

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

皮質－皮質間誘発電位を用いた脳内ネットワーク研究

Cortico-cortical evoked potential study of brain networks

江 夏 怜

要旨：本研究では、てんかん発作焦点もしくは脳機能部位の電気刺激による皮質-皮質間誘発電位（CCEP）記録を行う事により、脳内ネットワークの評価を行った。皮質-皮質間誘発電位の記録は、頭蓋内電極を介して交互極性の1Hzの皮質電気刺激を行い、誘発される反応を加算平均することで記録した。著者らは本手法を用いててんかん発作焦点を刺激すると、皮質の興奮性を反映して有意に振幅の大きな反応が得られること、CCEPの分布は発作波の伝播部位と概ね一致していること、陰性運動野は運動のコントロールに関わる前頭－頭頂葉ネットワークの一部であること、難治性側頭葉てんかん患者では、てんかん原性により、言語処理領域が前方-後方言語ネットワークの周辺に徐々に移動していくこと、Limbic network の各部位の結合部位の究明などを行ってきた。CCEPは脳内の生理的もしくは異常なネットワークの解明に有用な方法である。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2016；27：9-18

Key Words：Cortico-cortical evoked potential, brain network, epilepsy, intracranial electrode, electrical stimulation

序論

ヒトにおいて脳内領域間連絡機構を検索する手法としては、これまでMRIによる拡散強調画像を用いたトラクトグラフィーが行われてきている。しかしながらこの手法で得られる大脳白質内の線維連絡は、構造的に線維を同定するものであり、実際に描き出された白質線維路の機能は分からない。これまでのところ機能的な皮質領域間連絡については、機能的MRIにより皮質機能を同定し、その領域間の線維連絡をトラクトグラフィーで評価するという間接的な評価にとどまっている。

松本らは、上記方法に加え、運動機能、言語機能領域における複数の皮質領域の機能的な連絡の評価を行っている^{1,2)}。この手法は、皮質-

皮質間誘発電位（cortico-cortical evoked potential：CCEP）と名付けられ、大脳皮質もしくは深部白質に単発電気刺激を与え、cortico-cortical propagationと想定される短潜時の皮質誘発電位を隣接もしくは遠隔の皮質より記録することにより、皮質領域同士の繊維連絡を同定するものである。この手法は脳機能マッピングと組み合わせることで、皮質の機能間の連絡を評価できるという利点を持ち、脳領域間の機能的連絡を評価する手法として有用である。

皮質-皮質間誘発電位記録（CCEP）方法

術前評価目的に慢性頭蓋内電極留置術を行った難治性部分てんかん症例を対象とした。術前評価の脳機能マッピングのために、硬膜下電極を刺激電極として0.3 msec長矩形波、50 Hz、

交互極性の高頻度皮質電気刺激を持続5秒間以内で行い、皮質機能領域を同定した。皮質-皮質間誘発電位 (CCEP) の記録は、目標とする皮質部位の硬膜下電極を刺激電極として選択し、交互極性の1 Hz, 0.3 msec長矩形波を用いて皮質電気刺激を行い、誘発される反応を40-60回加算平均することで皮質-皮質間誘発電位を記録した。

【これまでの研究成果】

1. てんかん原性領域の興奮性の評価

てんかん原性領域においては抑制機構が破綻し、興奮性が高まっているとされるが、皮質の興奮性を評価する方法は確立されていない。本研究では、CCEPの手法を用いて、てんかん原性領域の興奮性を評価した。慢性頭蓋内電極留

置術を行った難治性部分てんかん症例14症例の18発作起始部について、発作起始部刺激により周囲の誘発されたCCEP (iCCEP) を記録した。また、発作起始から30秒以上、発作波に巻き込まれなかった領域をてんかん原性領域外の正常皮質として、電気刺激を行い、周囲に誘発されるCCEP (nCCEP) を記録し、比較したところ、発作起始部刺激において有意に振幅の大きな誘発電位が記録され (Wilcoxon signed ranks test : $P < 0.01$)、発作起始部の興奮性を反映していると思われた (Fig. 1)^{3,4)}。また、硬膜下電極に記録された発作起始パターンを paroxysmal fast (6症例, 9発作起始部) と repetitive spiking (8症例, 9発作起始部) の2パターンに分け、発作起始部刺激による誘発電位 (iCCEP) 振幅に対する正常皮質刺激の誘発電

