

功能影像学在癫痫灶定位诊断中的应用

王晓慧 陈雪红 柳江燕

【摘要】外科手术已成为治疗药物难治性癫痫的有效手段,对于控制和治愈难治性癫痫,将致病灶切除是最有效的方法,而术前精确定位致病灶则是手术成功的关键。近年来,功能影像学在癫痫灶定位诊断中发挥越来越重要的作用。SPECT、PET及功能性磁共振(fMRI)在癫痫灶定位诊断中均有各自的优点,同时也存在各自的局限性,因此临床要根据患者实际情况选择检查方法。

【关键词】癫痫;体层摄影术,发射型计算机,单光子;正电子发射断层显像术;磁共振成像

The application of functional brain imaging in diagnosis of epilepsy localization

WANG Xiao-hui, CHEN Xue-hong, LIU Jiang-yan

(Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

【Abstract】Surgical intervention has become an effective treatment method in properly selected patients with intractable epilepsy, but accurate resection of epileptogenic areas is the key for successful seizure control. Recently, functional brain imaging plays more and more important role in epilepsy localization. The application of SPECT, PET and fMRI has both advantages and disadvantages in diagnosis of epilepsy localization. Therefore, different individuals should be taken different examinations to clinicians.

【Key words】Epilepsy; Tomography, emission-computed, single-photon; Tomography, emission-computed; Magnetic resonance imaging

癫痫是多病因所致的慢性脑病,其特征为反复发作的皮层和(或)皮层下神经元异常放电导致大脑功能障碍。近年来,尽管一些新的抗癫痫药物应用于临床,但药物难治性癫痫患者的发病率并没有下降^[1]。目前,我国约有600万活动性癫痫患者,其中20%~30%为药物难治性癫痫,手术治疗药物难治性癫痫已被证实是一种有效的治疗癫痫的方法^[2]。对于控制和治愈癫痫,切除致病灶是最有效的手段,故术前的精确定位是手术成功的关键^[3]。虽然MRI具有很高的空间分辨率,但50%的癫痫患者MRI为阴性,即使其显示病损灶,也不同于功能性异常即癫痫灶,癫痫灶可在病灶之中、之外或边缘;二者也可分离。因此,MRI需与其他功能性检查相结合才能确诊癫痫灶^[4-5]。

1 SPECT

SPECT是广泛用于临床的功能显像技术。目前常用的癫痫定位显像剂是^{99m}Tc-双半胱氨酸乙酯(^{99m}Tc-

ethycysteinate dimer, ^{99m}Tc-ECD),静脉注射后其可迅速通过血脑屏障而较长时间滞留在脑组织内,可利用SPECT捕捉癫痫患者发作期的局部脑血流异常显像而定位癫痫灶^[6]。

发作期SPECT脑血流灌注显像定位癫痫灶的价值可与发作间期PET相提并论。癫痫发作期伴随着脑代谢和血流灌注的增高,SPECT通过血流动力学可显示发作时高血流量灌注引起的放射性核素浓聚灶,对颞叶癫痫的定位可达97%,而对发作间期的低灌注灶仅达50%,因而对MRI阴性的癫痫定位更有诊断价值^[3,7-9]。虽然发作期的SPECT脑显像具有很高的诊断价值,但并没有作为常规检查在临床开展,这主要归因于技术难度。目前国内外大多数学者一致认为,要获取真正发作期的SPECT脑血流灌注显像,必须在患者出现临床发作表现或脑电图出现典型癫痫波的30s内注入显像剂^[9]。为把握注入显像剂的时机,视频脑电图的监测是必不可少的^[9]。由于癫痫患者临床表现和视频脑电图出现典型癫痫波的不可预测性,因此,最安全有效的把握注射显像剂时机的办法是用药物诱发癫痫发作,即药物诱发试验^[10]。应用这种办法避

免了癫痫发作的不可预测性和延迟注入显像剂的弊端,使获得发作期的 SPECT 脑显像成为可能。

当癫痫发作 30 s 内注入显像剂时,错误定侧癫痫灶的概率非常小^[6]。但当癫痫发作与注入显像剂二者的时间间隔太长时,由于 SPECT 的时间分辨率较低,SPECT 脑显像不但显示致痫灶,而且可导致癫痫灶泛化而显示其他病灶,在这种情况下,有可能导致癫痫灶的定侧和定位错误。因此,解释发作期显像时,需要知道出现癫痫波或临床发作和注入显像剂的时间关系。当初次发作期的 SPECT 检查结果可疑时,建议行重复发作期显像,这对癫痫灶的定位是有帮助的^[11]。尽管 SPECT 图像分析通常用视觉评估,但有些研究证明,用半定量分析法能提高血流灌注异常的检出率;另外,SPECT-MRI 图像融合技术可帮助解剖定位血流灌注的改变部位^[12]。

