

소아간질에서 양전자 단층촬영의 유용성

Positron Emission Tomography : Application in Pediatric Epilepsy

이준수

Joon Soo Lee, M.D. Ph.D.

서론

간질은 주로 뇌의 기능적 이상(functional disturbance)에 기인하기 때문에 기능영상기술(functional neuroimaging techniques)을 이용한 간질 질환 평가는 매우 유용하다. 특히 양전자단층촬영(Positron Emission Tomography : PET)은 인체내 각 장기내 생리 또는 화학반응에 대한 정성 및 정량분석이 가능하고 대부분의 질병에서 화학적 변화가 해부학적 변화보다 먼저 나타나게 되므로 PET는 해부학적 변화가 생기기 이전의 기능적 이상을 조기에 감지할 수 있는 유용한 도구이다. 따라서 PET를 이용한 뇌 기능영상기술은 구조적 뇌병변이 없는 경우에도 간질환자의 뇌에서 기능적 이상 및 간질발작 기시부의 국소화에 대한 가치 있는 정보를 제공하여 준다. 아울러 PET는 타 기능영상기술에 비해 상대적으로 고해상도를 보여 주고 새로운 추적인자들(tracers)의 개발로, 최근에 이를 이용한 난치성 간질에 대한 새로운 접근, 평가가 발전하였으며 결과적으로 난치성 간질의 진단과 치료에 획기적 진전을 가져왔다(Table 1).

본 종설에서는 양전자단층 촬영술의 기본 원리 및 소아 간질에서의 유용성에 대하여 고찰하고 양전자 단층 촬영술의 최신 시견에 대하여 살펴 보고자 한다.

1. Basic concepts of PET methodology

양전자 단층 촬영술은 비침습적인 영상 방법으로서 양전자를 방출하는 방사선 추적인자를 환자에게 정맥 주사 혹은 흡입시켜 신체내 다양한 부위에서 방사선 표식 물질의 분포를 영상화 한 것이다. 그 기전은 원자 목표물에 높은

에너지의 전파를 가진 입자 즉 양성자나 중성자등을 충돌시켜 방사선 핵종을 만드는 장치인 사이클로트론을 이용하는 것이다. 사이클로트론에서 만들어진 방사선 핵종은 중성자가 부족한 불안정한 상태에 있으므로 곧 핵(neucleus)내에서 양성자(proton)는 곧 중성자로 붕괴되면서 전자와 질량은 같으면서 양전하를 가진 입자인 양전자(positron)와 중성미자(neutrino)를 방출시키는 데 이때 방출된 양전자는 1 mm도 못가서 주위의 음전하를 가진 전자(electron)를 만나서 결합하면서 소멸(annihilation)하게 되는 데 이들은 결합시 511 keV의 고에너지를 가지고 정반대(180°)방향으로 방사되는 2개의 광자(photon)로 변형되면서 소멸된다(Fig. 1).¹⁾ 이 반응을 소멸방사능(annihilation radiation)이라고 하며, 이때 방출되면서 소멸되는 2개의 광자를 한쌍의 검출기를 통해서 검출하는, 즉 인체내에서 붕괴되는 방사선 동위원소의 부위별 분포를 컴퓨터로 재구성시켜 단층촬영된 영상을 얻는 방법이 PET의 기본원리이다(Fig. 2).²⁾

2. Technical considerations

PET은 신체의 다양한 주위에서 국소 화학 기능을 측정하는 비침습적 영상기술이다. 이 방법은 영상을 재구성하는 연산방법(reconstruction algorithms)에 있어 컴퓨터 단층 촬영술(Computed Tomography : CT)과 비슷하지만 CT에서는 방사선의 기원이 외부에서 주사되는 X선인데 비해 PET에서는 양전자를 방출하는 방사선 동위원소로 표시된 방사선 추적인자의 주입으로 나타낸다. 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose(FDG)의 추적인자를 사용한 국소대뇌 포도당 사용량을 측정하는 PET 검사에서 소아에서 신신에 노출되는 방사선 피폭량은 단지 약 300 mrad(0.3 cGy) 정도이며 최대피폭량은 방광에서 나타나며 약 2 rad(2 cGy)이다. 또한 CT검사시 노출되는 방사선 피폭량 1~3 rad(1 to 3 cGy)에 비해 PET 검사시 뇌에 노출되는 양은 500 mrad(0.5 cGy)으로 상대적으로 소량이다.³⁾ 신체내 각 국소부위에서의 당 및 산소의 사용량, 혈류, 단백질 합성 및

연세대학교 의과대학 소아과학교실
Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea
교신처적: 의문수 135-720 서울 강남구 토목동 116-92
TEL : (02) 3497-3354 · FAX : (02) 3461-9473
E-mail : joonslee@yume.yonsei.ac.kr

Table 1. PET isotopes and tracers used in epilepsy

Isotope/Half-life	Tracer	Target function	Clinical application
¹⁸ F 109 min	¹⁸ F-FDG	Glucose metabolism	Focus localization Brain funct. Integrity
¹¹ C 20 min	¹¹ C-cyclofoxy	Mu- and kappa opiate receptors	Focus localization
	(¹¹ C)-flumazenil	GABA _A -receptors	Focus localization
	α (¹¹ C)-methyl-L-tryptophan	Brain serotonin synthesis	Focus localization
	(S)-(N-methyl-(¹¹ C)ketamine	NMDA-receptors	Focus localization
	(¹¹ C)doxepin	Histamine H ₁ receptors	Focus localization
	(¹¹ C)carfentanil	Mu-opiate receptors	Focus localization
¹¹ C	(¹¹ C)WAY	5-HT _{1A} receptors	Focus localization
	¹⁵ O-water	Cerebral blood flow	Brain activation studies

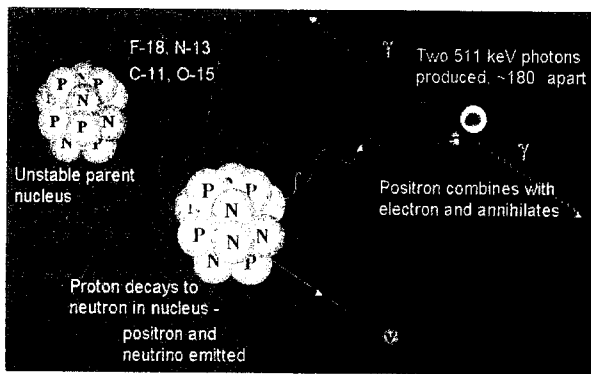


Fig. 1. Positron emission and annihilation.

신경전달물질의 흡수, 결합 그리고 다양한 생화학적 또는 생리학 과정에 대한 연구에서 PET은 최근 폭 넓게 사용되어져 왔다.¹¹

소아간질에 대한 PET 연구의 대부분은 대뇌에서 국소 당대사 이상부위를 찾아내고 이 대사이상 부위를 뇌파상의 간질발작(epileptogenicity)의 국소화 부위와 비교하는 것이다. 전형적인 PET 검사시 환자는 FDG 추적인자 주입 전 4시간동안 금식시킨다. 손이나 발에서 정맥혈 확보하고 검사 준비하면서 두피(scalp)에 뇌파검사를 위한 전극들을 부착한다. 한번에 정맥혈로 주입되는 FDG량은 0.143 mCi/kg 이다. 초점성 대사(metabolic focus) 이상부위의 국소화를 위한 임상 연구에서는 FDG 투입 후 동맥혈에서 채혈은 항상 시행되진 않는다. 왜냐하면 국소 대뇌 당 대사 이용률의 절대량을 항상 측정할 필요가 없기 때문이다. 오히려 경험 있는 전문가로 하여금 PET 영상소견 상 어느 부위에 국소 대사이상 부위가 있는지 시각적 점검(visual inspection)을 시행하는 것만으로도 충분하다. 그러나 대뇌의 포도당 소비 분포에 미치는 영향을 최소화 하기 위해서 환경적 요인을 최소화 하는 것이 중요하다. 그러므로 FDG 주입 후 첫 30분동안(the tracer uptake period) 소아는 깨어 있어야

하며 부모 환자간 상호 반응도 최소화해야 한다. 검사실내 방의 불빛도 희미해야 하며 시각, 청각, 및 다른 감각적 자극등이 최소화되어야 한다. 뇌파 활동은 이기간 중 계속 측정되어야 한다. 왜냐하면 첫 방사선 추적인자의 흡수기간 동안 발생할 수 있는 간질 발작(ictal event), 지속적인 간질간 극과(interictal spiking), 및 간질 후 현상(postictal phenomena) 등으로 간질 부위에서 간질간 당대사 저하부위(interictal hypometabolism)의 전형적 소견 대신 대뇌에서 국소적으로 당대사 항진부위(hypermabolism)를 보여 줄 수 있기 때문이다.^{59,60} FDG투입 30분후에는 뇌파검사를 중단하고 필요하다면 환자를 진정(sedation)을 시킨다. 왜냐하면 FDG 투입 30분이상의 늦은 시기(late period)에는 더 이상 진정 및 자연 수면이 추적인자의 대뇌 분포에 영향을 주지 않기 때문이다. FDG 주입후 40분쯤에 대뇌 촬영을 약 30분간 시행한다. 단층 영상들은 일반적으로 canthomeatal plane에 평형하게 시행한다.

