Zastosowanie FDG PET/CT w kwalifikacji dzieci z padaczką lekooporną do leczenia neurochirurgicznego

The Role of FDG PET/CT in qualification for neurosurgical treatment children with refractory epilepsy

Marcin Chyra¹, Marek Mandera², Magdalena Dudzińska³, Małgorzata Mikanik-Klemens⁴

¹ Oddział Neurologii Dziecięcej, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii im. E. Hankego, Chorzów

² Oddział Neurochirurgii Dziecięcej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Jana Pawła II, Katowice

³ Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii im. E. Hankego, Chorzów

⁴ Pracownia Diagnostyki Obrazowej i Izotopowej, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii im. E. Hankego, Chorzów

STRESZCZENIE

Cel pracy. Celem pracy była ocena przydatności badania FDG-PET/CT w korelacji z MRI i EEG w kwalifikacji do leczenia operacyjnego dzieci z padaczką oporną na farmakoterapię. **Materiał i metody.** Analizowano przypadki 24 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 16 lat i 11 miesięcy z rozpoznaną padaczką lekooporną, hospitalizowanych na Oddziale Neurologii Dziecięcej Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii im. E. Hankego od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2013 roku. Na podstawie analizy morfologii napadów, wyników badań MRI (nie starszych niż 6 miesięcy), zapisów wideo EEG i/lub EEG oraz konsultacji neurochirurgicznej dzieci zostały zakwalifikowane do badania PET/CT. U wszystkich pacjentów wykonano badanie PET/CT z wykorzystaniem 18-FDG (znakowanej 18-F-deoksyglukozy) aparatem BIOGRAPH mCT-S (64) 3R firmy Siemens. **Wyniki.** W badaniu PET/CT nieprawidłową dystrybucję radioizotopu stwierdzono u 21/24 pacjentów (87,50%). W przypadku 8/24 (33,33%) pacjentów zaburzenia miały charakter ogniskowego hipometabolizmu. 6 na 24 (25%) dzieci, u których stwierdzono zgodność lokalizacji zmian patologicznych w badaniach MRI, EEG i FDG-PET/CT zostało zakwalifikowanych do leczenia neurochirurgicznego. Połowę z nich stanowiły dzieci z FCD, 2 ze stwardnieniem guzowatym i 1 ze zmianą rozrostową. **Wnioski.** Badanie FDG PET/CT jest wartościową metodą neuroobrazowania w procesie kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego. Pozwala w wielu przypadkach zdefiniować ognisko padaczkowe oraz, w znacznie lepszym stopniu niż powszechnie stosowane badania neuroobrazowe, określić jego ewentualną rozległość. 18-FDG PET/CT powinien być stałym elementem diagnostyki dzieci z padaczką lekooporną kwalifikowanych do leczenia neurochirurgicznego

Słowa kluczowe: FDG-PET/CT; padaczka lekooporna, dzieci

SUMMARY

Purpose of the study. The purpose of the study was to evaluate the utility of FDG PET/CT scans in correlation with MR and EEGs in qualifying children with pharmacotherapy resistant epilepsy for neurosurgical treatment. **Material and methods.** The analysed group consisted of 24 patients diagnosed with refractory epilepsy with the age range from 2 months to 16 years and 11 months. They were admitted at the neurology ward of the Chorzow Centre of Paediatrics and Oncology between 1st January 2012 and 31st December 2013. On the basis of seizure type analyses, MR scan results (not older than 6 months), video EEG recordings and/or EEG transcripts, as well as neurosurgical consultations, the patients were qualified for PET/CT examination. The PET/CT was performed in all patients with the 18-FDG (18F-deoxyglucose), using BIOGRAPH mCT-S (64) 3R Siemens equipment. **Results.** The PET/CT examinations revealed an incorrect distribution of the radioactive tracer in 21 out of 24 patients (87.5%). In 8 out of 24 patients (33.33%), the disorders consisted of focal hypometabolism. 6 out of 24 children (25%) with the compatibility of location of pathologic lesions in MRI, EEG and FDG-PET/CT examinations were qualified for neurosurgical treatment. Out of these patients, half suffered from FCD, 2 had tuberous sclerosis and 1 neoplastic lesions. **Conclusions.** FDG PET/CT examinations are a valuable neuroimaging method during the process to ascertain whether neurosurgical treatment is needed. In numerous cases, it makes possible to identify the epileptic focus and determine its potential extent more precisely than the commonly used neuroimaging techniques. 18-FDG PET/CT should be a constant component in diagnosing children with refractory epilepsy in qualifying those in need for neurosurgical treatment.

