

てんかんにおける脳核医学画像

——臨床的役割と進歩——

曾根 大地[✉]

現在のてんかん臨床における脳核医学画像の役割は、主に薬剤抵抗性の焦点てんかんに対する焦点領域の同定であり、本邦で保険適用となっているものとして、¹⁸F-FDG PET、脳血流 SPECT、¹²³I-iomazenil SPECT が挙げられる。脳血流 SPECT では発作時の撮像が重要であり、核種の特性から ^{99m}Tc 製剤を用いる必要があり、薬剤を注入するタイミングに注意を払う。¹⁸F-FDG PET では発作間欠期の糖代謝低下、¹²³I-iomazenil SPECT ではベンゾジアゼピン受容体密度の低下を検出できる。これらは MRI で異常を認めない焦点てんかんでも有効なことがあるため、適切な検査により臨床的に有益な治療法の選択につながる。モノアミンやグルタミン酸受容体、神経炎症、血液脳関門、オピオイド受容体なども新たな分子イメージングのターゲットとして、てんかんにおいて研究されており、今後の進展が待たれる。本稿では、てんかんにおける脳核医学画像の臨床的役割と進歩について概説する。

索引用語

てんかん, 核医学, ¹⁸F-FDG PET, 脳血流 SPECT

はじめに

脳核医学画像はてんかん診療においてすでに広く臨床的に用いられており、薬剤抵抗性の焦点てんかんに対して、外科的切除を考慮して焦点部位を絞り込む際に特に効果を発揮する。発作間欠期の ¹⁸F-FDG PET で検出される糖代謝低下や、発作時の脳血流 SPECT で検出される血流上昇は、MRI で異常を認めない焦点てんかんでも有効なことがあるため、適切な検査により、臨床的に有益な治療法を選択することができる³⁹⁾。これらはすでに長年にわたって有用性が確立され、本邦においても保険適用となっている

が、一般精神科医にはあまり馴染みがない部分もあると推察され、本稿の前半部において解説したい。研究レベルにおいては、新たな核種や分子イメージングなど脳核医学の進歩が次々に応用されている。このような近年の知見について、後半部分で紹介する。

1. 脳画像の臨床的な役割

最近、米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会のワークグループは、バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の診断と病期分類の基準を改訂し、無症状の段階より認められるアミロイド PET や髄液または血漿中のリン

著者所属：東京慈恵会医科大学精神医学講座

編注：本特集は第 120 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに本稿著者を代表として企画された。

✉ E mail : daichisone@gmail.com

受付日：2025 年 2 月 18 日

受理日：2025 年 6 月 12 日

doi : 10.57369/pnj.26-043

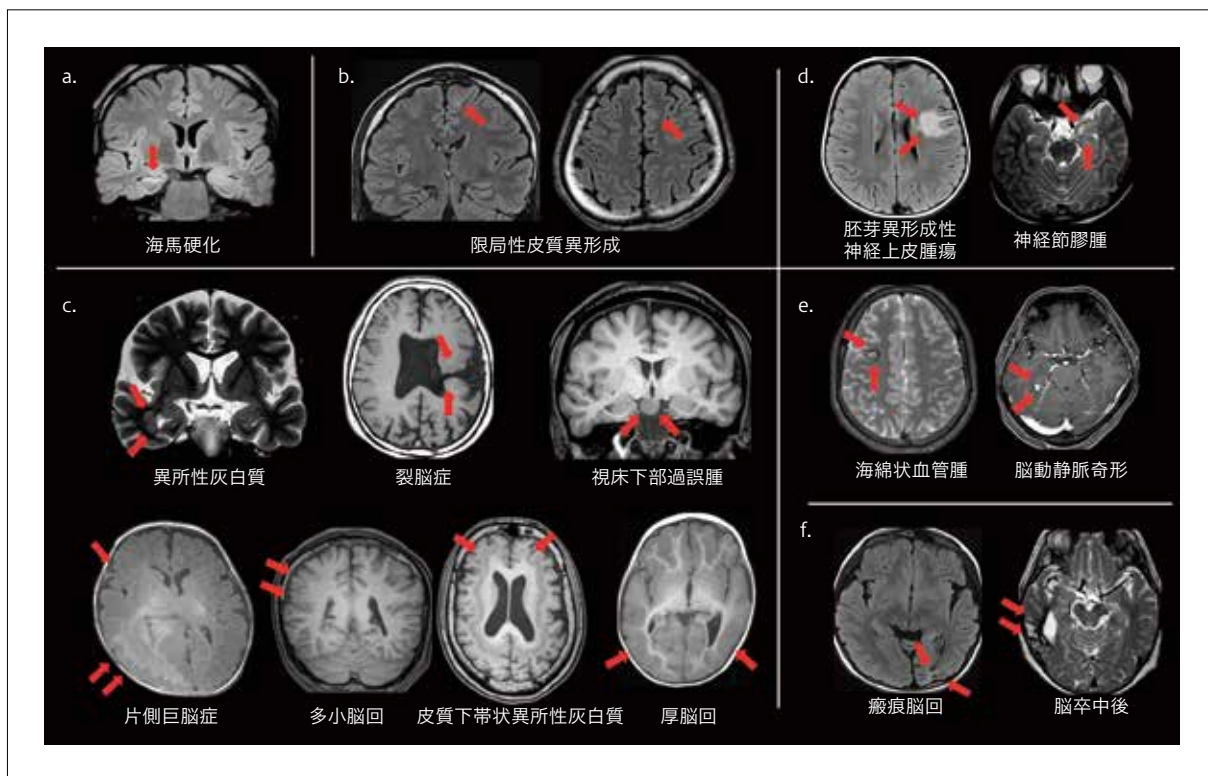


図1 主なてんかん原性病変の例

a. 海馬硬化, b. 限局性皮質異形成, c. その他の形成異常病変, d. 脳腫瘍, e. 血管奇形, f. 脳血管障害。
(文献 40 より一部改変)