发作间期 SPECT 脑血流灌注显像因容易获得,已作为常规检查在临床开展,但其敏感性和特异性均低于发作期显像。Oliveira 等^[13]对发作期和发作间期 SPECT 脑血流灌注显像做比较发现,发作期 SPECT 定位癫痫灶的准确性为 91.9% (21/23),而发作间期为 62.1% (41/66)。发作间期 SPECT 只作为基线辅助诊断发作期图像以排除泛化灶^[14]。因此,发作期 SPECT 脑血流灌注显像对癫痫灶定位有重要的诊断价值,尤其对 MRI 检查阴性的患者,是被确认的独立的术前评估技术^[15]。

2 PET

PET 是目前核医学最先进的分子影像设备之一。近年来,PET 已经成为部分性癫痫患者术前评估的重要技术^[6]。PET 代谢显像和神经受体显像是定位癫痫灶及更好的理解癫痫的神经生理学和功能改变的重要工具。PET 在癫痫定位方面大多应用¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)代谢显像^[6]。虽然发作期¹⁸F-FDG PET 比发作间期更有诊断价值,但由于¹⁸F-FDG 被稳定摄取所需时间较长,不像血流变化快,因此造成图像常混合作间期、发作期和发作后期的情况,给诊断带来难度,故癫痫术前评估通常采集发作间期¹⁸F-FDG PET,以明确低代谢病灶的位置,此外,PET 还可以动态反映癫痫相关大脑的功能改变^[3]。但许多研究发现,PET 确定的低代谢范围通常较临床实际病

灶大^[6,16-17],故 PET 不能单独用于术前准确定位。与 SPECT 相比,PET 的缺点为:检查费用昂贵及不易获得发作期 PET 的准确结果,但发作间期的 PET 明显优于发作间期 SPECT。对于 MRI 检查可疑、正常或与发作期脑电图检查结果不一致的癫痫患者,PET 及发作期 SPECT 脑血流灌注显像可帮助定位,而避免有创性颅内脑电图检查^[9],有时无法避免时,它们也可协助颅内电极的安置,为手术决策提供可靠依据。

对于临床怀疑药物难治性颞叶癫痫,¹⁸F-FDG PET 是最有价值的定位方法,因为其显示病灶早于高分辨率结构成像,是术前可能显示异常的惟一模式。当解剖结构出现损害时,¹⁸F-FDG PET 发现低代谢病灶的概率达到 100%,但通常大于病损灶^[4]。因此,对于 MRI 阴性的颞叶癫痫,¹⁸F-FDG PET 能发挥最大效用,能准确定位 80% 的病例^[16]。

近年来,随着新的 PET 示踪剂的发展,出现了各种各样的 PET 受体显像。癫痫患者大脑皮质 γ -氨基丁酸(γ -amino-butyric acid, GABA)受体、阿片受体、5-羟色胺受体、乙酰胆碱受体的密度与正常人有差别,例如 GABA 受体的¹²C-氟马西尼显像已被证实是很有发展前途的发现和定位癫痫灶的方法,在致痫灶和癫痫起始区,GABA 受体的密度明显低于健侧参考区和其他大脑皮质,而且其显示病灶的范围比¹⁸F-FDG PET 显示的范围小,比¹⁸F-FDG PET 更有特异性。另外,受体减少的程度与发作的频率呈正相关^[3]。虽然受体显像具有很大的发展前景,但目前临床上的应用还受到一定的限制,其定位癫痫灶与¹⁸F-FDG PET 相比的优势有待于进一步研究。

3 功能性磁共振(functional MRI, fMRI)

fMRI 作为一项非侵袭性的脑功能检测新技术,其已经越来越多用于癫痫的术前评估。fMRI 在癫痫患者中的应用包括:确定语言功能区、评估记忆功能及定位致痫灶等^[18]。

人类的高级功能大都是由双侧大脑半球控制的,因此切除一侧癫痫灶,对大脑的整体功能没有影响,但语言区是由一侧大脑半球控制的,因此手术时应避免损伤。由于人的语言中枢存在个体差异,而癫痫患者长期受异常放电的影响也能使其语言中枢的位置发生较大变异,因此术前评价癫痫患