Key words: FDG-PET/CT; refractory epilepsy, children

WSTĘP

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego, której rozpowszechnienie w populacji ogólnej szacuje się w granicach 0,4–0,8%, natomiast wskaźnik

chorobowości w krajach rozwijających się jest wyższy i wynosi 6–10/1000 ludności (0,6–1,5%). Niestety, pomimo stałego postępu w jej leczeniu farmakologicznym i pojawia-

niu się wielu nowych leków przeciwpadaczkowych odsetek pacjentów, u których nie udaje się uzyskać kontroli napadów pozostaje niezmienny i wynosi 20–30% [1]. Wtedy często stajemy przed wyborem niefarmakologicznej metody leczenia. Jedną z nich jest leczenie neurochirurgiczne, możliwe do zastosowania u ok. 25% dzieci z padaczką lekooporną z określonym ogniskiem padaczkowym [1, 2]. W celu optymalizacji tej metody leczenia stosowane są narzędzia umożliwiające dokładną identyfikację podłoża strukturalnego zaburzeń napadowych.

Jak wiadomo każde uszkodzenie kory mózgowej może skutkować czynnością napadową. Do jego powstania może dojść w każdym okresie życia osobniczego i manifestować się począwszy od ognisk dysplazji korowej (*focal cortical dysplasia* – FCD), przez malformacje naczyniowe, okołoporodowe uszkodzenia mózgowia, zmiany rozrostowe, stwardnienie hipokampa czy pourazowe blizny korowe [3]. Opisane zmiany strukturalne mogą skutkować patologicznymi zmianami wzorca czynności bioelektrycznej mózgowia, które w obrazie klinicznym mogą wyrażać się napadami padaczkowymi. Ponadto w potencjalnym ognisku padaczkowym w czasie napadu padaczkowego dochodzi do znacznego zwiększenia aktywności metabolicznej oraz mózgowego przepływu krwi (*cerebral blood flow* – CBF). W okresie międzyna-
padowym (interiktalnym) metabolizm wraz z przepływem krwi ulegają obniżeniu [4].

Opierając się na powyższych przesłankach patomorfologicznych i patofizjologicznych, zanim zapadnie decyzja o kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego, dla optymalizacji jego efektów podejmuje się próbę precyzyjnego zdefiniowania potencjalnego ogniska odpowiedzialnego za występowanie napadów. By właściwie tego dokonać konieczne jest ustalenie zgodności lokalizacji klinicznej, elektrofizjologicznej oraz strukturalnego uszkodzenia.

W procesie diagnostycznym zastosowanie znajduje wiele metod neuroobrazowania OUN, zarówno strukturalnego, jak i funkcjonalnego, w różnych konfiguracjach. Procedurą z wyboru w diagnostyce obrazowej padaczki jest rezonans magnetyczny mózgu (MRI) [2, 5]. Dzięki metodzie wolumetrycznej, poza określeniem zaburzeń architektoniki, możliwa jest również ocena objętości badanych struktur OUN, celowa w razie podejrzenia np. stwardnienia hipokampa [6]. Warto wspomnieć, iż obraz niektórych uszkodzeń strukturalnych OUN może różnić się w zależności od wieku od pacjenta (np. FCD) i zmieniać się w czasie w związku z procesami dojrzewania mózgu [7].

W celu oceny aktywności bioelektrycznej mózgu pod względem występowania patogennych grafoelementów oraz różnicowania padaczek z napadami uogólnionymi i ogniskowymi wykorzystuje się metodę elektroencefalografii (EEG, wideo EEG) [8]. Istnieje jednak dość liczna grupa pacjentów, u których przyczyną choroby jest na tyle subtelna zmiana strukturalna lub zmiana czynnościowa, że nie udaje się jej wykryć za pomocą wymienionych powyżej metod. W tych przypadkach zastosowanie znajdują nowe techniki neuroobrazowania ukierunkowane na regionalne zmiany czynnościowe będące wynikiem fizjo-

