

Comparison of Benzodiazepine Receptor and Regional Cerebral Blood Flow Imagings of Epileptiform Foci in Hippocampal Kindled Rabbits: A Study with a Double Tracer Autoradiography Using ^{125}I -Ro16-0154 and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8475

海馬キンドリングモデルのてんかん原性焦点における ベンゾジアゼピン受容体と脳血流の イメージングの比較に関する研究

—エチル 7-[¹²⁵I]-5, 6-ジハイドロ-5-メチル-6-オキソ-4H-イミダゾ [1, 5-a] [1, 4]
ベンゾジアゼピン-3-カルボキシレートと ^{99m}Tc-ヘキサメチル-
プロピレンアミンオキシンをを用いた 2 核種オートラジオグラフィから—

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

黒川 賢 造

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine, BZ) 受容体と局所脳血流 (regional cerebral blood flow, rCBF) のどちらのイメージングがてんかん焦点の検出に優れているかを実験的に明らかにする目的で、海馬キンドリングを施したウサギ脳における BZ 受容体と rCBF の分布の変化をエチル 7-[¹²⁵I]-5, 6-ジハイドロ-5-メチル-6-オキソ-4H-イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-3-カルボキシレート (ethyl 7-[¹²⁵I]-5, 6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo [1, 5-a] [1, 4] benzodiazepine-3-carboxylate, ¹²⁵I-Ro 16-0154) と ^{99m}Tc-ヘキサメチル-プロピレンアミンオキシム (^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime, ^{99m}Tc-HMPAO) を用いた 2 核種オートラジオグラフィによって同時に検討した。視察および定量解析の結果、キンドリング完成後の脳スライスにおける ¹²⁵I-Ro 16-0154 の集積は、ヒトの一次性てんかん焦点に擬せられるキンドリング部位の右側の海馬 CA1 領域において著しく広範囲に低下していた。さらにてんかん性発作波の伝播部位と考えられるキンドリング部位と同側の側頭葉、歯状回、CA2, CA4 と両側の CA3 領域においてもその集積は低下していた。一方、^{99m}Tc-HMPAO の集積はキンドリング部位の CA1, 同側の前頭葉、側頭葉、歯状回において軽度にかつ小範囲に低下していた。神経病理学的には同側の海馬 CA1 領域内の電極跡に相当する部位の組織損傷の他には異常はみられず、これら ¹²⁵I-Ro 16-0154 と ^{99m}Tc-HMPAO の低集積はキンドリング効果によるものと考えられた。これらの所見から、てんかん焦点部位の検出には BZ 受容体イメージングの方が rCBF イメージングよりも鋭敏であると考えられ、臨床でてんかんにおける BZ 受容体イメージングの有用性が示唆された。

Key words epilepsy, kindling, benzodiazepine receptors, cerebral blood flow, Ro 16-0154

今日、てんかんの臨床では機能的神経画像診断法のひとつであるシングル・フォトン・エミッション・コンピュータド・トモグラフィ (single photon emission computed tomography, SPECT) による局所脳血流 (regional cerebral blood flow, rCBF) イメージングが、てんかん焦点部位の決定に有用な検査として定着しつつある。とくにてんかん患者の発作間欠期では、この rCBF イメージングはてんかん焦点部位に一致して局所的な rCBF の低下像を呈すること^{1,2)}が広く知られている。一方最近、新しい神経化学的なイメージングとして、SPECT によるベンゾジアゼピン (benzodiazepine, BZ) 受容体のイメージングが臨床で可能となった。ただし、この BZ 受容体のイメージングは海外ではてんかん患者ですでに施行されているが、本邦ではまだ臨床の場では用いられていない。海外のこのイメージングに関する研究では、部分てんかん患者の発作間欠期でてんかん焦点に一致した BZ 受容体の減少が報告されている³⁻⁷⁾。

ところで、てんかん焦点の検出に際して BZ 受容体と rCBF イメージングのどちらがより鋭敏で有用であるかは未だ議論の多いところである³⁻⁷⁾。本研究の目的はこの問題を実験的に検討することである。

キンドリングとは、Goddard ら⁸⁾が初めて記載した現象であり、1日1回の頻度で微弱な電気刺激を一定の脳部位に反復して加えていくと、初めは刺激部位に限局した後発射 (after-discharge) とその刺激局所に関連した発作性行動から成るてんかん発作性反応がみられるが、刺激回数の増加とともに進行性にそのてんかん発作性反応が増強し、最終的には刺激によって脳全体に拡がるてんかん性放電とこれに伴う全般性けいれん発作が安定して惹起されるに至る現象をさす。このような脳内の電気刺激によって獲得されたけいれん準備状態は長期にわたり持続し脳の組織学的変化によらない⁹⁾ことが知られており、キンドリングは部分てんかんの最適な動物モデルとされている。ま

平成5年9月9日受付, 平成5年10月7日受理

Abbreviations: BZ, benzodiazepine; GABA, γ -aminobutyric acid; ¹²⁵I-Ro 16-0154, ethyl 7-[¹²⁵I]-5, 6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo [1, 5-a] [1, 4] benzodiazepine-3-carboxylate; rCBF, regional cerebral blood flow; Ro 16-0154, ethyl 7-iodo-5, 6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo [1, 5-a] [1, 4]

た、キンドリングモデルではその刺激部位がヒトの一次性てんかん焦点に擬せられるため、てんかん焦点部位があきらかである⁹⁾。本研究ではこのキンドリングモデルにおいて、中枢性BZ受容体の拮抗薬 (antagonist) であるエチル 7-[¹²⁵I]-5,6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソ-4H-イミダゾ [1,5-a] [1,4] ベンゾジアゼピン-3-カルボキシレート (ethyl 7-[¹²⁵I]-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepine-3-carboxylate, ¹²⁵I-Ro 16-0154) と脳血流測定用剤である ^{99m}Tc-ヘキサメチル-プロピレンアミンオキシン (^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime, ^{99m}Tc-HMPAO) をトレーサーとする2核種オートラジオグラフィによってBZ受容体の分布とrCBFの変化を同時に評価し、どちらのイメージングが実験的てんかん焦点の検出に鋭敏かを検討した。エチル 7-ヨード-5,6-ジヒドロ-5-エチル-6-オキソ-4H-イミダゾ [1,5-a] [1,4] ベンゾジアゼピン-3-カルボキシレート (Ethyl 7-iodo-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepine-3-carboxylate, Ro 16-0154) はSPECT用剤として開発され、¹²⁵I-Ro 16-0154は中枢性BZ受容体に対して高親和性、高特異性を有することが報告¹⁰⁾されている。しかしながら現在まで本研究のように実験てんかんでこのトレーサーを用いた研究は報告されていない。本研究はヒトのてんかん焦点部位の決定におけるBZ受容体イメージングの臨床的有用性に関して、一つの示唆的根拠を与えるものと思われる。

