

—— 研究助成報告 ——

薬剤抵抗性てんかんにおける視床、及び脳内深部構造の病態関与についての神経回路画像解析と神経修飾治療による病態制御の可能性の検討

前澤 聡^{1, 2, 3)}, Epifanio Bagarinao²⁾, 石崎 友崇³⁾, 武藤 学³⁾,
水野 聡美⁴⁾, 夏目 淳⁵⁾, 白井 直敬⁶⁾, 齋藤 竜太¹⁾

要旨：近年、てんかんに対する視床前核（ANT）や正中中心核（CM）を標的とした脳深部刺激治療（DBS）が注目されているが、その神経回路的理解は不十分である。今回我々は、新規開発した安静時fMRIのFCOR（functional connectivity overlap ratio）解析を使ってこれを検討した。ANTは認知ネットワークと強い結合性を示し、加齢変化が少なかった。一方CMは非特殊であった。前頭葉てんかん（FLE）及び、側頭葉てんかん患者（TLE）では、CMと各脳内ネットワークとの関係は健常者と差がないが、ANTでは有意な変化を示した。FLEではANTと脳内ネットワークとの結合性は全体的に低下していた。TLEでもANTと各ネットワークの結合性は同様に低下しているが、唯一、ANTとDMNの結合性は高かった。てんかん患者で多くみられた認知ネットワークとの結合性低下は高次脳機能障害との関連を示唆する。TLEでみられたANTとDMNとの結合性の増加は、ANT-DBSの効果機序に関連する可能性がある。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2024；35：37-46

Key Words：Epilepsy, Anterior nucleus of the thalamus, Centromedian nucleus, Default mode network, Functional connectivity

【序論】

近年、定位的機能外科手術のてんかんへの応用が注目されている。欧米では視床前核（anterior nucleus of the thalamus; ANT）や正中中心核（centromedian nucleus; CM）を標的としたdeep brain stimulation（DBS）の臨床成績が報告され、本邦においても、2023年7月にANTに対するDBSが薬事承認を受けた。更に保険収載されて、2024年3月現在では、幾つかの施設で実際に治療が始まっている。ANTは

Papez回路の一部であり、視床前上方に位置する。CMは内側髄板内に存在する非特殊核として基底核や前頭葉に広く連絡する（Fig. 1）。これらの解剖学的特徴より、ANT-DBSは辺縁系を介する発作に有効^{1, 2)}で、CM-DBSは全般性発作に有効と言われる³⁾。しかし、その機序には不明な点が多く、その治療効果や副作用についても課題がある。最近のANT-DBSに対する他施設共同研究（MORE study）では、170人の患者において、発作頻度は2年後で33.1%減少、5年後では55.1%減少としており、術後、経年的

