

# PET 脑显像对致痫灶的定位方法

白侠 王雪梅

**【摘要】** 癫痫是一种极为复杂的综合性疾病,严重影响着患者的智力及日常生活。但是癫痫的治愈率却非常低,原因之一就是致痫灶的准确定位。临床上用于致痫灶定位的主要方法有:脑电图、磁共振成像、磁共振波谱扫描、脑磁图以及 PET 脑显像等。PET 脑显像可以从脑组织代谢、血流灌注、生化、功能、氧耗、化学递质及神经受体等方面对致痫灶进行定位,提高了致痫灶的检出率,从而为癫痫患者的下一步治疗指明了方向。

**【关键词】** 癫痫; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术

## The methods of PET cerebral imaging in focus localizing of epilepsy

BAI Xia, WANG Xue-mei

(Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Huhhot 010050, China)

**【Abstract】** Epilepsy is a very complicate and synthetic disease which influence patients intelligence and daily life acutely. But the cure rate of epilepsy is much low. One of the results is precise localization of disease which result in epilepsy. Today the main methods are electroencephalogram, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy and PET cerebral imaging. PET cerebral imaging can locate epileptic foci of epilepsy from the brain organization metabolism, blood, the bio-chemical, function and oxygen consume, the chemistry pass quality and nerve receptor. It raises the rate of checking the epileptic foci and indicates a direction for the next treatments of epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emmission tomography

### 1 致痫灶的定位诊断方法

癫痫是多种病因导致的慢性脑疾病,大脑神经元过度地反复超同步化放电,以突发性、暂时性、发作性症候为主要临床特征的慢性脑功能障碍综合征。癫痫在我国发病率高,为 0.3%~0.6%,其中难治性癫痫约占 20%<sup>[1]</sup>。在成年人中,难治性癫痫以颞叶癫痫最常见,通常需外科手术治疗。难治性癫痫主要的突破点就是对致痫灶的精确定位。文献报道,经长期随访观察,手术治疗可使约 60%患者的癫痫发作得到控制,使约 70%患者抗癫痫药量减少,且术后并发症较少<sup>[2]</sup>,但是手术前的定位则是至关重要的<sup>[3]</sup>。

目前,对致痫灶常用的定位诊断方法有:脑电图、MRI、磁共振波谱(magnetic resonance spect-

roscopy, MRS)、脑磁图及 PET 等<sup>[4]</sup>。

脑电图检查是目前诊断癫痫最基本和必要的工具,但是癫痫发作的无规律性特点使得脑电图检查的阳性率低,而且癫痫波可能完全被肌电所掩盖而不能检测出来<sup>[5]</sup>,需要进一步检查颅内电极或皮层电极脑电图,但颅内脑电图是有创伤的检查,不能作为常规手段。

通过 MRI,尤其是冠状位 T1 像扫描能够发现海马的结构, MRI 扫描测量海马容积和液体衰减反向恢复序列是近年来用于发现海马萎缩的一种比较有意义的方法<sup>[6]</sup>。但是,对于海马萎缩的体积定量,目前尚无统一标准。MRS 是根据磁共振现象和化学位移原理来检测化学物并且形成波谱的无创性的扫描方法,能够发现局灶性神经元的损害或功能障碍。

脑磁图是脑组织内的神经元兴奋时所产生微弱的电流,该电流会产生一个很弱的磁场,体外利用超导技术制作超导磁力计来测量脑内磁场的变

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.06.005

作者单位: 010050 呼和浩特, 内蒙古医学院附属医院核医学科

通信作者: 王雪梅(E-mail: wangxuemei2260@yahoo.com.cn)

化情况,通过与磁共振信息的整合建立脑功能的解剖图像。

PET不仅可以反映致痫灶的血流灌注状况,而且还能显示脑细胞的功能和代谢。因大量神经元膜发生快速反复去极化,使之耗能增加,造成脑组织氧化代谢成倍增加而局部脑血流灌注增加和脑细胞功能亢进,癫痫发作前后数小时内尽管没有临床发作期的表现,但是PET脑显像已有其相应的改变,所以,PET脑显像是目前无创性检查致痫灶的首选定位方法。