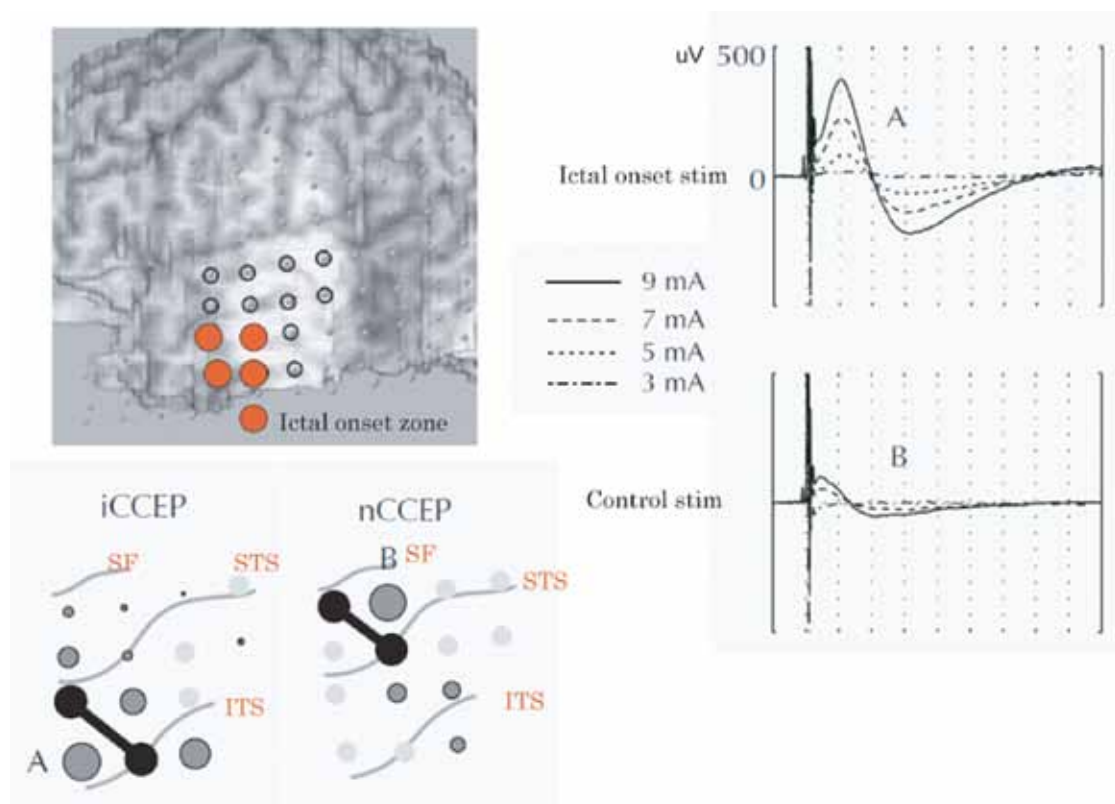


Fig. 1 Results for one patient. The locations of ictal onset zone and stimulation sites are shown on the left, and the CCEP waveforms are shown on the right with the ictal onset stimulation (iCCEP: A) and the control stimulation (nCCEP: B). Stimulation at the ictal onset zone evoked larger CCEP responses than control stimulation. SF: sylvian fissure, STS: superior temporal sulcus, ITS: inferior temporal sulcus. Adapted from reference 3).

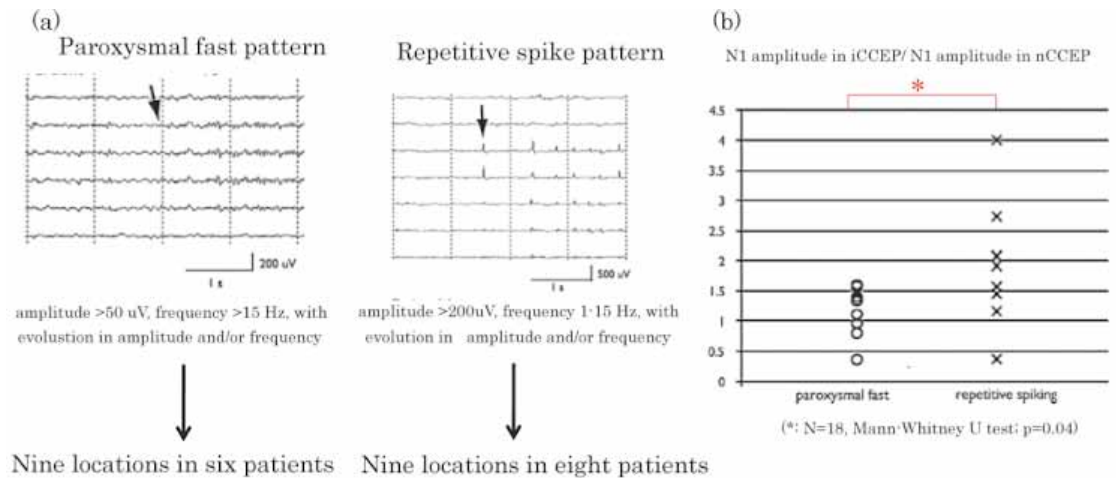


Fig. 2 (a) Definitions of the two ictal onset patterns: paroxysmal fast and repetitive spike patterns, and (b) scatter plots of the proportion of the amplitude in ictal onset stimulation to control stimulation. Adapted from reference 4).