対象および方法

1. 実験動物および電極挿入手術

体重 2.5–3.0kg の雄の成熟ウサギ17羽を用い、慢性モデルを作成した。動物をペントバルビタール (30mg/kg, ネンプター

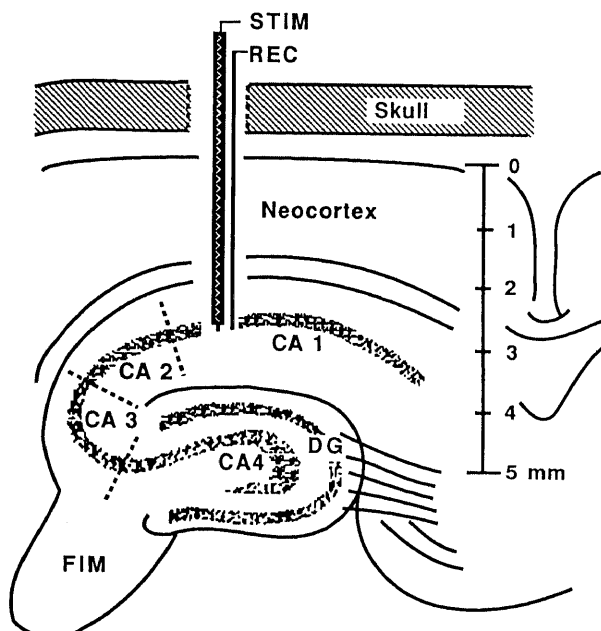


Fig. 1. Schema of stimulation of rabbit brain. CA1, CA1 region; CA2, CA2 region; CA3, CA3 region; CA4, CA4 region; DG, dentate gyrus; STIM, a concentric stimulating electrode; REC, a tungsten recording electrode.

ル[®], ダイナボット, 大阪) の腹腔内投与による麻酔下で、頭部をセミクロニクホルダー (成茂, 東京) に固定した。Ridgeの脳図譜¹¹⁾に基づき、前頂 (bregma) から側方 6mm, 尾側 4mm の位置を中心に直径約 5mm の丸い穴を右側の頭蓋骨に開け、硬膜を切開して脳表面を露出した。図 1 に示したように先端直径 1–2 μ m, 電気抵抗 1–5K Ω のタングステン記録電極と直径 0.6mm の双極性同芯刺激電極を各々の先端をほぼ同じ高さに揃え、かつ先端間距離を 1mm に固定して張り合わせて電極ホルダーに取付け、油圧式マイクロマニピュレーター (成茂) で上記の脳表の中心点より徐々に脳深部に挿入した。この挿入は層分析¹²⁾を行いながら 50–100 μ m 毎に行い、図 2 に示すごく特有の位相逆転 (phase reversal) のみられる部位を海馬 CA1 領域と同定した。その部位の脳表面からの深さの範囲は 2700–3950 μ m (3208.0 \pm 401.0 μ m, 平均値 \pm 標準偏差) であった。さらに脳波記録のためにスクリーネジ電極を両側運動領, 頭頂領, 視覚領の頭蓋骨に植え込み、脳波記録と層分析記録の不関電極としてスクリーネジ電極を前頭洞の頭蓋骨に植え込んだ。各電極は頭蓋骨上に歯科用セメント (ジーシー,

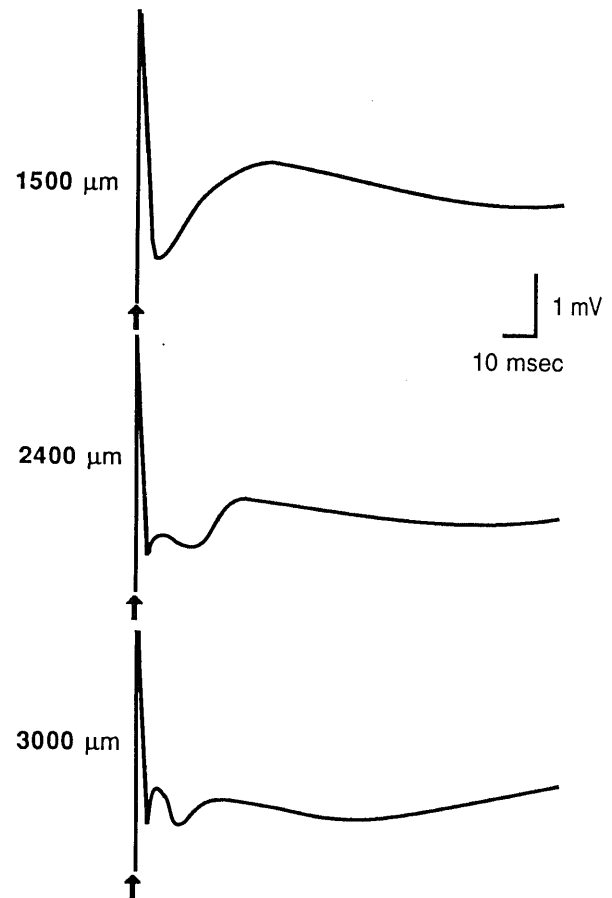


Fig. 2. Identification of the CA1 region in a laminar analysis. Response in the CA1 region shows a phase reversal simultaneously with the insertion of electrodes into the CA1 (3000 μ m). Arrow marks, single shocks at a constant intensity (monopolar square pulses of 0.2 msec duration, 400 μ A, 10 sec stimulus interval); numerals, depth from the cortical surface.

benzodiazepine-3-carboxylate; SPECT, single photon emission computed tomography; ^{99m}Tc-HMPAO, ^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime

東京)で固定した。以上のごとく今回の研究ではウサギ全例において、右側の海馬 CA1 領域に刺激電極を挿入した。従って以後に述べる右側は常に電極挿入側である。

II. キンドリング形成

1. キンドリング群 (kindled group)

6羽のウサギに、14日間の手術回復期後からキンドリング形成を行った。まず右海馬 CA1 に限局するような後発射を誘発する刺激強度を決定した。この場合 1msec の矩形波パルス、60Hz, 1sec の持続時間の刺激電流を用いた。まず最初に刺激強度 150 μ A で刺激し、10分間隔で後発射が出現するまで電流値を 50 μ A ずつ増していった。5秒以内の短い後発射が出現したときは、そのときの刺激強度より 50 μ A 高い値をキンドリングのための刺激強度とした。また 5秒以上の比較的長い後発射(最大12秒)が出現したときは、そのときの刺激強度をキンドリングのための刺激強度とした。この結果、キンドリング刺激のパラメーターは 1msec の矩形波パルス、250-350 μ A, 60Hz, 1sec の持続時間となった。その翌日からキンドリング刺激を24時間間隔で繰り返し、2-3回の連続した全身けいれんが惹起された時点でキンドリングが完成されたと規定した。

III. 対照実験

1. 対照群 (control group)

6羽のウサギを用いて、14日間の手術回復期後から実験を行った。まず刺激強度 150 μ A の電気刺激を行い、この刺激で後発射が出現しないことを脳波で確認した。翌日より同じパラメーターの電気刺激を24時間間隔で合計44回繰り返し、毎回後発射が出現しないことを確認した。この44回という回数は、後述するようにキンドリング群でキンドリング完成に要した刺激回数の平均値に一致させたものである。

2. 偽手術群 (sham-operated group)