酸化タウなどのバイオマーカーの異常所見だけで、アルツハイマー病の確定診断と疾患の進行過程における臨床的判断の支援には十分であると提唱した¹⁷⁾。また、レビー小体型認知症においても、DaT スキャンや¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィが示唆の特徴として臨床診断を補助する役割を果たしている²⁷⁾。すなわち、これらの神経変性疾患では画像が診断プロセスそのものに組み込まれているわけであるが、てんかんではやや状況が異なり、臨床診断はあくまで異常・過剰もしくは同期した神経興奮による一過性の発作(てんかん発作)の存在に基づいている¹²⁾。脳波は発作症状の起源が脳の異常・過剰な電気活動であることの傍証となりうるが、脳画像は診断基準には含まれておらず、てんかん自体を画像で診断するわけではない点は注意が必要である。

一方、てんかんの原因を調べる場合、特に抗てんかん発作薬治療に抵抗性の難治性てんかんにおいて外科的な焦点切除を考慮する場合は、脳画像は病変視認のための重要な役割を担う²⁾。多くの場合、てんかん診療の基本は、発作型の正確な診断に基づいた適切な抗てんかん発作薬による発作の抑制であり、約70%の例で2~3剤目までの薬剤で

発作抑制が得られるが、残りの30%の難治性てんかんでは薬剤の効果は限定的で、外科手術を見据えたてんかん原性部位の評価を行う必要がある。発作による電氣的活動を高い時間解像度で捉える脳波などの神経生理検査はてんかん診療の中核である一方、高い空間解像度で脳の深部まで調べることができる脳画像検査は、てんかん原性病変の視認に重要な役割を担い、神経生理検査とは相補的な情報を提供する。

図1に例を示すが、主なてんかん原性病変としては、海馬硬化、形成異常、脳腫瘍、血管奇形、破壊性変化(癩痕脳回、脳挫傷、脳卒中後など)などが挙げられる⁴⁰⁾。てんかんを引き起こす脳腫瘍は低悪性度腫瘍のものが多く、長期の経過を辿りがちなため、low-grade/long-term epilepsy-associated tumors (LEAT) の概念が提唱されている。胚芽異形成性神経上皮腫瘍や神経節膠腫はLEATの代表であるが(図1d)、若年者多型低悪性度神経上皮腫瘍(poly-morphous low-grade neuroepithelial tumor of the young: PLNTY)や大脳多結節空胞状神経細胞腫瘍(multinodular and vacuolating neuronal tumor: MVNT)などの比較的新たな診断群も含まれる⁴⁹⁾。2021年の脳腫瘍分類の

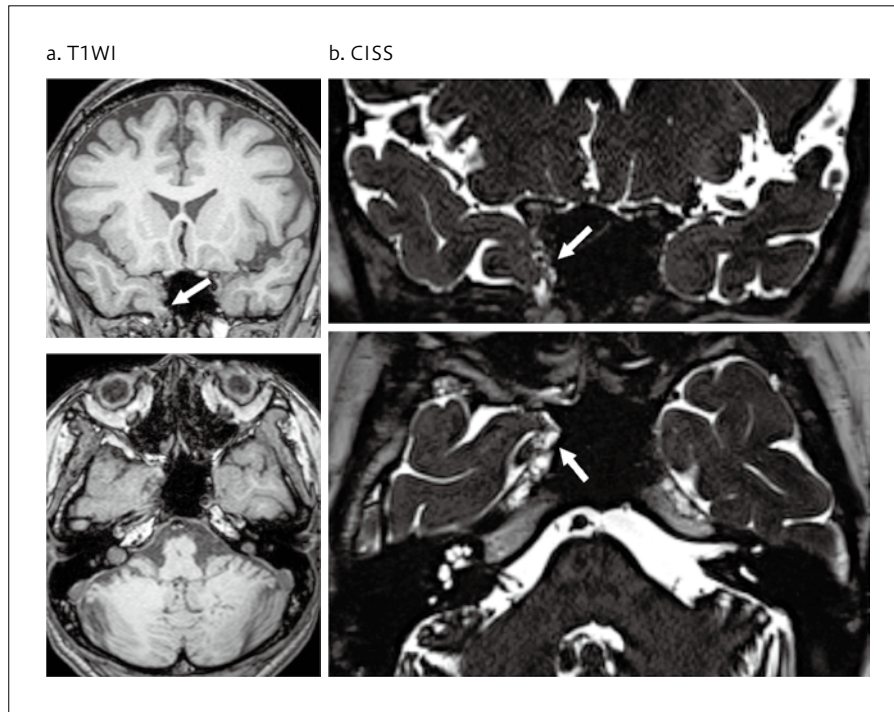


図2 20歳代発症の難治性右側頭葉てんかん

T1WI (a) でも髄膜脳瘤は確認できるが、CISS (b) でより確認しやすい。右前方側頭葉切除術後、発作は完全に消失した。
(文献40より一部改変)

