

—— 研究助成報告 ——

単発皮質電気刺激で誘発される高ガンマ律動計測による てんかん原性評価法の確立

Induced high gamma activities (HGA) in response to single-pulse electrical stimulation for evaluation of epileptogenicity

松 本 理 器¹⁾, 小 林 勝 哉¹⁾, 宇佐美 清 英^{1,2)}, 松 橋 眞 生^{3,4)},
菊 池 隆 幸⁵⁾, 吉 田 和 道⁵⁾, 國 枝 武 治⁶⁾, 池 田 昭 夫⁷⁾

要旨：難治部分てんかんの術前評価には、正確なてんかん原性領域の同定が望まれる。我々は神経細胞群のマクロ視的なユニット活動記録とみなされる高ガンマ活動・律動に注目し、皮質結合を反映する皮質皮質間誘発電位（CCEP）の変法として、単発皮質電気刺激による誘発高ガンマ活動の解析法を考案した。本手法を外的入力に対する皮質興奮性の指標と位置づけ、睡眠時の生理的な皮質興奮性の変容とてんかん原性の評価を試みた。慢性硬膜下電極を留置した難治部分てんかん患者を対象とした。CCEPおよび刺激誘発高ガンマ活動のパワーは睡眠段階で変容し、レム睡眠は覚醒時とノンレム睡眠の中間の特徴を示した。また、前頭葉ではノンレム睡眠中のパワー低下後の再上昇、すなわち抑制後同期が他葉に比して強く、この特性はnocturnal seizure発現に関与すると考察された。てんかん焦点・非焦点での比較では、焦点群で刺激誘発高ガンマ活動のパワーが有意に上昇し、発作間欠期のてんかん原性マーカー候補としての有用性が示唆された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2017；28：65-76

Key Words : high gamma activity, high frequency oscillation, cortico-cortical evoked potential, single pulse electrical stimulation, time frequency analysis

(高ガンマ活動, 高周波活動, 皮質皮質間誘発電位, 単発皮質電気刺激, 時間周波数解析)

【はじめに】

薬剤抵抗性難治部分てんかんの治療に、てんかん焦点切除術が根治療法として確立されている。てんかん発作の消失には、てんかん原性領域 (epileptogenic zone) の同定が重要となる。抗てんかん薬の減薬によるてんかん発作のビデオ脳波記録がgold standardであるが、限られ

た術前評価の期間では、十分に記録できない場合がしばしば経験される。

近年皮質脳波から、ニューロンの発火・発火同期を直接反映するとされる高ガンマ律動（高周波律動・活動）の記録が可能となった。病的な高ガンマ律動はてんかん性高ガンマ律動として、発作間欠期のてんかん原性のバイオマーカー候補として注目されている¹⁻³⁾。しかしこ

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

²⁾ ジョンスホプキンス大学神経科

³⁾ 京都大学健康長寿社会の総合医療ユニット

⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター

⁵⁾ 京都大学大学院医学研究科脳神経外科学

⁶⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科脳神経外科学

⁷⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

の自発性のてんかん性高ガンマ律動の解析・評価には、徐波睡眠期の目視評価が必要であり、時間と経験を要する。

我々は、術前評価のために留置した硬膜下電極から単発電気刺激を皮質に与え、近接・遠隔皮質から短潜時の皮質皮質間誘発電位 (cortico-cortical evoked potential: CCEP) を記録し、脳機能ネットワークや発作伝播経路を同定してきた^{4,5)}。このCCEPは通常、頂点潜時10-50 msの第一陰性波 (N1) と頂点潜時100 ms以上の第二陰性波 (N2) から構成される。てんかん原性の評価に関して、CCEPの振幅を皮質興奮性の動的指標として、てんかん焦点及びその周囲の興奮性の評価がなされてきた^{2,6,7)}。

本手法の変法として、神経細胞群のマクロ視的なユニット活動記録とみなされる高ガンマ律動・活動 (High Gamma Activity: 以下HGA) に注目した。皮質単発電気刺激による皮質-皮質間の結合を介した外的入力、生理的な皮質-皮質間の外的入力を模擬するとの作業仮説を立て、低頻度 (1 Hz) の単発皮質電気刺激により近接・遠隔の皮質から刺激誘発性の高ガンマ活動を刺激直後から計測する手法を考案した⁸⁾。皮質皮質間の結合性の指標である誘発電位 (CCEP) に比べ、本変法では外的入力で誘発される皮質活動、すなわち皮質興奮性をより直接的に評価できると位置づけられる。てんかん焦点でない、正常と想定される皮質領域 (非焦点皮質) での睡眠時の予備的検討から、誘発高ガンマ活動は、刺激直後の神経活動の増強 (高ガンマ活動増強) と後続の抑制 (高ガンマ活動減弱) から構成されることが明らかになった⁹⁾。

発作間欠期のてんかん性放電や自発のてんかん性高周波律動 (“epileptic high frequency oscillation (HFO)”) の頻度は、覚醒時に比し、ノンレム睡眠では増加し、レム睡眠では覚醒時に近づくことが知られている¹⁰⁾。また、前頭葉てんかんでは、夜間睡眠中に発作が出現する (nocturnal seizure) ことがしばしば経験される。このようないてんかん原性にかかわる睡眠時の生理的な皮質興奮性の変容を明らかにするために、本研究では、非焦点皮質を対象として、単発刺激で誘発されるCCEPとHGAの記録か