3. Developmental changes of absolute cerebral glucose metabolic rates

Chugani 등은 신생아 시기의 대뇌 국소부위의 당대사율은 성인과 큰 차이를 보이며 출생시 생후 5주이내의 신생아 PET소견에서는 일차 감각운동 피질(primary sensorymotor cortex), 시상하부의 핵(thalamic nuclei), 중뇌(midbrain)-뇌간(brain stem), 소뇌충부(cerebellar vermis)에서만 당대사 활동을 관찰할 수 있으며 3개월경에는 두정엽, 측두엽 및 후두엽과 기저핵(basal ganglia)과 소뇌 피질(cerebellar cortex)에서 활발한 당대사활동이 감지되고 생후 8개월이 되서야 전두엽과 후두엽의 후외측부위(dorsolateral)의 당대사 활동이 증가됨을 관찰할 수 있고 (Fig. 3) 생후 1세가 지나야 성인의 당대사 활동과 비슷한 형태를 보이고 FDG PET에서 관찰되는 인간 당대사활동의 연령에 따른 기능적 변화는 영유아 발달시 나타나는 행

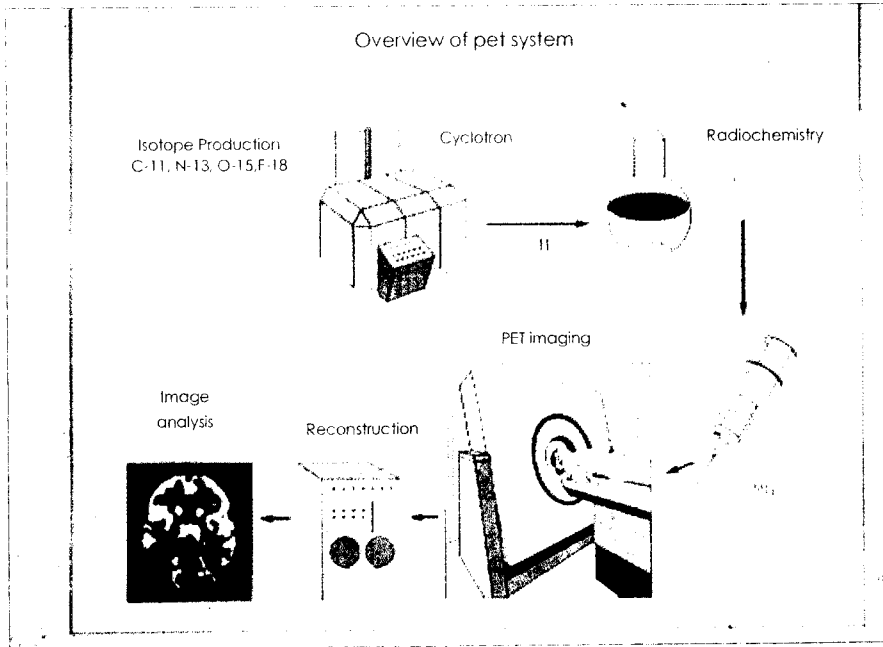


Fig. 2. Pet acquisition protocol.



Fig. 3. Maturation changes of glucose consumption.

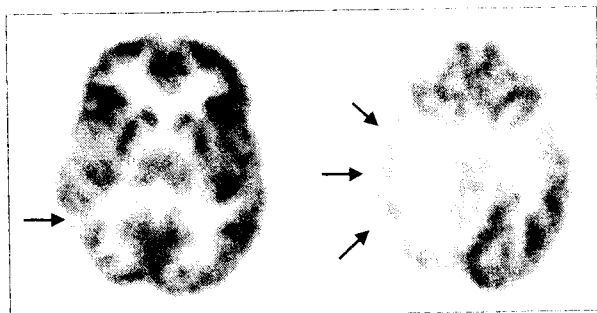


Fig. 4A. FDG PET in temporal lobe epilepsy-interictal hypometabolism.

동, 신경정신적 및 해부학적 발달과정과 일치한다고 보고 하였다.⁷⁾⁽⁸⁾

4. Effects of anticonvulsants on cerebral glucose utilization

PET 검사를 시행하면서 흔히 사용되는 항경련제가 국소 대뇌 당대사에 어떤 영향에 주는가에 대한 조사에 의하면 phenobarbital이나 primidone 같은 barbiturates 약물은 8명 중 7명에서 평균 37%에 대뇌 당에서 감소⁹⁾를 보였으며 phenytoin은 평균 13%의 특히 두정엽과 전두엽에서 감소를 보였다고 보고¹⁰⁾되었고 carbamazepine은 양측 상부 전두엽, 좌측 두정엽, 우측 상부측두엽, 우측 비상엽(caudate), 좌측 소뇌에서 평균 12%의 감소¹¹⁾를 보였으며 valproate 복용 26명 중 15명에서 평균 22%의 의미있는 감소를 전뇌부위에서 보여 주었으나¹²⁾ 이같은 연구 중 누구에게도 의미있는 신경정신과적 기능변화를 초래할 만큼의 대뇌 당대사 이상은 보고되지 않았다.

Epilepsy Syndromes of Infancy and Childhood

1. Temporal lobe epilepsy

1) Interictal hypometabolism

발작간의 FDG PET의 국소적인 당대사 감소는 특히 측두엽 간질 및 다른 국소화된 간질에서 잘 나타나나 이러한 현상에 대한 정확한 병태생리에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 즉 해마나 편도체의 국소부위에서 기시한 간질 발작일 경우에도 측두엽의 대부분이나 전두엽 및 두정엽까지 국소적인 당대사 감소를 보이고 동측의 시상하부나 선조체의 당대사 감소를 흔히 관찰할 수 있고¹³⁾ 유사하게 측두엽의 간질에서도 병변부위를 넘어서는 광범위한 당대사 감소를 관찰할 수 있다(Fig. 4A).¹⁰⁾

이런 FDG PET에서 발작간기 당대사 감소 현상에 대한

이러한 가지 사실 중 첫째는 당대사 감소부위의 의미는 간질 발작과 그것의 확산과 관련된 뇌구조의 육안적 또는 미세한 위축이 실제 FDG PET 영상조건에서 partial volume effect를 유발하여 국소적 당대사 감소를 나타내거나 둘째로 국소적 신경원 세포의 소실때문이기도¹⁴⁾ 하며 셋째로 간질발작 관련 국소부위외에 뇌의 다른 구조에서도 당대사 감소부위가 나타나는 기능해리(diaschisis)현상때문이며 이 같은 현상은 손상된 부위에서의 감소된 구심성 신경자극 때문에 synaptic activity가 감소하기 때문에 초래된다고 보고되었다.¹⁵⁾ 넷째로 간질발작기시부와 전이부에서 신경원 세포의 소실보다 더 심하게 신경 synaptic density의 감소때문^{20,21)}이기도 하며 다섯째로 장기간 지속된 발작 후 상태가 국소부위의 대사활동의 저하를 초래하는 원인이 될 수 있는데 이는 발작 후 상태가 오래 지속시 해부학적 이상이 없어도 당대사 감소를 초래할 수 있기 때문이다.²²⁾ 여섯째로 표피 뇌과검사상 감지되지 못한 subclinical electrographic seizures가 FDG PET 시행시 발생하여 실제로 발작간 FDG PET 소견이 아닌 발작시 또는 발작 후 FDG PET scan이 되어 간질 발작과 유사되는 부위를 넘어까지 당대사 감소현상을 초래할 수 있다.²³⁾ 일곱 번째 이러한 발작시 간질발작과의 촉진 및 오랜 지속은 발작간 억제 과정을 촉진 시켜 광범위한 발작간 당대사 감소 현상을 유발할 수도 있다.^{23,29)} 그러므로 발작간 FDG PET에서의 당대사 감소현상은 여러 가지 다양한 현상의 하나일 수 있다.

2) Intercatal and postictal hypermetabolism

Chugani 등은 7명에 대한 FDG PET 연구에서 부분발작 환자에서 발작간 FDG PET 시행시 뇌과상 빈번한 발작간 간질과파를 나타낸 환자에서 발작간 당대사 항진 현상을 보고하였는데 이는 아마도 간질 초점에서 활발한 에너지 소비와 관련이 있다고 하였고 또한 FDG PET 시행전 15분전에 발작이 일어난 일부 환자에서 발작 후 당대사 항진현상을 관찰하였으며 이는 발작 후 resting membrane potential의 복원과 화학적 항산성과 관련된 에너지 소비 때문일 것으로 보고하였다(Fig. 4B).⁶⁾

3) Ictal cerebral glucose metabolism

발작시 FDG PET scan은 시행하기 어려운데 이는 당대사가 안정된 상태(steady state)가 아니기 때문에 정상적으로 평가할 수 없기 때문이다. Engel 등은 6명의 발작시 PET scan시 당대사 항진과 저하가 동일 환자에서 동시에 관찰된다고 하였고 당대사 저하현상은 FDG PET의 오랫동안 때문에 발작시에서 발작 후 상태로 이행 중에도 PET tracer의 흡수가 진행되어 이에대한 전기생리학적 현상

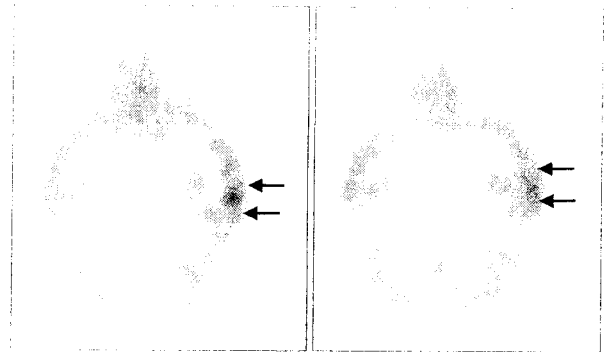


Fig. 4B. FDG PET in temporal lobe epilepsy-interictal hypermetabolism due to frequent spiking.