アップデートと遺伝子診断は大きな変化をもたらしており、LEATにおいては*BRAF*や*FGFR1*などの遺伝子変異の報告が蓄積してきているが、今後の診断・分類の整理と確立が望まれる⁴⁹⁾。難治性てんかんの原因病変として2010年代から再注目されている髄膜脳瘤 (meningoencephalocele) は³⁵⁾、頭蓋骨の欠損部から髄膜、脳組織や脳脊髄液などが脱出して嚢胞を形成したもので (図2)⁴⁰⁾、病変は先天性だが臨床的には成人発症のてんかん以外は無症候である例もしばしばみられるため、成人発症例でも意識しておく必要がある。また、比較的新しいてんかん原性病変の概念として、2017年に報告されたオリゴデンドログリア過形成とてんかんを伴う軽度大脳皮質形成異常 (mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy : MOGHE) も挙げられ³⁷⁾、MRIでの所見は限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia : FCD) に類似する。特にFCDやMOGHEではMRIで病変が視認できない例も散見され、核医学画像による焦点部位同定が期待される。一方、画像的に病変を認めても、それが本当に発作を起こしている部位かどうかは、発作症状や長時間ビデオ脳波検査なども含めた包括的なてんかん

検査の結果と整合性を確認しなければならない。

II. ¹⁸F-FDG PET

脳の糖代謝を測定する¹⁸F-FDG PETでは、てんかん焦点付近における発作間欠期のグルコース代謝低下を検出できる。このとき、低代謝領域は焦点部位を含むやや広い領域で検出される (図3)。特に側頭葉てんかんでは80%前後の検出力で焦点側を同定でき¹⁹⁾、約30%程度存在するとされるMRI異常を認めない側頭葉てんかん³⁰⁾においても有効である (図4)。術後の発作消失についても、MRIで病変を認めなくとも¹⁸F-FDG PETが陽性であれば、片側海馬硬化の例と遜色ない結果を得ることができる²³⁾。一方、発作時の糖代謝については、通常の発作の持続時間 (~5分) を考慮すると、¹⁸F-FDGの脳内分布が定まるまでに静脈内投与後30分程度を要するため、後述の脳血流SPECTのように発作時の脳の状態を厳密に反映した画像を得ることは通常は難しい。また、発作後しばらくの間は脳の糖代謝が変化するため²¹⁾、発作後24時間以上経過してから発作間欠期検査を行うことが望ましい。構造MRI

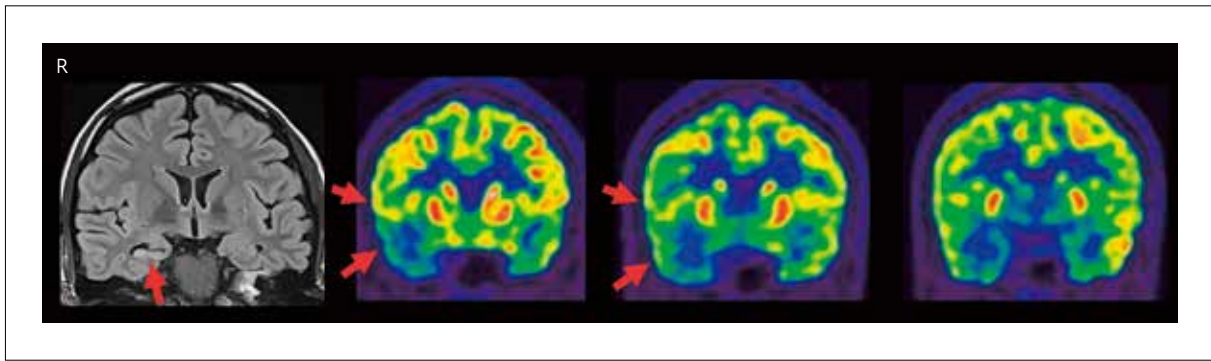


図3 10歳代女性，難治性右側頭葉てんかん（自験例，未発表データ）

MRIでは右海馬硬化を認めるが，発作間欠期 ^{18}F -FDG PETでは，同側の外側側頭葉や下前頭回まで糖代謝低下域が広がってみられる．右前方側頭葉切除術後，発作は完全に消失した．