ら、睡眠時の生理的な皮質間結合性、皮質興奮性の変容の解明を試みた (研究1)。また刺激誘発HGAをてんかん焦点および対照の非焦点皮質から計測し、てんかん性高周波律動の挙動との比較検討から、その臨床的意義の確立を目指した (研究2)。本手法を用いててんかん原性領域の評価が可能となれば、短時間で評価可能な、発作間欠期のてんかん原性のバイオマーカー候補となりうる。また高ガンマ活動増強後の抑制現象の検討から、発作間欠期のヒトのてんかん焦点における興奮・抑制系の変容の解明につながると考えた。

なお本稿では実際の意義を考慮し、高ガンマ律動、高ガンマ活動 (high gamma activity: HGA)、高周波活動 (high frequency activity: HFA) をいずれも同義として記載している。

研究1：誘発高ガンマ活動を用いた睡眠中の皮質興奮性・機能的結合性の変容機構の解明

【方法】

対象

難治部分てんかんの焦点切除術の術前評価目的で慢性硬膜下電極を留置され、本研究に同意を得た患者11名を対象とした (京大医倫理 #443)。

単発電気刺激によるCCEP・誘発HGAの記録と解析

てんかん発作がビデオ脳波で記録され、抗てんかん薬が通常量に戻された後に、日中、てんかん伝播ネットワークや脳機能ネットワーク同定のためCCEP検査を施行した。単発電気刺激は、著者の施設で培ってきた、極性交互 monophasic 刺激、パルス幅0.3 ms、刺激頻度1 Hz、刺激強度4-12 mA、30回x2試行の方法で施行した。

皮質脳波 (electrocorticogram: ECoG) は標準化周波数2000ないし5000 Hz、帯域通過フィルター0.08-600 Hzと設定し、基準電極はECoGと対側の乳様突起に装着し、患者は覚醒・安静状態を維持するようにして記録した。

著者の施設独自のMatlabスクリプトを用いてオフライン解析を行った(松橋真生作成)。刺激による純粋な反応を記録するため、それぞれの単発電気刺激前300 msから後700 msの範囲に棘波が混入するepochは解析対象外とした。ベースラインを刺激前300-100 msに設定し、刺激前300 msから後700 msの範囲を加算平均してCCEP波形を得た。

刺激誘発HGAの解析はCCEP(誘発電位)と同じ解析範囲(epoch)を用いて、短時間フーリエ変換を行った。周波数解像度と時間分解能(フーリエ変換を行うフーリエ窓の幅)の間にはtrade-offの関係がある。本研究では生理的なHGAがみられる100-200 Hzの周波数帯域^{11,12)}をできるだけ詳しく解析するため、N1, N2に相当する部位のHGAのフーリエ窓をそれぞれ20 ms, 40 ms(sliding step 5 ms)としてフーリエ変換を行い、100-200 Hzの範囲の平均のパワーを解析することとした。

睡眠時のCCEP・誘発HGAの記録と解析

日中のCCEPの結果から、発作焦点に含まれず近傍・遠隔部位に大きなCCEPを誘発する部位を夜間の刺激部位として選定した。頭皮上脳波、眼電図、下顎筋電図をもとに睡眠段階(覚醒、軽・徐波睡眠[ノンレム睡眠]、レム睡眠)を判定し、それぞれの睡眠段階で、患者ごとに皮質単発電気刺激を1-2部位で50-100回×数施行行い、刺激電極以外の電極からCCEPとCCEPに関連した100-200 Hz帯域のHGAを記録した。1つの皮質間結合を反映するCCEPの電位分布のうち最大反応を示す電極を、その皮質間結合を最も反映する解析部位として選択した。CCEPのN1, N2の面積を大脳皮質の結合性の指標、そして短時間フーリエ変換で計算したN1, N2に重畳するHGAのパワー値(N1の頂点に一致するパワーとその後のパワーの最小値、最大値)を皮質興奮性の指標として用いた(Fig. 1)。これら5つの指標に関して、睡眠による変容や記録部位による反応の差、各指標間の相関を統計学的に検討した。

【結果】

11名の患者で各睡眠段階において総計19か所を刺激し、45か所の解析部位を得て、それらの部位での反応を比較検討した(Fig. 2)。その結果、①皮質結合性の指標であるN1・N2の面積はNon-REM睡眠(軽睡眠・徐波睡眠)>REM睡眠 $\geq$ 覚醒のように睡眠段階依存性に変化した(Fig. 2B and C)。②N1出現時に誘発HGAが出現し、そのパワーは睡眠段階に関わらずN1面積と相関した(Fig. 2D)。③覚醒時に比し、ノンレム睡眠時には外的入力(皮質刺激)直後に神経活動が一過性に上昇した(②の誘発HGA)後ただちに強く抑制され、その後再上昇した(Fig. 2B and C)。その再上昇に関して脳葉レベルの解析を行うと、その再上昇の程度は前頭葉が他脳葉に比し有意に大きかった(Fig. 3)。

【考察】

覚醒時に比し、ノンレム睡眠期にspike / epileptic HFOsが増加し、レム睡眠期には減少あるいは覚醒時と同程度になることが報告されており¹⁰⁾、これは本研究で明らかにした睡眠時の生理的な大脳皮質の興奮性変容(N1出現時のHGA)を反映していると考えられた。また、HGAのパワーがN1の面積と相関していたことは、CCEPの振幅を皮質興奮性の動的指標として用いる^{2,6,7)}ことの妥当性を支持した。