이 PET 소견에 반영된 결과로 발작 후 당대사가 감소되어 나타나거나 정상 상태와 혼합되어 나타날 수 있다고 보고했다. 따라서 발작시 PET은 간질발작 지역을 정확히 국소화하기에는 부적절하다고 주장하였다.²²⁾

4) Temporal lobe epilepsy

소아에서 측두엽 간질 환자에서 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG)의 방사선 추적인자를 이용한 소견은 성인 측두엽 간질환자에서 시행된 연구 결과와 차이가 없는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 발작간기에 시행된 FDG-PET 검사상 측두엽 간질이 있는 소아나 성인에서 당대사 감소 부위는 해부병리학적으로 심부뇌과검사(depth electrode)로 국소화된 발작원인부위(epileptogenic lesion)와 약 70%에서 일치한다고 보고되고 있다.²⁵⁾ 최근에는 고해상도를 갖춘 PET scanner를 이용하여 측두엽간질 병소를 약 90%에서 규명할 수 있게 되었다.²¹⁻²⁶⁾ PET와 뇌과검사는 상호 보완적이기 때문에 뇌과검사에 이상이 나타나지 않을 때라도 PET 검사상 국소적인 이상이 보일 수 있다. 표피 뇌과검사와 PET을 병행시 수술을 고려하고 있는 환자의 약 50%에서는 심부뇌과검사를 시행하지 않고 수술할 수 있다.²⁷⁻²⁹⁾ 최근에 뇌자기공명영상술의 진보로 간질병소를 매우 예민하게 찾아내게 되었고^{30,31)} PET에 비해 방사선 노출로부터 자유로와 뇌자기공명영상술이 PET 보다 폭넓게 사용되어지나 앞서 언급했듯이 PET의 사용은 약 50%에서 심부뇌과검사를 피할 수 있어 관혈적 뇌과검사에 따른 부작용 및 의료비를 감소시킬 수 있는 장점이 있고 또한 측두엽 간질 환아에서 뇌자기공명영상상이 필요한 간질 병소를 규명하는 데 실패한 경우에 PET 검사로 microdysgenesis 등을 감지³²⁾할 수 있으므로 이런 경우 우선적으로 PET 검사 시행을 고려해야 할 것이다.

2. Extratemporal lobe epilepsy

FDG PET를 이용한 연구에 따르면 측두엽 간질에 비해

전두엽 간질 환자에서는 간질 병소(epileptic foci)를 확인하는 예민성은 다소 낮으며 대뇌피질의 당대사 저하부위를 시각적 접근으로 규명하는 비율은 약 45~60%로 보고되었다.³³⁾

Swartz 등은 성인 전두엽 간질 환자에서 PET scan 후 정량적 자료 분석(quantitative data analysis)에 의하여 간질병소 규명이 약 전체 96%의 예민성(sensitivity)(구조적 영상 검사상 병변을 찾지 못한 경우에는 81%의 예민성과 74~78%의 특이성(specificity)을 갖는다고 보고하였다.³⁶⁾

최근에는 고해상도의 PET scanner를 이용하면 소아의 전두엽 간질환아에서 병소규명이 예민성 92%, 특이성 62.5%에 이른다고 보고 되었다.³⁷⁾

전두엽 간질이 신생아나 영아기에 발현시에는 비록 뇌 자기공명영상에서 정상조건을 보이더라도 대부분 뇌의 구조적인 병변이 있기 때문에 FDG PET은 이러한 환경에서 microdysgenesis나 epileptogenicity의 영역과 일치되는 당대사가 감소된 부위를 규명해 주는 데 유용하다(Fig. 5).³⁸⁾

3. Generalized epilepsies

결신발작의 경우 FDG PET 소견은 뇌파가 정상인 발작간지(intertictal)에는 정상이다.³⁹⁻⁴¹⁾ 전반적인 극서파가 나오는 발작간지에는 중등도의 대사의 항진을 보여 주었으며⁴¹⁾ 과호흡에 의해 유발된 결신발작 중에는 고도의 대사의 항진을 보였고.^{41,42)} 결신발작의 중첩증일 경우에는 전반적인 대뇌대사의 두드러진 항진을 보여 준다.⁴¹⁾ 결신발작의 PET 소견은 대사정도의 비대칭성이나 피질과 피질하부위에 따른 대사의 증감소견이 없다.

4. Characteristic metabolic patterns in children with catastrophic epilepsies

1) Infantile Spasms

영아연축 환자들은 대부분 명확한 원인이 밝혀진 증상성군(symptomatic group)과 밝혀지지 않은 삼원성군(cryptogenic group)의 2개의 소그룹으로 분류될 수 있으며 제 3의 소그룹으로 특발성군(idiopathic group)이 있으나 이 군은 매우 드물고 예후도 좋다고 보고되었다.¹³⁾ 최근의 MRI나 PET의 발달은 과거의 잠원성군에 속한 많은 영아연축 환자 수를 감소시키고 증상성군의 환자수의 급격한 증가를 초래하여 오늘날 잠원성군에 속하는 영아연축 환자 비율은 5% 이하로 감소하게 되었다.⁴⁴⁾

Chugani 등은 MRI 및 CT 소견상 정상인 난치성 잠원성 영아연축증 환자에서 시행한 대뇌 FIG PET 소견상 저대사성 부위가 단일 병변이고 그 단일 대사성 병변이 간질 발작의 뇌파 소견과 일치되는 경우 대뇌 피질 절제술을 시행하였으며 수술 후 간질발작 소실과 정지되었던 환자의 발달의 큰 호전을 보였으며 절제된 대뇌 피질의 병리소견은 대뇌 피질 이형성증이라고 보고하였다(Fig. 6A).¹⁵⁾

이러한 영아연축증에 대한 PET 연구는 영아연축증의 병태생리에 대한 이해를 증진시켰다. 즉 영아연축증이 'cortical epileptic discharges'에서 시작되고 'critical developmental period' 동안 age-dependent mechanism에 의해 이차성 전변화 발작으로 진행되어 연속(spasms)으로 증세 발현된다는 최근의 통설을 다시 한번 강력히 확인시켜주고 있다. 연속의 시작시기는 흔히 생후 3개월에서 8개월사이인데 이는 대뇌 피질의 기능적 성숙시기와 일치한다.

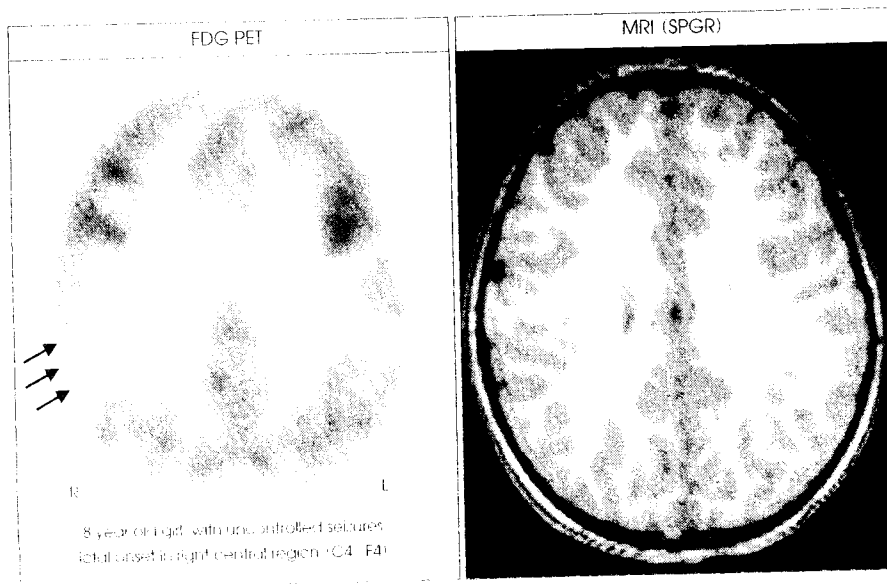


Fig. 5. FDG PET in neocortical epilepsy. Focal hypometabolism with normal high resolution MRI.

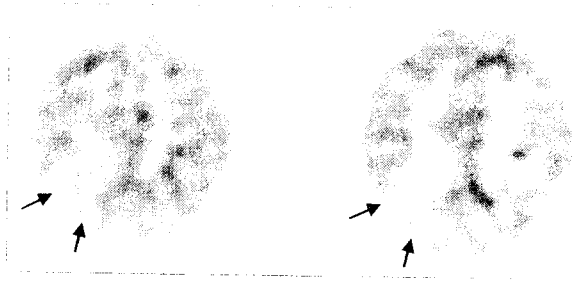


Fig. 6A. FDG PET in infantile spasms.
1. Lesional etiology : focal cortical dysplasia.

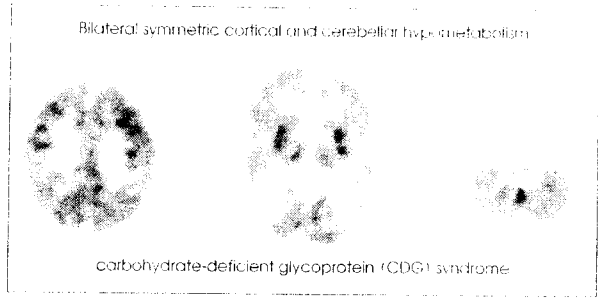


Fig. 6C. FDG PET in infantile spasms.
2. Metabolic etiology.

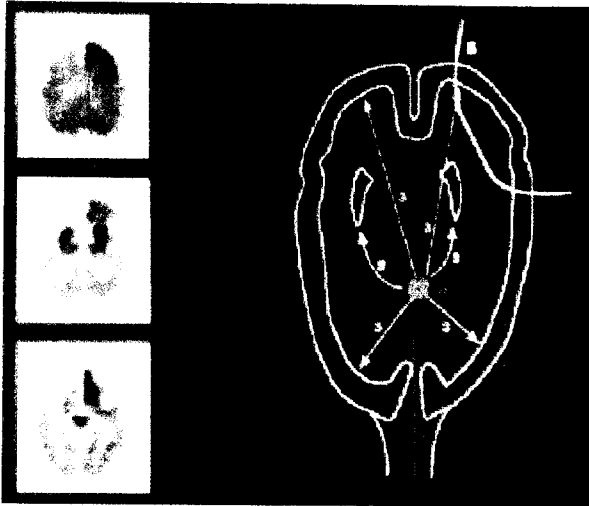


Fig. 6B. Epileptic circuitry in West-sy.
1. "Nociferous" influence of abnormal cortical region on brain-stem (raphe area).
2. Raphe-striatal pathway, serotonergic (5HT1D), under tonic control by corticosteroids.
3. Generation of hypersarhythmic pattern.
4. Generation of spasms.
5. Surgical excision of primary cortical abnormality abolishes activation of circuitry

예를들면 대뇌피질이형성증을 갖고 태어난 영아들이라도 일반적으로 당대사 이용률이 측정되는 기능적 활동이 증가하는 수개월이 될 때까지는 영아연축의 증세발현이 나타나지 않는다. 또한 생후 3개월 때까지는 두정엽, 측두엽, 후두엽에 병변이 있을 때만이, 8~12개월때까지 전두엽의 병변이 있을 때 영아연축의 증세 발현이 시작된다.