logicznych przemian w okolicy ogniska padaczkowego, a wyróżniające się ich odmiennym nasileniem w porównaniu z tkanką zdrową, zarówno w czasie napadu, jak i w okresie międzyna-
padowym, np. zmiany metabolizmu glukozy, przemian aminokwasów i nukleozydów, ekspresję wybranych receptorów lub zmiany wiązania neuroprzekazników, analizę regionalnego przepływu krwi w określonym regionie OUN poprzez ocenę gromadzenia określonego znacznika promieniotwórczego oraz wiele innych [4, 9]. Badanie Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET) pozwala pod względem funkcjonalnym ocenić wiele aspektów czynności mózgu. Zastosowanie odpowiedniego radioznacznika umożliwia ocenę lokalnego metabolizmu tkanki nerwowej mózgu oraz układów neuroprzekaznictwa na podstawie specyficznych relacji neuroprzekaznik (lub jego analog) – receptor [10]. I tak na przykład alfa-metylo-tryptofan jest znacznikiem z wyboru stosowanym w diagnostyce guzów korowych w przebiegu stwardnienia guzowatego, flumazenil (antagonista GABA) – dla dokładniejszej lateralizacji i określenia ogniska padaczki skroniowej [11], a ¹¹C-metionina oraz ¹⁸F-fluoroetylo-L-tyrozyna to klinicznie najbardziej przydatne radioznaczniki w procesie neuroobrazowania guzów mózgu z wykorzystaniem PET [9]. Jednakże w postępowaniu diagnostycznym główną rolę, jeśli chodzi o ocenę metabolizmu mózgowia w okresie międzyna-
padowym, odgrywa ¹⁸F-fluoro-deoksy-glukoza (FDG-PET). W badaniu obszary funkcjonalnego deficytu związanego z czynnością epileptogenną uwidaczniają się w okresie międzyna-
padowym (faza interiktalna) jako charakterystyczny ubytek metabolizmu [12]. Pojedyncze ognisko hipometabolizmu może zostać zidentyfikowane nawet u 55–80% pacjentów ze zmianami ogniskowymi stwierdzonymi w klasycznym badaniu EEG [13]. W celu lepszej lokalizacji i dokładniejszej topografii w obrębie OUN wykorzystuje się badania hybrydowe typu PET/CT, a także od niedawna również PET/MRI. Ich istotą jest połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej odpowiednio z badaniem wielorzę-
dowej tomografii komputerowej lub rezonansem magnetycznym. Dzięki temu uzyskujemy obraz funkcji narządów z możliwością dokładnej oceny anatomicznej. Obrazowanie metodą tomografii komputerowej z emisją pojedynczych fotonów (SPECT) opiera się na analizie przepływu krwi w określonym obszarze OUN przez ocenę gromadzenia radioznacznika. W diagnostyce zaburzeń napadowych możliwe jest do wykonania badań zarówno w fazie międzyna-
padowej (hipoperfuzja), jak i podczas napadu (hiperperfuzja) [14]. Coraz szersze zastosowanie znajdują również i inne metody diagnostyki funkcjonalnej, m.in. funkcjonalny rezonans magnetyczny, magnetoencefalografia, spektroskopia rezonansu magnetycznego spektroskopia bliska podczerwieni i wiele innych, których omówienie przekracza ramy opracowania [15, 16].

CEL PRACY

Celem pracy była ocena przydatności badania FDG-PET/CT w korelacji z MRI i EEG w kwalifikacji do leczenia operacyjnego dzieci z padaczką oporną na farmakoterapię.

MATERIAŁ I METODY

Analizowane dane zostały zebrane retrospektywnie. Do analizy włączono 24 dzieci z rozpoznaną padaczką lekooporną, hospitalizowanych na Oddziale Neurologii Dziecięcej Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii im. E. Hankego od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2013 roku, u których wykonano badanie PET/CT. Dzieci były w wieku od 2 miesięcy do 16 lat i 11 miesięcy. Średni wiek badanych pacjentów wynosił 107,83 miesiąca. Dwóch pacjentów było poddanych badaniom w wieku niemowlęcym (2. m.ż.) (tab. I). Kwalifikację niemowląt uzasadniały doniesienia z literatury światowej dotyczące nie tylko redukcji napadów, lecz także poprawy możliwości rozwoju psychomotorycznego po leczeniu neurochirurgicznym [17, 18]. Na podstawie danych z wywiadu analizowano wiek wystąpienia pierwszych napadów, ich morfologię i częstotliwość oraz historię dotychczasowej farmakoterapii. Długość trwania padaczki wynosiła średnio 75,96 miesiąca. Średni wiek wystąpienia pierwszych zaburzeń napadowych wynosił 31,83 m.ż., mieszcząc się w zakresie od 2. doby życia do 190. m.ż. Każdy z pacjentów spełniał kryteria lekooporności padaczki – przyjęto definicję opracowaną i opublikowaną w 2010 roku przez Grupę Roboczą Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. International League Against Epilepsy – ILAE) [19]. U każdego z pacjentów stosowano co najmniej 2 leki przeciwpadaczkowe w odpowiednich dawkach terapeutycznych. Występujące napady padaczkowe były podejrzewane o charakter ogniskowy lub ogniskowy wtórnie uogólniony. Na podstawie analizy morfologii napadów, wyników badań MRI (nie starszych niż 6 miesięcy), zapisów wideo EEG i/lub EEG, konsultacji neurochirurgicznej, dzieci zostały zakwalifikowane do badania PET/CT ze względu na istnienie poważnych przesłanek do podejrzewania ogniskowej zmiany strukturalnej bądź czynnościowej jako czynnika prowokującego występowanie napadów. Pacjenci rozważani byli jako kandydaci do leczenia operacyjnego po ewentualnym zdefiniowaniu ogniska padaczkowego w badaniu PET/CT mózgowia. U wszystkich pacjentów wykonano badanie PET/CT z wykorzystaniem 18-FDG (znakowanej 18-F-deoksyglukozy) aparatem BIOGRAPH mCT-S (64) 3R firmy Siemens połączonej ze stacją roboczą Leonardo MMWP. Pacjentom podawano dożylnie FDG w dawce 4,5 MBq/kg, a następnie po okresie ok. 30–40 min w cichym, nieco zaciemnionym pomieszczeniu, rozpoczynano badanie. W znakomitej większości przypadków neuroobrazowanie przeprowadzane było w znieczuleniu ogólnym; monitorowano podstawowe funkcje życiowe (saturacja i tętno). Dla lepszej lokalizacji i dokładniejszej topografii w obrębie OUN dokonywano fuzji obrazów PET z CT. Obrazy FDG-PET/CT oceniane były po zaznajomieniu się z pełną dokumentacją medyczną pacjentów. Po zakończonym procesie diagnostycznym ponownie analizowano zgromadzone dane, uwzględniając stosownie do wieku poziom funkcjonowania, rozwój psychomotoryczny, lateralizację oraz „elokwentność” obszaru, w którym lokalizowano ewentualne ognisko padaczkowe. Następnie podejmowano decyzję o możliwości leczenia operacyjnego padaczki.