¹⁾ 国立病院機構名古屋医療センター 脳神経外科

〔〒460-0001 名古屋市中区三の丸4丁目1-1〕

²⁾ 名古屋大学 脳とこころの研究センター

〔〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65〕

³⁾ 名古屋大学医学系研究科 脳神経外科

⁴⁾ 国立病院機構名古屋医療センター リハビリテーション部

⁵⁾ 名古屋大学医学系研究科 障害児医療学寄附講座

⁶⁾ 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 脳神経外科

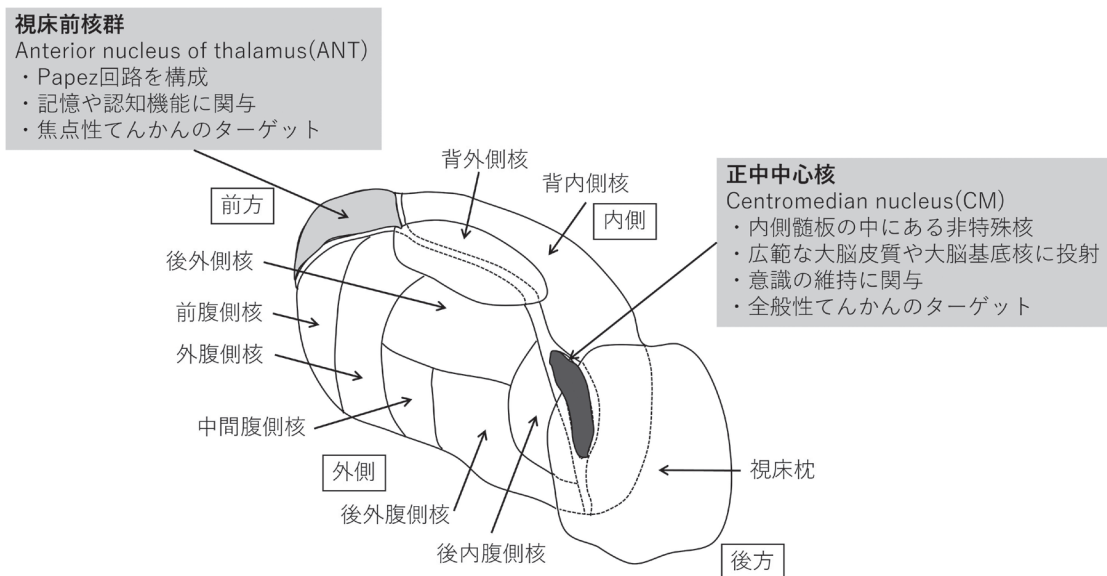


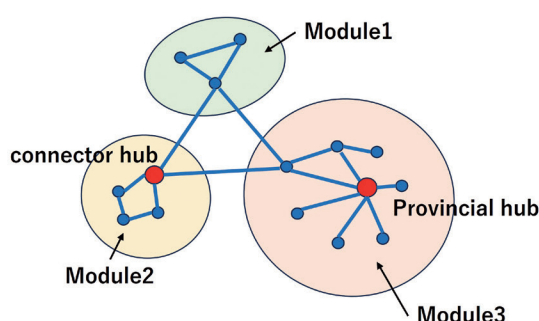
Fig. 1 視床前核 (the anterior nucleus of the thalamus), 及び視床正中中心核 (the centro-median nucleus of the thalamus) の解剖と役割

に発作が減少する事実を示している。副作用としては記憶障害 (15%), 抑うつ気分 (13%) であったとしている⁴⁾。CM-DBSの前向きrandomized control trialの研究 (ESTEL study)⁵⁾では, 19人の対象者において, 発作日誌では刺激群の50%で50%以上の発作減少が得られた (コントロール群では22%)。脳波上の発作の50%以上減少は, 刺激群で59%, コントロールで0%であり, 有意差があったという。一方で副作用として, 意識混濁 (drowsiness) は一時的であるが60%に見られたとしている (stun effect)。正確なtargetingは治療成績の改善につながる事が示されており^{6, 7)}, これらの標的部位に対して, 効果を最大限に, かつ副作用を最小限にできる非侵襲的術前評価法の確立が求められる。本研究では, 革新的進歩を遂げている脳神経回路 (コネクトーム) 解析を活用する事で, 標的部位の神経修飾が機能的連絡により全脳へ及ぼす影響を可視化し, 患者の病態に即した運動機能や精神機能, 高次認知機能, 発作伝播の神経回路的変容を包括的に評価する事を目的とする。特にANTとCMについて, 我々が以前より進めてきた安静時機能的MRI (resting state

functional MRI: rsfMRI) によるコネクトーム解析⁸⁻¹⁰⁾を使って, 健常者においてどのような特徴があるのか, 更に, てんかん患者ではどのような変化があるのか, 調べる事が目的である。

【方法】

名古屋大学脳とこころの研究センターにて保有する健常者¹¹⁾, 及びてんかんを有する患者群のデータベースを使って, 視床の各領域と脳内ネットワークとの機能結合の様子を可視化した。今回の解析では, 我々の研究グループが独自に開発した, 関心領域と各ネットワークへの結合性を数値化する手法, FCOR (functional connectivity overlap ratio) を使用した¹²⁾。この方法の概略をFig. 2に示す。脳内には様々な神経回路 (module) が存在する。Module内には重要な中継点となるhubが存在するが, moduleの中心となるものをprovincial hubと呼び, 更に各module同士を結ぶ役割があるhubをconnector hubと呼ぶ。FCORでは, まず関心領域 (region of interest; ROI) からの結合マップをseed-basedで作成する。次いで, 脳内に存在する典型的な (canonical) な安静時ネットワークマッ