영아연축증 환자에 대한 기존의 통설과 전기생리학 및 생화학적 소견과 더불어 PET scanning시 당대사 소견의 자료들로부터 영아연축증은 그 기사가 되는 대뇌피질의 병변이 국소적이든 미만성이든간에 일정기간의 'critical stage of maturation'을 보낸 뒤 대뇌 피질의 광범위한 부위로 사출되는 뇌간내의 raphe nuclei 부위와 비정상적 기능적 연결이 이루어지고 이 raphe-cortical projections은 뇌과상 고부정뇌파(hypsarrhythmia)의 형성을 매개하고 또한

serotonergic pathways가 풍부한 raphe-striatal circuit와 descending spinal pathways는 비교적 대칭적인 연속운동을 발현시킴으로써 cortical discharges의 이차성 전범화작업에 중요한 역할을 한다는 가설이 제시되었다(Fig. 6B).¹⁶⁻¹⁹⁾ 그러나 모든 영아연축증 환자들이 반드시 국소적 병변만 있는 것이 아니며 또한 대뇌피질 이형성증이 있는 모든 환자가 다 영아연축증으로 이행되지도 않기 때문에 영아연축증의 병인에는 위의 가설외에도 유전적 혹은 대사적 요인들이 있을 것으로 추정된다.

따라서 오늘날 영아연축증에서의 PET 소견의 주요관심은 PET scan이 정상이냐 아니냐가 아니라 대사성 국소 병변이 단일병변이나 아니면 여러개냐가 중요한 것이 되어버렸다.¹⁴⁾ 대부분의 경우에서처럼 multifocal asymmetric hypometabolism이 PET scanning 후 보이면 multifocal underlying lesions 이나 multifocal cortical dysplasia일 가능성이 높다. 또한 당대사 양상이 대칭적인 대뇌피질의 당대사 감소시에는 그 병변이 유전적 요인이나 대사이상일 가능성을 반드시 고려해봐야 한다(Fig. 6C).²⁰⁾

2) Lennox-Gastaut syndrome

Lennox-Gastaut 증후군은 강직, 근간대, 결신 및 부분 발작의 여러형태의 난치성 간질 발작과 전신성 서극시파와 전신성 돌발성 속파의 특징적인 뇌파소견 및 정신지체를 동반한 간질 증후군으로 CT나 MRI 검사상 국소 병변이 매우 드물게 나타난다고 보고 되었으나²¹⁾ PET 소견은 매우 다양하며, 대사이상의 해부학적 위치에 따라 편측 국소성(unilateral focal), 편측 미만성(unilateral diffuse), 양측 미만성(bilateral diffuse) 및 정상의 4가지 형태로 나타나며 편측 국소성의 환자의 경우 뇌과상 간질병소외 일치하면 대뇌 피질 절제술을 시행하기도 한다.^{22,23)}

3) Sturge-Weber syndrome

Sturge-Weber 증후군은 안면 모반과 동측의 원수막인을 따른 혈관종증과 간질 및 녹내장등을 동반하는 선천성

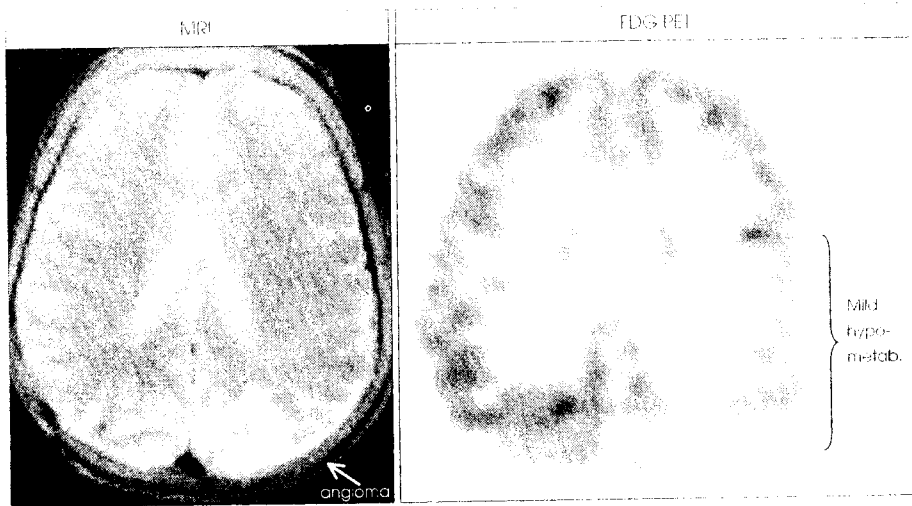


Fig. 7A. Sturge-Weber syndrome. Mild glucose hypometabolism extending beyond the structural abnormality.

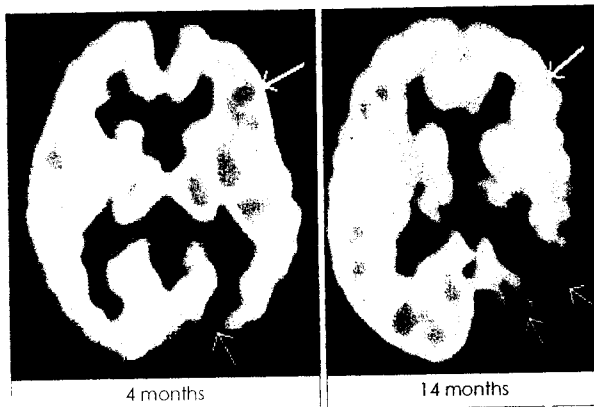


Fig. 7B. Sturge-Weber syndrome. Transient interictal hypermetabolism at the age of 4 mo.

신경피부증후군의 하나로⁽⁵¹⁾ FDG PET 소견은 흔히 CT나 MRI에서 나타나는 구조적 병변보다 보다 더 광범위하게 당대사 저하부위가 나타난다(Fig. 7A).⁽⁵²⁾ 대조적으로 1세 이하의 영유아에서와 최근의 발현된 간질발작이 있는 환자에서는 PET 소견상 혈관종증이 침범한 대뇌 피질에서 역설적으로 그러나 일시적인 당대사의 향진 부위를 관찰할 수 있다(Fig. 7B).⁽⁵³⁾ 또 뚜렷한 대뇌 피질 위축부위 그 자체보다 구조적 병변의 경계부위에서 간질발작이 초점이 있음이 보고 되었고⁽⁵⁴⁾ Sturge-Weber 증후군 환자에서 중 정도의 당대사 저하부위가 비교적 급격히 진행될수록 역설적으로 환자 기능이 늘어나고 보고되었는데 이는 nociferous effect로부터 다른 부위의 뇌가 보호되었기 때문으로 추정된다.⁽⁵⁵⁾

4) Tuberos sclerosis

간질성 경화증에서의 피질 결절을 발작간 FDG PET 소견상 당대사가 저하된 부위로 나타내며⁽⁵⁶⁾ 이는 결절내의 신

경가지의 소실로 인한 것으로 추정된다.⁽⁵⁸⁾

발작시 시행된 PET 검사소견은 당대사가 증가되어져 보이며 때때로 일부 당대사 저하부위는 CT나 MRI상에서의 이상 소견과 일치하지 않을 수 있다.⁽⁵⁹⁾

최근의 PET tracer의 발달은 여러개의 결절 중 간질성 결절을 감별해 내는 데 유용하게 사용되는 데 이는 다음에 언급하기로 한다.

5) Rasmussen's syndrome

Rasmussen 증후군에서처럼 만성 국소성 뇌염은 MRI나 CT에서 뚜렷한 변화가 나타나기 전에 PET에서 이상부위를 조기에 감지할 수 있으며(Fig. 8A), 1세이후에도 특이하게 한쪽 대뇌반구에서만 변화를 보여주나 반대쪽은 비교적 잘 유지된다고 보고되었다(Fig. 8B).⁽⁶⁰⁾

6) Hemimegalencephaly

Hemimegalencephaly는 한쪽뇌의 이상 비후와 뇌실의 비대를 보이는 매우 드문 선천성 뇌발달 장애로 흔히 난치성 간질을 동반하여 조기의 대뇌반구절제술 시행을 고려하는 데 Sturge-Weber 증후군이나 Rasmussen 증후군의 경우와 달리 수술 후 예후는 좋지 않은 것으로 보고되고 있다.⁽⁶¹⁾

PET 연구는 이에 대한 원인을 hemimegalencephaly에서 대뇌반구절제 후 남아 있는 대뇌에서 국소적 당대사 저하부위가 있음을 규명하였다.⁽⁶²⁾ 이러한 국소적 이상 부위 때문에 수술 후 정상 신경발달에 필요한 neural plasticity가 부족하여 발달 예후가 좋지 않을 것으로 추정된다(Fig. 9).⁽⁶³⁾ 따라서 PET 연구는 수술 전 예후 예측에 중요한 정보를 제시하는 유용한 도구이다.