者的优势语言侧具有十分重要的意义。通常认为, Wada 试验是大脑语言中枢定位的金标准, 但其为有创性检查, 限制了临床应用。与 Wada 试验相比, fMRI 为无创性检查, 其重复性好、操作相对简单, 患者易于接受。研究发现, fMRI 与 Wada 试验有较好的相关性, 并证实 fMRI 能很好地确定癫痫患者语言变化和语言优势半球。应用 fMRI 评估记忆功能时发现, 癫痫患者记忆功能有所改变, 但仍需进一步研究确立^[18]。

神经细胞活动会伴随血液中血红蛋白和去氧血红蛋白比率的变化, fMRI 则用血氧水平依赖来表示这种变化, 以探测脑血流动力学改变而定位癫痫灶。Desmond 等^[19]对癫痫患者进行 fMRI 术前定位发现, 其与术中皮层电极记录的癫痫病灶部位完全一致, 而且显示病灶更为精确。

癫痫本质上是一种异常的电活动, 脑电图是诊断癫痫最基本的检查方法, 是癫痫诊断的金标准。这种诊断方法的特异性很高, 但是缺乏空间分辨率。目前一个新的进展是脑电图-fMRI 技术, 利用这种联合技术, 脑电图的时间分辨率可达到毫秒, fMRI 的空间分辨率可达毫米。当头皮脑电图检测到神经元异常放电时, 立刻自动触发 fMRI 进行扫描, 可瞬时确定相应部位脑局部血氧水平依赖的改变, 可重复图像采集^[20]。其特点为图像采集速度快, 可在 50~100 ms 内迅速采集到局部脑兴奋时的瞬时信号变化, 具有很好的时间分辨效果, 这不但有利于脑功能的研究, 而且更适合癫痫灶的定位, 尤其对于癫痫波传播模式的研究提供了有利条件^[21-22]。连续进行事件相关 fMRI 扫描, 可获得反映兴奋传播过程中 fMRI 信号变化的系列图像, 为研究癫痫灶兴奋及其传播过程提供重要实时信息。

发作期或发作间期脑电图-fMRI 的应用目前仍是一大挑战, 国内外只有很少的癫痫中心能执行这项复杂的检查技术, 虽然其已显示出令人兴奋的初期成果, 但联合脑电图-fMRI 技术还有待于进一步研究发展^[18]。

fMRI 定位致痫灶的优点有: ①采集速度快, 可在亚临床癫痫性放电时 50~100 ms 内迅速采集到局部脑兴奋时的瞬时信号变化, 具有很好的时间分辨效果; ②fMRI 图像的空间分辨率极佳, 可为癫痫灶提供更为精确的三维空间位置; ③fMRI 技术可对同一个体的某个脑功能活动或亚临床癫痫性放

电进行重复研究, 对癫痫灶的准确定位, 尤其对癫痫波传播模式的研究提供了有利条件; ④对常规影像学检查阴性的难治性癫痫进行病因诊断与病灶精确定位。此法的局限性有: ①对于很少发生亚临床癫痫性放电的患者, 不可能捕捉到病灶的信号; ②临床发作时, 因伴有明显的运动症状将导致大量伪影, 故不适合此项检查。因此, fMRI 适合有频繁异常放电但无临床发作的癫痫患者。

总之, 手术治疗药物难治性癫痫已经被证实是一种有效的治疗癫痫的方法, 目前国外报道, 颞叶癫痫手术成功率为 85%^[9], 提高手术成功的关键是术前对致痫灶的准确定位。今后的发展趋势应逐渐由非侵袭性检查代替侵袭性检查, 发展方向应是无创性精确定位。

参 考 文 献

- [1] Siegel AM. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy. *Neurosurg Rev*, 2004, 27(1): 1-18.
- [2] Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 525-537.
- [3] La Fougère C, Rominger A, Förster S, et al. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 50-55.
- [4] Knowlton RC. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 91-101.
- [5] Calcagni ML, Giordano A, Bruno I, et al. Ictal brain SPET during seizures pharmacologically provoked with pentylentetrazol: a new diagnostic procedure in drug-resistant epileptic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(10): 1298-1306.
- [6] Kilpatrick C. Neuroimaging in epilepsy surgery: a review. *J Clin Neurosci*, 1996, 3(4): 305-309.
- [7] Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia*, 2004, 45(Suppl 4): 35-40.
- [8] Yeni SN, Kabasakal L, Yalcinkaya C, et al. Ictal and interictal SPECT findings in childhood absence epilepsy. *Seizure*, 2000, 9(4): 265-269.
- [9] Lee DS, Lee SK, Lee MC. Functional neuroimaging in epilepsy: FDG PET and ictal SPECT. *J Korean Med Sci*, 2001, 16(6): 689-696.
- [10] Pastor J, Dominguez-Gadea L, Sola RG, et al. First true initial ictal SPECT in partial epilepsy verified by electroencephalography. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1): 305-309.
- [11] Lee DS, Lee SK, Kim YK, et al. The usefulness of repeated ictal SPET for the localization of epileptogenic zones in intractable epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(5): 607-614.
- [12] Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, et al. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*,