据文献报道,在致痫灶的定位定侧阳性率方面,常规脑电图的阳性率为30%~48%,PET与颅内脑电图的阳性率均在90%以上<sup>[7]</sup>。但是,由于颅内脑电图为有创性检查,所以不作为临床常用检查方法,磁共振成像的阳性率约为53%<sup>[8]</sup>。综合所有常用检查方法,PET脑显像是准确而方便的致痫灶的检出手段。

## 2 <sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG) PET 脑显像

### 2.1 <sup>18</sup>F-FDG PET 脑显像原理

<sup>18</sup>F-FDG是葡萄糖的同分异构体,是目前应用最广泛的葡萄糖代谢示踪剂。虽然<sup>18</sup>F-FDG与普通葡萄糖一样经血脑屏障吸收入大脑细胞内,并在己糖激酶的作用下生成6-磷酸-<sup>18</sup>F-FDG,然而由于两者结构上的不同,其不能进一步代谢而滞留在大脑细胞内。PET是一种无创性的显示脑组织生化过程的影像诊断手段,通过采集<sup>18</sup>F发出的辐射信号,来反映6-磷酸-FDG的蓄积、代谢及在脑组织内的水平,从而间接反映脑细胞的代谢情况,获得局部组织的葡萄糖代谢分布图<sup>[9]</sup>。目前,<sup>18</sup>F-FDG PET检测脑局部代谢已被广泛应用于中枢神经系统疾病方面,尤其在致痫灶的定位诊断方面<sup>[10]</sup>。

### 2.2 <sup>18</sup>F-FDG PET 在致痫灶定位中的应用

癫痫一般分为发作期和发作间期两个阶段。发作期在<sup>18</sup>F-FDG PET上表现为高代谢病灶,其原因是发作期大脑神经元过度放电,消耗大量能量,导致局部脑组织血流和葡萄糖代谢增加。此时的<sup>18</sup>F-FDG PET可通过致痫灶的高代谢反映其兴奋性增高,二者具有直接关系。因此,发作期<sup>18</sup>F-FDG PET

脑显像能准确地反映致痫灶的部位。事实上,由于癫痫的发作是随机的,发作期的<sup>18</sup>F-FDG PET脑显像很难捕捉到,因此,<sup>18</sup>F-FDG PET常是发作间期的显像。发作间期的致痫灶在<sup>18</sup>F-FDG PET常呈现低代谢<sup>[11]</sup>,其机制尚未确定,可能与皮质萎缩、神经元减少、胶质增生及突触活性降低等病理改变有关,而与神经元的数量多少无关。Engel等<sup>[12]</sup>首先发现,发作间期<sup>18</sup>F-FDG PET脑显像致痫灶表现为低代谢灶,而发作期同一致痫灶表现为高代谢。如果同一皮质区域在发作间期表现为低代谢,发作期为高代谢,则此区域为致痫灶。

### 2.3 <sup>18</sup>F-FDG PET 在病灶定位中的不足

PET对无形态结构异常的病灶有较高的定位诊断价值。然而其不足之处表现在:①显示的病灶范围往往大于实际异常的范围<sup>[13]</sup>;②发作间期显示的致痫灶与术中取得的同期组织改变不完全一致<sup>[14]</sup>;③有时可能出现假阴性的结果;④有时甚至出现定位错误,如在颞叶癫痫中,<sup>18</sup>F-FDG大多显示为显著的外侧颞叶代谢降低,而大多数致痫灶却位于内侧颞叶。故专家认为,<sup>18</sup>F-FDG PET适合确定病灶的定侧,而不适合更具体的准确定位。

## 3 PET 神经受体显像

随着医药技术的发展,PET脑显像开始出现新一代特异性的显像剂,即PET神经受体显像。研究发现,多种神经递质与癫痫有关。通过这些神经递质不同受体的特异性放射性配体,可以得到脑内受体分布图,检出致痫灶,同时也能反映它们在癫痫发生中的作用,为定位致痫灶和揭示癫痫的发病机制提供依据。