7) Landau-Kleffner syndrome

후천성 간질성 실어증인 Landau-Kleffner 증후군 환자

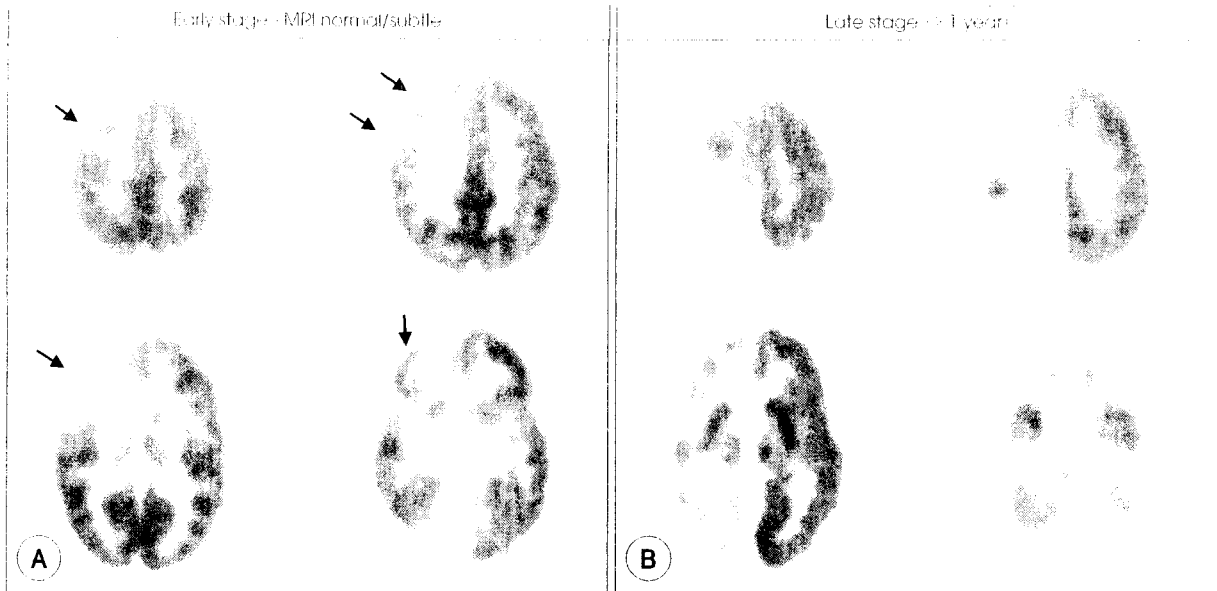


Fig. 8. FDG PET in Rasmussen's syndrome. In the early stage, severe right frontal hypometabolism could be detected, but the posterior part regions were preserved. In the late stage, the PET scan showed more diffuse hemispheric metabolic abnormalities including the occipital cortex, but the abnormalities remained highly lateralized. JS Lee *et al.* *J Child Neurol* 2001;16:798-805.

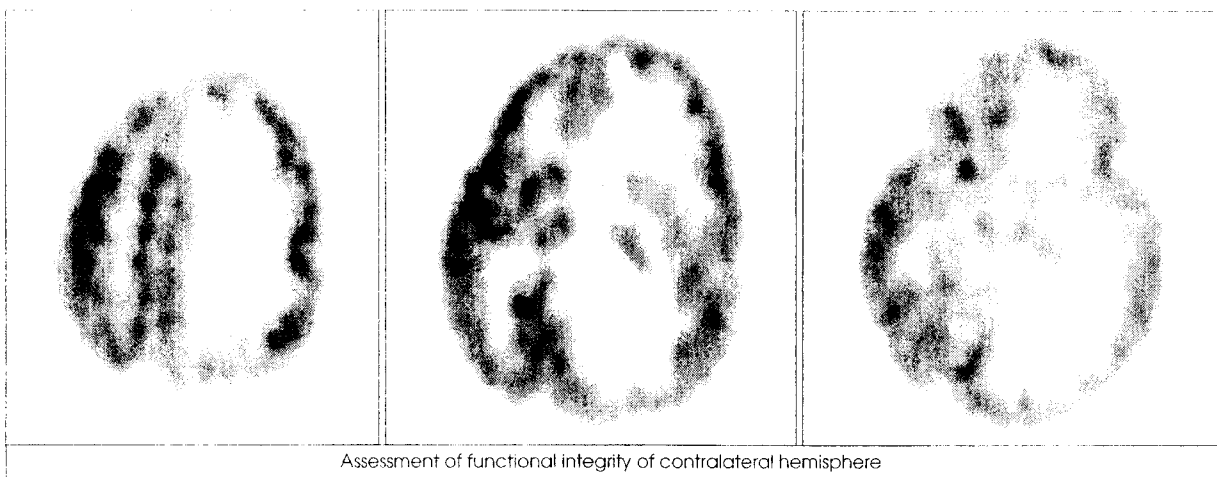


Fig. 9. FDG PET in hemimegalencephaly.

3명에 대한 수면시 FDG-PET 검사 소견은 측두엽의 우측, 좌측 또는 양측에서 당대사물의 향진 또는 지하되는 다양한 소견을 보여 주었다(Fig. 10).⁽¹²⁾⁽¹³⁾

5. FDG PET in the presurgical evaluation

성인에서와 같이 소아 난치성 간질 환자에서의 간질 수술은 간질 병소를 국소화하여 제거하는 것이 목적이다. 아울러 소아에서는 직시의 간질의 수술적 치료가 뇌발달을 촉진하고 지능지수를 예방할 수 있기 때문에 중요하다. 수술 전 검사에 대한 표준화된 프로토콜은 없지만 전세계적으로 많이 사용되어지는 방식은 난치성 간질환자의 선택 후 뇌파검사상 간질 발작 기서부의 국소화 또는 편측화가 간질

발작의 semiology와 일치하는 지 검증하고 MRI, SPECT, PET 등과 같은 신경영상 검사상 병변과 일치하는 지 규명하여 정확한 간질병소를 절제하고자 하는 데 Engel 등은 FDG PET의 당대사 감소부위와 뇌파검사상 이상부위가 일치시 90%이상에서 간질병소부위를 규명할 수 있다고 하였다.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ 즉 뇌파검사는 당대사 이상부위가 간질발작병소(epileptogenic focus)를 나타내고 FDG PET의 당대사적 하부위는 뇌파의 간질 초점부위가 실제 병변인지 아니면 원격거리에서 온 병변인지를 감별해 줄수 있으므로 상호 보완적으로 사용되어야 한다고 주장하였다.

또한 MRI상 병변이 감지되지 못했을 경우 발작간, 발작시 뇌파검사만으로 간질병소를 규명하는 데는 어려움이 있

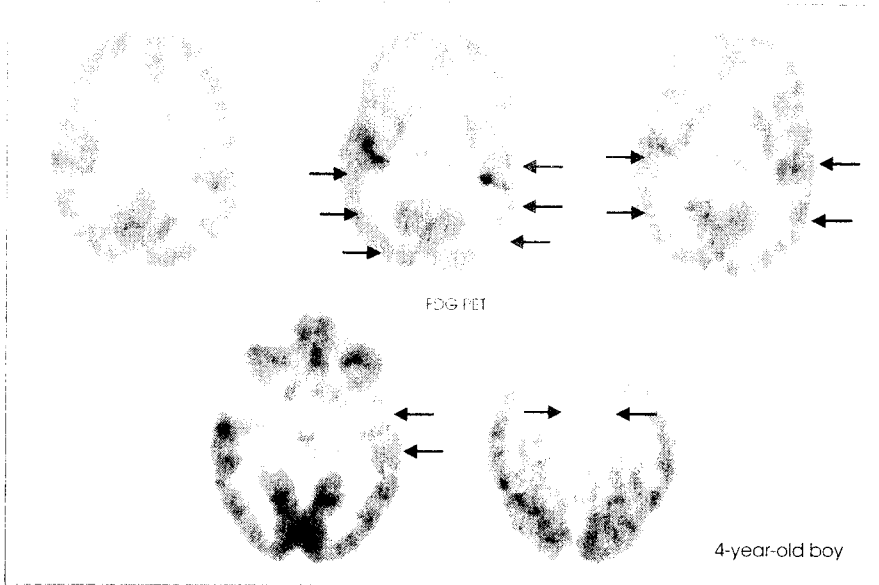


Fig. 10. Landau-Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia).

어 심부 또는 경막하 전극 기록같이 침습적 두개강내 뇌파 검사 시행하게 되는 데 PET 소견은 많은 경우 MRI음상이 라도 병변의 편측화, 국소화에 대한 정보를 제공하여 침습 적 검사 가능성을 감소 시켰다.

최근들어 PET을 이용한 측두엽 간질 수술결과는 70% 에서 간질이 없어지고²⁵⁾ 90%에서 발작이 상당히 호전되었 으나²³⁾²⁶⁾ 측두엽외 부위에서의 간질 수술결과는 50%에서 간질 발작 소실을 가져왔다.³³⁻³⁵⁾

1) Objective method for localization of cortical asymmetries using PET to aid surgical resection of epileptic foci

FDG PET의 영상 분석은 정량적, 반정량적, 정성적 방 법등 다양하지만 정량적 방법은 PET 검사시 일일이 동맥 혈을 채취하여 대뇌대사량의 절대치를 측정해야 하는 어려 움이 있으며 숙련된 PET specialist에 의한 시각적 분석 방 법도 개인에 따른 역량이 차이가 있어 최근에는 반정량적 방법으로 asymmetric index를 좌우대뇌 피질에서 구하여 분석하는 방법이 사용된다. 이는 병변이 있는 부위의 당대 사 활성성을 반대쪽 대뇌질의 동측부위에서의 당대사 활성 성과 비교 분석하여 반자동적으로 계산되어 미리 정해진 한 계치(threshold)를 초과하는 차이를 보이면 낮은 쪽의 대 뇌 피질부위가 표시하게 되고 이 data를 3차원의 뇌영상으 로 전환시켜 표시하게 되면 이것은 수술적 치료를 위한 두 개강내 전극(intracranial electrodes, ECoG)의 위치를 잡아 주는 가이드역할을 하게 된다. Asymmetry에 대한 공식 은 다음과 같다.