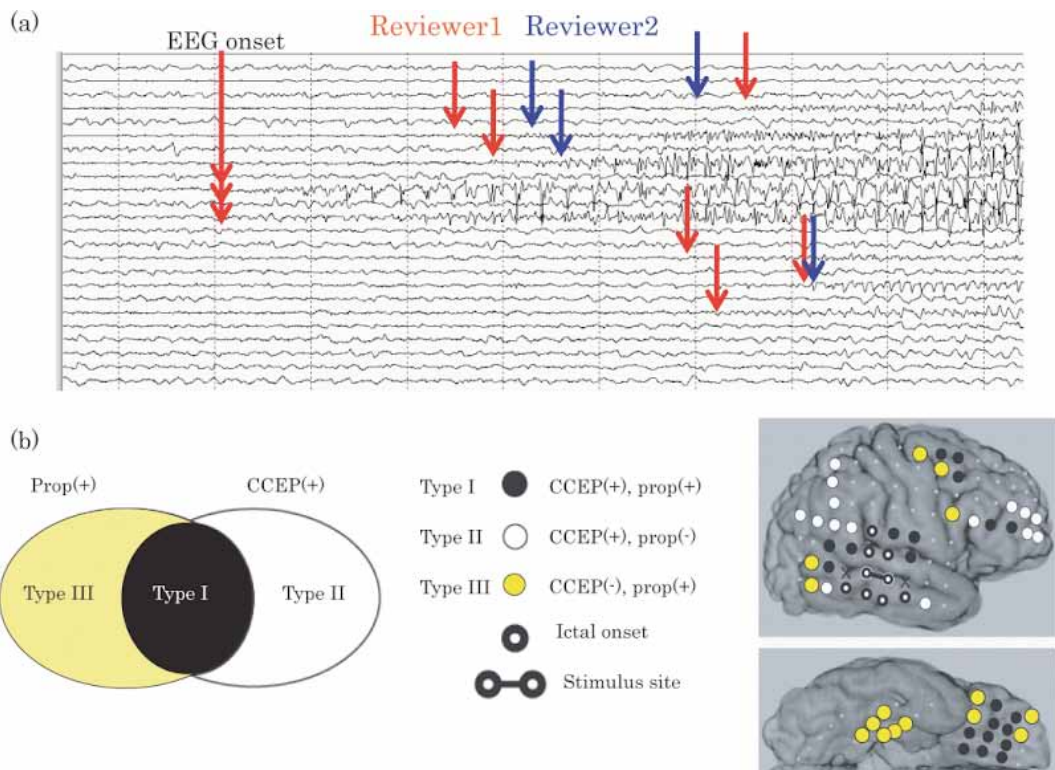


Fig. 3 (a) Review of seizure recording for one patient. Two experienced electroencephalographers marked seizure onset and spread areas by visual inspection, and blind to each other's results. The consensus electrodes and later ictal propagation times between the two reviewers were acceptable for further analysis. (b) The ictal propagations and CCEP results were correlated. Based on these results, the electrodes were classified into three groups: Group I (CCEP (+), prop (+)): electrodes detecting both CCEP responses and propagation of ictal discharges. Group II (CCEP (+), prop (-)): electrodes detecting CCEP responses, but not ictal propagation. Group III (CCEP (-), prop (+)): electrodes detecting ictal propagation, but not CCEP responses.