WYNIKI

U 21/24 diagnozowanych pacjentów stwierdzono nieprawidłowości w badaniu MRI głowy, u wszystkich zaś zmiany zlokalizowane lub zlateralizowane w zapisie wideo EEG oraz występowanie napadów ogniskowych i/lub ogniskowych wtórnie uogólnionych (tab. II). W przypadku 3 dzieci z prawidłowym obrazem mózgowia w badaniu MRI głowy istniała silna korelacja pomiędzy zmianami w zapisie wideo EEG a morfologią napadów padaczkowych. W badaniu PET/CT (Tab. III) nieprawidłową dystrybucję radioznacznika stwierdzono u 21/24 pacjentów (87,50%). W przypadku 8/24 pacjentów (33,33%) zaburzenia miały charakter ogniskowego hipometabolizmu, wskazując na potencjalne ognisko padaczkorodne. U nieco większego odsetka pacjentów (45,83%; 11/24 osoby) obraz PET/CT cechował się obecnością rozlanych, rozległych obszarów hipometabolizmu lub innych zaburzeń w gromadzeniu znacznika w obrębie mózgowia. U 2/24 pacjentów (8,33%) zaburzenia metabolizmu znakowanej glukozy miały charakter wieloogniskowy. Na podstawie wykonanych badań MRI mózgowia w największym odsetku (29,16%) stwierdzano zaburzenia o charakterze ogniskowej dysplazji korowej (FCD). Zmiany dotyczyły różnych regionów kory mózgowej, najczęściej lokalizując się w płatach czołowych, rzadziej skroniowych (tab. IV). U 1 z 4 dzieci z dysplazją korową w płacie czołowym w wykonanym badaniu FDG PET stwierdzono izolowane ognisko hipometabolizmu glukozy, pokrywające się ze zmianami w MRI (ryc. 1).

Analogiczną zgodność uzyskano u 1 na 2 pacjentów z dysplazją w płacie skroniowym oraz u jedyne go ze zmianą w płacie potylicznym. Pacjentów po wykonaniu badania FDG PET/CT ponownie konsultowano neurochirurgicznie, analizując argumenty przemawiające za lub przeciw zabiegowi neurochirurgicznemu. Na podstawie całości obrazu klinicznego 6/24 (25%) z pełną zgodnością stwierdzanych w badaniach zaburzeń zostało zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego w tym 3 z FCD, 2 ze stwardnieniem guzowatym (ryc. 2) i 1 ze zmianą rozrostową. W kwalifikacji uwzględniano także topografię obszarów elokwentnych. Zabieg wykonano w 5 przypadkach (20,83%) – rodzina jednego z pacjentów odstąpiła od tej metody leczenia. W pracy nie uwzględniono skuteczności leczenia neurochirurgicznego.

OMÓWIENIE

Po analizie literatury fachowej i dostępnych publikacji nie znaleźliśmy dotychczas w polskim piśmiennictwie żadnej pracy na temat zastosowania badania PET/CT w procesie kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego dzieci z padaczką lekooporną. W stworzonej retrospektywnie grupie pacjentów zakwalifikowanych do badań zwraca uwagę jej niejednorodność. Poza wspólnym mianownikiem pod postacią lekooporności padaczki oraz korelacji charakteru napadów ze zmianami w zapisie EEG można stwierdzić znaczne zróżnicowanie pod względem wieku, czasu trwania i podłoża choroby, a także ilości stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Tab. I. Charakterystyka badanej grupy *Characteristics of the studied group*

Charakterystyka grupy <i>Group characteristics</i>		
Liczba dzieci <i>No. of patients</i>	24	
Chłopcy/Dziewczęta <i>Boys/girls</i>	11	13
Liczba dzieci poniżej 1. r.ż. <i>No. of children under 1 year of age</i>	2	
Wiek (średnio) <i>Age (average)</i>	107,83 mies. (2–203 mies.)	
Wiek pierwszego napadu (średnio) <i>Age at the first seizure</i>	31,83 m.ż. (2. d.ż.–190 m.ż.)	
Czas trwania padaczki (średnio) <i>Epilepsy duration (average)</i>	75,96 mies. (2–177 mies.)	