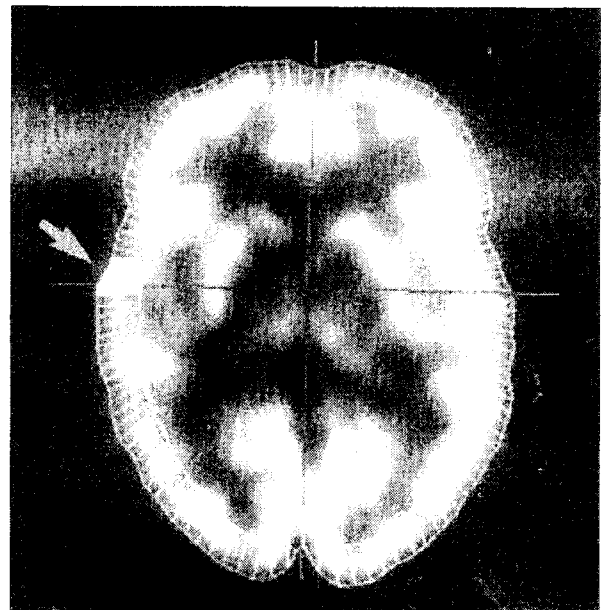


Fig. 11A. Definition of 60 small homotopic regions in one transaxial plane of an FDG PET scan. The user can interactively select the thickness of the cortical band. The arrow denotes regions where the asymmetry exceeded a predefined threshold. The regions were marked, allowing the reconstruction of the abnormality in 3-D surface rendered volumes.

$$\text{Asymmetry} = [(PE_H - PE_L) / (PE_H + PE_L) / 2] \times 100\%$$

(PE : profile elements, H : higher, L : lower)

양측 대뇌 반구의 정상범위의 asymmetry는 5.9 ± 1.0% (mean ± SD), 1 SD(10%), 1.5 SD(12%), 2 SD(15%)이 다(Fig. 11A). 따라서 정상적으로 양측대뇌반구의 비대칭 적 차이는 최대 약 10%정도이다. Juhász 등은 간질발작

각각부위: 당대사 각 정상인 반구보다 10% 낮은 asymmetry를 나타내는 당대사 각하부위의 경계에서 발생한다고 주장하였다(Fig. 11B).⁶⁷

이러한 Asymmetry는 이와같이 두개강내 전극의 위치를 안내하여 간질수술을 용이하게 하며 또한 약물로 인한 대뇌 당대사 감소에도 상관없이 양측대뇌에서 병변부위를 편측화, 국소화 하는 데 유용하게 사용할 수 있다. 그러나 양측 대뇌 모두 이상이 있거나 피질하 병변에서는 이 asymmetry를 이용한 만장성적 방법을 사용할 수 없다.

2) Limitations of FDG PET Scan

FDG PET 소견은 종종 신피질의 간질병소를 국소화하는 데 어려움이 있으며 당대사 저하부위의 모든 범위가 항상 간질 수술시 제거해야 될 부위는 아니기 때문에 보다 더 정확한 검사가 필요하게 되었다.

3) [¹¹C]Flumazenil for measurement of the GABA/Benzodiazepine receptor complex

[¹¹C]-flumazenil과 [¹¹C]-flunitrazepam⁶⁵ 또는 [¹²⁵I]-Ro16-0514⁶⁶를 이용한 PET 연구에 의하면 간질발작을 조절하기 위해 절제된 인간의 내측두엽 조직에 benzodiazepine 수용체와의 결합이 감소되어 있다는 사실이 보고되었고 이후 Savic 등은 다양한 형태의 부분 간질환자에서 benzodiaz-

epine 수용체의 길항체인 [¹¹C]-flumazenil(¹¹C-Ro15-1788)을 이용한 PET을 시행시 병소부위의 benzodiazepine 수용체의 결합능이 반대측 정상 신피질부위보다 감소되어 있으며 FMZ PET 이상부위와 간질병소의 표피뇌파 국소부위와 일치한다고 보고하였다.^{67,68}

Benzodiazepine 수용체는 GABA_A 수용체 및 클로라이드 수용체와 함께 수용체 복합체를 1:1로 구성하고 있으므로 benzodiazepine 수용체의 길항체인 FMZ(¹¹C-flumazenil)는 또한 대뇌에서 GABA_A 수용체의 농도를 나타내 주는 척도가 된다. 따라서 부분발작에서 신경원의 소실(neuronal loss)은 benzodiazepine-GABA_A-Cl 수용체 농도의 변화를 조래하여 궁극적으로 benzodiazepine에 대한 FMZ 결합능을 감소시킨다.

한 보고에 의하면 이러한 FMZ PET에 의한 병소는 일반적으로 FDG PET에 의한 부위보다 작게 나타나지만⁶⁹ FDG PET 소견에서 보다 간질 병소에 더 민감하고 정확하다(Fig. 12A).^{67,70} 또한 측두엽외 간질(50%)보다 측두엽 간질(94%)에서 병변을 더 잘 감지하였고 FMZ PET 이상 소견시 MRI상 이상소견이 81%에서, 해마성 경화증이 35%에서 동반되었고, FDG PET 소견상 89%에서 이상이 나타났다고 보고하였다.⁶⁹ 또한 FMZ PET은 내측측두엽경화증(mesial temporal sclerosis)(Fig. 12B),⁶⁹ 이중병변

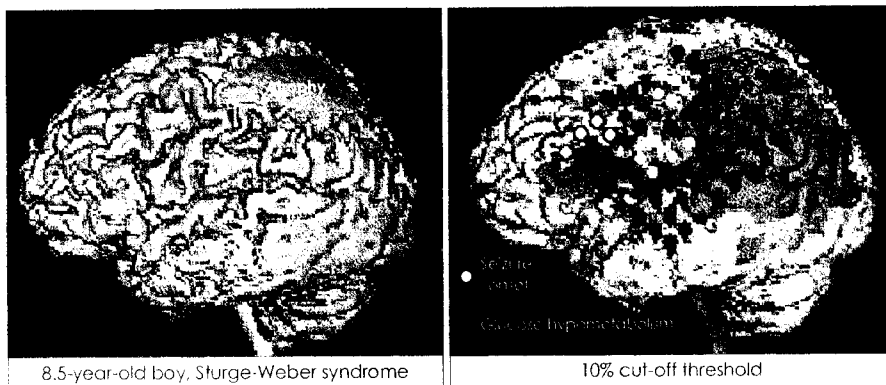


Fig. 11B. FDG PET vs. Intracranial EEG in Sturge-Weber syndrome seizure focus at the border of structural lesion.

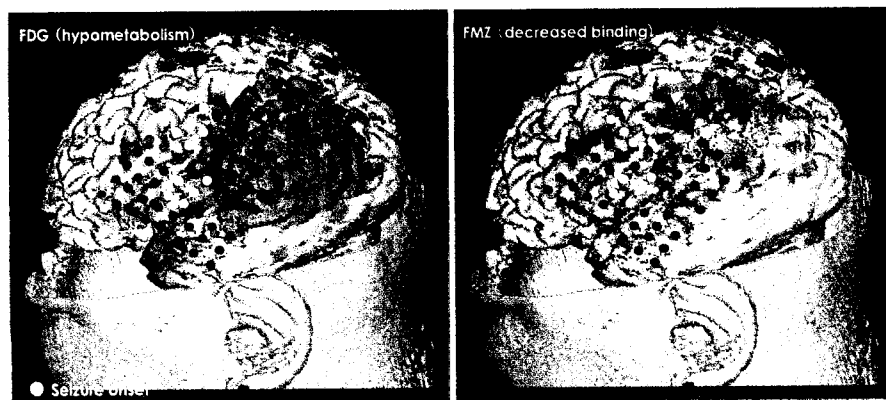


Fig. 12A. PET vs. Intracranial EEG. FMZ PET abnormalities are smaller and more sensitive in detection of extratemporal seizure onset than FDG PET. Muzik et al. *Neurology* 2000;54:171-9.

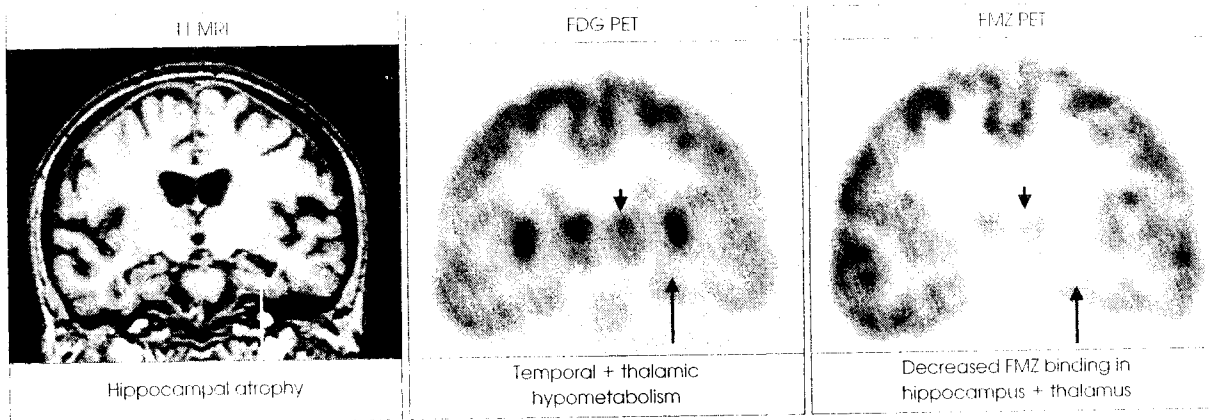


Fig. 12B. Left temporal lobe epilepsy. Juhász et al. *Neurology* 1999;53:2037-45.

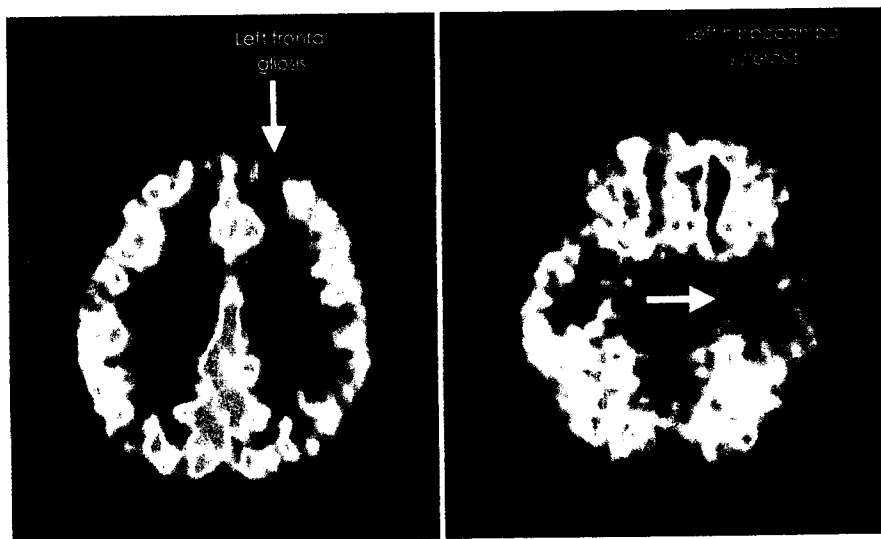


Fig. 12C. FMZ PET is highly sensitive in detection of dual pathology. Juhász et al. *Epilepsia* 1999;40:566-74.