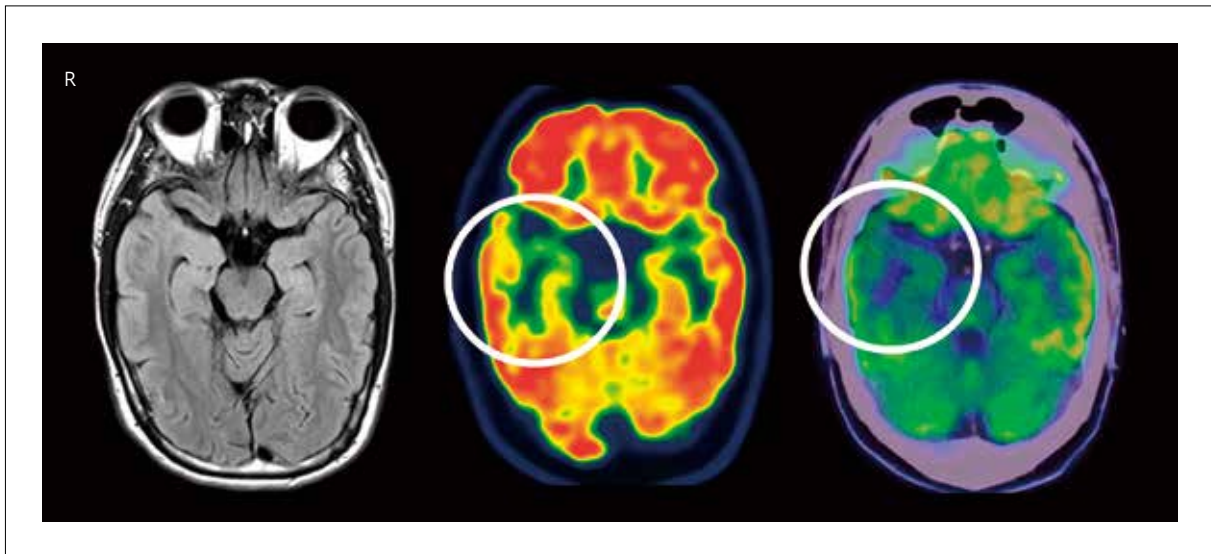


図4 20歳代男性，難治性側頭葉てんかん（自験例，未発表データ）

MRIでは海馬を含め病変を認めないが，発作間欠期 ^{18}F -FDG PETにて，右海馬を中心に糖代謝低下を認めた．その後，深部電極によるstereotactic EEG (SEEG)で右海馬からの発作起始が確認され，切除術にて発作は消失し，神経病理は海馬硬化であった．

と位置合わせして画像を重ね合わせることで，病変の視覚的な検出力をさらに上げることができる（図5a）^{36,39}．

III. 脳血流 SPECT

脳血流 SPECT は，てんかん焦点部位における発作間欠期血流低下もしくは発作時血流上昇を検出するが，前者は感度があまり良くないため（ $<50\%$ ），脳血流 SPECT 検査を有効に用いるには，発作時の撮像が重要である^{19,39}．本邦で用いられる脳血流 SPECT 核種には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl-cysteinate dimer (ECD)， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO)，N-isopropyl- ^{123}I -p-iodoamphetamine (IMP) があるが， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD は核種注

入後すぐに脳内分布が決まるため，発作時の脳血流を反映した画像を得ることができる． ^{123}I -IMP は分布が定まるまで時間がかかるため，前述の ^{18}F -FDG PETと同様，通常のでんかん発作の持続時間（ ~ 5 分）を考慮すると，発作時の画像が得られない．脳血流 SPECT は，時間分解能に乏しく核種の注入時期に画像が大きく依存するため，画像所見の解釈には発作と注射のタイミングを考慮する必要がある．発作開始から90秒以上経過すると焦点部位の血流上昇ははっきりしなくなるため⁴，核種が脳に入るまでの10～20秒と，分布が定まるまでの30秒程度の時間を考えると，原則，てんかん発作の開始から20～30秒以内に放射性核種を注入することが望まれる．発作の持続時間もある程度必要なほか，発作が生じるのを待って核種を注入す