刺激直後のHGAの上昇後には、ノンレム睡眠期を中心に、覚醒時よりも強い神経発火の抑制(HGAの低下)が見られたが、前頭葉では他の脳葉に比べて、その後の再興奮(≡過同期現象)が強く出現した。この抑制後の過同期現象といった前頭葉皮質の特性は、down-state/up-stateと呼ばれる過分極、脱分極を繰り返す睡眠期の徐波が前頭葉に有意に出現すること¹³⁾と符合している。一般的に、局所、および脳領野間のニューロンが同期して発火することによりてんかん発作が発現・伝播すると考えられるが、この前頭葉の特性は、前頭葉が豊富な脳葉内の結合を有していること¹⁴⁾と合わせて、前頭葉てんかんでの睡眠中の発作(nocturnal

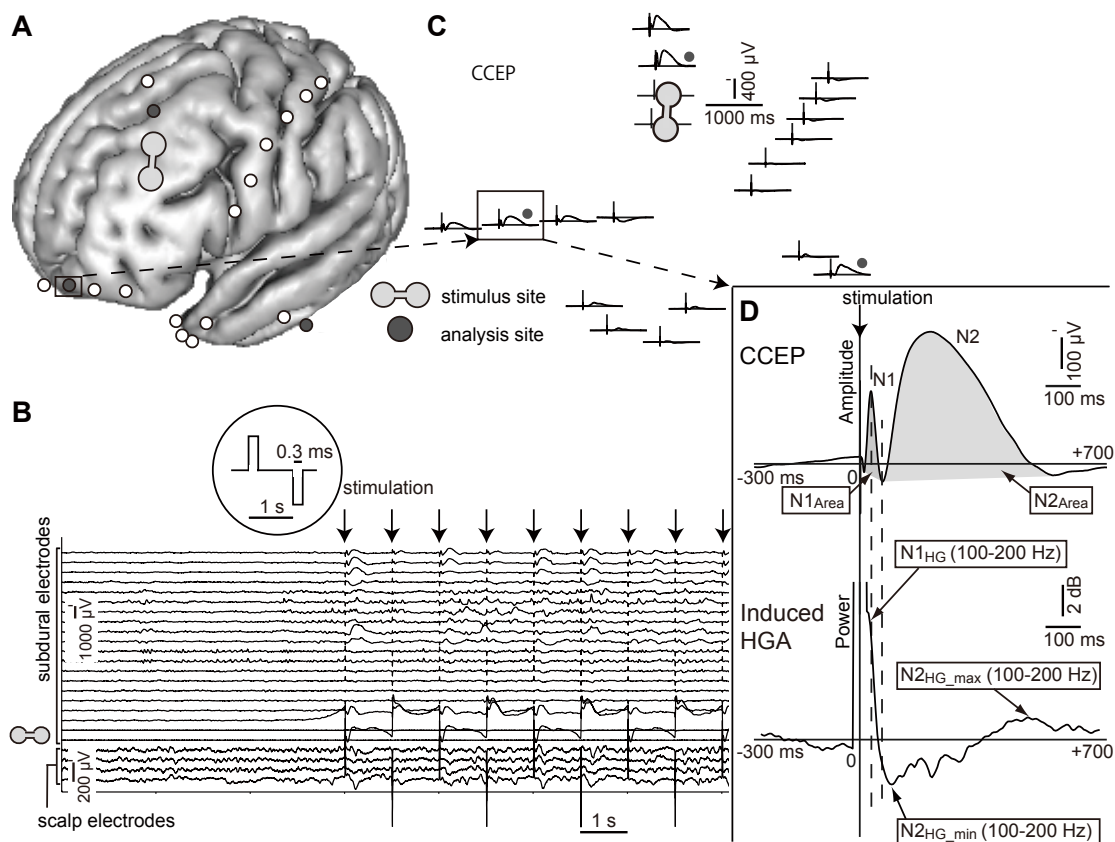


Fig. 1 CCEP/Induced HGA measurement and analysis. A: Subdural electrodes of a representative case (Pt. 1) are non-linearly co-registered onto the MNI standard space (ICMB-152). B: ECoG recording during the investigation. In the daytime, a 1-Hz single-pulse electrical stimulation (alternating polarity) was applied to several pairs of electrodes to map connectivity. C: ECoGs were off-line averaged time-locked to the stimulus (analysis window: -300 to +700 ms). In each patient, one or two stimulus sites away from the epileptic focus were selected for the sleep study, based on the presence of discrete CCEP responses in adjacent and/or distant regions (awake: W, light sleep: L, slow wave sleep: S, stage REM [rapid eye movement]: R). Only the response sites showing the most discrete N1 (first sharp component) and N2 (second slow component) responses, i.e., the maximum site of the adjacent and remote CCEP fields, were chosen for analysis sites. D: Five indices were used for the analysis. Each index is highlighted by a rectangle: CCEP sizes (area under the curve) of N1 and N2 ($N1_{Area}$ and $N2_{Area}$); Induced HGA appearing at N1 peak ($N1_{HG}$) and extrema followed by $N1_{HG}$ ($N2_{HG_min}$ and $N2_{HG_max}$). Modified, with permission, from Figure 1 of Usami K, et al. 2015.