Tab. II. Morfologia napadów padaczkowych w zależności od wyniku badania MRI głowy w badanej grupie pacjentów
Morphology of epileptic seizures according to MRI results in the studied group of patients

Anomalia strukturalna stwierdzona w MRI głowy <i>Structural anomaly revealed in the head MRI</i>	Typ napadów (morfologia + zapis wideo EEG) <i>Type of seizures (morphology + video EEG recording)</i>				Liczba pacjentów <i>No. of patients</i>
	Ogniskowe <i>Focal seizures</i>	Ogniskowe wtórnie uogólnione <i>Secondarily generalised focal seizures</i>	Ogniskowe oraz ogniskowe wtórnie uogólnione <i>Focal and secondarily generalised focal seizures</i>	Pierwotne uogólnione <i>Primary generalised seizures</i>	
Ogniskowa dysplazja korowa <i>Focal cortical dysplasia</i>	1	2	4	0	7 (29,16%)
Guzy (w tym torbiele, guzy resztkowe) <i>Tumours (including cysts, residual tumours)</i>	2	1	2	0	5 (20,83%)
Stwardnienie guzowate <i>Tuberous sclerosis</i>	1	0	1	0	2 (8,33%)
Stwardnienie hipokampów <i>Hippocampal sclerosis</i>	0	0	1	0	1 (4,17%)
Inne <i>Other</i>	1	2	3	0	6 (25,0%)
Prawidłowy obraz MRI <i>Normal MRI result</i>	1	1	1	0	3 (12,5%)

Tab. III. Zaburzenia metabolizmu glukozy stwierdzone w PET/CT w analizowanej grupie *Glucose metabolism disorders revealed in PET/CT examinations in the studied group*

Wynik badania PET/CT <i>PET/CT results</i>	Liczba pacjentów <i>No. of patients</i>	Odsetek badanej grupy <i>Percentage of the studied group</i>
Brak nieprawidłowości w gromadzeniu znacznika <i>No abnormal tracer uptake</i>	3	12,50%
Ogniskowe zaburzenia gromadzenia znacznika <i>Abnormal focal tracer uptake</i>	8	33,33%
Zmiany wieloogniskowe <i>Multifocal lesions</i>	2	8,33%
Rozlane, rozległe obszary hipometabolizmu i inne zaburzenia w dystrybucji znacznika <i>Extensive areas of hypometabolism and other abnormalities in tracer distribution</i>	11	45,83%

Tab. IV. Wyniki badania PET/CT u pacjentów dysplazją korową *PET/CT results in patients with cortical dysplasia*

Lokalizacja FCD w badaniu MRI <i>Localisation of FCD in MRI</i>	Liczba pacjentów <i>No. of patients</i>	Odsetek pacjentów w grupie z dysplazją korową oraz w całości grupy badanej. <i>Percentage of patients in the group with cortical dysplasia and in the entire studied group</i>	Istnienie konkordancji lokalizacja zmiany w MRI – pojedyncze ognisko hipometabolizmu w FDG PET <i>Concordance between the localisation of lesion in MRI and the single focus of hypometabolism in FDG PET</i>
Płat czołowy <i>Frontal lobe</i>	4	57,14 % (16,67%)	1
Płat skroniowy <i>Temporal lobe</i>	2	28,57% (8,33%)	1
Płat potyliczny <i>Occipital lobe</i>	1	14,29 % (4,16 %)	1
Płat ciemieniowy <i>Parietal lobe</i>	0	0%	-----

Ryc. 1. 11-letnia dziewczynka z rozpoznaną padaczką objawową lekooporną, po operacji ogniska dysplazji w lewym płacie czołowym, zakwalifikowana do dalszego leczenia neurochirurgicznego; 1a, b – MRI głowy – zmiany pozabiegowe z resztkowym ogniskiem dysplazji korowej w lewym płacie czołowym; 1c – EEG – Zapis ze zmianami zlokalizowanymi w lewej okolicy czołowej; 1d, e, f – PET/CT – ognisko hipometabolizmu w przypodstawnej części płata czołowego lewego *An 11-year-old girl diagnosed with symptomatic refractory epilepsy, after surgery of the focus of dysplasia in the left frontal lobe, qualified for further neurosurgical treatment; 1a, b – MRI – postoperative lesions with residual focus of cortical dysplasia in the left frontal lobe; 1c – EEG – recording with lesions localised in the left frontal area; 1d, e, f – PET/CT – focus of hypometabolism in the basal part of the frontal lobe*