5羽のウサギを用いた。この群では電極挿入手術のみで一度も電気刺激を施さなかった。

IV. 2核種オートラジオグラフィ

キンドリング群と対照群では、最終刺激後14日目から2核種オートラジオグラフィを行った。この期間はキンドリング群では全身けいれん後の影響 (post-seizure effect) を避けるため、対照群では電気刺激の影響を避けるためのものである。偽手術群では電極挿入後72日目から2核種オートラジオグラフィを行った。この期間は14日間の電極挿入手術後の回復期を含んだキンドリング群と対照群の期間に一致させたものである。ウサギの耳静脈から、18.5MBq の 125 I-Ro 16-0154 (日本メジフィジックス, 宝塚) と 950MBq の 99m Tc-HMPAO (日本メジフィジックス) を同時に投与した。その2時間後に、20ml の塩化カリウムを耳静脈より注入し速やかにウサギを屠殺した。ところでヒヒにおける 125 I-Ro 16-0154 の脳内への取り込みは静脈内投与後約70分で定常状態に達し、その後約3時間安定して脳内に停滞する¹³⁾ことが知られている。また、ヒトやラットにおける 99m Tc-HMPAO の脳内分布は、静脈内投与後2-3分後に完成し、約10時間安定して停滞することが報告¹⁴⁾されている。したがって、今回の2時間というトレーサー投与後から屠殺までの時間は、これら2種類のトレーサーの安定した脳内分布を確立するのに十分な間隔と思われる。屠殺後ただちに脳を摘出して、ドライアイスで冷却した-70℃のヘキサンにて凍結した。つぎに-20℃に冷却したクライオスタット TISSUE TEC 4551 (三共, 東京) を用いて厚さ 20 μ m の凍結切片を作成し、これを

スライドガラスに乗せ乾燥させた。各切片にメディカルイメージングフィルム(コニカ, 東京)を15時間密着させて1回目の露光を行い、 99m Tc-HMPAO のオートラジオグラムを得た。つぎに、1回目の露光の7日後から14日間、同一切片にメディカルイメージングフィルムを密着させて2回目の露光を行い、 125 I-Ro 16-0154 のオートラジオグラムを得た。ここで、1回目と2回目の露光の間の7日間という期間は 99m Tc の半減期(6時間)の28回期に相当するため、2回目の露光開始の時点で 99m Tc の放射性活性は十分に減衰していると考えられる¹⁵⁾。

V. 視察解析

各オートラジオグラムは、まず視察により定性的に評価した。この場合、まず一つのオートラジオグラムにおいて左右半球間とくに海馬領域でトレーサーの集積に差がないかどうか検討し、つぎに偽手術群、対照群、キンドリング群の3群で比較した。

VI. 定量的統計解析

1. データ処理

つぎに各オートラジオグラムをビデオデジタイゼーションシステムを用いて、320 \times 240 \times 8ビット(256階調)のデジタルデータに変換した。このシステムはマイクロコンピュータ・PC9801RS (日本電気, 東京) にイメージメモリーボード(三谷商事, 東京)を装着し、CCD カメラ・XC-77 (ソニー, 東京) に接続したものである。得られたデジタルデータはマイクロコンピュータ・マッキントッシュ II Ci (アップルジャパン, 東京) に転送し画像解析用のソフトウェア・イメージ (NIH, ワシントン, 米国) を用いて以下のごとく定量解析を行った。関心領域を両側の前頭葉、側頭葉、視床、扁桃核と両側海馬の CA1, CA2, CA3, CA4 領域と歯状回、さらにそのオートラジオグラムの全領域に設定した。これらの関心領域の解剖学的同定は、オートラジオグラフィに用いた切片に隣接する切片をヘマトキシリンエオジン染色した標本と、Shek ら¹⁷⁾のアトラスを参照して行った。このヘマトキシリンエオジン染色標本は後述する組織学的検討に用いた。

つぎに各 125 I-Ro 16-0154 と 99m Tc-HMPAO のオートラジオグラムにおいて、関心領域のデジタル値を全領域のデジタル値を100とした百分率に換算して表した。モデル1羽につき、連続する2つの切片からこのように関心領域の百分率を求め、その平均値を算出し以後の統計処理に用いた。

2. 正常脳における 125 I-Ro 16-0154 と 99m Tc-HMPAO の集積
偽手術群の左半球は電極挿入手術も電気刺激も施されていないため、この左半球の各関心領域における 125 I-Ro 16-0154 と 99m Tc-HMPAO の集積の百分率値は、正常脳における 125 I-Ro 16-0154 と 99m Tc-HMPAO の集積の度合いを反映すると考えられる。そこで、偽手術群の左半球の関心領域の間で、 125 I-Ro 16-0154 と 99m Tc-HMPAO のそれぞれの集積に差がないか否かを検討するため、左半球の各関心領域の百分率値を用いて一元配置分散分析を行った。危険率5%未満で有意差が認められたものでは、さらに Scheffé の多重比較法を行い、危険率5%未満の場合を有意差ありとした。

3. 偽手術群、対照群、キンドリング群の比較

偽手術群、対照群、キンドリング群の3群間で、 125 I-Ro 16-0154 と 99m Tc-HMPAO のそれぞれの集積に差がないか否かを検討するため、各関心領域の百分率値を用いて右半球と左半球別々に一元配置分散分析を行った。危険率5%未満で有意差

が認められたものでは、Scheffé の多重比較法を行い、危険率 5%未満の場合を有意差ありとした。

4. 左右半球間での比較

3群の各々で、 $^{125}\text{I-Ro 16-0154}$ と $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ のそれぞれの集積が右半球と左半球で差がないか否かを検討するため、各群の左右の関心領域の百分率を用いて Student-t 検定を行い、危険率 5%未満の場合を有意差ありとした。

VI. 組織学的検討

オートラジオグラフィに用いた切片に隣接する切片をエチルアルコールで固定し、乾燥後ヘマトキシリンエオジン染色を施

した。光学顕微鏡で各脳部位の組織損傷の有無を検索した。

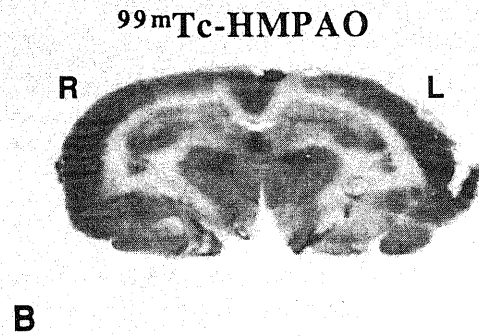
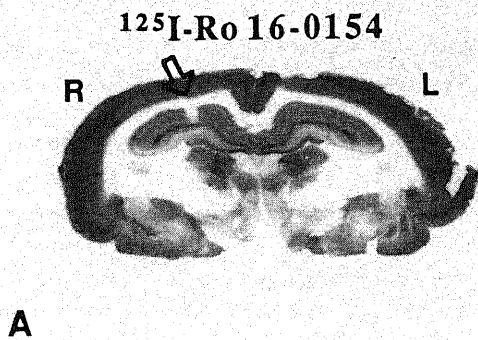
成 績