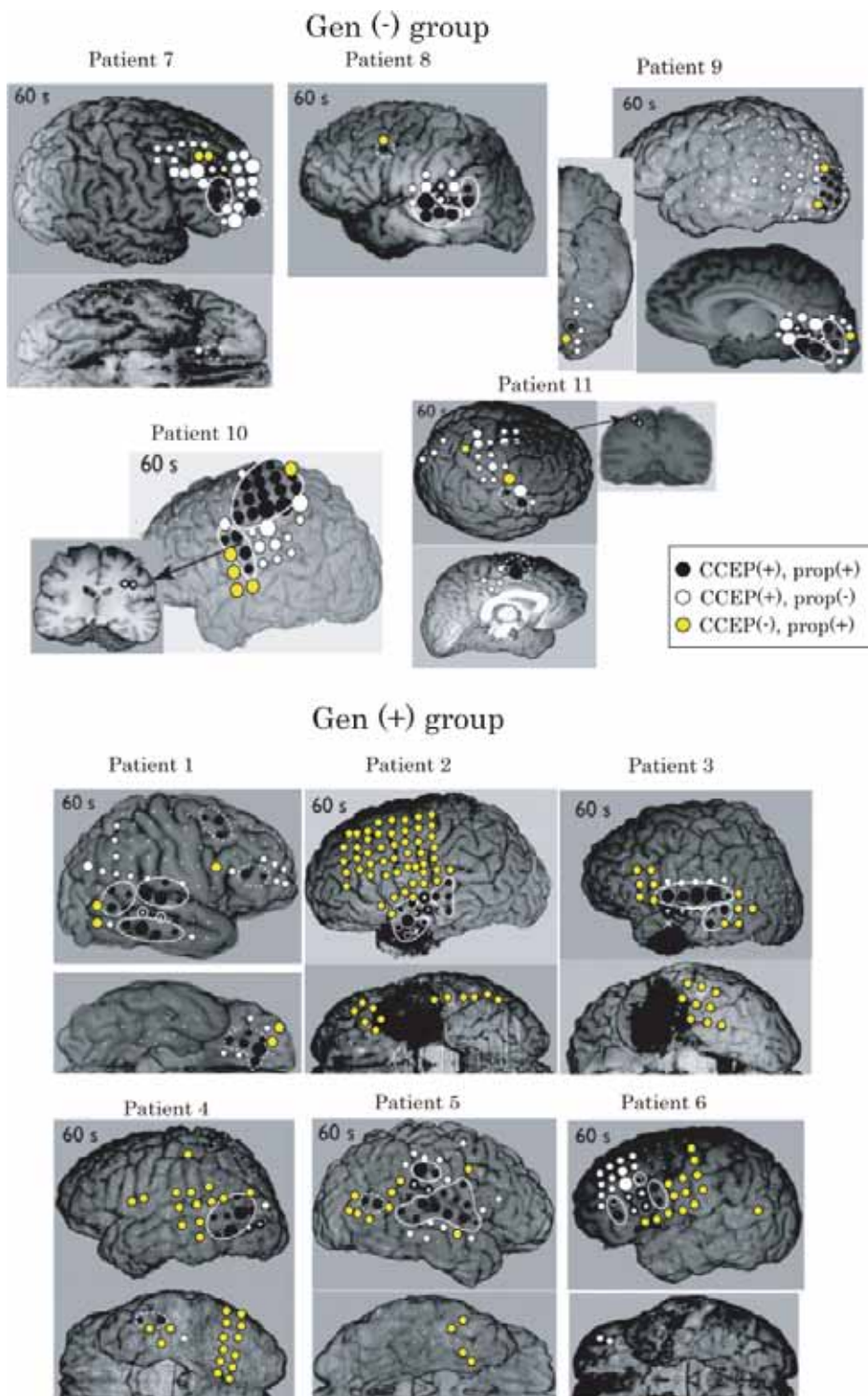


Fig. 4 Results of patients without a history of secondary generalization: Gen(-) group (Top) and patients with a history of secondary generalization: Gen(+) group (Bottom). The ictal propagation areas out of CCEP-positive areas were significantly broader in Gen (+) group than Gen (-) group. Adapted from reference 5).

位 (nCCEP) 振幅の割合をとり、両パターンを比較したところ、repetitive spikingの方が有意に高く (Mann-Whitney U test; $p=0.04$)、より興奮性が高いことが示唆された (Fig. 2)⁴⁾。

2. てんかん発作波伝播経路の評価

てんかんの発作症状の発現には発作焦点同様、発作波の伝播領域も関与している。発作波の伝播経路を解明することは、てんかんの病態解明に重要であり、本研究ではCCEPの手法を用いて発作波の伝播経路の解析を行った。難治性てんかんの発作焦点切除のために頭蓋内電極を留置され、発作波が記録された11症例につき、焦点刺激によるCCEPと発作波の伝播部位 (発作起始から60秒間分) との比較を行い、焦点電気刺激による反応が発作波の伝播を再現しうるかを比較した。発作焦点、伝播部位につい

ては2名の検者の一致を以って判定し、焦点刺激によるCCEPと発作の伝播部位との分布の比較を行ったところ (Fig. 3)、発作波の伝播部位とCCEPの分布は概ね一致はしていたものの、特に二次性全般化を来す症例においては発作の伝播領域がCCEPの分布よりも有意に広く認められ (Mann-Whitney test: $p=0.017$)、発作波の伝播においては、直接的な連絡路だけでなく、皮質の興奮性などによっても影響を受けていることが示唆された (Fig. 4)⁵⁾。

3. 陰性運動野のネットワーク解析

高頻度皮質電気刺激により陽性運動症状は出現しないが、刺激の最中に随意運動の開始および継続ができなくなる状態 (陰性運動反応) が誘発される領域が前頭葉にあることが報告されている⁶⁾。この領域を「陰性運動野」と称する