seizure)¹⁵⁻¹⁸⁾の出現に関与する(すなわち、前頭葉のてんかん性活動は上記の前頭葉の生理的特性を足掛かりとして睡眠時に発作に進展しやすい)可能性が考えられた。

研究2：誘発高ガンマ活動の計測によるてんかん原性評価法の確立

【方法】

対象

難治部分てんかんの術前評価目的で慢性硬膜下電極を留置し、研究参加の同意を得た16名の

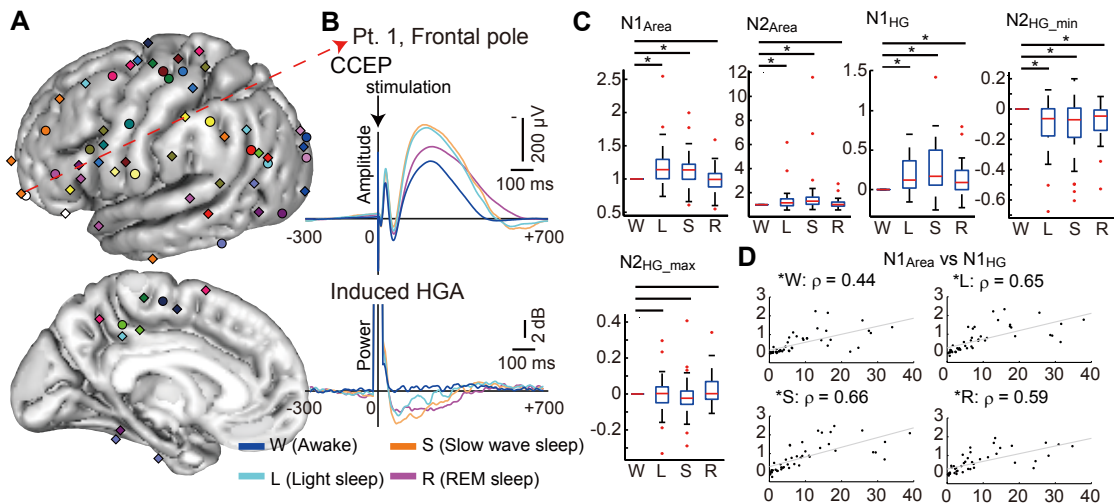


Fig. 2 Dynamic modulation of CCEP/Induced HGA by sleep. A: Stimulus (midpoint of the electrode pair: ○) and analysis (◇) sites from all patients were coregistered onto the MNI standard space. Those in the right hemisphere were flipped to the left hemisphere for display purposes. Each stimulus site and corresponding analysis sites are shown in the same color. B: Representative CCEP waveform and induced HGA across sleep stages. C: Modulation of CCEP indices during sleep (N=45 for W, L, and S, N=43 for R). Relative values of each index (sleep [L, S, and R] in reference to W) are indicated by box plots (a central line in the box indicates the median of the data and the lower and upper boundary of the box are at the 25% and 75% quantiles of the data). The vertical lines (whiskers) extend to the most extreme data value within 1.5 times the height of the central box. Those outside this range were considered outliers (+). *Statistically significant at $P < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test, corrected by false discovery rate (FDR) < 0.05 . Note that many indices began to show different values once the patients fell into non-REM sleep. Except for $N2_{HG_max}$, all indices tended to return to the value close to W when the sleep stage reached R, although induced HGA ($N1_{HG}$ and $N2_{HG_min}$) remained significantly different. D: Partial correlation between $N1_{Area}$ and $N1_{HG}$ during sleep (correlation that is calculated after effects of the other three indices were removed). *Statistically significant at $P < 0.05$, corrected by FDR < 0.05 . $N1_{HG}$ has significant partial correlation with $N1_{Area}$ throughout all stages. Modified, with permission, from Figure 2 and 3 of Usami K, et al. 2015.

患者を対象とした（京大医倫理#443）。患者の内訳は、内側側頭葉てんかん（mesial temporal lobe epilepsy: MTLE）8名、新皮質てんかん（non-MTLE: nMTLE）7名、内側側頭葉+新皮質てんかん（MTLE+nMTLE, dual pathology）1名であった。

単発電気刺激によるCCEP・誘発HGAの記録と解析

発作時皮質脳波記録（gold standard）から同定されるてんかん焦点（seizure onset zone: SOZ）、および焦点を同じ脳葉内の非焦点（対照皮質, non-SOZ: nSOZ）を単発電気刺激し、それぞれ隣接する皮質から研究1と共通の方法

でCCEPおよび誘発HGAを計測した。

SOZ・nSOZともに、隣接の最大振幅を示すN1がみられる電極を解析対象電極とした。本研究では、研究1よりも時間分解能を高くして刺激直後のN1頂点の時間帯の活動も解析できるようにフーリエ窓を小さくして短時間フーリエ変換を行い（フーリエ窓12.5 ms, sliding step 5 ms）、周波数解像度80 Hzでの各周波数帯域のパワーを得た（ベースラインを基準として、底10のlogスケールで算出）（Fig. 4）。自発性てんかん性高周波律動でみられるripple（R）は160 Hzを中心とした帯域、fast ripple（FR）は240・320・400・480・560 Hzを中心とした