I. 偽手術群

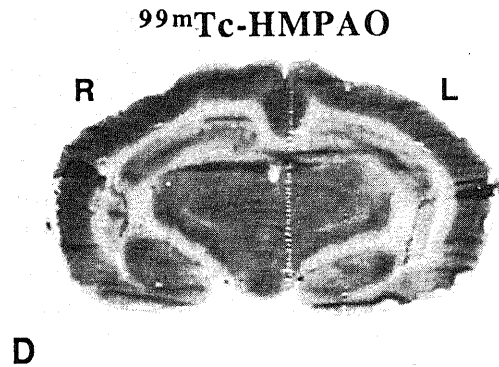
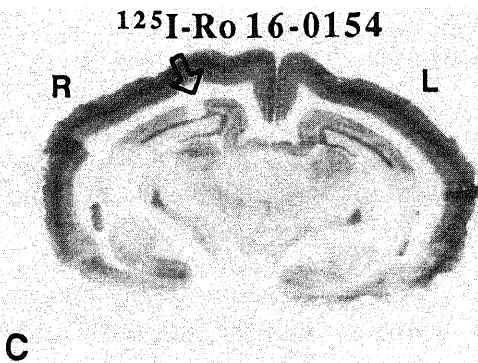
1. 正常脳における $^{125}\text{I-Ro 16-0154}$ の集積

視察解析では、左半球における $^{125}\text{I-Ro 16-0154}$ の集積は前頭葉と側頭葉の灰白質で最も高く、白質で最も低かった。また、歯状回、海馬、扁桃核、視床における $^{125}\text{I-Ro 16-0154}$ の集積は灰白質と白質の間に位置していた (図 3. A)。このような部位間での集積の度合いの差は、百分率値を用いた定量解析によって

Sham-operated group



Control group



Kindled group

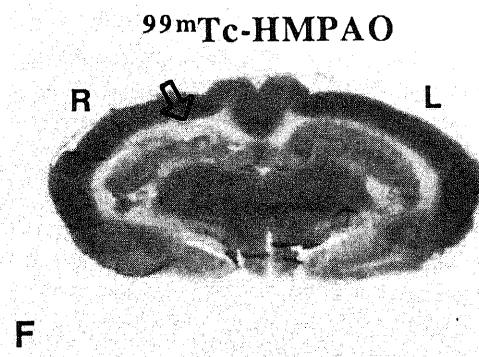
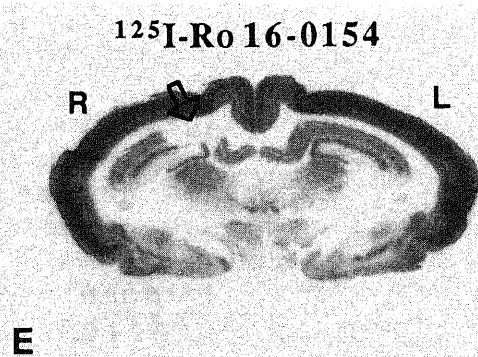


Fig. 3. Autoradiograms with $^{125}\text{I-Ro 16-0154}$ in each of sham-operated (left top, A), control (left middle, C) and kindled groups (left bottom, E) and with $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ in each of sham-operated (right top, B), control (right middle, D) and kindled groups (right bottom, F). R, right; L, left. Arrow marks indicate the sites of decreased accumulation of each tracer. $\times 2$.

より詳細に示された。すなわち一元配置分散分析の結果、左半球の各関心領域における ^{125}I -Ro 16-0154 集積の百分率値は有意差を示した ($F=18.395$; $df=8, 36$; $p<0.01$)。また Scheffé の多重比較の結果、前頭葉と側頭葉における集積の百分率値は他のすべての領域における集積の百分率値よりも有意に高く、CA1, CA2, 歯状回における集積の百分率値は CA4, 扁桃核, 視床におけるそれらよりも有意に高かった (いずれも $p<0.05$; 表 1, ただし表には危険率を表示していない)。

2. 正常脳における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積

視察解析では左半球における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積は前頭葉と側頭葉の灰白質で最も高く、白質で最も低かった (図 3. B)。定量解析の一元配置分散分析でも、左半球の各関心領域における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 集積の百分率値は有意差を示した ($F=20.074$; $df=8, 36$; $p<0.01$)。Scheffé の多重比較の結果、前頭葉と側頭葉, 視床における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 集積の百分率値は、他のすべての領域における集積の百分率値よりも有意に高かった (いずれも $p<0.05$; 表 2, ただし表には危険率を表示して

ない)。

3. 左右半球間での ^{125}I -Ro 16-0154 と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積の比較

視察解析において、 ^{125}I -Ro 16-0154 の集積は右海馬の CA1 領域内の電極跡に一致した部位で、対側の CA1 に比べ低下していた (図 3. A)。一方、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積は右海馬の CA1 を含むすべての領域ではほぼ対称性であった (図 3. B)。Student-t 検定の結果、 ^{125}I -Ro 16-0154 と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積の百分率値はともにすべての部位の左右間で有意差を示さなかった。

II. 対照群

1. ^{125}I -Ro 16-0154 と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO のオートラジオグラム

の視察解析
視察解析では、 ^{125}I -Ro 16-0154 の集積は偽手術群と同様に右の CA1 内の電極跡に一致して低下していた。しかし、集積低下の範囲の広がり、偽手術群でみられたそれよりもやや大きかった (図 3. C)。一方、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積は偽手術群と同

Table 1. The percent ratio values of ^{125}I -Ro 16-0154 in each measured region of interest in each of the sham-operated, control and kindled groups

Region	Percent ratio value (mean±SD) of ^{125}I -Ro 16-0154 in groups					
	Sham-operated		Control		Kindled	
	R ^{a)}	L ^{b)}	R	L	R	L
Frontal	150.3±10.4	151.9±11.7	148.7±8.5	150.4±9.2	148.8±9.7	150.7±5.2
Temporal	161.9±17.5	163.0±18.0	163.8±11.3	166.8±15.9	170.6±6.2	182.0±10.9
CA1	114.1±4.5	115.5±5.1	111.5±9.8	120.3±5.5	79.8±12.1*†	116.2±12.0
CA2	120.6±5.6	121.2±6.7	120.4±5.2	122.0±4.8	102.2±11.2*†	115.3±12.8
CA3	109.9±17.3	110.6±19.8	89.9±10.3†	89.8±9.7†	86.4±5.3†	86.8±7.1†
CA4	95.7±8.2	97.3±7.9	93.0±3.6	96.8±4.8	82.7±12.5	88.2±8.1
Dentate gyrus	118.3±10.8	119.0±13.2	128.4±4.6	132.0±5.1	116.6±10.3	129.0±3.7
Thalamus	95.3±14.9	97.2±12.3	87.9±8.9	88.9±10.3	101.1±13.8	102.8±11.5
Amygdala	95.2±10.1	95.8±10.3	95.9±21.6	95.3±22.3	104.4±14.1	103.4±12.9

Marks, < and <<, show significant differences on paired-t test between the right and left homologous regions in each ROI, representing $p<0.05$ and $P<0.01$, respectively. Marks, * and †, show significant differences on each group with control and sham groups, respectively, on Scheffé's multiple comparison test following one-way ANOVA, with $p<0.05$.

a) R, right hemisphere.
b) L, left hemisphere.