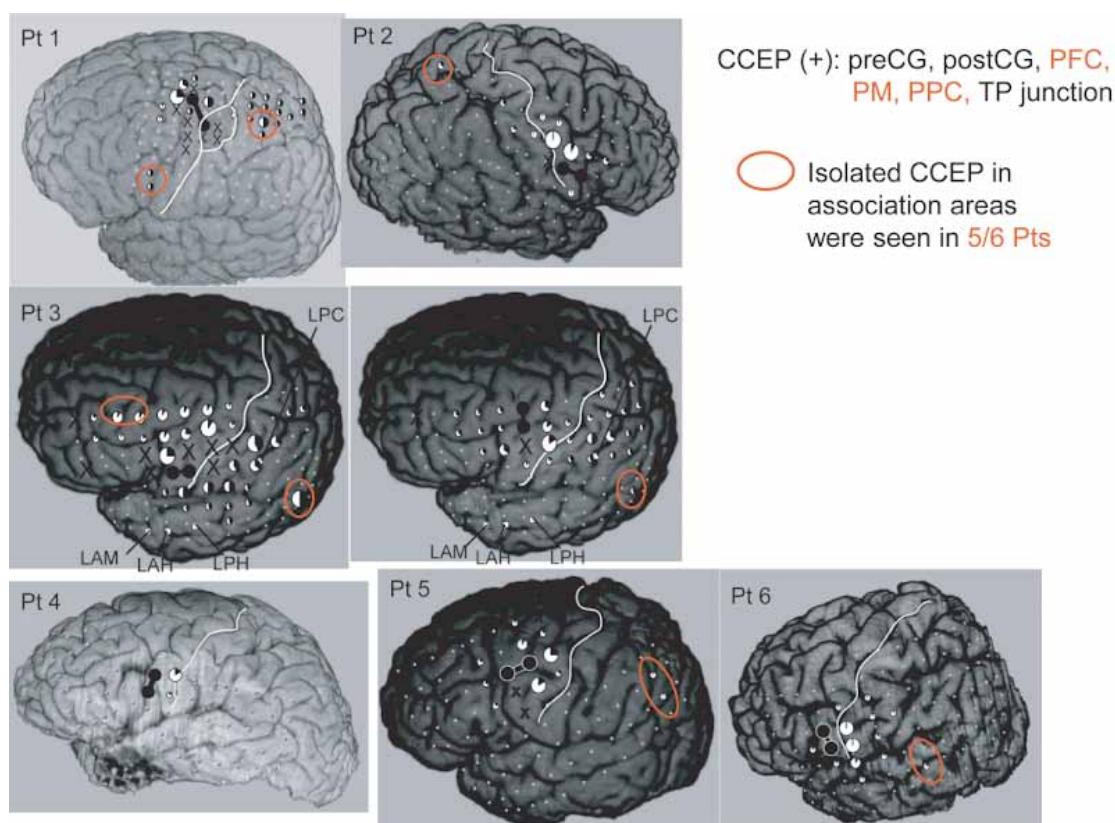


Fig. 5 CCEPs of stimulation of the primary negative motor area (PNMA). Circle maps of CCEP responses are shown. Circle maps show the amplitude percentage distribution, in which the diameter of the circle at each grid electrode represents the percentile to the maximal amplitude. PNMA stimuli revealed CCEP responses in the frontal or parietal association cortices. Adapted from reference 7).