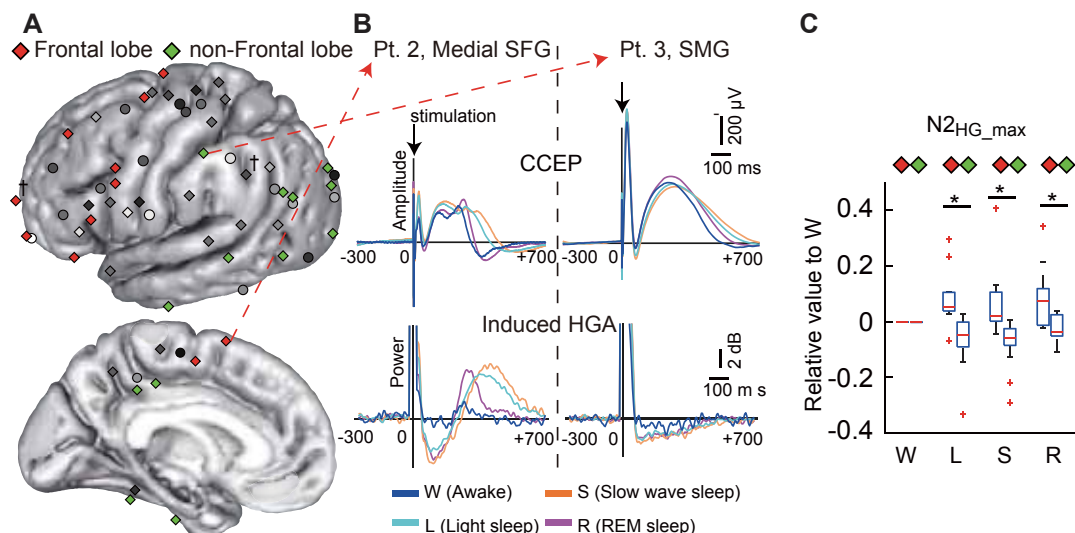


Fig. 3 Modulation of intralobar connectivity and excitability during sleep. A: The mode of modulation was compared between the frontal lobe (stimulus and analysis sites in the frontal lobe: $N = 11$) and other lobes ($N = 13$). B: Representative CCEP waveform and induced HGA in the frontal (superior frontal gyrus [SFG] of Pt. 2) and parietal (the supramarginal gyrus [SMG] of Pt. 3) lobes. C: Values relative to W were calculated in the sleep stages (L, S, R) for $N2HG_{max}$, and compared between the frontal lobe and the non-frontal lobes. In each sleep stage, the left column denotes values of the frontal sites and the right column denotes values of the non-frontal sites ($N = 11$ in L, S, R for Frontal sites; and $N = 13$ in L, S and $N = 11$ in R for non-frontal sites). *Statistically significant at $P < 0.05$, Mann-Whitney U test, corrected by FDR = 0.05. The direction of the change was opposite: increase in frontal sites and decrease in non-frontal sites, which suggests rebound excitability following inhibition is a characteristic of the frontal lobe. The other conventions including the box plots are the same as for Figure 2. Modified, with permission, from Figure 4 of Usami K, et al. 2015.

帯域の平均、とし、 $N1 \cdot N2$ それぞれの頂点に重畳するHGA ($HGA_{N1} \cdot HGA_{N2}$) のパワー値を指標として用いた。最終的に、 $HGA_{N1} \cdot HGA_{N2}$ それぞれに関して、SOZとnSOZの挙動を比較した。MTLE群内とnMTLE群内それぞれについて、SOZとnSOZの挙動の比較もサブ解析として施行した (マンホイットニーU検定)。

【結果】

SOZ・nSOZとも全21電極の反応を解析した (2電極の反応を解析した症例もあり)。CCEP $N1$ に重畳する高周波活動 (HGA_{N1}) に関して、RおよびFR帯域ともにnSOZと比較してSOZで有意な活動増大 (パワー上昇) を認めた (R帯域 $p = 0.016$, FR帯域 $p = 0.008$) (Fig. 5A)。特

にMTLE群でSOZ・nSOZの差異は顕著であった (R帯域 $p = 0.019$, FR帯域 $p = 0.011$) (Fig. 5B)。nMTLE群ではSOZ・nSOZの差異は、SOZでの増大の傾向にとどまった。非焦点皮質 (nSOZ) のMTLE群とnMTLE群での比較では、MTLE群で有意な活動増大がみられた。

CCEP $N2$ に重畳する高周波活動 (HGA_{N2}) は基本的に活動低下 (パワー低下) がみられたが、SOZ・nSOZ群間の比較やMTLE群・nMTLE群に分類してのサブ解析では、いずれも有意差はみられなかった。

【考察】

今回の研究では、① HGA_{N1} はパワー上昇・ HGA_{N2} はパワー低下とSOZ・nSOZによらず異なる挙動を示すこと、② HGA_{N1} のパワーは