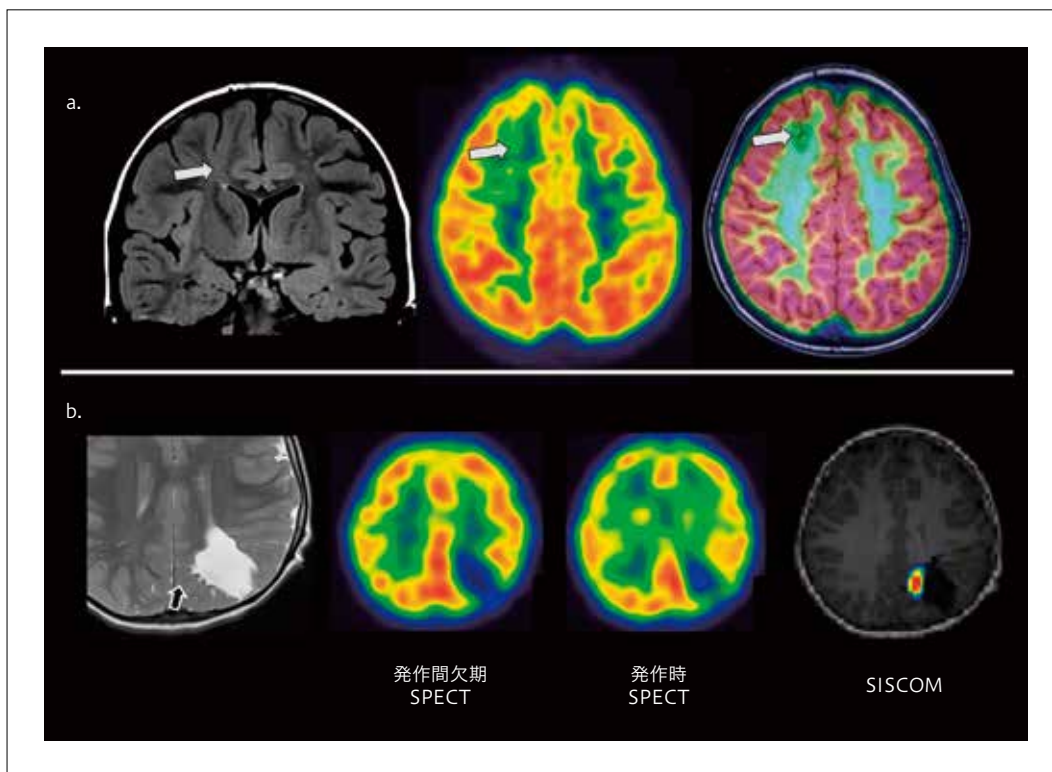


図5 てんかんにおける核医学画像

a. ^{18}F -FDG PET では発作間欠期の焦点部でのグルコース代謝低下を検出でき、MRI と重ね合わせることで視認しやすくなる。b. 初回の切除術後に発作が残存していた例で、発作時/発作間欠期の脳血流 SPECT では視覚的には焦点部位を指摘しにくい³⁹が、SISCOM により差分画像を計算することで焦点部位を絞り込める。
(文献 39 より一部改変)

るといふ手順をふむため、ほぼ毎日発作が起きているケースでないと現実的には施行が難しい。発作時 SPECT は 70% 以上の症例で焦点領域を検出でき、側頭葉外てんかんに対しても有効である¹⁹。また、発作間欠期画像との比較も重要であり、発作時から発作間欠期の画像の差分を統計処理によって計算し、結果を MRI に重ね合わせる subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) が用いられる (図 5b)^{19,39}。

IV. GABA 受容体イメージング

前述のように、 ^{18}F -FDG PET では、焦点部位を含むものの、より広い範囲で集積低下が検出される。これに対し、ベンゾジアゼピンのアンタゴニストである ^{11}C -flumazenil を用いた PET イメージングでは、てんかん焦点病変の GABA 受容体密度の低下を検出し、より特異的に焦点部位を絞り込めることが報告された³⁴。また、受容体分布イメージングであるため、脳血流や糖代謝のように、発作を含む脳活動のダイナミックな影響を受けにくいという利点

もある。 ^{11}C 製剤であったため日常臨床では利用しにくく、本邦においては SPECT 核種である ^{123}I -iomazenil SPECT が臨床的に用いられ²⁰、保険適用も得られている。その後、 ^{18}F -flumazenil PET も開発されたが⁴⁷、本邦では保険収載されていない。

V. モノアミンイメージング

セロトニンやドパミンなどのモノアミン神経伝達物質も、てんかんにおける脳核医学研究のターゲットである。 ^{18}F -MPPF や ^{18}F -FCWAY を用いたセロトニン受容体イメージングの研究では、側頭葉てんかんの焦点部位に集積低下が報告されている^{8,22}。また、てんかんと抑うつを併存する例においては、島皮質のセロトニントランスポーター減少が報告された²⁴。セロトニン合成の原料となるトリプトファンの代謝を測定できる ^{11}C - α -Methyl-L-tryptophan (AMT) PET では、てんかん原性領域の発作間欠期の集積上昇が報告され、特に結節性硬化症で皮質結節が多発しているケースにおいて、てんかん原性をもつ結節に

選択的に集積する可能性が指摘されている⁶⁾。ドパミンに関しては、¹⁸F-fallypride PET を用いた研究により、側頭葉てんかんの焦点側側頭葉だけでなく基底核においても受容体結合能が低下していることが示されている³⁾。

VI. グルタミン酸受容体イメージング

グルタミン酸は脳における主要な興奮性神経伝達物質であり、てんかんにおける慢性的な神経炎症は、グルタミン酸受容体のアップレギュレーション、グルタミン酸の細胞外蓄積、グルタミン酸除去のためのアストロサイトの活性化を引き起こす可能性がある^{9,32,38)}。最近の分子イメージングの進歩により、グルタミン酸受容体の *in vivo* での可視化が試みられている^{25,29)}。¹⁸F-GE-179 は、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体に対する PET トレーサーであり、NMDA 受容体は記憶や学習を含むさまざまな脳機能において重要な役割を果たしている²⁵⁾。NMDA 受容体 PET により、焦点てんかんにおける局所的な集積増加が発見されたが、抗うつ薬を服用している例では減少することが報告された²⁶⁾。さらに、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型グルタミン酸受容体イメージングとして ¹¹C-K-2 PET が開発され、側頭葉てんかんのてんかん原性病変における集積増加が確認され、切除病理組織における AMPA 受容体分布との相関関係により妥当性が検証された²⁹⁾。

VII. 神経炎症イメージング

てんかん発症の過程に脳の炎症が関与していることを裏付けるエビデンスは多く示されており^{41,46)}、両者の関係を明らかにするため、さまざまな分子イメージング研究が利用されてきた¹³⁾。ミトコンドリア外膜に存在する 18-kDa translocator protein (TSPO) を標的とした PET トレーサーは、神経炎症の測定に比較的長く用いられてきた。ミクログリアを含む脳内の免疫細胞は TSPO を高発現しており、神経炎症過程において TSPO は過剰発現すると考えられている^{31,48)}。てんかんにおいては、第一世代の TSPO トレーサーである ¹¹C-PK11195 を用いて、ラスマッセン脳炎¹⁾や FCD⁵⁾において集積増加が報告された。また、2つの異なる TSPO リガンド (¹¹C-PBR28 と ¹¹C-DPA-713) を用いた別の研究では、側頭葉てんかんにおいて両側の側頭葉での炎症亢進が観察され、神経炎症が進行しているこ

