减少,¹¹C-FMZ PET/CT 显示的癫痫灶范围与脑电图表现一致,明显大于 MRI 所示的结构改变区域,但小于¹⁸F-FDG PET 所示的低代谢区,且¹¹C-FMZ 摄取值与海马体积无关,然而¹⁸F-FDG 摄取值则受海马体积的影响。而另一项研究^[16]表明¹⁸F-FDG PET 的灵敏度与特异度均高于¹¹C-FMZ PET,可能与研究对象入选标准及后者样本量较少有关,结合两种检查方式对致痫灶的定位及手术区域划分更为精准。研究^[17]表明发作间期¹⁸F-FDG 显像和¹¹C-FMZ 显像均可显示功能性癫痫发作相关区域,位于颞叶或与其功能相关的同侧或对侧远隔区域,提示术前葡萄糖代谢下降、¹¹C-FMZ 结合能力下降可能是一个动态的变化过程,另外还发现癫痫灶外亦有受体异常分布区,可能为癫痫灶神经元在同侧的神经纤维投射区,代表次级癫痫灶。

¹¹C-FMZ PET/CT 不仅可用于定位诊断致痫灶,还可用于发病机制的研究。Hammers 等^[18]对 18 例 MR 阴性的难治性癫痫患者行¹¹C-FMZ PET/CT 检查,发现其中 1/3 的受检者海马摄取明显减少(海马硬化),并伴有同侧颞叶白质¹¹C-FMZ 摄取增强(脑皮质发育不良),提示可能为癫痫发作的病理基础。另有研究^[13,19]发现伴海马硬化的颞叶癫痫患者脑室周围¹¹C-FMZ 摄取增加,术后癫痫完全控制率较低,表明伴海马硬化的颞叶癫痫患者脑室周围¹¹C-FMZ 摄取增加与术后癫痫复发有关。

2.2 阿片类受体显像 阿片类物质对脑功能的调节因受体不同而产生不同效应。在黑质-纹状体-多巴胺系统,阿片肽主要参与运动功能的调节,如 δ 和 μ 受体激动时运动活动加强,而 κ 受体激动时则运动活动减弱^[4,20]。采用¹¹C-卡芬太尼(¹¹C-cerfentanil, ¹¹C-CFN;高度选择性 μ 受体激动剂)和¹¹C-甲基纳曲酮(¹¹C-N1'-methylnaltrexone, ¹¹C-MeNTI;选择性 δ 受体激动剂)对发作间期的癫痫患者进行研究^[4]发现,病灶同侧的颞叶皮质 μ 和 δ 受体增加。 μ 受体增加的区域局限于下颞叶皮质的中间部分,而 δ 受体增加的区域则在中下颞叶皮质和中上颞叶皮质的前部。而非选择性阿片受体激动剂¹¹C-二丙诺啡(¹¹C-diprenorphine, ¹¹C-DPN)PET 显像发现在颞叶癫痫和特发性全面性癫痫患者,非特异性阿片受体无变化,可能与反复癫痫发作所致的 δ 和 μ 受体反应性上调,而 κ 受体下调或被阻滞有关^[4]。在颞叶癫痫发作后的数小时内,同侧的颞极和梭状回¹¹C-DPN 结合增高,然后逐渐下降至正常水平;癫痫停止发作后,皮质¹¹C-DPN 结合下降,提示癫痫未发作时联络性皮质中内源性阿片释放,受体利用度增加,可能在终止癫痫的病理生理方面起重要的作用^[4,21],但确切机制还需要进一步研究。