(dual pathology) (Fig. 12C).⁷¹⁾ MRI상 음성인 경우인 간질환자에서 발작기시부(seizure onset zone)를 규명하는 데 (Fig. 12D).⁷²⁾ 병변부위의 간질발작부위(perilesional epileptic zone),⁷³⁾ 마지막으로 이차성 간질성 병소(secondary epileptic foci)를 규명⁷⁴⁾ 하는데 사용되고 있다.

4) Limitations of FMZ PET Scan

FMZ PET에 의한 이상소견은 비록 FDG PET에 의한 이상소견보다 간질병소를 규명하는 데 있어 더 특이성을 갖지만 때때로 간질병소의 규명없이 정상소견을 보여 주기도 하고 또한 간질병소가 여러개인 경우에는 FMZ PET의 추적자는 유용하게 사용되어지지 않는다.

5) α [¹¹C]Methyl-L-Tryptophan(AMT) for measurement of the serotonin synthesis

α [¹¹C]-Methyl-L-Tryptophan(AMT)은 serotonin 합성의 전구물질인 tryptophan의 analogue로서 사람에게 사용되는 PET 추적인자로 개발되어 왔다.⁷⁵⁾



Fig. 12D. FMZ PET detects seizure onset zone in non-lesional neocortical epilepsy. Muzik et al. *Neurology* 2000;54:171-9.

¹¹C-AMT를 정맥내로 주사하면 뇌에서 α [¹¹C]-methyl serotonin 전환되지만 monoamine oxidase에 의해 더 이상 가질로 분해되지 않고 serotonin terminal에 축적된다.⁷⁶⁾

간질환자에서 α -[^{11}C]-Methyl-L-Tryptophan(AMT)의 증가에 대한 기전은 아직 정확히 규명된 바 없으나, 국소 피질 이형성증이 있는 환자의 간질발작 부위에서 serotonergic 신경분포가 증가 되었다는 보고⁷⁷⁾가 있었고 또한 serotonin과 serotonin의 대사산물인 5-hydroxy-indole acetic acid(5-HIAA)의 농도 증가가 절제된 간질병소 부위에서 보고 되었다^{78,79)} serotonin이 대뇌피질의 흥분성을 억제시키고⁸⁰⁾ 또한 편도체에서의 점화성 발작(kindled amygdaloid seizures)을 억제한다고 보고되었다.⁸¹⁾ 간질발작 부위에서 α -[^{11}C]-AMT 농도가 증가하는 것에 대한 또 다

른 설명은 tryptophan이 정상에서는 잘 활성화 되지 않지만 병적인 상태에서는 indolamine 2,3-dioxygenase에 의해 유도되는 kynurenine pathway에 의해 quinolinic acid 또는 L-kynurenine으로 대사되는 데⁸²⁾ quinolinic acid는 endogenous NMDA receptor agonist로서 간질발작 및 간질발작으로 인한 세포 손상에 중요한 역할을 한다고 알려져 있고⁸³⁻⁸⁵⁾ 간질발작성 이형성 세포에서 고농도의 quinolinic acid가 감지되었다고 보고되었다.⁸⁶⁾

임상적으로 AMT PET은 결정성 경화증에서 간질성 결절과 비간질성 결절을 감별하여 수술적 치료하는 데 사용

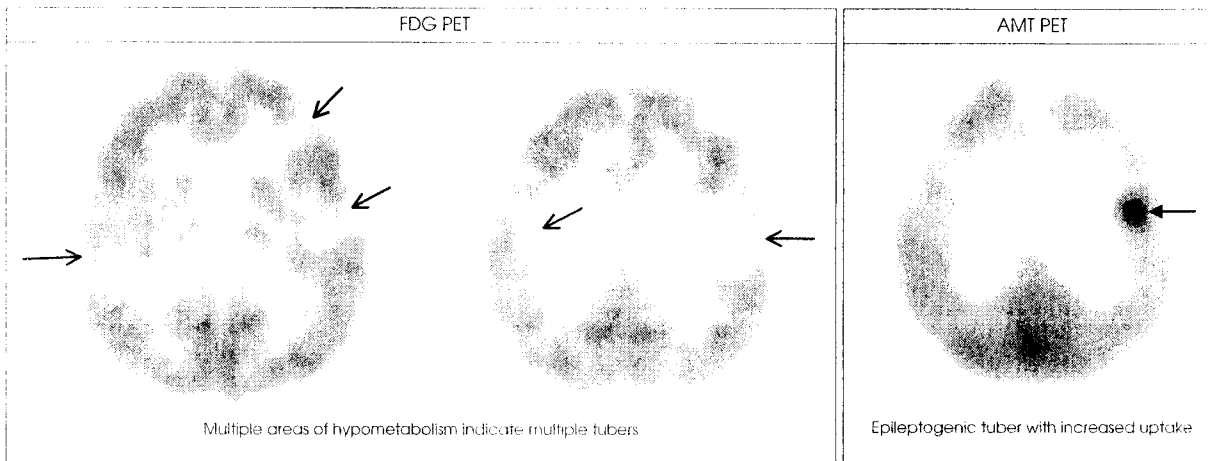


Fig. 13A. AMT PET in tuberous sclerosis identifies epileptogenic tuber (s). Chugani DC *et al.* *Ann Neurol* 1998;44:858-66.

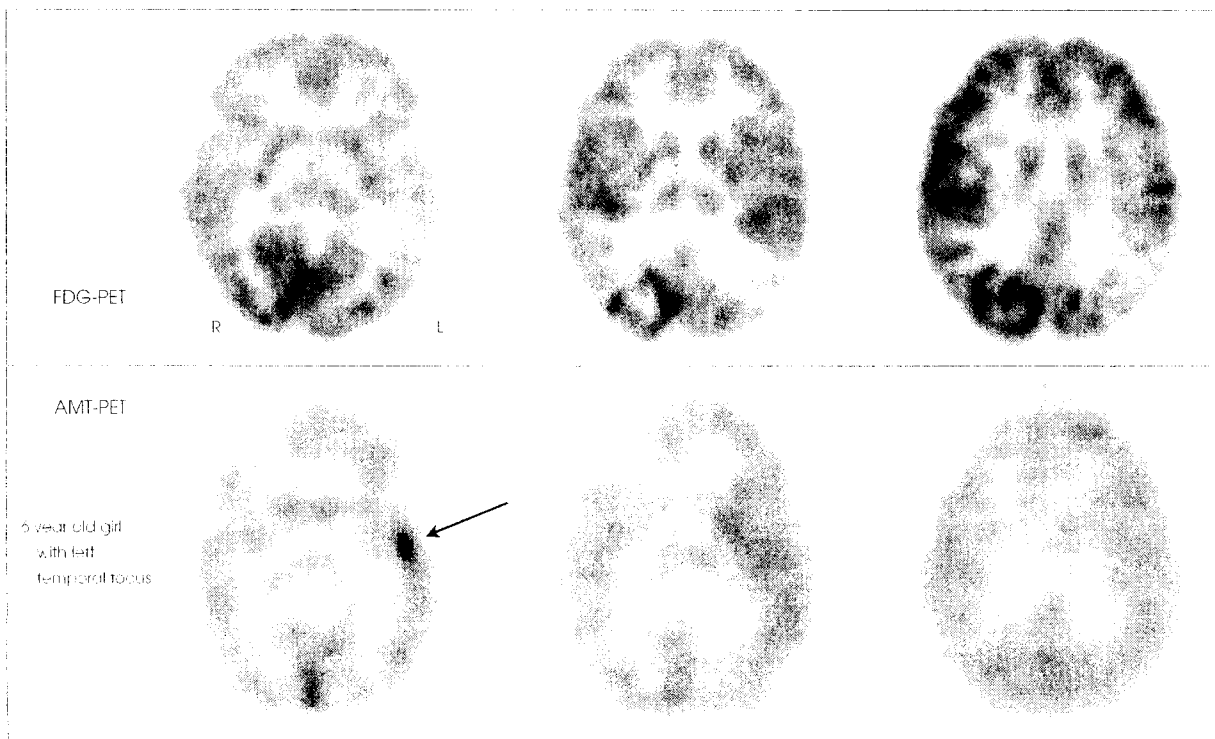


Fig. 13B. AMT PET: multifocal cortical dysplasia.

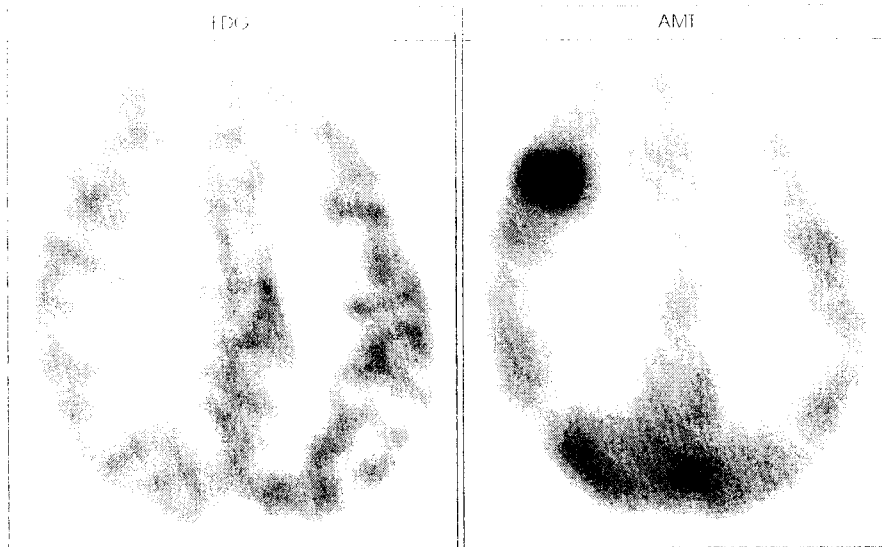


Fig. 13C. AMT PET can detect "FDG-negative" epileptic foci.