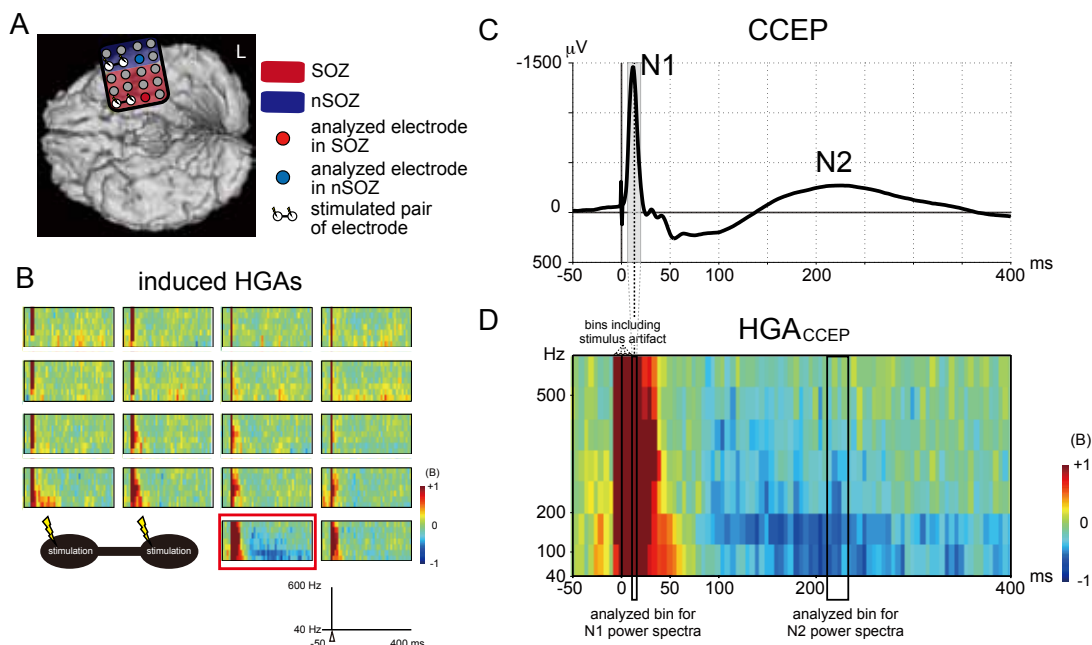


Fig. 4 CCEPs/HGAsCCEP and the power changes of $HGA_{N1/N2}$ in a representative MTLE case

A: On a 3D MRI in a representative patient with left mesial temporal lobe epilepsy, subdural electrodes are plotted as white or gray circles. The SOZ and nSOZ areas are shown in light red and light blue, respectively. The stimulating pairs of electrodes are plotted as white circles and the target electrodes for CCEP responses are shown in dark red (SOZ) and dark blue (nSOZ), respectively. B: Time-frequency representations of CCEP (induced HGAs) by using the short-time Fourier Transform (STFT) are shown. The vertical line corresponds to the time of SPES (white arrowhead). The frequency range is from 40 to 600 Hz for display purposes. The averaged logarithmic power spectrum in reference to the baseline was calculated. Increase of power is indicated in red and decrease in blue. We displayed the STFT results in a time window of 450 ms (from 50 ms before to 400 ms after the stimulus onset). C: CCEP recorded from the electrode in the SOZ are shown. D: Induced HGA recorded from the same electrode in the SOZ is presented. Abbreviation: CCEP, cortico-cortical evoked potential; SPES, single pulse electrical stimulation; SOZ, seizure onset zone; nSOZ, non-seizure onset zone; HGA, high frequency activity; STFT, short-time Fourier Transform; MTLE, mesial temporal lobe epilepsy; R, ripple; FR, fast ripple.

nSOZと比較してSOZで有意に上昇がみられ、特にMTLEで顕著であること、を明らかにした。てんかん患者でのマイクロ電極による単発電気刺激の反応記録では、Alarconらは刺激直後の同期したニューロンの過剰発火とその後の抑制持続を示す群があることを報告しており¹⁹⁾、それぞれ HGA_{N1} と HGA_{N2} に相当し、 HGA_{N1} は興奮性、 HGA_{N2} は抑制性を反映すると考えられる。

自発性てんかん性高周波律動 (epileptic HFO) ではRよりFRの方がよりてんかん原性を反映するとされるが^{20,21)}、いずれも通常の棘波よりてんかん原性を示唆する²²⁾。van't

Kloosterらは単発電気刺激から100-1000 ms後のいわゆる遅発反応 (delayed response) にみられるHGAを検討し、nSOZと比較してSOZで誘発HGAの出現頻度が高いことを示した²³⁾。また刺激後100 ms以内のearly responseにみられるHGAに関しても同様に、誘発HGAはてんかん原性を反映すると報告している²⁴⁾。我々のCCEP N1に重畳するvery early HGA (HGA_{N1}) もSOZで有意なパワー上昇を認めており、誘発HGAが刺激後の時間によらずてんかん原性評価に有用であることを示している。