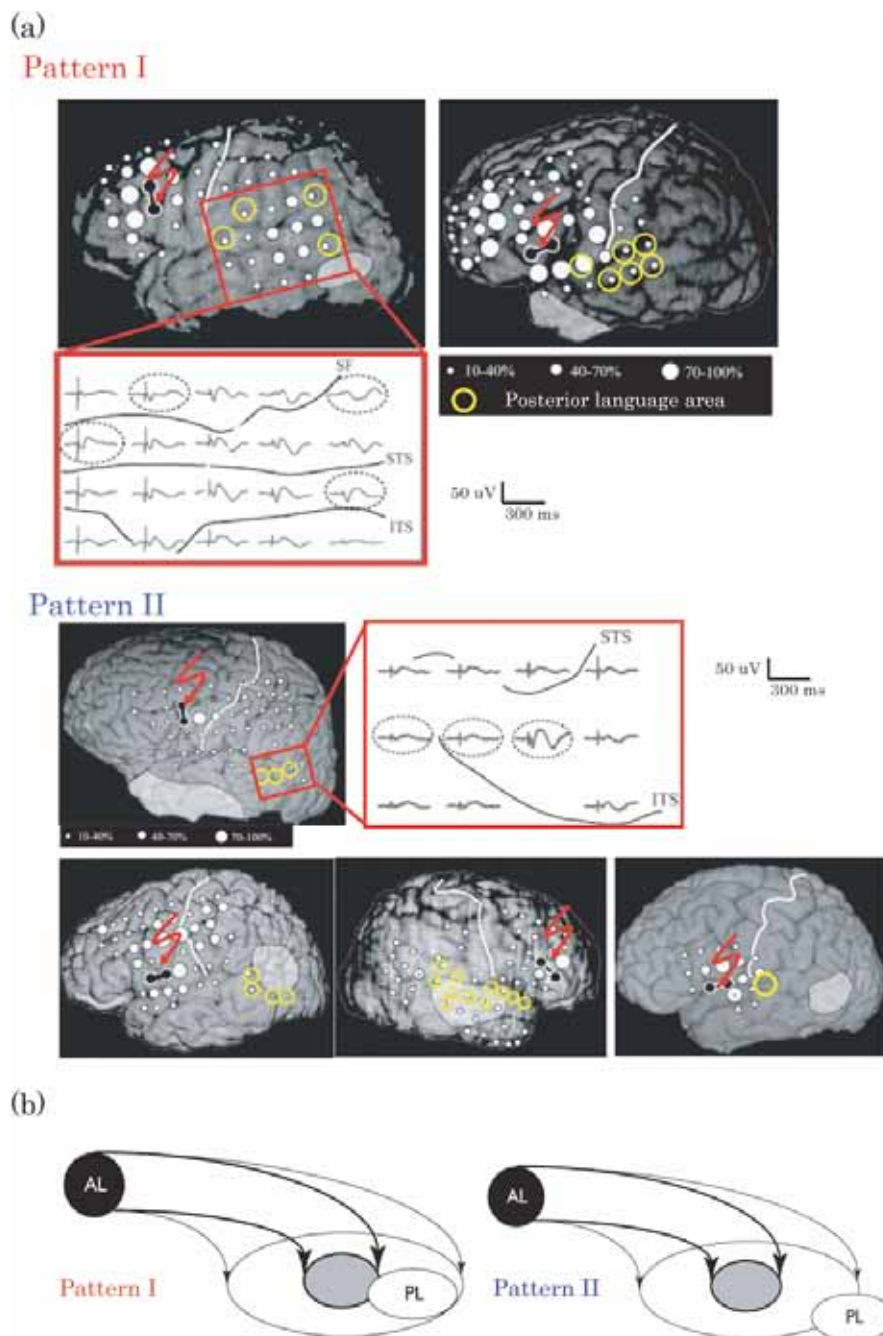


Fig. 6 (a) Circle maps and waveforms of CCEPs in the stimulation of anterior language areas are shown. The circle at each grid electrode represents the percentage to the maximal responses. Yellow circles and dotted circles indicate posterior language areas. (b) Schematic depiction of the relationship between CCEP distribution and the posterior language area. (Pattern 1) The posterior language area is located within the CCEP distribution, but outside of the maximum responses in the temporal lobe. (Pattern 2) Part of the language area is outside of the CCEP-positive area. The gray area indicates the area densely connected with the anterior language area. AL=anterior language area; ITS = inferior temporal sulcus; PL=posterior language area; SF = sylvian fissure; STS = superior temporal sulcus. Adapted from reference 8).