2.3 谷氨酸受体显像 多种兴奋性氨基酸受体激动剂都可诱发癫痫发作,特别是谷氨酸 N-甲基-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)型受体活性及调控紊乱与癫痫关系密切,癫痫发作与 NMDA 受体活动呈正相关^[20,22-23]。McGinnity 等^[22]研究发现局灶性癫痫患者 NMDA 摄取增加,提示其 NMDA 通道激活;另有研究^[24]发现 NMDA 受体拮抗剂¹¹C-(s)-N-甲基氯胺酮(¹¹C-(s)-N-methyl-ketamine)PET 显像所示病灶部位与¹⁸F-FDG PET 所示低代谢区一致。NMDA 受体拮抗剂氯胺酮对 60 例癫痫患者治疗的研究^[23]发现,19 例癫痫患者经氯胺酮治疗后有效,提示 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮有助于控制癫痫的发作。但 McGinnity 等^[22]研究显示 NMDA 受体 PET 显像对致痫灶的定位价值有限,需结合其他检查以提高定位准确率。此外有学者^[25]认为急性脑损伤后,NMDA 受体过度激活可使兴奋性神经元损伤,故 NMDA 受体 PET 显像可以探查外伤后癫痫的发病机制。

2.4 多巴胺受体显像 多巴胺(dopamine, DA)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)具有抗癫痫作用,其在控制癫痫的形成及电路传导中的作用已被广泛认可^[26-27]。采用 DA 受体拮抗剂¹⁸F-fallpride 进行 PET 成像发现,内侧颞叶癫痫和海马硬化患者的颞叶

两极和外侧部分 D2、D3 受体减少^[28]。Bernedo Paredes 等^[29]研究发现致病侧颞叶与双侧壳核 D2、D3 受体明显减少,D2、D3 受体明显减少的区域与致痫灶周围脑皮质、癫痫发作的传导区域相对应,且致病侧 D2、D3 受体结合能力与癫痫的病程呈负相关,提示癫痫持续时间增加可加重多巴胺系统功能的损害。

2.5 其他受体显像 乙酰胆碱(Acetylcholine, ACh)受体显像、单胺氧化酶 B(Monoamine oxidase-B, MAO-B)活性显像及 5-HT 受体显像等多种方法在癫痫病灶的定位诊断、术前评估、疗效评价、发病机制及抗痫药物研究中的应用越来越深入,其作用和价值得到广泛认可,但其在临床的应用还比较局限,有待在临床及科研工作中进一步研究、推广^[30-31]。

3 小结与展望

PET 和 PET/CT 脑显像即可清晰显示解剖结构,又可提供大脑生理、代谢等功能信息,可提高癫痫诊断的灵敏度和准确率。随着不同显像剂及分子受体的研究、开发和应用,对癫痫的病因、产生机制、术前定位及预后评估也取得了重要的成果,为抗癫痫药物的开发与评价、致癫痫基因表达和基因治疗的研究带来了新的机遇与挑战。PET/MR 将 PET 与 MRI 结合,具有更高的组织分辨力,在癫痫的诊断和治疗方面具有极大的潜力,有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Guedj E, Bonini F, Gavaret M, et al. ¹⁸F-FDG-PET in different subtypes of temporal lobe epilepsy: SEEG validation and predictive value. *Epilepsia*, 2015,56(3):414-421.
- [2] Peter J, Houshmand S, Werner TJ, et al. Applications of global quantitative ¹⁸F-FDG-PET analysis in temporal lobe epilepsy. *Nucl Med Commun*, 2016,37(3):223-230.
- [3] Pustina D, Avants B, Sperling M, et al. Predicting the laterality of temporal lobe epilepsy from PET, MRI, and DTI: A multimodal study. *Neuroimage Clin*, 2015,9:20-31.
- [4] Sarikaya I. PET studies in epilepsy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015,5(5):416-430.
- [5] Gok B, Jallo G, Hayeri R, et al. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*, 2013,55(5):541-550.
- [6] Jones AL, Cascino GD. Evidence on use of neuroimaging for surgical treatment of temporal lobe epilepsy: A systematic review. *JAMA Neurol*, 2016,73(4):464-470.
- [7] Silva-Rodriguez J, Tsoumpas C, Aguiar P, et al. Resolution improvement of brain PET images using prior information from