Ryc. 2. Dziewczynka 3,5-letnia z rozpoznaną padaczką objawową lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowego, zakwalifikowana do leczenia neurochirurgicznego; 2a – w badaniu wideo EEG zmiany zlokalizowane w prawej okolicy skroniowo-ciemieniowo-potylicznej; 2b – MRI głowy – łoża pooperacyjna ze zmianą resztkową.; 2c, d – PET/CT – ognisko hipometabolizmu w okolicy guza resztkowego w płacie ciemiennym prawym *A 3.5-year-old girl diagnosed with symptomatic refractory epilepsy in the course of tuberous sclerosis, qualified for neurosurgical treatment; 2a – Video EEG examination revealed lesions localized in the right temporal-parietal-occipital region; 2b – MRI – postoperative site with a residual lesion; 2c, d – PET/CT – focus of hypometabolism in the area of the residual tumour in the right parietal lobe*

Wśród naszych pacjentów przeważały dzieci z dysplazją korową (7/24; 29,16%). Spośród nich 3 zostało zakwalifikowanych do leczenia neurochirurgicznego. Także w innych ośrodkach stanowią one największy, sięgający 21%, odsetek pacjentów poddawanych leczeniu neurochirurgicznemu padaczki, które 62% prowadzi do uwolnienia od napadów [20]. Poza samą lokalizacją ogniska padaczkowego istotną determinantą prognostyczną efektów leczenia jest również kompletność wycinanego uszkodzenia kory mózgowej, gdyż w przypadku niekompletnej resekcji szanse na wyleczenie maleją do 20% [21]. Określenie dokładnych rozmiarów zaburzeń architektury kory mózgowej w FCD jest

zadaniem trudnym, tym bardziej, że prawdopodobnie rozległość uszkodzenia jest większą niż uwidoczniła w badaniach MRI [22]. Dodatkowo zdarza się, że zaburzenia strukturalne związane z istnieniem dysplazji korowej są na tyle subtelne, że nie można ich uchwycić w badaniu obrazowym. W blisko 1/3 przypadków w procesie diagnostycznym zakończonym finalnym rozpoznaniem dysplazji korowej w badaniu MRI mózgowia stwierdzane zmiany są bardzo subtelne, niespecyficzne, lub wynik badania opisywany jest jako prawidłowy [20]. W doniesieniach innych autorów po wykonaniu badania PET, dokonując ponownej analizy wyników badania MRI mózgowia, niejednokrotnie weryfi-

kowano interpretację neuroobrazowania z wyniku prawidłowego na obecność dyskretnego uszkodzenia [23]. Nakazuje to ostrożność w pochopnym dyskwalifikowaniu od leczenia neurochirurgicznego pacjentów z napadami o ogniskowym charakterze i odpowiadającymi im lokalizacyjnie zaburzeniami czynności bioelektrycznej w EEG [20]. Kolejną grupą pacjentów, którą rozpatrywano jako kandydatów do leczenia neurochirurgicznego były dzieci ze zmianami rozrostowymi w mózgowiu o charakterze guzów wysoko zróżnicowanych (np. DNET), w przypadku których nie istniały wskazania onkologiczne do resekcji (5/24, tj. 20,83%). W 4 z 5 analizowanych przypadków lokalizowały się one w obrębie płata skroniowego, natomiast u 1 pacjenta – w płacie czołowym. Pomimo dość korzystnej ze względów operacyjnych lokalizacji tylko jednego pacjenta zakwalifikowano do zabiegu. U pozostałych nie udało się stwierdzić rozstrzygającej korelacji między zaburzeniami czynności bioelektrycznej mózgu (wideo EEG) i/lub badaniem FDG-PET/CT (brak ogniskowego obszaru deficytu metabolizmu znakowanej glukozy – zmiany stwierdzone w badaniu PET miały charakter wieloogniskowy lub rozlany). W grupie schorzeń rozrostowych OUN zdecydowanie więcej informacji może wnieść badanie PET/CT z wykorzystaniem jako radioznacznika ^{11}C -metioniny [22]. W oceniane grupie stosunkowo niewielki odsetek stanowili pacjenci ze stwardnieniem guzowatym (SG) (2/24, tj. 8,33%). U ponad 90% pacjentów z tym schorzeniem chorobie podstawowej towarzyszy padaczka, bardzo często cechująca się lekoopornością. Pomimo obecności wielu potencjalnych zmian strukturalnych podejrzanych o provokowanie napadów (guzy korowe), co jest charakterystyczne dla obrazu klinicznego choroby, wykonanie FDG-PET/CT w trakcie procesu diagnostycznego może przynieść wymierny efekt w postaci kwalifikacji do leczenia operacyjnego (lokalizacja „aktywnego ogniska padaczkowego”). Nawet u 67% pacjentów z tym schorzeniem pozwala ono na neurochirurgiczne usunięcie zmiany [24]. U dwójki naszych pacjentów ze SG udało się zidentyfikować monoogniskowe obszary hipometabolizmu. W związku z ich lokalizacją w obszarach nieelokwentnych mózgowia, dzieci zakwalifikowano do leczenia neurochirurgicznego (ryc. 2) W badanej grupie na podstawie badania MRI tylko u 1 z pacjentów wysunięto podejrzenie stwardnienia hipokampa jako podłoża zaburzeń napadowych. Pomimo istnienia nieprawidłowości w czynności bioelektrycznej o analogicznej lokalizacji w badaniu FDG-PET/CT nie stwierdzono istnienia ogniska hipometabolizmu w tym obszarze kory mózgowej. Odstąpiono od leczenia neurochirurgicznego. Próbę identyfikacji ewentualnego ogniska padaczkowego podejmowano również w przypadku padaczek lekoopornych objawowych towarzyszącym innym zespołom chorobowym (6/24, tj. 25%), np. zespół Rasmussena, mnogie naczyniaki jamiste mózgu i inne zaburzenia naczyniowe OUN. Dodatkowo u 3 spośród wyżej wymienionych 6 analizowanych przypadków zaburzenia strukturalne miały charakter złożony i/lub nie do końca definitywnie sprecyzowany na podstawie dotychczas wykonywanych badań. Pomimo manifestacji klinicznej odpowiadającej u nich lokalizacji zaburzeń czynności bioelektrycznej mózgowia i/lub zaburzeniom strukturalnym nie stwierdzono monoogniskowych zaburzeń