Table 2. The percent ratio values of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO in each measured region of interest in each of the sham-operated, control and kindled groups

Region	Percent ratio value (mean±SD) of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO in groups					
	Sham-operated		Control		Kindled	
	R ^{a)}	L ^{b)}	R	L	R	L
Frontal	113.2±5.3	113.8±5.4	109.3±3.2	110.8±3.2	107.8±2.6	111.1±4.5
Temporal	121.5±4.1	122.2±4.1	118.9±4.5	120.8±3.8	121.2±7.9	127.5±7.3
CA1	93.8±2.5	94.5±3.0	94.7±2.7	95.6±3.0	89.9±2.9*†	93.6±4.2
CA2	89.3±4.8	90.2±4.7	95.6±3.9	96.5±4.4	90.8±3.3	93.5±4.6
CA3	95.7±5.7	96.7±6.3	101.0±3.8	102.7±4.2	96.9±2.3	98.1±5.1
CA4	92.8±4.5	94.0±3.1	95.8±4.8	97.4±4.4	94.7±4.2	98.6±4.1
Dentate gyrus	99.2±1.8	100.1±1.9	100.0±3.0	102.2±3.1	97.3±3.7	102.0±3.2
Thalamus	112.9±2.0	114.0±1.8	108.4±2.7	109.4±1.9	111.8±4.1	114.1±2.3
Amygdala	94.6±12.3	96.5±12.3	101.7±3.9	101.4±4.1	104.4±11.6	105.3±11.9

Marks, < <<, * and †, refer to footnotes of Table 1.

a) R, right hemisphere.
b) L, left hemisphere.

様に、右の CA1 を含むすべての領域ではほぼ対称性であった(図 3. D).

2. ^{125}I -Ro 16-0154 と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO のオートラジオグラムの定量解析

Student-t 検定の結果、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 集積の百分率値も ^{125}I -Ro 16-0154 集積の百分率値もともにそれぞれ左右の CA1 の間で有意差を示さなかった。しかし、視察解析でみられた集積低下の範囲の広がりのために、右の CA1 における ^{125}I -Ro 16-0154 集積の百分率値は左の CA1 におけるそれよりも低い傾向を示した。さらに、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO と ^{125}I -Ro 16-0154 の集積の百分率値はともに、左右の歯状回の間でそれぞれ有意差(いずれも $p < 0.05$)を示した(表 1, 2)。一方、一元配置分散分析で、CA1 における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO と ^{125}I -Ro 16-0154 の集積の

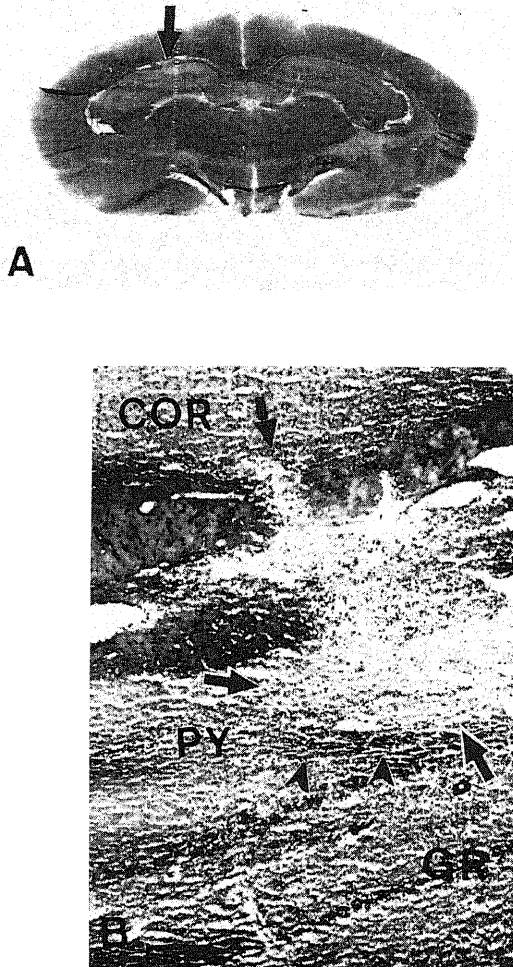


Fig. 4. Histological findings of the hematoxylin and eosin (HE) stained slice adjacent to the slice used for the autoradiogram (Fig. 3. E, F) in the kindled group. A, Photograph of the HE stained slice. Arrow mark indicates the site of the trace of the electrode in the right hippocampal CA1 region. $\times 2$. B, Light micrograph of the right CA1 region. Necrosis area was seen in the cortex and pyramidal cell layer in the CA1 region according to the trace of the electrode (Arrow marks). Mononuclear cell infiltration was seen around the necrosis area (Arrow head marks). COR, cortex; PY, Pyramidal cell layer in the CA1 region; GR, Granul cell layer in the dentate gyrus. $\times 40$.

百分率値はどちらも、左右ともに対照群と偽手術群との間で有意差を示さなかった(表 1, 2)。

III. キンドリング群

1. キンドリング形成

キンドリング完成に要した刺激回数は38-54回 (44 ± 4 回, 平均値 \pm 標準偏差値)であった。

2. ^{125}I -Ro 16-0154 のオートラジオグラムの視察解析

^{125}I -Ro 16-0154 の集積は、左の CA1 と比較して右の CA1 において高度にしかも広範囲にわたって低下してみられた(図 3. E)。さらに、右の歯状回でも集積低下がみられた(図 3. E)。

3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO のオートラジオグラムの視察解析

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積は、左の CA1 と比較して右の CA1 においてやはり低下してみられた。ただし、その集積低下の度合いや範囲の広がりには、 ^{125}I -Ro 16-0154 でみられたそれよりもはるかに軽微であった(図 3. F)。

4. ^{125}I -Ro 16-0154 のオートラジオグラムの定量解析

Student-t 検定の結果、 ^{125}I -Ro 16-0154 集積の百分率値は右の側頭葉 ($p < 0.05$)、CA1 ($p < 0.01$)、CA2 ($p < 0.05$)、CA4 ($p < 0.05$)、歯状回 ($p < 0.05$) においてそれぞれの左のそれらの値よりも有意に小さかった(表 1)。

一元配置分散分析で、右の CA1 ($F = 22.811$; $df = 2, 14$; $p < 0.01$)、CA2 ($F = 10.207$; $df = 2, 14$; $p < 0.01$)、CA3 ($F = 5.435$; $df = 2, 14$; $p < 0.05$) 左の CA3 ($F = 6.405$; $df = 2, 14$; $p < 0.05$) における ^{125}I -Ro 16-0154 集積の百分率値はそれぞれキンドリング群、対照群、偽手術群の3群間で有意差を示した。さらに Scheffé の多重比較で、右の CA1 と CA2 における ^{125}I -Ro 16-0154 集積の百分率値はキンドリング群で対照群や偽手術群に比べて有意に小さかった(いずれも $p < 0.05$)。また左右の CA3 における ^{125}I -Ro 16-0154 集積の百分率値はキンドリング群と対照群において偽手術群に比べて有意に小さかった(いずれも $p < 0.05$, 表 1)。

5. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO のオートラジオグラムの定量解析

Student-t 検定の結果、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 集積の百分率値は右の前頭葉 ($p < 0.01$) と側頭葉 ($p < 0.05$) においてのみ左のそれらの値よりも有意に小さく、左右の CA1 間では有意差は認められなかった(表 2)。

一元配置分散分析で、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 集積の百分率値は右の CA1 に関してのみ3群間で有意差を示した ($F = 5.037$; $df = 2, 14$; $p < 0.05$)。さらに Scheffé の多重比較で、右の CA1 における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 集積の百分率値はキンドリング群で対照群や偽手術群に比べて有意に小さかった(いずれも $p < 0.05$, 表 2)。

IV. 組織学的検討

図 4 にキンドリング群のヘマトキシリンエオジン染色標本を示す。電極の跡に一致して大脳皮質と CA1 領域の錐体細胞層に細胞壊死が、またその周囲に軽度の単核球の浸潤がみられた。顆粒細胞層やその他の脳部位では何ら組織損傷はみられなかった。これらの所見は偽手術群や対照群においても同様で、その程度に差はなかった。

考 察

SPECT を用いた研究¹⁸⁾¹⁹⁾からヒトの脳への ^{125}I -Ro 16-0154 の集積は、大脳皮質で最も高く、次いで小脳や灰白質で高く、白質で最も低いことが知られている。さらに中枢性および末梢性 BZ 受容体作動薬である ^3H -ジアゼパムのラット脳内の集積は、

大脳皮質で最も高く、次いで小脳、扁桃核、海馬と視床の順序で高いことが報告²⁰⁾されている。今回の偽手術群の左半球における¹²⁵I-Ro 16-0154の集積の差異はこれら過去の報告にはほぼ一致し、正常なウサギ脳内の中枢性BZ受容体の分布を反映していると考えられる。一方、ヒトやラットの脳への^{99m}Tc-HMPAOの集積は、大脳皮質や視床で比較的高く、白質で最も低いことが報告¹⁶⁾²¹⁾⁻²³⁾されている。今回の偽手術群における^{99m}Tc-HMPAOの分布もこれらの報告に極めて類似し、やはり正常なrCBFの分布を反映していると考えられる。

¹²⁵I-Ro 16-0154 オートラジオグラムの視察解析では、偽手術群の¹²⁵I-Ro 16-0154の集積は右の海馬CA1領域内の電極跡に相当する部位において軽度低下してみられた。偽手術群は電極の挿入のみなので、この集積低下は電極の配置そのものによる器質的損傷に基づくものと考えられる。一方、対照群の右のCA1における¹²⁵I-Ro 16-0154の集積は、偽手術群よりもやや広く低下してみられた。この対照群と偽手術群の集積の差は、対照群の右のCA1における集積低下が、電極の配置のみならず後発射をおこさない電極刺激にも起因することを示していると考えられる。したがってキンドリング群においても電気刺激の影響が考えられるが、視察および定量解析で示されるようにキンドリング群の右のCA1における集積の低下は対照群のそれに比べてはるかに高度であった。この事実はキンドリング群の右海馬のCA1における集積の低下は主にキンドリング効果、換言すれば繰り返されたてんかん活動によることを示している。このようなキンドリング効果による¹²⁵I-Ro 16-0154の集積低下はおそらくBZ受容体の障害を反映しているものと思われる。Löscherら²⁴⁾は扁桃核キンドリングラットの刺激部位である扁桃核で、ガンマアミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)濃度、グルタミン酸脱炭酸酵素活性および³H-GABA結合能がいずれも低下することを報告している。またKamphuisら²⁵⁾は海馬キンドリングラットにGABA免疫染色を施行し、刺激部位の海馬CA1領域においてGABA免疫陽性細胞が対側に比べ減少することを報告している。これらの所見は、いずれもキンドリングによって刺激部位のGABA性機構に障害が生じるという点で共通していると考えられている²⁶⁾²⁷⁾。GABA受容体はBZ受容体と同じ細胞膜上で複合体を形成し、機能的にも連結²⁸⁾している。したがってキンドリング部位でBZ受容体にも障害が生じることは十分考えられ、今回のキンドリング部位における¹²⁵I-Ro 16-0154の低集積はLöscherらやKamphuisらの報告に一致した所見と思われる。

¹²⁵I-Ro 16-0154 オートラジオグラムの定量解析では、キンドリング群の右のCA1に加えて右のCA2, CA4, 歯状回や左右のCA3においても有意な集積の低下がみられた。一側の海馬領域の電気刺激によって誘発される後発射は、対側の海馬、大脳皮質に比べ同側の海馬や大脳皮質により伝播しやすい傾向がある²⁹⁾ことが広く知られている。この知見にかんがみると、刺激部位である右のCA1と同側の広範な部位でみられた¹²⁵I-Ro 16-0154の集積低下は、繰り返されたてんかん性発作波の伝播によるものと考えられる。さらに対照群においても¹²⁵I-Ro 16-0154の集積は左右のCA3と右の歯状回で有意に低下していた。対照群では後発射などの発作波は誘発させていないが一定強度の電気刺激は繰り返しており、この電気刺激がてんかん性発作波のごとく伝播することは考えられる。電気刺激部位である右のCA1で電気刺激そのものが¹²⁵I-Ro 16-0154の集積に

影響を与えることは既に述べたが、この対照群の比較的広範な部位における¹²⁵I-Ro 16-0154の集積低下も電気刺激の伝播に基づくものと思われる。

一方、^{99m}Tc-HMPAO オートラジオグラムの視察および定量解析では、キンドリング群の右のCA1において軽度の集積低下がみられた。加えて、定量解析ではキンドリング群の右の前頭葉、側頭葉、歯状回においても有意な集積低下が認められた。Natoliら³⁰⁾は扁桃核キンドリングラットの研究から、キンドリング完成後に両側の海馬と刺激側の前頭葉でrCBFが低下することを報告している。今回のキンドリング群の右の前頭葉、側頭葉、歯状回における^{99m}Tc-HMPAO集積の低下はNatoliら³⁰⁾の所見によく合致しており、その成因としてやはりてんかん性発作波の伝播による影響が考えられる。一方、Natoliら³⁰⁾はキンドリング刺激部位の検討を行っておらず、本研究でみられたようなキンドリング刺激部位におけるrCBFが低下に関する報告はNatoliら³⁰⁾の研究を含めて未だない。

本研究ではウサギを塩化カリウムによって屠殺した。この塩化カリウムが既に確立した脳内の¹²⁵I-Ro 16-0154と^{99m}Tc-HMPAOの集積になんらかの影響を及ぼすかどうかは不明である。しかし塩化カリウムの投与量はキンドリング群、対照群、偽手術群の3群ともに同じであることから、少なくともこの3群間でのトレーサーの集積の差異は塩化カリウムそのものでは説明がつかず、本研究で得られた今回の知見については塩化カリウムの影響は無視できると考えられる。