目前,PET神经受体显像主要包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体、 $\gamma$ -氨基丁酸A( $\gamma$ -aminobutyric acid A, GABA<sub>A</sub>)受体和苯并二氮草(benzodiazepine, BZ)受体、阿片受体、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)受体及单胺氧化酶B(monoamine oxidase B, MAO-B)等受体显像<sup>[14]</sup>。

### 3.1 5-HT 受体显像

5-HT能神经元主要位于下丘脑、丘脑内侧核和脑干,其次为大脑皮质、海马和纹状体<sup>[15]</sup>。在中枢神经系统中,5-HT主要作为抑制性神经递质。

5-HT有7种受体,各种受体又有不同的亚型。研究发现,癫痫患者脑脊液中5-HT代谢产物增加,经正规抗癫痫药物治疗后,5-HT代谢产物水平下降,说明5-HT与癫痫有密切关系。 $\alpha$ -甲基-L-酪氨酸( $\alpha$ -methyl-L-tyrosine, AMT)是色氨酸的类似物,其与5-HT结合后因无法被MAO分解而留于5-HT能神经元内,因此,经 $^{14}\text{C}$ 标记后的AMT可反映5-HT的脑内合成。 $^{14}\text{C}$ -AMT显像可了解5-HT在脑内的合成情况并可定位致痫灶<sup>[16]</sup>。

### 3.2 GABA<sub>A</sub>-BZ受体显像

GABA是脑内含量较高的抑制性神经递质之一,大脑中约40%的突触是GABA能,其功能受损,可使神经元兴奋性相对增高而产生异常放电,导致癫痫发作<sup>[17]</sup>。GABA有A、B两种受体。GABA<sub>A</sub>受体是一种化学门控通道,BZ受体与GABA<sub>A</sub>受体及氯离子通道耦联组成GABA<sub>A</sub>-BZ受体复合物,后者被激活后发生氯离子内流,导致突触后膜超极化,从而产生抑制作用;当GABA代谢出现障碍时,其抑制作用将会减弱而诱发癫痫的发作<sup>[17]</sup>。

$^{14}\text{C}$ -氟马西尼是BZ受体的可逆性高度特异性拮抗剂,对周围性BZ受体和其他受体的亲和力低。由于GABA<sub>A</sub>受体和BZ受体共同组成复合物,所以静脉注射 $^{14}\text{C}$ -氟马西尼后,通过PET脑显像了解大脑内BZ受体,可间接反映GABA<sub>A</sub>受体的数量和分布范围。

### 3.3 Ach受体显像

在中枢神经系统中,Ach是一种兴奋性的神经递质,若脑内Ach受体减少或作用减弱,说明Ach聚集,容易诱发癫痫。Ach受体有毒蕈碱型和烟碱型受体两种。Bonati等<sup>[18]</sup>发现,常染色体遗传性额叶癫痫的病理学基础是ACh受体亚基 $\alpha^4$ 和 $\beta^2$ 的基因突变,从而导致此型受体功能减低后诱发癫痫。 $^{14}\text{C}$ -N-甲基-4-哌啶基苯偶酰盐和 $^{76}\text{Br}$ -bromodexetimide可作为特异性结合毒蕈碱型ACh受体的显像剂用于致痫灶的定位诊断。单侧额叶癫痫患者的 $^{14}\text{C}$ -N-甲基-4-哌啶基苯偶酰盐PET显示,病灶侧额叶前内侧面有高度局限性活动减低<sup>[19]</sup>。