- 2007, 20(2): 194-202.
- [13] Oliveira AJ, da Costa JC, Hilário LN, et al. Localization of the epileptogenic zone by ictal and interictal SPECT with ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer in patients with medically refractory epilepsy. *Epilepsia*, 1999, 40(6): 693-702.
- [14] Sturm JW, Newton MR, Chinvarun Y, et al. Ictal SPECT and interictal PET in the localization of occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(4): 463-466.
- [15] Lee SK, Lee SH, Kim SK, et al. The clinical usefulness of ictal SPECT in temporal lobe epilepsy: the lateralization of seizure focus and correlation with EEG. *Epilepsia*, 2000, 41(8): 955-962.
- [16] Won HJ, Chang KH, Cheon JE, et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20(4): 593-599.
- [17] Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, et al. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(4): 227-239.
- [18] Bargalló N. Functional magnetic resonance: new applications in epilepsy. *Eur J Radiol*, 2008, 67(3): 401-408.
- [19] Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, et al. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain*, 1995, 118 (Pt 6): 1411-1419.
- [20] Gotman J, Kobayashi E, Bagshaw AP, et al. Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 23(6): 906-920.
- [21] Salek-Haddadi A, Merschhemke M, Lemieux L, et al. Simultaneous EEG-Correlated Ictal fMRI. *Neuroimage*, 2002, 16(1): 32-40.
- [22] Cunningham CJ, Zaamout Mel-F, Goodyear B, et al. Simultaneous EEG-fMRI in human epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 2008, 35(4): 420-435.
- (收稿日期: 2009-02-04)

多巴胺转运体显像剂 ^{11}C -CFT 和 ^{18}F -CFT 及其临床应用进展

柴黎明 杨小丰 王爽 吴君 赵周社

【摘要】 使用 ^{11}C 和 ^{18}F 标记的托烷类衍生物的正电子显像剂是目前临床常规使用的正电子显像剂, ^{11}C 标记的显像剂 ^{11}C -2 β -碳甲氧基-3 β -(4-氟苯基)托烷(^{11}C -CFT)具有合成方法简单、比活度高、成本低等优点,但是 ^{11}C 半衰期太短而限制了其临床应用; ^{18}F -CFT 具有半衰期长、临床使用方便而受到重视。 ^{11}C -CFT 和 ^{18}F -CFT PET 均被用于临床早期诊断帕金森病和对药物治疗疗效的监测。

【关键词】 多巴胺质膜转运蛋白质类;托烷类;正电子发射断层显像术

Dopamine transporter imaging agent ^{11}C -CFT and ^{18}F -CFT and its clinical application development

CHAI Li-ming¹, YANG Xiao-feng¹, WANG Shuang², WU Jun², ZHAO Zhou-she²

(1. Department of Nuclear Medicine, Xinjiang People's Hospital, Urumchi 830001, China; 2. GE Healthcare China, Beijing 100176, China)

【Abstract】 ^{18}F and ^{11}C marked tropane derivatives is routing used PET tracer. ^{11}C marked ^{11}C -2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl) tropane (^{11}C -CFT) synthesis method is simple, have high specific activity and low cost, but ^{11}C short half life limited the clinical application of ^{11}C -CFT. ^{18}F -CFT was much accounted of due to long half life and easy-to-access. ^{11}C -CFT and ^{18}F -CFT was both used in Parkinson disease early diagnosis and monitoring of pharmaceutical therapy.

【Key words】 Dopamine plasma membrane transport proteins; Tropomes; Positron-emission tomography

帕金森病是一种常见的缓慢进展的中枢神经系统退行性疾病,以黑质多巴胺能神经元 Lewy 体出

现和进行性退化为特征,伴有基底节尤其是纹状体区域神经末梢减少。帕金森病的诊断主要依据临床症状如静息震颤、强直、运动徐缓和姿态不稳,左旋多巴治疗有效。但是几乎没有研究者能够制定一个硬性的、持续可靠的诊断标准^[1]。对帕金森病的可能诊断基于临床表现,而帕金森病的确定诊断则

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.012

作者单位: 1. 830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院核医学科(柴黎明,杨小丰); 2. 100176 北京,通用电气(中国)医疗系统集团(王爽,吴君,赵周社)

通信作者: 柴黎明 (E-mail: chailm@126.com)