**Functional
Connectivity
Overlap Ratio
(FCOR)**

白色: SeedとなるROI
赤色: ROIからの結合マップ
緑色: 左遂行機能ネットワーク
黄色: オーバーラップ領域

Fig. 2 Functional connectivity overlap ratio (FCOR) の概念図

Module: 神経回路の単位, hub: 神経回路の重要な中継点, provincial hub: Moduleの中心, connector hub: 各module同士を結ぶ役割がある

ブ (Shirer template¹³⁾) を重畳する。例えば Fig. 2では左遂行機能ネットワークが重ねられている。そのオーバーラップ領域を求め、どのネットワークとどれだけ重なっているか、数値化して求める。この値が大きい領域が、connector hubと言える。この方法を使って、以下の3つの研究を進めた。いずれも名古屋大学生命倫理委員会の承認を得て実施している。

研究1：視床における connector hubの評価

健常者において、視床の各領域と脳内ネットワークとの機能結合を評価し、どこがconnector hubなのか、調べた。対象は認知機能がAddenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) で89/100点以上の健常者101名である (20-49歳)。名古屋大学脳とこころの研究センターにおいて3テスラMRI (Verio, Siemens, Erlangen, Germany) で撮像されたrsfMRI (echo planer imaging; TR=2.5秒, 198 volumes) を使って、視床をマスクしてFCOR解析した。視床解剖構造はAAL.V3を使った¹⁴⁾。

研究2：ANT, CMのコネクトーム的な特徴 (加齢変化および認知機能との相関)

ANTとCMの神経回路的な特徴と加齢変化、認知機能との関係を20-70歳代の各年齢層及び性別を同数とした健常者120人のrsfMRIを使って解析した。ROIとしてANT (MNI-coordinate: x=-6, y=-9, z=12, 3×3×3mm, 1 voxel) CM (MNI-

coordinate: x=-9, y=-21, z=3, 3×3×3mm, 1 voxel) を定め、各ROIのFCOR値を抽出した。加齢による影響を調べる目的で、年齢を独立変数として各ネットワークのFCOR値を回帰分析した。認知機能との関係を調べる目的で、ACE-Rの点数とFCOR値と相関解析 (Spearman) した。解析ソフトはSPSS statistics ver.28) を使い、 $p < 0.05$ を統計的有意水準とした。

研究3：焦点性てんかん患者におけるANT, CMの特徴的变化

前頭葉てんかん16名 (平均23.9歳) 及び、側頭葉てんかん38名 (平均33.3歳) を対象に、CM, ANTにおいてFCOR解析を実施し、年齢性別を適合した健常者群と比較して検討した。ROIの設定は研究2と同様である。

【結果】

研究1：視床においてのconnector hubは視床前核 (ANT) と背内側核であった。**Fig. 3**にその結果を示す。左図では、視床内での各ネットワークと結合性の高い領域を、cluster mapで示している。Shirer templateでは14のネットワークがcanonicalな安静時ネットワークとされる。それぞれd or vDMN: dorsal or ventral default mode network, Prec: precuneus network, L or RECN: left or right executive control network, a or pSal: anterior or posterior salience network, Lang: language network, h or