### 3.4 阿片肽受体显像

阿片肽有 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 等3种受体,对脑的调节

作用因与其结合受体的不同而有差异,其中 $\mu$ 受体激活后可阻断放电的传入, $\delta$ 受体激活后能抑制皮层的传播<sup>[17]</sup>。目前,在研究中常用的阿片受体显像剂有: $^{14}\text{C}$ - $^{14}\text{C}$ -diprenorphine, $^{14}\text{C}$ -carfentanil及 $^{14}\text{C}$ -methylnaltrindole等。 $^{14}\text{C}$ -carfentanil是高度选择性 $\mu$ 受体示踪剂, $^{14}\text{C}$ -methylnaltrindole是选择性 $\delta$ 受体拮抗剂, $^{18}\text{F}$ -cyclofoxy是选择性 $\mu$ 、 $\kappa$ 示踪剂,而 $^{14}\text{C}$ -diprenorphine与 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 受体均有相同的亲和力。通过选择这些不同的示踪剂,用PET脑显像技术就可以了解不同阿片肽受体在脑内的分布情况。阿片肽受体在癫痫患者脑内分布变化十分复杂,研究显示,颞叶癫痫患者 $^{14}\text{C}$ -diprenorphine PET所示的 $\mu$ 受体与病灶侧颞叶新皮质结合增加、小脑扁桃体皮质结合降低,Duncan<sup>[20]</sup>用PET研究发现, $^{14}\text{C}$ -diprenorphine对癫痫灶与正常脑组织的非特异性结合并无明显差异,对此的可能解释为反复癫痫发作导致 $\mu$ 受体反应性上调,而 $\kappa$ 受体下调或被阻滞。

### 3.5 MAO-B活性显像

由脑外伤、感染及出血后机化等原因引起的继发性癫痫患者的脑组织中存在瘢痕组织,而瘢痕组织中富含神经胶质细胞,此外,硬化的海马也同样富含神经胶质细胞。在星形胶质细胞中含有较多MAO-B受体,所以通过了解MAO-B受体分布和含量多少,也可对癫痫灶进行定位诊断。用MAO-B受体的特异性示踪剂 $^{14}\text{C}$ -L-deuterium-deprenyl和PET技术可以对致痫灶进行定位。一些学者研究证明, $^{14}\text{C}$ -L-deuterium-deprenyl PET有助于额叶癫痫的定性诊断<sup>[21]</sup>。

### 3.6 多巴胺D<sub>2</sub>和(或)D<sub>3</sub>受体显像

多巴胺D<sub>2</sub>和(或)D<sub>3</sub>受体在额叶内侧癫痫的病理生理中也起着特殊的作用<sup>[22]</sup>。部分研究者用 $^{18}\text{F}$ -fallypride-D<sub>2</sub> PET发现,与对照组相比,所有额叶癫痫患者中致痫灶侧额叶的 $^{18}\text{F}$ -fallypride-D<sub>2</sub>结合力均明显下降,这种结合力的下降主要分布在额叶致痫区的颞极及外侧面<sup>[23]</sup>。尽管海马 $^{18}\text{F}$ -FDG的摄取及MRI扫描海马容积均明显下降,但 $^{18}\text{F}$ -fallypride-D<sub>2</sub>结合力却没有太大的变化,表明 $^{18}\text{F}$ -fallypride-D<sub>2</sub>结合力的下降与海马萎缩无关。在额叶内侧癫痫及海马硬化患者中,D<sub>2</sub>和(或)D<sub>3</sub>受体