今回の研究における最も重要な所見は、視察解析でキンドリング群との右の海馬CA1における¹²⁵I-Ro 16-0154の低集積の度合いやその範囲の広がりとともに、^{99m}Tc-HMPAOのそれらに比べてはるかに高度であった事実である。この差異は定量解析によってもまた明瞭に示された。キンドリング刺激部位の右の海馬CA1はヒトの一次性てんかん焦点に擬せられる³⁾ものである。それゆえ本所見より、てんかん焦点の検出に際してrCBFイメージングよりもBZ受容体イメージングの方が感受性が高く有用であると考えられる。部分てんかん患者において¹²⁵I-Ro 16-0154を用いたBZ受容体イメージングと^{99m}Tc-HMPAOやN-イソプロピル-p-[¹²⁵I]-ヨードアンフェタミンを用いたrCBFイメージングを比較した近年のSPECTによる研究で、一研究⁹⁾のみ前者の方が後者よりわずかに優れていると報告しているが、ほとんどの研究⁴⁾⁻⁷⁾は両者のイメージングはてんかん焦点の検出においてほぼ同等であると報告している。しかし実験てんかんモデルの結果をそのまま臨床にあてはめるには注意を要するものの、本研究は前者の方が後者よりはるかに優れているということを示唆し、新しい知見と思われる。

ごく近年、Johnsonら³¹⁾は外科手術によって得られた難治性側頭葉てんかん患者のてんかん焦点組織すなわち側頭葉内側部を用いたオートラジオグラフィの研究で、¹²⁵I-Ro 16-0154の集積低下が組織学的に神経細胞の脱落のある海馬領域においてのみ認められたと報告している。しかし、本研究では組織学的検索より右の海馬における¹²⁵I-Ro 16-0154の低集積の範囲は、電極の配置による組織損傷の範囲よりはるかに広いことが示された。この所見は¹²⁵I-Ro 16-0154の集積低下が組織学的形態異常を伴わずに生ずることを示し、やはり重要な所見と思われる。

以上より、本研究ではてんかん焦点の検出には¹²⁵I-Ro 16-0154によるBZ受容体イメージングの方が^{99m}Tc-HMPAOによるrCBFイメージングよりはるかに鋭敏であることが示さ

れた。今後の臨床てんかん分野での Ro 16-0154 による BZ 受容体イメージングが期待される。

結 論

ウサギの海馬キンドリングによっててんかんモデルを作成した後、 ^{123}I -Ro 16-0154 と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO をトレーサーとした 2 核種オートラジオグラフィを施行し、脳内の BZ 受容体と rCBF の変化を視察および定量解析によって検討し、次の結論を得た。

1. 偽手術群の非電極挿入側である左半球の ^{123}I -Ro 16-0154 と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積はいずれも正常脳の中樞性 BZ 受容体と rCBF の分布によく一致していた。

2. ^{123}I -Ro 16-0154 の集積は、ヒトの一次性てんかん焦点に擬せられるキンドリング部位の右の海馬 CA1 において著しく広範に低下した。さらにてんかん性発作波の伝播部位とみなされる右の側頭葉、歯状回、CA2, CA4 と左右の CA3 領域においても有意な集積低下がみられた。

3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の集積は右の CA1, 前頭葉, 側頭葉, 歯状回において軽度にかつ小範囲に低下してみられた。

4. 神経病理学的には右の CA1 の電極跡に相当する脳部位の組織損傷の他には異常はみられず、これら ^{123}I -Ro 16-0154 や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の低集積はキンドリング効果によるものと考えられた。

これらの所見より BZ 受容体イメージングの方が rCBF イメージングよりもてんかん焦点の検出には鋭敏であると考えられ、臨床てんかんにおける BZ 受容体イメージングの有用性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師山口成良教授に深甚なる謝意を表します。また本研究を直接御指導、御教示頂きました金沢大学医学部神経精神医学教室地引逸亀助教授に心から謝意を表します。さらに本研究の遂行に直接御指導、御協力頂きました金沢大学医学部核医学講座辻 志郎先生、久慈一英先生、国立精神神経センター武蔵病院放射線診療部松田博史先生、ならびに本教室の福嶋敏信先生に深く感謝いたします。

本論文の一部は、第15回日本生物学的精神医学会（東京、1993）、第27回日本てんかん学会（弘前、1993）において発表した。

文 献

- 1) Jibiki, I., Kubota, T., Fujimoto, K., Yamaguchi, N., Matsuda, H. & Hisada, K.: Regional relationships between focal hypofixation images in ^{123}I -IMP single photon emission computed tomography and epileptic EEG foci in interictal periods in patients with partial epilepsy. *Eur. Neurol.*, 31, 360-365 (1991).
- 2) Magistretti, P., Uren, R., Blume, R., Schomer, D. & Royal, H.: Delineation of epileptic focus by single photon emission computed tomography. *Eur. J. Nucl. Med.*, 7, 484-485 (1982).
- 3) Schubiger, P. A., Hasler, P. H., Berr-Wohlfaht, H., Bekier, A., Oettli, R., Cordes, M., Ferstl, F., Deisenhammer, E., De Roo, M., Moser, E., Nitzsche, E., Podreka, I., Riccabona, G., Bangerl, I., Schober, O., Bartenstein, P., Rijk, P., Isselet, J. W., Royen, E. A., Verhoeff, N. P. L.

G., Haldemann, R. & Schulthess von, G. K.: Evaluation of a multicentre study with Iomazenil: A benzodiazepine receptor ligand. *Nucl. Med. Communi.*, 12, 569-582 (1991).

4) Bartenstein, P., Ludolph, A., Schober, O., Lottes, G., Böttger, I. & Beer, H. F.: Vergleich von Blutfluss und Benzodiazepin-Rezeptor-Verteilung bei fokaler Epilepsie: Vorläufige Ergebnisse einer SPECT-Studie. *Nucl. Med.*, 28, 181-186 (1989).

5) Cordes, M., Henkes, H., Ferstl, F., Schmitz, B., Hierholzer, J., Schmidt, D. & Felix, R.: Evaluation of focal epilepsy: A SPECT scanning comparison of ^{123}I -Iomazenil versus HM-PAO. *AJNR.*, 13, 249-253 (1991).

6) Ferstl, F. J., Cordes, M., Cordes, I., Henkes, H., Christe, W., Eichstadt, H., Barzen, G., Schmitz, B., Hasler, P. H., Schubiger, P. A., Schmidt, D. & Felix, R.: ^{123}I -Iomazenil-SPECT in patients with focal epilepsies: A comparative study with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT, CT and MR. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 287, 405-412 (1991).

7) Bartenstein, P., Ludolph, A., Schober, O., Lottes, G., Scheidhauer, K., Sciuc, J. & Beer, H. F.: Benzodiazepine receptors and cerebral blood flow in partial epilepsy. *Eur. J. Nucl. Med.*, 18, 111-118 (1991).

8) Goddard, G. V., McIntyre, D. C. & Leech, C. K.: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, 25, 295-330 (1969).

9) Wada, J. A. & Sato, M.: Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats: Correlative electrographic and behavioral features. *Neurology*, 24, 565-574 (1974).

10) Johnson, E. W., Woods, S., Zoghbi, B. J., McBride, R. M., Baldwin, R. M. & Innis, R. B.: Receptor binding characterization of the benzodiazepine radioligand ^{123}I -Ro 16-0154: Potential probe for SPECT brain imaging. *Life Sci.*, 47, 1535-1546 (1990).