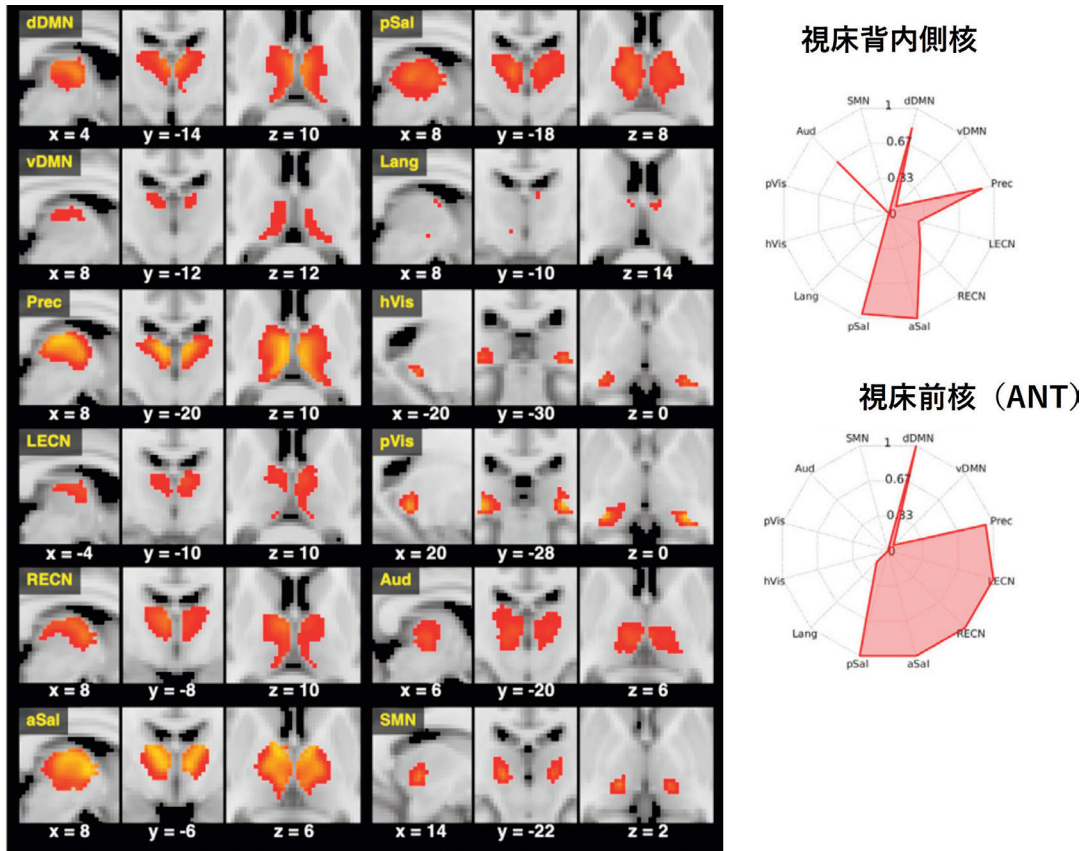


Fig. 3 視床におけるconnector hub

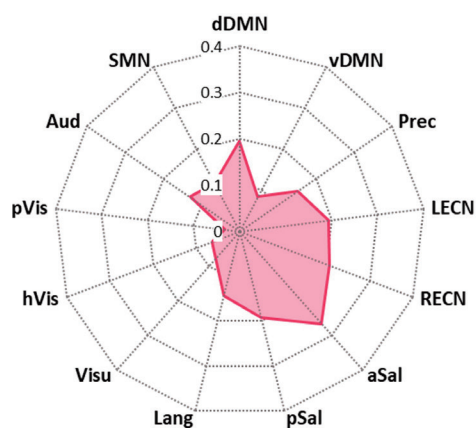
左図では、視床内での各ネットワークと結合性の高い領域をcluster mapで示している。右図ではconnector hubの役割を担う二つの視床垂核（視床背内側核、視床前核）の各ネットワークとの結合性をスパイダーグラフで示している。d or vDMN: dorsal or ventral default mode network, Prec: precuneus network, L or RECN: left or right executive control network, a or pSal: anterior or posterior salience network, Lang: language network, h or pVis: higher or primary visual network, Aud: auditory network, SMN: sensorimotor network
FCOR: functional connectivity overlap ratio

pVis: higher or primary visual network, Aud: auditory network, SMN: sensorimotor networkである。これらのうち、DMN、セリエンス(Sal)、遂行制御ネットワーク(ECN)は中核的認知ネットワークとされるが、これらがANTを含む視床前部及び内側と、強く結合している事がわかる。更には、高次視覚ネットワーク(hVis)や一次視覚ネットワーク(pVis)は視床枕を含む視床後方に強く結合している事、運動感覚ネットワーク(SMN)が比較的限局した視床外腹側領域に結合している事が分かる。また右図は、connector hubの役割を担う二つの視

床垂核（視床背内側核、ANT）と各ネットワークとの結合性をスパイダーグラフで示している。この二つの視床垂核が視床内で多くの脳内ネットワークと結合し、統合処理をしている重要な核であるといえる¹⁵⁾。

研究2: Fig. 4では、健常者120名でのANTとCMのFCORのスパイダーグラフを示す。ANTは、前方及び後方セリエンスネットワーク、左右遂行制御ネットワーク、背側DMNなど認知ネットワークと機能結合が強い事が分かった。一方で、CMでのFCOR値は全体に小さく、