自発性てんかん性HFOでは、FRはnMTLE

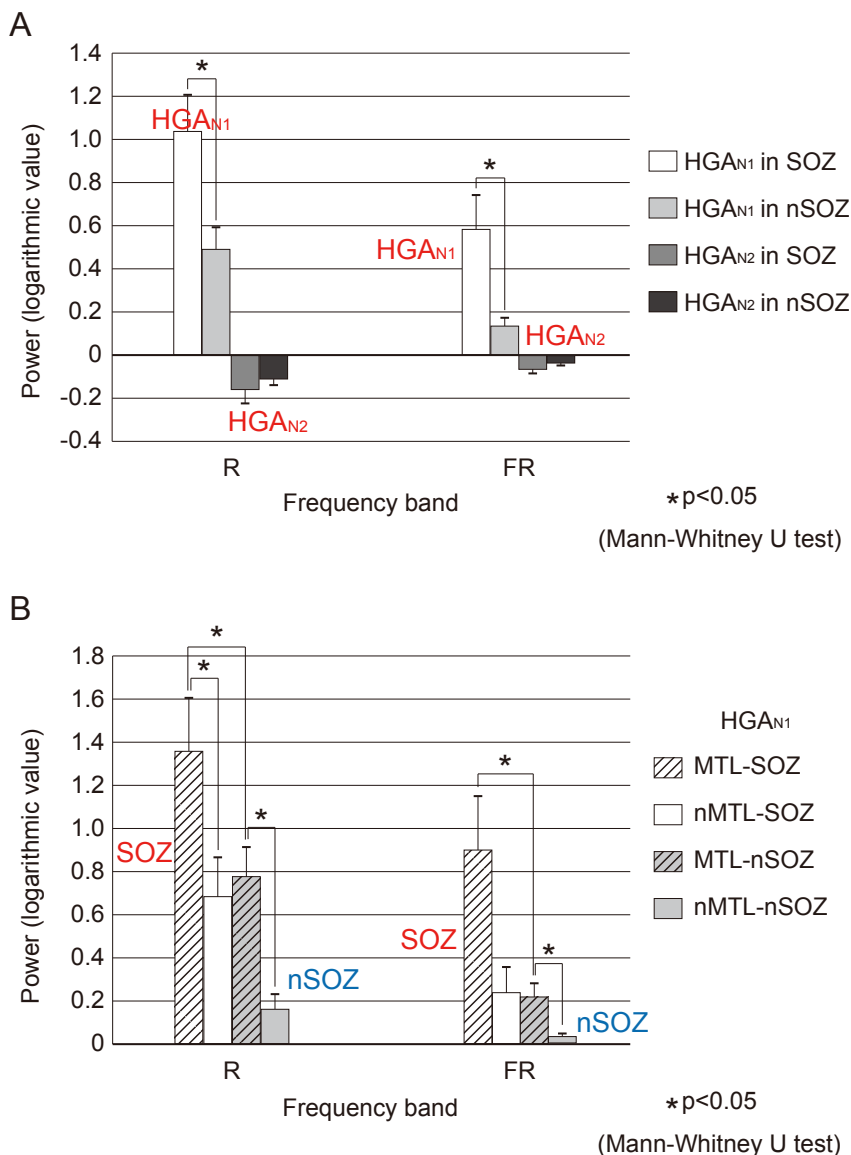


Fig. 5 A: Averages of the power values for both frequency bands for 4 groups: HGA_{N1/N2} in SOZ and HGA_{N1/N2} in nSOZ. In both SOZ and nSOZ groups across the 2 frequency bands, HGA_{N1} showed a power increase and HGA_{N2} a power decrease (sign test, $p<0.05$). The R and FR power values differed significantly between HGA_{N1} and HGA_{N2} for SOZ and nSOZ. The degree of HGA_{N1} power increase was significantly larger in the SOZ group than in the nSOZ group in the R and FR bands. An asterisk indicates a significant difference between the two groups ($p<0.05$).

B: Subanalyses to compare mesial temporal lobe (MTL) structures and neocortical (nMTL) structures. In MTL, the degree of HGA_{N1} power increase was significantly larger in the SOZ group than in the nSOZ group in the R and FR bands. In nMTL, the degree of HGA_{N1} power increase tended to be larger in the SOZ group than in the nSOZ group in the R and FR bands. In the SOZ, the degree of HGA_{N1} power increase in the MTL was significantly larger than in the nMTL for the R bands. In the nSOZ, the MTL structures showed significant increase in the HGA_{N1} power for both the R and FR bands compared with nMTL structures. An asterisk indicates a significant difference between the two groups ($p<0.05$). Abbreviation: MTL, mesial temporal lobe; nMTL, non-mesial temporal lobe. Other conventions are the same as for Figure 4.

とMTLE両方でみられるものの、MTLEでより出現頻度が高いとされる^{25,26)}。我々のMTLE群とnMTLE群に分類してのサブ解析では、MTLE群でRもだがFRのパワー上昇が顕著であり、自発性HFOの挙動と合致する結果であった。

nSOZすなわち非焦点皮質（正常皮質とみなされる）に関して、MTLE群とnMTLEとの比較では、MTLE群で有意にHGA_{N1}の活動増大がみられ、この点からは、皮質興奮性が細胞構築（脳葉）により差異があることが示唆された。

本研究でのSOZ・nSOZでの挙動の比較検討から、自発性てんかん性HFOと同様に、誘発HGAもてんかん原性のバイオマーカー候補となる可能性が示唆された²⁷⁾。

【おわりに】

研究1では、CCEPと誘発高ガンマ活動を指標として、皮質間結合の強さと外的入力に対する皮質興奮性が睡眠により変容すること、さらにその挙動が前頭葉とそれ以外の脳葉で異なることを明らかにした。本研究結果が、てんかんのメカニズムに関係しうる、ヒト大脳皮質の神経活動の生理的変容機構の解明につながるものが期待される。

研究2では、刺激誘発高ガンマ活動が、発作間欠期のでんかん原性のバイオマーカー候補となりえることを明らかにした。今後、多数症例における全留置電極からの網羅的評価から、誘発高ガンマ活動のでんかん原性バイオマーカー候補としてのさらなる有用性の確立が望まれる。

【COI】

京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学は寄附講座であり、大塚製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社の寄附金により支援されている。

【文献】

- 1) Bragin A, Engel J, Jr., Wilson CL, Fried I, Mathern GW. Hippocampal and entorhinal

cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 127-37.