- MRI: Clinical application on refractory epilepsy. *EJNMMI Phys*, 2015, 2(Suppl 1):A72.
- [8] Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, et al. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 420-433.
- [9] Radtke RA, Hanson MW, Hoffman JM, et al. Temporal lobe hypometabolism on PET: Predictor of seizure control after temporal lobectomy. *Neurology*, 1993, 43(6):1088-1092.
- [10] 青浩渺. FDG-PET 脑显像在药物难治性癫痫外科治疗临床决策中的价值. 北京:北京协和医学院. 2012:5-60.
- [11] Rubinger L, Chan C, Darco F, et al. Change in presurgical diagnostic imaging evaluation affects subsequent pediatric epilepsy surgery outcome. *Epilepsia*, 2016, 57(1):32-40.
- [12] Sharma AK, Reams RY, Jordan WH, et al. Mesial temporal lobe epilepsy: Pathogenesis, induced rodent models and lesions. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(7):984-999.
- [13] Yankam Njiwa J, Gray KR, Costes N, et al. Advanced ^{18}F -FDG and ^{11}C -flumazenil PET analysis for individual outcome prediction after temporal lobe epilepsy surgery for hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin*, 2015, 7:122-131.
- [14] Vivash L, Gregoire MC, Lau EW, et al. ^{18}F -flumazenil: A gamma-aminobutyric acid A-specific PET radiotracer for the localization of drug-resistant temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med*, 2013, 54(8):1270-1277.
- [15] Odano I, Halldin C, Karlsson P, et al. ^{18}F -flumazenil binding to central benzodiazepine receptor studies by PET-quantitative analysis and comparisons with ^{11}C -flumazenil. *Neuroimage*, 2009, 45(3):891-902.
- [16] Komoto D, Iida K, Higaki T, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography for the presurgical evaluation of patients with non-lesional intractable partial epilepsy: Comparison among ^{18}F -FDG, ^{11}C -Flumazenil, and ^{11}C -Flumazenil binding potential imaging using statistical imaging analysis. *Hiroshima J Med Sci*, 2015, 64(4):51-57.
- [17] Stanisic M, Coello C, Ivanovic J, et al. Seizure outcomes in relation to the extent of resection of the perifocal fluorodeoxyglucose and flumazenil PET abnormalities in anteromedial temporal lobectomy. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(11):1905-1916.
- [18] Hammers A, Koepp MJ, Hurlmann R, et al. Abnormalities of grey and white matter [^{11}C]flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Brain*, 2002, 125(Pt 10):2257-2271.
- [19] Yankam Njiwa J, Bouvard S, Catenoix H, et al. Periventricular ^{11}C -flumazenil binding for predicting postoperative outcome in individual patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin*, 2013, 3:242-248.
- [20] 潘中允. 实用核医学. 北京:人民卫生出版社. 2014: 807-811.
- [21] Hammers A, Asselin MC, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*, 2007, 130(Pt 4):1009-1016.
- [22] McGinnity CJ, Koepp MJ, Hammers A, et al. NMDA receptor binding in focal epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(10):1150-1157.
- [23] Gaspard N, Foreman B, Judd L M, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 2013, 54(8):1498-1503.
- [24] Kumlien E, Hartvig P, Valind S, et al. NMDA-receptor activity visualized with (S)-[N-methyl- ^{11}C] ketamine and positron emission tomography in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1999, 40(1):30-37.
- [25] Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev*, 2002, 39(1):55-73.
- [26] Bozzi Y, Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:157.
- [27] Tripathi PP, Bozzi Y. The role of dopaminergic and serotonergic systems in neurodevelopmental disorders: A focus on epilepsy and seizure susceptibility. *Bioimpacts*, 2015, 5(2):97-102.
- [28] Werhahn KJ, Landvogt C, Klimpe S, et al. Decreased dopamine D2/D3-receptor binding in temporal lobe epilepsy: An ^{18}F -fallypride PET study. *Epilepsia*, 2006, 47(8):1392-1396.
- [29] Bernedo Paredes VE, Buchholz HG, Gartenschlager M, et al. Reduced D2/D3 receptor binding of extrastriatal and striatal regions in temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0141098.
- [30] Cuellar-Herrera M, Velasco AL, Velasco F, et al. Alterations of 5-HT $_{1A}$ receptor-induced G-protein functional activation and relationship to memory deficits in patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014, 108(10):1853-1863.
- [31] Picard F, Bruel D, Servent D, et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: A PET study. *Brain*, 2006, 129(Pt 8):2047-2060.