健常者(n=120)でのANTのFCOR



健常者(n=120)でのCMのFCOR

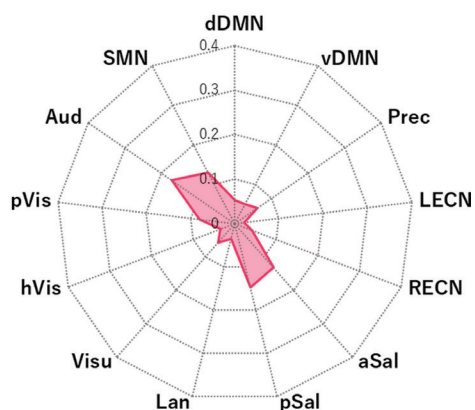


Fig. 4 健常人におけるANT (視床前核)とCM (正中中心核)のFCORスパイダーグラフ

d or vDMN: dorsal or ventral default mode network, Prec: precuneus network, L or RECN: left or right executive control network, a or pSal: anterior or posterior salience network, Lang: language network, h or pVis: higher or primary visual network, Aud: auditory network, SMN: sensorimotor network

FCOR: functional connectivity overlap ratio

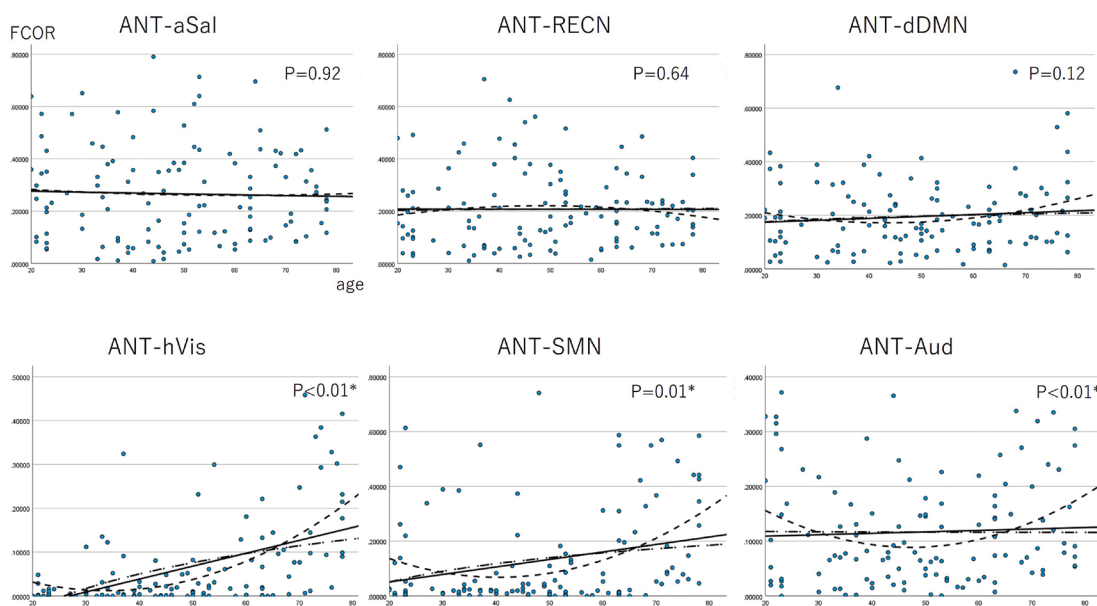


Fig. 5 ANT (視床前核)とCM (正中中心核)と各ネットワークとの加齢変化の図

*は有意差を示す。

dDMN: dorsal default mode network, RECN: right executive control network, aSal: anterior salience network, hVis: higher visual network, Aud: auditory network, SMN: sensorimotor network