metabolizmu radioznacznika i nie zakwalifikowano dzieci do leczenia neurochirurgicznego. W analizowanej grupie pacjentów z padaczką lekooporną o zlokalizowanym ognisku (w tym 21 z potwierdzoną padaczką objawową), 6 na 24 (25%), u których stwierdzono zgodność lokalizacji zmian patologicznych w badaniach MRI, wideo EEG i FDG-PET/CT zostało zakwalifikowanych do leczenia neurochirurgicznego, z czego połowę stanowiły dzieci z FCD. 13 pacjentów (54,16%) nie zakwalifikowano do leczenia neurochirurgicznego ze względu na stwierdzenie w badaniu FDG-PET/CT zmian wieloogniskowych (2 pacjentów) lub rozległych obszarów hipometabolizmu (11 osób). Ponadto u 2 dzieci stwierdzono zlokalizowane obszary zmniejszonego metabolizmu zgodne lokalizacyjnie ze zmianami w zapisach EEG pomimo niestwierdzenia nieprawidłowości w MRI. Nie zostały one zakwalifikowane do leczenia neurochirurgicznego ze względu na rzadkie występowanie napadów. Wymagają one dalszej obserwacji i ewentualnej zmiany decyzji w zależności od stanu klinicznego. Wiadomo, że niewielkie ogniska dysplazji mogą nie być dostrzeżone w standardowym MRI nawet przez bardzo doświadczonego diagnostę. W sytuacji gdy obraz kliniczny sugeruje istnienie ewentualnego ogniska padaczkowego, warto sięgnąć po badanie FDG-PET/CT jako cechujące się potencjalnie większą czułością. Jak donoszą badania wykrywane tą metodą ogniska hipometabolizmu mogą być związane z ogniskami dysplazji korowej nawet u blisko 81% pacjentów [20]. Głównym założeniem wykorzystywania wielu technik neuroobrazowania (MRI, SPECT, FDG-PET/CT) jest poprawienie efektywności przedoperacyjnej kwalifikacji i lepsza selekcja pacjentów, a co za tym idzie zwiększenia efektywności leczenia neurochirurgicznego dla tych, dla których jest ono szansą na wyleczenie lub poprawę funkcjonowania poprzez redukcję napadów padaczkowych. Badanie PET/CT odgrywa rolę nie do przecenienia zarówno przy wyborze pacjentów, którzy z leczenia neurochirurgicznego mogą odnieść wymierną korzyść, jak i wykluczeniu tych, u których z dużym prawdopodobieństwem nie będzie ono skuteczne [25]. Z tego względu o tej metodzie neuroobrazowania należy pomyśleć wtedy, gdy istnieje niezgodność w wynikach EEG i MRI co do prawdopodobnej lokalizacji ogniska padaczkowego; obraz MRI jest niejednoznaczny lub prawidłowy; na podstawie badania MRI podejrzewa się zmiany strukturalne zlokalizowane obustronnie.

Warty nadmienia wydaje się również fakt, że w większości analizowanych przypadków klinicznych badanie PET/CT wykonywane było po upływie kilku lat od wystąpienia pierwszych napadów. Wskazane jest, by w procesie diagnostycznym ww. badanie zostało wykorzystane w miarę możliwości jak najwcześniej, gdyż znaczna częstotliwość napadów, zwłaszcza trudnych do opanowania, może skutkować wtórnymi uszkodzeniami kory mózgowej, widocznymi w badaniach PET [12].