하고(Fig. 13A). 영아 연속환자의 간질병소 규명 및 여러 부위의 대뇌피질 이형성증 중 간질발작이 가장 활발한 부위를 규명하는데 사용되고 있다(Fig. 13B).¹⁸⁾⁽¹⁸⁸⁾ 최근의 15명의 난치성 부분 간질 환자에서 AMT PET 대한 연구는 AMT PET에서의 간질발작병소를 규명할 수 있는 예민도(sensitivity)는 39%로 FDG PET의 73%보다 낮지만 일단 AMT PET에 이상이 감지된 부위는 FDG PET에서는 62.7%의 specificity에 비해 전부 100% 간질병소로 규명되었다고 보고하였다.¹⁹⁾

결론

FDG PET은 성인 간질환자에서와 같이 소아간질 환자에서도 간질병소를 규명하는데 유용하며 특히 뇌 MRI상 음성인 환자에서 도움을 줄 수 있다. 하지만 주로 신피질병변을 규명하는 데 사용되어지는 한계가 있다.

FMZ PET은 내측두엽 및 뇌 MRI상 음성인 전두엽 환자

의 병소를 규명하는 데 유용하며 AMT PET은 비록 sensitivity는 낮지만 specificity는 높아 간질성 결절이나 다양한 대뇌 피질 이형성증에서 간질성 피질 감별시, FDG, FMZ PET이나 뇌 MRI 상 음성인 경우 유용하게 사용될 수 있다.

결론적으로 소아간질의 평가 및 수술적 치료에 있어 PET을 반드시 사용해야만 되는 것은 아니지만 임상적 semiology, 뇌 MRI, SPECT, EEG 등과 상호 보조적으로 사용할 때 뇌의 구조적 이상뿐만 아니라 기능적 이상에 대한 공간적 정의를 보다 더 쉽게 내릴 수 있고 간질 수술시 비침습적 방법으로 보다 더 정확한 병소를 규명하여 간질수술에 도움을 줄 수 있을것으로 사료된다.

중심 단어 : 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose(FDG) · ¹¹C-flumazenil PET · α [¹¹C]-Methyl-L-Tryptophan(AMT) Positron emission tomography · Pediatric epilepsy.

REFERENCES

- 1) Hoffman EJ, Phelps ME. Positron emission tomography: Principle and quantitation. In: Phelps ME, Mazziotta JC, Schebert HR (eds): *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. New York: Raven Press, 1986:237-86.
- 2) Huang SC, Phelps ME. Principles of tracer kinetic modeling in positron emission tomography and autoradiography. In: Phelps ME, Mazziotta JC, Schebert HR (eds): *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. New York: Raven Press, 1986:287-346.
- 3) Chugani HT, Mazziotta JC, Phelps ME. Sturge-Weber syndrome: A study of cerebral glucose utilization with positron emission tomography. *J Pediatr* 1989;114:244-53.
- 4) Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography: Human brain function and biochemistry. *Science* 1985;228:799-809.
- 5) Chugani HT, Rintahaka P, Shewmon DA. Ictal patterns of cerebral glucose utilization in children with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:813-22.
- 6) Chugani HT, Shewmon DA, Hhanna S, Phelps ME. Interictal and postictal focal hypermetabolism on positron emission tomography. *Pediatr Neurol* 1993;9:10-5.
- 7) Chugani HT, Phelps ME. Maturation changes in cerebral function in infants determined by ¹⁸F-FDG positron emission tomography. *Science* 1986;231:840-3.
- 8) Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22:487-97.

- deficient glycoprotein syndrome type III. *Neuropediatrics* 1999;30(2):90-2.
- 51) Blume WT, David RB, Gomez MR. Generalized sharp and slow wave complexes: Associated clinical features and long-term follow-up. *Brain* 1973;96:289-306.
- 52) Chugani HT, Mazziotta JC, Engel J Jr, Phelps ME. The Lennox-Gastaut syndrome: metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2¹⁸F-fluoro-D-glucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1987;21(1):4-13.
- 53) Theodore WH, Rose D, Patronas N, et al. Cerebral glucose metabolism in the Lennox-Gastaut syndrome. *Ann Neurol* 1987; 21(1):14-21.
- 54) Alexander GL, Norman RM, eds. The Sturge-Weber syndrome. Bristol, England: John Wright & Sons Ltd., 1960.
- 55) Chugani HT, Mazziotta JC, Phelps ME. Sturge-Weber syndrome: a study of cerebral glucose utilization with positron emission tomography. *J Pediatr* 1989;114(2):244-53.
- 56) Lee JS, Asano E, Muzik O, et al. Sturge-Weber syndrome: correlation between clinical course and FDG PET findings. *Neurology* 2001;57(2):189-95.
- 57) Szefics B, Herholz K, Heiss WD, et al. Hypometabolic cortical lesions in tuberous sclerosis with epilepsy: demonstration by positron emission tomography. *Comput Assist Tomogr* 1983;7(6):946-53.
- 58) Huttenlocher PR, Heydemann PT. Fine structure of cortical tubers in tuberous sclerosis: A Golgi study. *Ann Neurol* 1991; 30:741-9.
- 59) Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997;12(1):42-52.
- 60) Lee JS, Juhasz C, Kaddurah AK, Chugani HT. Patterns of cerebral glucose metabolism in early and late stages of Rasmussen's syndrome. *J Child Neurol* 2001;16(11): 798-805.
- 61) Rintahaka PJ, Chugani HT, Messa C, Phelps ME. Hemimegalencephaly: evaluation with positron emission tomography. *Pediatr Neurol* 1993;9(1):21-8.
- 62) Rintahaka PJ, Chugani HT, Sankar R, Landau-Kleffner syndrome with continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Child Neurol* 1995;10(2):127-33.
- 63) da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Landau-Kleffner syndrome: metabolic abnormalities in temporal lobe are a common feature. *J Child Neurol* 1997 Nov;12(8):489-95.
- 64) Muzik O, Chugani DC, Shen C, et al. Objective method for localization of cortical asymmetries using positron emission tomography to aid surgical resection of epileptic foci. *Comput Aided Surg* 1998; 3(2):71-82.
- 65) Burdette DF, Sakurai SY, Henry TR, et al. Temporal lobe central benzodiazepine binding in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1995;45(5):934-41.
- 66) Johnson EW, de Lanerolle NC, Kim JH, et al. "Central" and "peripheral" benzodiazepine receptors: opposite changes in human epileptogenic tissue. *Neurology* 1992;42(4):811-5.
- 67) Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G, Widen L. In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 1988;15,2 (8616):863-6.
- 68) Savic I, Thorell JO, Roland P. [¹¹C]flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 1995;36(12):1225-32.
- 69) 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* 1998;121(Pt 11):2067-81.
- 70) Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S. Comparison of [¹¹C]flumazenil and [¹⁸F]FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(6):615-21.
- 71) Juhasz C, Nagy F, Muzik O, Watson C, Shah J, Chugani HT. [¹¹C]Flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. *Epilepsia* 1999;40(5):566-74.
- 72) Muzik O, da Silva EA, Juhasz C, et al. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000;11, 54(1):171-9.
- 73) Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, et al. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Ann Neurol* 2000;48(1):88-96.
- 74) Muzik O, Chugani DC, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(6):659-69.
- 75) Chugani DC, Muzik O, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse* 1998;28(1):33-43.
- 76) Missala K, Sourkes TL. Functional cerebral activity of an analogue of serotonin formed in situ. *Neurochem Int* 1988;12:209-14.
- 77) Trotter S, Eyraud B, Vignal JP, et al. The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 1996;25: 79-106.
- 78) Louw D, Sutherland GR, Glavin GB. A study of monoamine metabolism in human epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1989;16:394-7.
- 79) Pintor M, Mefford I, Hutter I. Levels of biogenic amines, their metabolites, and tyrosine-hydroxylase activity in human epileptic temporal cortex. *Synapse* 1990; 5:152-6.
- 80) Kuhar MJ, Aghajanian GH, Roth RH, et al. Tryptophan hydroxylase activity and synaptosomal uptake of serotonin in discrete brain regions after midbrain raphe lesions: correlation with serotonin levels and histochemical fluorescence. *Brain Res* 1972;44:165-76.
- 81) Samanin R. Inhibitory effect of midbrain raphe stimulation on cortical evoked potentials in rats. *Psychopharmacology* 1971; 24:375-8.
- 82) Heyes MP, Saito K, Crowley S, et al. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 1992;115:1249-73.
- 83) Wilson WW, Stasheff E, Swartzwelder S, et al. In: Watkins JC, Collingridge GL, eds. The NMDA receptor in epilepsy. Oxford: Oxford University Press, 1989:167-76.
- 84) Croucher MJ, Collins JF, Meldrum BS. Anticonvulsant action of excitatory amino acid antagonists. *Science* 1982;216:899-901.
- 85) Suzuki S, Mori A. Regional distribution of tyrosine, tryptophan and their metabolites in the brain of epileptic E1 mice. *Neuroch Res* 1992;17:693-8.
- 86) Chugani DC, Muzik O. Alpha [C-11]methyl-L-tryptophan PET maps brain serotonin synthesis and kynurenine pathway metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20(1):2-9.
- 87) Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[¹¹C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998; 44(6):858-66.
- 88) Asano E, Chugani DC, Muzik O, et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2000 May 23;54(10):1976-84.
- 89) Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, et al. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 2003;25,60 (6):960-8.