とや、抗炎症療法の役割の可能性が示唆された¹⁴⁾。TSPO PET は、てんかんにおける神経炎症に関する強力なエビデンスを提供しているが、結合の特異性が低い点 (アストロサイトへの結合など) が課題である。

VIII. 血液脳関門イメージング

血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) 機能に関しては、てんかんの発症や薬剤抵抗性との関連が注目されてきた。頭部外傷後のてんかん発症に BBB 破綻が関連しているという報告に加え⁴⁴⁾、抗てんかん発作薬の BBB における排出に関与する P-glycoprotein (P-gp) の異常が薬剤抵抗性に関係することが示唆されている^{33,43)}。^{R-¹¹C-verapamil} PET は、P-gp の測定と BBB 機能障害の検出に用いられており、薬剤抵抗性の側頭葉てんかん患者においては、P-gp 活性が上昇していることが確認され、P-gp の過剰活性と薬剤抵抗性てんかんとの関係が支持する所見が得られた¹¹⁾。さらに最近では、形成異常病変を伴う難治性焦点てんかん患者でも ^{R-¹¹C-verapamil} PET を用いて P-gp の過剰活性が確認されており、病変のタイプにかかわらず BBB の P-gp 異常が示唆されている¹⁶⁾。

IX. オピオイド受容体イメージング

19世紀にモルヒネが初めて単離された後、いくつかの内因性オピオイドペプチドと受容体リガンドの化学構造が同定され、現時点で4つの受容体、すなわち μ -受容体、 δ -受容体、 κ -受容体、opioid-receptor-like receptor 1 (ORL1) が同定されている^{7,28)}。オピオイドシグナル伝達は、疼痛調節、報酬/中毒、学習/記憶、情動調節、およびてんかんに関与し^{18,45)}、いくつかの PET リガンドが、*in vivo* で脳内のオピオイドシステムと機能を可視化するために開発されている⁷⁾。最も一般的に使用されているトレーサーは、¹¹C-diprenorphine (DPN) と ¹¹C-carfentanil (CFN) であり、¹¹C-DPN が非選択的なオピオイド受容体拮抗薬であるのに対し⁷⁾、¹¹C-CFN は μ -受容体サブタイプ 1 の選択的アゴニストである¹⁰⁾。てんかんでは、発作時に内因性オピオイドが放出され、発作の終息に関与していることが知られている^{15,18)}。この発作時のオピオイド放出は、その後のオピオイド受容体の過剰発現につながり¹⁵⁾、このような発作に関連したオピオイド受容体の機能変化が、てんかんにおける情動症状に関与することが近年示唆

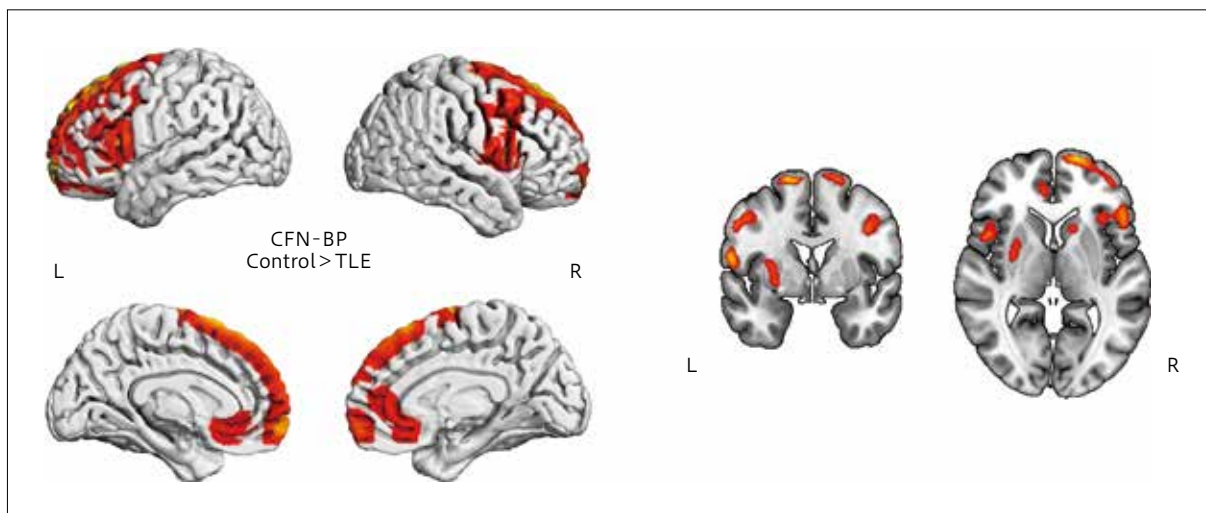


図6 感情障害を伴う側頭葉てんかんにおける広範な μ オピオイド受容体結合能の低下
(文献42より一部改変)

されている (図6)⁴²⁾.