WNIOSKI

Badanie ^{18}F -FDG PET/CT jest wartościową metodą neuroobrazowania w procesie kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego. Pozwala w wielu przypadkach zdefiniować ognisko epileptogenne oraz, w znacznie lepszym stopniu niż

powszechnie stosowane badania neuroobrazowe, określić jego ewentualną rozległość.

W istotnym odsetku pozwala potwierdzić wskazania do leczenia neurochirurgicznego i sprecyzować lokalizację ogniska padaczkorodnego, pozwala też na wykluczenie od takiego postępowania części pacjentów.

18-FDG PET/CT powinien być stałym elementem diagnostyki dzieci z padaczką lekooporną kwalifikowanych do leczenia neurochirurgicznego.

W przyszłości metody pozwalające na określenie lokalnego metabolizmu tkanki mózgowej oparte na radioznacznikach powinny znaleźć szersze zastosowanie w diagnostyce padaczki i poszukiwaniu jej przyczyn.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bell G. S., Sander J. W.: The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizures* 2001; 10: 306–314.
- [2] Steinborn B., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Winczewska-Wiktor A.: Padaczka wieku rozwojowego. [w:] Steinborn B (red.): Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. Lublin 2013.
- [3] Michałowicz R., Jóźwiak S.: Padaczka i niepadaczkowe napady drgawkowe u dzieci. [w:] Michałowicz R., Jóźwiak S.: Neurologia dziecięca. Wrocław 2000.
- [4] Alavi A., Yakir S., Newberg A. B.: Positron emission tomography in seizure disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1228(1): E1–E12.
- [5] Lee B. I., Heo K., Kim J. S., et al.: Syndromic diagnosis at the epilepsy clinic: role of MRI in lobar epilepsies. *Epilepsia* 2002; 43: 261–269.
- [6] Siemianowski C., Królicki L.: Znaczenie metod neuroobrazowania w diagnostyce padaczki. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 2: 76.
- [7] Daghistani R., Widjaja E.: Role of MRI in patient selection for surgical treatment of intractable epilepsy in infancy. *Brain Dev.* 2013; 35(8): 816–820.
- [8] Brigo F.: An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. *Epilepsy Behav* 2011 Jul; 21(3): 219–222.
- [9] Werner P., Barthel H., Drzezga A., et al.: Current status and future role of brain PET/MRI in clinical and research settings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 512–526.
- [10] Haneef Z., Chen D. K.: Functional neuro-imaging as a pre-surgical tool in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17 (Suppl 1): 56–64.
- [11] Pittau F., Grouiller F., Spinelli L., et al.: The Role of Neuroimaging in Pre-Surgical Epilepsy Evaluation. *Front Neurol* 2014; 5: 31.
- [12] Ferrie C. D., Maisey M., Cox T., et al.: Focal abnormalities detected by 18-FDG PET in epileptic encephalopathies. *Arch Dis Child* 1996; 75: 102–107.
- [13] Alavi A., Yakir S., Newberg A. B.: Positron emission tomography in seizure disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1228(1): E1–E12.
- [14] Paciorek A., Urbanik A., Paciorek J., et al.: Rola spektroskopii rezonansu magnetycznego w diagnostyce padaczki skroniowej. *Przegląd Lekarski* 2007; 11: 956–959.
- [15] Pittau F., Grouiller F., Spinelli L., et al.: The Role of Functional Neuroimaging In Pre-Surgical Epilepsy Evaluation. *Front Neurol* 2014; 5: 31. Adres: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00031/full>.
- [16] Haneef Z., Chen D.: Functional neuro-imaging as a pre-surgical tool in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: 56–64. Adres: <http://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2014;volume=17;issue=5;spage=56;epage=64;aulast=Haneef>.
- [17] Ramantani G., Kadish N. E., Strobl K., et al.: Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17(5): 498–506.
- [18] Yum M. S., Ko T. S., Lee J. K., et al.: Surgical treatment for localization-related infantile spasms: excellent long-term outcomes. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113(3): 213–217.
- [19] Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., et al.: Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51 (6): 1069–1077.
- [20] Mathern G. W.: Challenges In the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.9): 45–50.
- [21] Krsek P., Maton B., Jayakar P., et al.: Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology* 2009; 72: 217–223.
- [22] Ji Hoon Phi, Jin Chul Paeng, Hyo Sang Lee, et al.: Evaluation of focal Cortical dysplasia and mixed neuronal and glial tumors in pediatric epilepsy patients using 18FDG and 11C-Methionine PET. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 728–734.
- [23] Rubi S., Setoain X., Donaire A., et al.: Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (12): 2216–2224.
- [24] Wu J.Y., Salamon N., Kirsch H.E., et al.: Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010; 74: 392–398.
- [25] Ollenberger G. P., Byrne A. J., Berlangieri S. U., et al.: Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 11 (32): 1311–1316.

Adres do korespondencji:

Marcin Chyra, Ul. Brzozowa 20/4, 41-506 Chorzów, e-mail: marcin-chyra@wp.pl