结合力的下降主要分布于致痫灶颞叶的颞极及颞外侧面, 这些区域可能即为相应的“刺激区”。

#### 4 结语

临床上已有多种用于研究癫痫的方法, 但癫痫发病机制复杂、分类繁多、病理基础各不相同, 传统的检查方法往往无法准确地反映致痫灶及其病理生理变化。PET 脑显像无疑为我们提供了一种新的体内无创性研究手段, 不同于脑电图、MRI 等传统检查方法, 它从脑血流灌注、代谢、功能、氧耗、化学递质及神经受体等方面对致痫灶进行显像和定量分析, 还可进一步对药物作用机制进行深入研究, 从而为癫痫的诊断与治疗、抗癫痫药物的开发与评价带来新的希望。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] 吴湖炳, 王全师, 王明芳, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 显像对致痫灶的定位及在外科治疗中的价值. 中华核医学杂志, 2006, 26(2): 69-72.
- [ 2 ] 姚涛, 邹晓毅. PET 在癫痫定位诊断中的应用. 华西医学, 2005, 20(2): 257-258.
- [ 3 ] Giovacchini G, Conant S, Herscovitch P, et al. Using cerebral white matter for estimation of nondisplaceable binding of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in temporal lobe epilepsy. J Nucl Med, 2009, 50(11): 1794-1800.
- [ 4 ] Benifla M, Sala F Jr, Jane J, et al. Neurosurgical management of intractable rolandic epilepsy in children: role of resection in eloquent cortex. J Neurosurg Pediatr, 2009, 4(3):199-216.
- [ 5 ] Richardson EJ, Griffith HR, Martin RC, et al. Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav, 2007, 10(2): 242-249.
- [ 6 ] Saeki K, Saito Y, Sugai K, et al. Startle epilepsy associated with gait-induced seizures: Pathomechanism analysis using EEG, MEG, and PET studies. Epilepsia, 2009, 50(5): 1274-1279.
- [ 7 ] 申广浩, 罗二平, 路丽华, 等. PET、VEEG、MRI 癫痫灶定位与病理一致性的研究. 中国医学物理学杂志, 2008, 25(1): 481-483.
- [ 8 ] 李一明, 张华, 井晓荣, 等. 比较发作间期 PET, MRI 和 EEG 对难治性癫痫的定位价值. 第四军医大学学报, 2006, 27(2): 151-154.
- [ 9 ] Tanriverdi T, Klein D, Mok K, et al. Atypical speech activations: PET results of 92 patients with left-hemispheric epilepsy. Acta Neurochir(Wien), 2009, 151(10): 1175-1190.
- [ 10 ] Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, et al. The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. Brain, 2007, 130(Pt 2): 548-560.
- [ 11 ] Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. Neurology, 2006, 67(9): 1674-1676.
- [ 12 ] Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, et al. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. Ann Neurol, 1982, 12(6): 510-517.
- [ 13 ] Joo EY, Hong SB, Han HJ, et al. Postoperative alteration of cerebral glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. Brain, 2005, 128(Pt 8): 1802-1810.
- [ 14 ] Benabid AL, Chabardes S, Torres N, et al. Functional neurosurgery for movement disorders: a historical perspective. Prog Brain Res. 2009, 175: 379-391.
- [ 15 ] Theodore WH, Giovacchini G, Bonwetsch R, et al. The effect of antiepileptic drugs on 5-HT-receptor binding measured by positron emission tomography. Epilepsia, 2006, 47(3): 499-503.
- [ 16 ] Hammers A, Asselin MC, Turkheimer FE, et al. Balancing bias, reliability, noise properties and the need for parametric maps in quantitative ligand PET: [ $^{11}\text{C}$ ]diprenorphine test-retest data. Neuroimage, 2007, 38(1): 82-94.
- [ 17 ] Padma MV, Simkins R, White P, et al. Clinic al utility of  $^{11}\text{C}$ -flumazenil positron emission tomography in intractable temporal lobe epilepsy. Neurol India, 2004, 52(4): 457-462.
- [ 18 ] Bonati MT, Combi R, Asselta R, et al. Exclusion of linkage of nine neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit genes expressed in brain in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in four unrelated families. J Neurol, 2002, 249(8): 967-974.
- [ 19 ] Pannell C, Simonian SX, Gillies GE, et al. Hypothalamic somatostatin and growth hormone releasing hormone mRNA expression depend upon GABA (A) receptor expression in the developing mouse. Neuroendocrinology, 2002, 76 (2): 93-94.
- [ 20 ] Duncan JS. Position emission tomography receptor studies. Adv Neuro, 1999, 79: 893-899.
- [ 21 ] Fowler JS, Volkow ND, Cilentio R, et al. Comparison of brain glucose metabolism and monoamine oxidase B(MAO B) in traumatic brain injury. Clin Positron Imaging, 1999, 2(2): 71-79.
- [ 22 ] Haut SR, Albin RL. Dopamine and epilepsy: hints of complex subcortical roles. Neurology, 2008, 71(11): 784-785.
- [ 23 ] Mukherjee J, Shi B, Christian BT, et al.  $^{11}\text{C}$ -Fallypride: radiosynthesis and preliminary evaluation of a novel dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor PET radiotracer in non-human primate brain. Bioorg Med Chem, 2004, 12(1): 95-102.

( 收稿日期: 2009-05-04 )