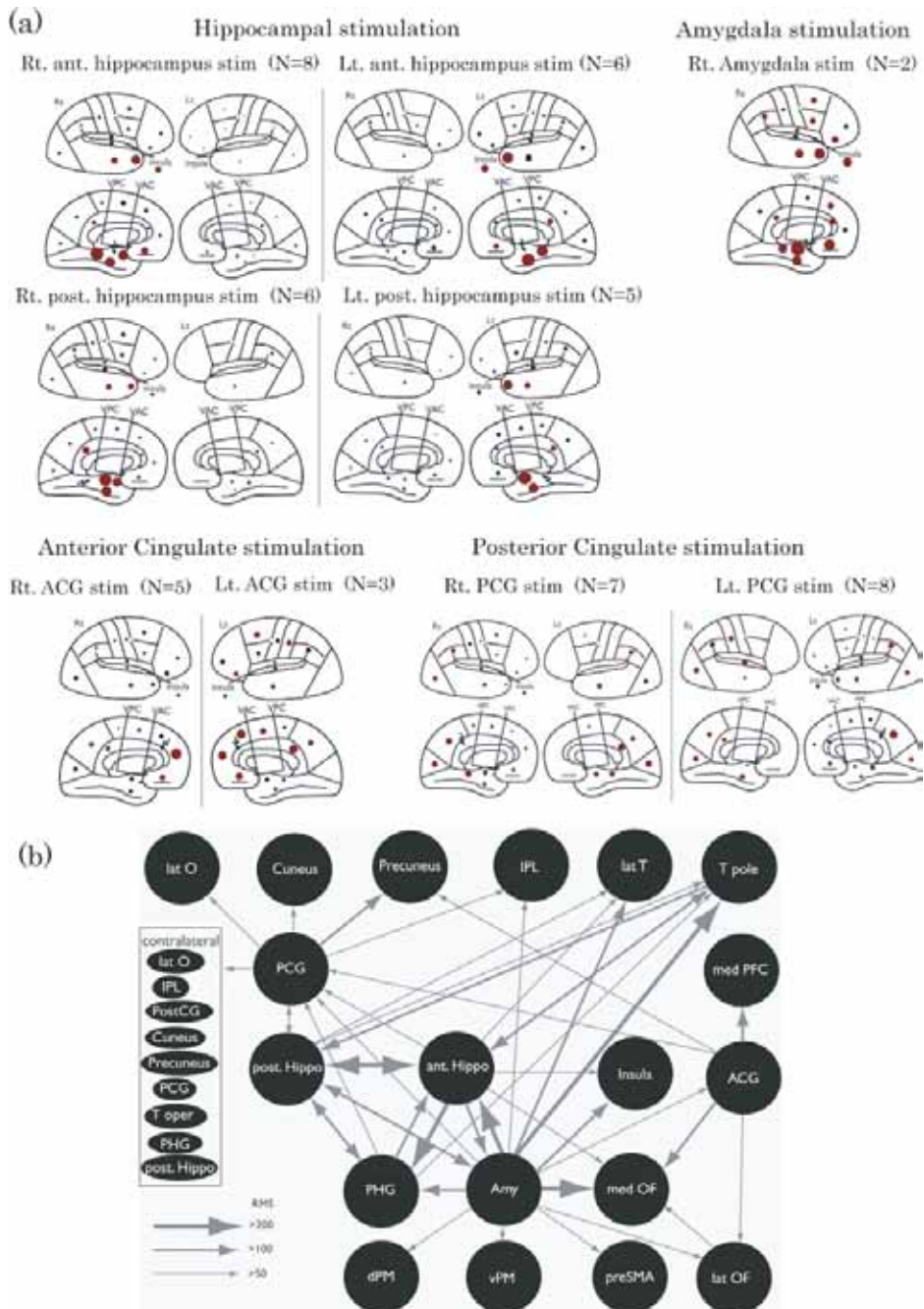


Fig. 7 (a) Circle maps of the median values of root mean square of CCEPs in the stimulation of the anterior and posterior hippocampus, amygdala, anterior, and posterior cingulate gyrus. (b) Summary of connection patterns within limbic networks. The thickness of the arrow represents the strength of connections, as determined by the median values of the root mean square of each stimulation. ACG: anterior cingulate gyrus, Amy: amygdala, ant: anterior, dPM: dorsolateral premotor area, Hippo: hippocampus, IPL: inferior parietal lobule, lat: lateral, med: medial, O: occipital, OF: orbitofrontal cortex, PCG: posterior cingulate gyrus, PFC: prefrontal cortex, PHG: parahippocampal gyrus, post: posterior, preSMA: pre-supplementary motor area, T: temporal, vPM: ventrolateral premotor area. Adapted from reference 9).

が、この領域の機能的な意義は解明されていない。そこで、CCEPを用いて、陰性運動野に関わるネットワークの解明を試みた。6症例において一次陰性運動野を刺激してCCEPを記録したところ、5症例において、運動前野、後部頭頂葉に広範な、もしくは遊離した反応が認められ、陰性運動野は運動のコントロールに関わる前頭-頭頂葉ネットワークの一部であることが示唆された (Fig. 5)。陰性運動反応とは、電気刺激によって前頭-頭頂葉ネットワークによる運動コントロールが障害された結果、生じると思われた⁷⁾。

4. 側頭葉てんかんにおける言語野の可塑性の研究

言語優位側の側頭葉てんかん症例においては、言語野の再編成が起り、しばしば、非典型的な局在を示すことが報告されている。この言語野の再編成が起るメカニズムは不明であり、CCEPを用いて同定された言語のネットワークと再編成された言語野の位置を比較し、言語野再編成の経過について調べた。

言語優位側の難治性側頭葉てんかん患者で非定型な後方言語野の分布を示した6症例において、前方言語野刺激によるCCEPの分布と後方言語野の分布を比較した。後方言語野は前方言語野と結合を持つ部位の周辺に同定され、てんかん原性により、言語処理領域が前方-後方言語ネットワークの周辺に徐々に移動していくことが示唆された (Fig. 6)⁸⁾。