FCOR: functional connectivity overlap ratio

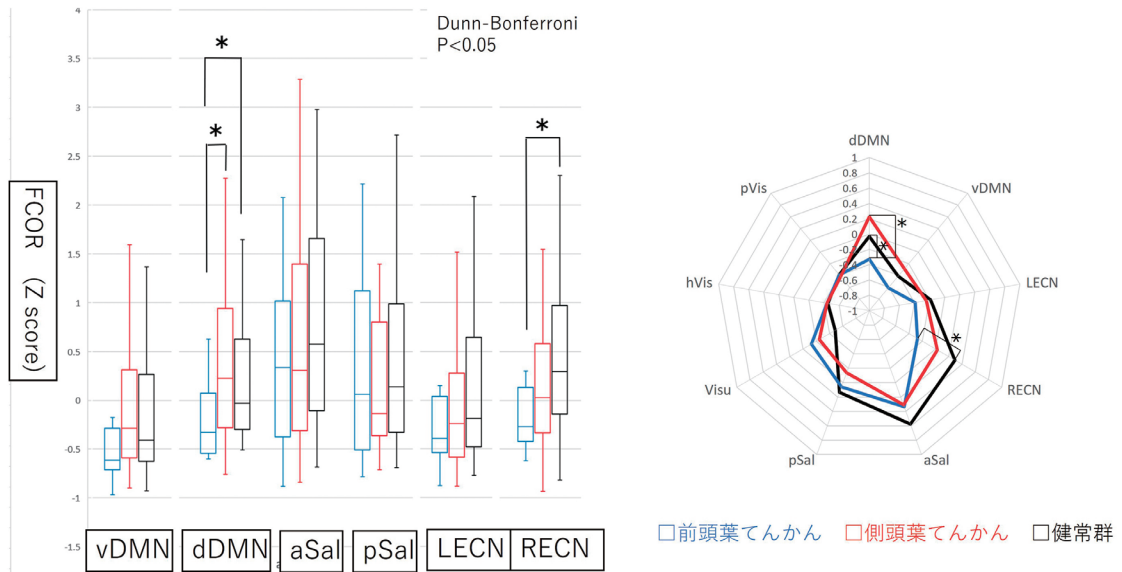


Fig. 6 てんかん患者におけるANT（視床前核）と各ネットワークとのFCOR解析
*は有意差を示す。

D or vDMN: dorsal or ventral default mode network, Prec: precuneus network, L or RECN: left or right executive control network, a or pSal: anterior or posterior salience network, Lang: language network, h or pVis: higher or primary visual network, Aud: auditory network, SMN: sensorimotor network

FCOR: functional connectivity overlap ratio

強い結合性を示す特異的なネットワークはなかった。つまり、多くのネットワークと弱く広く結合している（非特殊性核である）事を示していた。またFig. 5ではANTと各ネットワークのFCOR値の加齢変化を示す。ANTとDMN, ECN, Salなど認知ネットワークとの機能結合性は、加齢であきらかには変化しない事が分かった。一方で、視覚や聴覚、感覚運動ネットワーク等の一次処理ネットワークとの機能結合性は、50歳代以降に2次曲線的に強まり、高齢者ではばらつきが大きい事がわかった。更に、認知機能が低下してくる高齢者群に注目して、神経心理検査得点との相関を調べた結果、記憶スコアと聴覚ネットワーク、注意スコアとせつ前部ネットワーク、注意スコアと後方セリエンズネットワーク、視空間スコアと聴覚ネットワークなど、神経心理検査得点とFCOR値が逆相関することが分かった。つまり、機能結合性が強いほど認知機能が低いという結果であった。

研究3：Fig. 6は、てんかん患者におけるANT

でのFCOR解析の結果を示す。Fig. 7は、てんかん患者におけるCMでのFCOR解析の結果を示す。CMと各脳内ネットワークとの関係は、前頭葉てんかん、側頭葉てんかん共に、健常者と有意な相違は認められなかった。一方、ANTと各脳内ネットワークの関係は疾患別に異なる所見を呈した。つまり、前頭葉てんかんでは、ANTと脳内ネットワークとの結合性は全体的に低下しており、特にDMNおよびECNの機能結合性が有意に低下していた。一方で、側頭葉てんかんでは、ANTと脳内ネットワークとの結合性は全体としては低下しているが、唯一、ANTとDMNの機能結合性が、健常者に比べて、逆に高くなっている事が分かった。