11) Ridge, J. W.: The stereotactic dissection of the excised rabbit brain. *J. Neurochem.*, 11, 765-778 (1964).

12) Jibiki, I., Fujimoto, K., Kubota, T. & Yamaguchi, N.: MK-801 (non-competitive NMDA receptor antagonist)-induced blockade of kindling in acutely prepared rabbits. *Neurosci. Lett.*, 116, 221-226 (1990).

13) Innis, R., Zoghbi, S., Johnson, E., Woods, S., Al-Tikriti, M., Baldwin, R., Seibyl, J., Malison, R., Zubal, G., Charney, D., Heninger, G. & Hoffer, P.: SPECT imaging of the benzodiazepine receptor in non-human primate brain with [^{123}I] Ro 16-0154. *Eur. J. Pharmacol.*, 193, 249-252 (1991).

14) Andersen, A. R.: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-hexamethylene-propylene-amine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO): Basic kinetic studies of a tracer of cerebral blood flow. *Cerebrovasc. Brain Metabol. Rev.*, 1, 288-318 (1989).

15) Sharp, P. F., Smith, F. W., Gemmel, H. G., Lyall, D., Evans, N. T. S., Gvozdanovic, D., Davidson, J., Tyrrell, D. A., Pickett, R. D. & Neirinckx, R. D.: Technetium- $^{99\text{m}}$ HMPAO stereoisomers as potential agents

for imaging regional cerebral blood flow: Human volunteer studies. *J. Nucl. Med.*, **27**, 171-177 (1986).

- 16) 寺田一志: ^{99m}Tc -d, l-hexamethyl-propyleneamine oxime により脳血流シンチグラフィに関する基礎的臨床的研究. 十全医学会誌, **98**, 302-335 (1989).
- 17) Shek, J. W., Wen, G. Y. & Wisniewski, H. M.: *Atlas of the Rabbit Brain and Spinal Cord*, 2nd ed., p1-139, Karger, New York, 1982.
- 18) Beer, H. F., Bläuenstein, P. A., Hasler, P. H., Delaloye, B., Riccabona, G., Bangerl, I., Hunkeler, W., Bonetti, E. P., Pieri, L., Richards, J. G. & Schubiger, P. A.: In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J. Nucl. Med.*, **31**, 1007-1014 (1990).
- 19) Höll, K., Deisenhammer, E. Dauth, J., Carmann, H. & Schubiger, P. A.: Imaging benzodiazepine receptors in the human brain by single photon emission computed tomography (SPECT). *Nucl. Med. Biol.*, **16**, 759-763 (1989).
- 20) Richards, J. G. & Mohler, H.: Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology*, **23**, 233-242 (1984).
- 21) Devous, M. D. Stokely, Sr. E. M., Chehabi, H. H. & Bonte, F. J.: Normal distribution of regional cerebral blood flow measured by dynamic single-photon emission computed tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, **6**, 95-104 (1986).
- 22) Matsuda, H., Tsuji, S., Shuke, N., Sumiya, H., Tonami, N. & Hisada, K.: Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur. J. Nucl. Med.*, in press.
- 23) Waldemar, G., Hasselbalch, S. G., Andersen, A. R., Delecluse, F., Petersen, P., Johnsen, A. & Paulson, O. B.: ^{99m}Tc -d, l-HMPAO and SPECT of the brain in normal aging. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, **11**, 508-521 (1991).
- 24) Löscher, W. & Schwark, W. S.: Further evidence for abnormal GABAergic circuits in amygdala-kindled rats. *Brain Res.*, **420**, 385-390 (1987).
- 25) Kamphuis, W., Wadman, W. J., Buijs, R. M. & Lopes da Silva, F. H.: Decrease in number of hippocampal gamma-aminobutyric acid (GABA) immunoreactive cells in the rat kindling model of epilepsy. *Exp. Brain Res.*, **64**, 491-495 (1986).
- 26) Burnham, W. M.: The GABA hypothesis of kindling: Recent assay studies. *Neurosci. Biobehavior. Rev.*, **13**, 281-288 (1989).
- 27) Kamphuis, W. & Lopes da Silva, F. H.: The kindling model of epilepsy: The role of GABAergic inhibition. *Neurosci. Res. Commun.*, **6**, 1-10 (1990).
- 28) Olsen, R. W.: The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. *Mol. Cell. Biochem.*, **39**, 261-279 (1981).
- 29) Harafuji, T.: Experimental study on Ammon's horn seizure. *Folia. Psychiatr. Neurol. Jap.*, **13**, 33-62 (1959).
- 30) Natoli, M. L., Laffitte, M. P., Rondouin, G., Rapin, J. & Moulinier, M. B.: Simultaneous determinations of local cerebral blood flow and metabolism in the different stages of amygdaloid kindling. In M. B. Moulinier, D. H. Ingvar & B. S. Meldrum (eds.), *Current problems in Epilepsy*, 1st ed., p105-111, Libbey Eurotext, London, 1983.
- 31) Johnson, E. W., de Lanerolle, N. C., Kim, J. H., Sundaresan, S., Spencer, D. D., Mattson, R. H., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Hoffer, P. B., Seibyl, J. P. & Innis, R. B.: Central and peripheral benzodiazepine receptors: Opposite changes in human epileptogenic tissue. *Neurology*, **42**, 811-815 (1992).

Comparison of Benzodiazepine Receptor and Regional Cerebral Blood Flow Imagings of Epileptiform Foci in Hippocampal Kindled Rabbits: A Study with a Double Tracer Autoradiography Using ^{125}I -Ro 16-0154 and ^{99m}Tc -HMPAO Kenzo Kurokawa, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. J. J. Med. Soc.*, **102**, 671—679 (1993)

Key words epilepsy, kindling, benzodiazepine receptors, cerebral blood flow, Ro 16-0154

Abstract

To compare the benzodiazepine (Bz) receptor imaging and regional cerebral blood flow (rCBF) imaging in the detection of epileptic foci, the distribution pattern of the Bz receptor and rCBF in hippocampal kindled rabbits was examined by a double tracer autoradiography using ethyl 7- ^{125}I -5, 6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo [1, 5-a] [1,4] benzodiazepine-3-carboxylate (^{125}I -Ro 16-0154) and ^{99m}Tc -hexamethyl-propyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO). In visual and quantitative analyses, ^{125}I -Ro 16-0154 accumulation in brain slices extracted after the completion of the kindling was markedly and extensively decreased in the kindled CA1 region mimicking a primary epileptic focus. ^{125}I -Ro 16-0154 accumulation was moderately decreased in the ipsilateral temporal lobe, dentate gyrus, CA2, CA4, and bilateral CA3 regions, regarded as the propagated sites of seizure discharges. ^{99m}Tc -HMPAO accumulation was found to be decreased in the ipsilateral CA1, frontal, temporal and dentate gyri. However, the decrease was much more slight and less extensive than that in ^{125}I -Ro 16-0154 accumulation. These results suggest that Bz receptor imaging is much more sensitive in the detection of epileptic foci than rCBF imaging, and therefore that Bz receptor imaging is useful in clinical epilepsy.