5. 皮質-皮質誘発電位を用いた limbic network の研究

Limbic networkは情動、記憶などといった高次脳機能に関わっているとされるが、これらの構造は概念上のものであり、その詳細なネットワークについては不明なままである。このネットワークを解明することは脳科学上、有用だけでなく、この構造に関わる様々な脳疾患の病態を解明するうえでも重要である。本研究ではステレオ脳波にCCEPを組み合わせることによって、Limbic networkの解明を行った。Limbic networkの各部位にステレオ脳波を施行

された28症例において、anterior/posterior hippocampus, temporal pole, parahippocampal gyrus, amygdala, anterior/posterior cingulate gyrus, medial/lateral orbitofrontal cortex などの各部位において電気刺激を行いながら、皮質-皮質間誘発電位を記録し、反応の大きさをroot mean squareを計算することで定量化して各部位の結合部位を評価した。この結果からlimbic networkは、両側半球を含む広範な領域においてネットワークを形成しており、脳の様々な機能に影響を及ぼしていることが示唆された (Fig. 7)⁹⁾。

考察

頭蓋内電極を用いた皮質-皮質間誘発電位を記録することで脳内の生理的もしくは異常なネットワークの検出が可能である。本手法は、頭蓋内電極を留置した範囲しか評価ができず、脳内ネットワーク全体を評価できるわけではないこと、反応の個人差、部位による差があること、抗てんかん薬など薬剤のCCEP波形に対する影響が不明であることなど様々な限界はあるものの、機能MRIなどの神経画像検査もしくは皮質電気刺激による機能マッピングの手法と併用することで脳機能の解明に重要な情報が得られると思われる。また、てんかんの発作伝播ネットワークなどの異常なネットワークの形成メカニズムの解明に大きく貢献しうるものと思われる。

謝辞

本研究をご指導いただきましたCleveland ClinicのDileep Nair先生、Richard Burgess先生、Imad Najm先生、Juan Bulacio先生ならびに京都大学の松本 利器先生に心よりお礼を申し上げます。さらに、研究にご助力いただきましたCleveland Clinicのスタッフの諸先生方ならびに検査技師の方々、朝霞台中央総合病院の久保田 有一先生、東北大学の神 一敬先生、岩崎 真樹先生、このような留学の機会を与えてくださいました京都大学の宮本 亨教授、国立循環器病センターの橋本 信夫先生、札幌医科大学の三國 信啓教授に感謝申し上げます。

文献

- 1) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Najm I, Bingaman W, Shibasaki H, et al. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2004 ; **127** : 2316-2330.
- 2) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Lüders HO. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2007 ; **130** : 181-197.
- 3) Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, Novak E, Thankappen B, Piao Z, et al. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord* 2010 ; **12** : 292-302.
- 4) Enatsu R, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Mosher J, Burgess R, et al. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: a cortico-cortical evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 2012 ; **123** : 252-260.
- 5) Enatsu R, Jin K, Elwan S, Kubota Y, Piao Z, O'Connor T, et al. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res* 2012 ; **101** : 76-87.
- 6) Lüders HO, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E, Comair YG. Cortical electrical stimulation in humans. The negative motor areas. *Adv Neurol* 1995 ; **67** : 115-129.
- 7) Enatsu R, Matsumoto R, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Burgess RC, et al. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: a cortico-cortical evoked potential study. *Cortex* 2013 ; **49** : 2080-2096.
- 8) Enatsu R, Kubota Y, Kakisaka Y, Bulacio J, Piao Z, O'Connor T, et al. Reorganization of posterior language area in temporal lobe epilepsy: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res* 2013 ; **103** : 73-82.
- 9) Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Kubota Y, Mosher J, Burgess RC et al. Connections of the limbic network: a corticocortical evoked potentials study. *Cortex* 2015 ; **62** : 20-33.

Summary

Cortico-cortical evoked potential study of brain networks

Rei Enatsu

In order to better understand the workings of the human brain systems, a detailed knowledge of neuronal connectivity between the functional cortical regions is essential. However, little information is available regarding human interareal or cortico-cortical neuronal connectivity. This is largely due to the fact that there are limited techniques that are applicable to the living human brain. Our group has reported an electrical stimulation method, termed cortico-cortical evoked potentials (CCEPs). By means of intracranial electrodes chronically implanted for the presurgical evaluation of epilepsy surgery, electrical stimulation is applied to the cortex in order to record CCEPs produced in adjacent or distant cortices via direct and indirect cortico-cortical fiber projections. This is a useful method for the evaluation of cortical excitability. We reported that CCEP responses to electrical stimulation are enhanced in the epileptogenic cortex as evidenced by increased excitability or decreased inhibition. Furthermore, this technique provided new information of networks among various cortical areas, including seizure propagation areas, reorganized language systems, the cortical negative motor network, and the limbic network. This technique is beneficial not only for elucidating the pathophysiology of epilepsy, but also for developing of understanding of neuroscience.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2016 ; 27 : 9-18