- 2) 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.
- 3) Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R, Dubeau F, Gotman J. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology* 2009 ; **72** : 979-86.
- 4) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Luders HO. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain : a journal of neurology* 2007 ; **130** : 181-97.
- 5) 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 : a journal of neurology* 2004 ; **127** : 2316-30.
- 6) 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** : 252-60.
- 7) Matsumoto R, Kinoshita M, Taki J, Hitomi T, Mikuni N, Shibasaki H, et al. In vivo epileptogenicity of focal cortical dysplasia: a direct cortical paired stimulation study. *Epilepsia* 2005 ; **46** : 1744-9.
- 8) Kobayashi K, Matsumoto R, Matsushashi M, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, et al. Different Mode of Afferents Determines the Frequency Range of High Frequency Activities in the Human Brain: Direct Electrographic Comparison between Peripheral Nerve and Direct Cortical Stimulation. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0130461.
- 9) Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Shimotake A, Kikuchi T, et al. Sleep modulates

- cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp* 2015 ; **36** : 4714-29.
- 10) Bagshaw AP, Jacobs J, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 617-28.
 - 11) Buzsaki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature reviews. Neuroscience* 2012 ; **13** : 407-20.
 - 12) Ray S, Crone NE, Niebur E, Franaszczuk PJ, Hsiao SS. Neural correlates of high-gamma oscillations (60-200 Hz) in macaque local field potentials and their potential implications in electrocorticography. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008 ; **28** : 11526-36.
 - 13) Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nature reviews. Neuroscience* 2010 ; **11** : 114-26.
 - 14) Changeux JP, Dehaene S. Neuronal models of cognitive functions associated with the prefrontal cortex. In: Damasio AR, Damasio H, Christen Y, eds. *Neurobiology of Decision-Making*. New York: Springer, 1996 : 125-144
 - 15) Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998 ; **39** : 150-7.
 - 16) Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2013 ; **26** : 394-404.
 - 17) Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001 ; **56** : 1453-9.
 - 18) Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 1996 ; **13** : 32-50.
 - 19) Alarcon G, Martinez J, Kerai SV, Lacruz ME, Quiroga RQ, Selway RP, et al. In vivo neuronal firing patterns during human epileptiform discharges replicated by electrical stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2012 ; **123** : 1736-44.
 - 20) Ochi A, Otsubo H, Donner EJ, Elliott I, Iwata R, Funaki T, et al. Dynamic changes of ictal high-frequency oscillations in neocortical epilepsy: using multiple band frequency analysis. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 286-96.
 - 21) Staba RJ, Frigghetto L, Behnke EJ, Mathern GW, Fields T, Bragin A, et al. Increased fast ripple to ripple ratios correlate with reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 2130-8.
 - 22) Wu JY, Sankar R, Lerner JT, Matsumoto JH, Vinters HV, Mathern GW. Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. *Neurology* 2010 ; **75** : 1686-94.
 - 23) van't Klooster MA, Zijlmans M, Leijten FS, Ferrier CH, van Putten MJ, Huiskamp GJ. Time-frequency analysis of single pulse electrical stimulation to assist delineation of epileptogenic cortex. *Brain* 2011 ; **134** : 2855-66.
 - 24) Mouthaan BE, van't Klooster MA, Keizer D, Hebbink GJ, Leijten FS, Ferrier CH, et al. Single Pulse Electrical Stimulation to identify epileptogenic cortex: Clinical information obtained from early evoked responses. *Clin Neurophysiol* 2016 ; **127** : 1088-98.
 - 25) Crepon B, Navarro V, Hasboun D, Clemenceau S, Martinerie J, Baulac M, et al. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain* 2010 ; **133** : 33-45.
 - 26) Jacobs J, LeVan P, Chander R, Hall J, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human

epileptic brain. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 1893-907.
 27) Kobayashi K, Matsumoto R, Matsuhashi M,
 Usami K, Shimotake A, Kunieda T, et al. HFO
 Correlates Of Cortico-Cortical Evoked Potentials

Reveal Altered Excitability In The Human
 Epileptic Focus. In: American Epilepsy Society
 2012. 2012. San Diego.

Summary

Induced high gamma activities (HGA) in response to single-pulse electrical stimulation for evaluation of epileptogenicity

Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi,
 Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Akio Ikeda

How to accurately identify seizure onset zone has been explored for the treatment of intractable partial epilepsy. Derived from the methodology of cortico-cortical evoked potential (CCEP), we proposed and developed high-gamma activity (HGA) induced by single-pulse electrical stimulation (SPES) as an index that reflects cortical excitability or neuronal synchrony to an exogenous cortico-cortical input. We applied this induced HGA method to investigate the physiological change of cortical excitability during sleep and evaluated its utility as a surrogate marker of epileptogenicity. We recruited patients with intractable partial epilepsy who underwent chronic subdural electrode implantation. CCEPs and the power of induced high-gamma activities were dynamically modulated by sleep. REM sleep was an intermediate state between wakefulness and non-REM sleep stages. While induced high gamma activity was immediately suppressed in all lobes, the frontal lobe showed a rebound power increase, namely, rebound neuronal synchrony, that was significantly more intense than other lobes. This frontal lobe property would account for nocturnal seizures in frontal lobe epilepsy. Compared with the cortices outside the epileptic focus, those within the focus showed significantly more intense high gamma power increase. SPES-induced high-gamma activity would be used as an interictal surrogate biomarker of epileptogenicity.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2017 ; 28 : 65-76