おわりに

てんかんにおける脳核医学画像について、現在の実臨床における使い方に加え、近年の進歩や新たな分子イメージングの応用について紹介した。臨床においては、てんかん原性領域の同定のため、各画像モダリティの特性を理解した検査と所見の解釈が求められる。研究段階のものにはさまざまな受容体や神経炎症、BBBなどをターゲットとしたものが挙げられ、今後の進展が待たれる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Banati, R. B., Goerres, G. W., Myers, R., et al. : [^{11}C] (R)-PK11195 positron emission tomography imaging of activated microglia in vivo in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 53 (9) ; 2199-2203, 1999
- 2) Bernasconi, A., Cendes, F., Theodore, W. H., et al. : Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy : a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, 60 (6) ; 1054-1068, 2019
- 3) Bernedo Paredes, V. E., Buchholz, H. G., Gartenschläger, M., et al. : Reduced D2/D3 receptor binding of extrastriatal and striatal regions in temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 10 (11) ; e0141098, 2015
- 4) Blumenfeld, H., McNally, K. A., Vanderhill, S. D., et al. : Positive

and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*, 14 (8) ; 892-902, 2004

- 5) Butler, T., Ichise, M., Teich, A. F., et al. : Imaging inflammation in a patient with epilepsy due to focal cortical dysplasia. *J Neuroimaging*, 23 (1) ; 129-131, 2013
- 6) Chugani, H. T., Luat, A. F., Kumar, A., et al. : α -[^{11}C]-Methyl-L-tryptophan - PET in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 81 (7) ; 674-680, 2013
- 7) Cumming, P., Marton, J., Lilius, T. O., et al. : A survey of molecular imaging of opioid receptors. *Molecules*, 24 (22) ; 4190, 2019
- 8) Didelot, A., Ryvlin, P., Lothe, A., et al. : PET imaging of brain 5-HT1A receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Brain*, 131 (Pt 10) ; 2751-2764, 2008
- 9) Eid, T., Thomas, M. J., Spencer, D. D., et al. : Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus : possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet*, 363 (9402) ; 28-37, 2004
- 10) Eriksson, O., Antoni, G. : [^{11}C]Carfentanil binds preferentially to μ -opioid receptor subtype 1 compared to subtype 2. *Mol Imaging*, 14 ; 476-483, 2015
- 11) Feldmann, M., Asselin, M. C., Liu, J., et al. : P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy : a case-control study. *Lancet Neurol*, 12 (8) ; 777-785, 2013
- 12) Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., et al. : ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55 (4) ; 475-482, 2014
- 13) Galovic, M., Koepp, M. : Advances of molecular imaging in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 16 (6) ; 58, 2016
- 14) Gershen, L. D., Zanotti-Fregonara, P., Dustin, I. H., et al. : Neuroinflammation in temporal lobe epilepsy measured using positron emission tomographic imaging of translocator protein. *JAMA Neurol*, 72 (8) ; 882-888, 2015
- 15) Hammers, A., Asselin, M. C., Hinz, R., et al. : Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*, 130 (Pt 4) ; 1009-1016, 2007

- 16) Ilyas-Feldmann, M., Asselin, M. C., Wang, S., et al. : P-glycoprotein overactivity in epileptogenic developmental lesions measured in vivo using (R)-[¹¹C]verapamil PET. *Epilepsia*, 61 (7) ; 1472-1480, 2020
- 17) Jack, C. R. Jr., Andrews, J. S., Beach, T. G., et al. : Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease : Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*, 20 (8) ; 5143-5169, 2024
- 18) Koepp, M. J., Richardson, M. P., Brooks, D. J., et al. : Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures. *Lancet*, 352 (9132) ; 952-955, 1998
- 19) Kumar, A., Chugani, H. T. : The role of radionuclide imaging in epilepsy, part 1 : sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy. *J Nucl Med*, 54 (10) ; 1775-1781, 2013
- 20) Lamusuo, S., Ruottinen, H. M., Knuuti, J., et al. : Comparison of [¹⁸F]FDG-PET, [^{99m}Tc]-HMPAO-SPECT, and [¹²³I]-iomazenil-SPECT in localising the epileptogenic cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63 (6) ; 743-748, 1997
- 21) Leiderman, D. B., Albert, P., Balish, M., et al. : The dynamics of metabolic change following seizures as measured by positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *Arch Neurol*, 51 (9) ; 932-936, 1994
- 22) Liew, C. J., Lim, Y. M., Bonwetsch, R., et al. : ¹⁸F-FCWAY and ¹⁸F-FDG PET in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 50 (2) ; 234-239, 2009
- 23) LoPinto-Khoury, C., Sperling, M. R., Skidmore, C., et al. : Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53 (2) ; 342-348, 2012
- 24) Martinez, A., Finegersh, A., Cannon, D. M., et al. : The 5-HT1A receptor and 5-HT transporter in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 80 (16) ; 1465-1471, 2013
- 25) McGinnity, C. J., Hammers, A., Riaño Barros, D. A., et al. : Initial evaluation of ¹⁸F-GE-179, a putative PET Tracer for activated N-methyl D-aspartate receptors. *J Nucl Med*, 55 (3) ; 423-430, 2014
- 26) McGinnity, C. J., Koepp, M. J., Hammers, A., et al. : NMDA receptor binding in focal epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86 (10) ; 1150-1157, 2015
- 27) McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89 (1) ; 88-100, 2017
- 28) Meunier, J. C. : Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur J Pharmacol*, 340 (1) ; 1-15, 1997
- 29) Miyazaki, T., Nakajima, W., Hatano, M., et al. : Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nat Med*, 26 (2) ; 281-288, 2020
- 30) Muhlhof, W., Tan, Y. L., Mueller, S. G., et al. : MRI-negative temporal lobe epilepsy - What do we know? *Epilepsia*, 58 (5) ; 727-742, 2017
- 31) Owen, D. R., Guo, Q., Kalk, N. J., et al. : Determination of [¹¹C]PBR28 binding potential in vivo : a first human TSPO blocking study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34 (6) ; 989-994, 2014
- 32) Pan, J. W., Williamson, A., Cavus, I., et al. : Neurometabolism in human epilepsy. *Epilepsia*, 49 (Suppl 3) ; 31-41, 2008
- 33) Potschka, H. : Role of CNS efflux drug transporters in antiepileptic drug delivery : overcoming CNS efflux drug transport. *Adv Drug Deliv Rev*, 64 (10) ; 943-952, 2012
- 34) Ryvlin, P., Bouvard, S., Le Bars, D., et al. : Clinical utility of flumazenil-PET versus [¹⁸F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain*, 121 (Pt 11) ; 2067-2081, 1998
- 35) Saavalainen, T., Jutila, L., Mervaala, E., et al. : Temporal antero-inferior encephalocele : an underrecognized etiology of temporal lobe epilepsy? *Neurology*, 85 (17) ; 1467-1474, 2015
- 36) Salamon, N., Kung, J., Shaw, S. J., et al. : FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*, 71 (20) ; 1594-1601, 2008
- 37) Schurr, J., Coras, R., Rössler, K., et al. : Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in frontal lobe epilepsy : a new clinico-pathological entity. *Brain Pathol*, 27 (1) ; 26-35, 2017
- 38) Sharma, A. A., Szaflarski, J. P. : In vivo imaging of neuroinflammatory targets in treatment-resistant epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 20 (4) ; 5, 2020
- 39) Shigemoto, Y., Sone, D., Kimura, Y., et al. : Nuclear imaging in epilepsy : principles and progress. *Epilepsy Seizure*, 12 (1) ; 40-48, 2020
- 40) Sone, D. : Making the invisible visible : advanced neuroimaging techniques in focal epilepsy. *Front Neurosci*, 15 ; 699176, 2021
- 41) Sone, D. : Contribution of Neuroimaging Studies to the Understanding of Immunology and Inflammation in Epilepsy. *Translational Neuroimmunology, Volume 7* (ed by Rezaei, N., Yazdapanah, N.). Academic Press, Cambridge, p.411-423, 2023
- 42) Sone, D., Galovic, M., Myers, J., et al. : Contribution of the μ -opioid receptor system to affective disorders in temporal lobe epilepsy : a bidirectional relationship? *Epilepsia*, 64 (2) ; 420-429, 2023
- 43) Stępień, K. M., Tomaszewski, M., Tomaszewska, J., et al. : The multidrug transporter P-glycoprotein in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep*, 64 (5) ; 1011-1019, 2012
- 44) Tomkins, O., Shelef, I., Kaizerman, I., et al. : Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (7) ; 774-777, 2008
- 45) Valentino, R. J., Volkow, N. D. : Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology*, 43 (13) ; 2514-2520, 2018
- 46) Vezzani, A., Friedman, A., Dingledine, R. J. : The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*, 69 ; 16-24, 2013
- 47) Vivash, L., Gregoire, M. C., Lau, E. W., et al. : ¹⁸F-flumazenil : a γ -aminobutyric acid A-specific PET radiotracer for the localization of drug-resistant temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med*, 54 (8) ; 1270-1277, 2013
- 48) Vivash, L., O'Brien, T. J. : Imaging microglial activation with TSPO PET : lighting up neurologic diseases? *J Nucl Med*, 57 (2) ; 165-168, 2016
- 49) Xie, M., Wang, X., Duan, Z., et al. : Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors : tumor spectrum and diagnosis based on genetic alterations. *Front Neurosci*, 16 ; 1071314, 2023

Nuclear Brain Imaging in Epilepsy :

Clinical Role and Progress

Daichi SONE

Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

The primary clinical role of nuclear neuroimaging in epilepsy is to identify focus areas in drug-resistant focal epilepsy. Perfusion SPECT, ^{18}F -FDG PET, and ^{123}I -iomazenil SPECT are widely utilized and covered by the National Health Insurance system in Japan. Around the focus areas, ^{18}F -FDG PET detects reduced cerebral glucose metabolism during the interictal period, and ^{123}I -iomazenil SPECT identifies decreased benzodiazepine receptor density. For perfusion SPECT, ictal scanning is recommended to detect hyperperfusion around the focus region. The use of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radioisotopes and the timing of injection are important. Moreover, nuclear imaging may be beneficial even in cases of focal epilepsy without MRI abnormalities. Appropriate examinations may provide clinical advantages and help guide optimal treatment decisions. Advanced nuclear imaging, including monoamine, glutamate receptors, neuroinflammation, blood-brain barrier, and opioid receptors, are also being investigated as molecular imaging targets in epilepsy. This review explores the current clinical role and recent advances of nuclear neuroimaging in epilepsy.

Author's abstract

Keywords epilepsy, nuclear medicine, ^{18}F -FDG PET, perfusion SPECT