【考察】

①視床におけるconnector hubは視床前核（ANT）と背内側核である

研究1では、視床亜核にはそれぞれの機能的役割があり、これをFCOR解析でコネクトーム

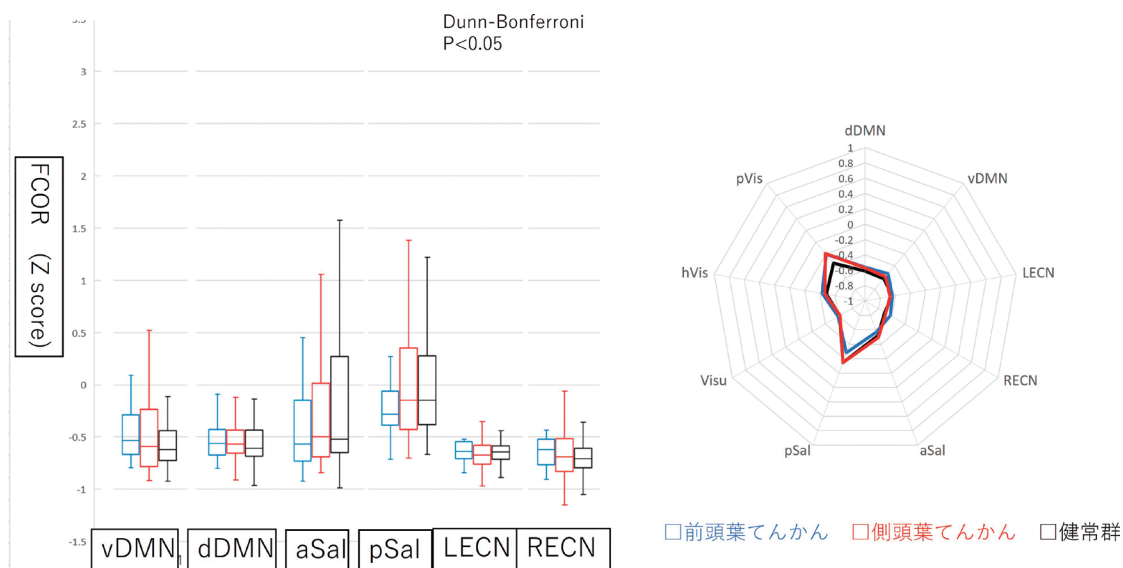


Fig. 7 てんかん患者におけるCM（正中中心核）と各ネットワークとのFCOR解析

D or vDMN: dorsal or ventral default mode network, Prec: precuneus network, L or RECN: left or right executive control network, a or pSal: anterior or posterior salience network, Lang: language network, h or pVis: higher or primary visual network, Aud: auditory network, SMN: sensorimotor network

FCOR: functional connectivity overlap ratio

的に評価できる事が分かった。しかもその中で connector hubの役割を担うのがANTと背内側核である。ANTは、Papez回路の一部であり、エピソード記憶回路の視床における中核と言える。その障害では強い記憶障害や言語障害を生じる事が知られている¹⁶⁻¹⁸⁾。背内側核は、長期記憶といくつかの認知機能に重要であり、前頭前皮質と密接に相互作用する事でワーキングメモリー、注意制御、認知的柔軟性など、複数の認知課題に関連する¹⁹⁻²²⁾。Connector hubの役割は、様々なhubを統合的に接続する事であるが、疾患による機能的変化が生じた場合に、代償や補償の様な調整機能があるのではないかと考えている。最近、我々は本態性振戦で同様の解析を行い、振戦患者で背内側核に変化が生じている事を報告した²³⁾。本態性振戦は視床腹側中間核が疾患の中継点と考えられているが、その変化の中心が背内側核であったという事実は、疾患におけるconnector hubの重要性を示唆する。同様の現象がてんかん患者でも生じ、

ANTや背内側核がネットワーク的变化の中核となっている可能性はないか？更なる検討が必要である。

②ANT核は認知ネットワークと強く結合し、CM核は非特异的である

研究2では、視床核群の中で、ANTとCMには明らかな機能的結合性の違いがある事が分かった。ANTは多くの認知ネットワークと結合し、その関係性には加齢変化が少ないこと、ANTと他の一次処理ネットワークの結合では、50代付近からその結合性が増加することが分かった。この一次処理ネットワークでの変化は、60歳以上の高齢者では大きくばらついている。この高齢者群で認知機能との相関を調べると、結合性が高い程、認知スコアが低くなることも分かった。これは高齢者の脳における機能特異性の低下、脱分化 (dedifferentiation) を示すと考えられる^{24, 25)}。我々の先行研究も含むいくつかの研究で、加齢変化によりネットワーク間の

結合性は増加する事が報告されており²⁶⁻²⁸⁾、今回の結果も同様に解釈できる可能性がある。

③ANT-DMN間の結合性が、前頭葉てんかんで低く、側頭葉てんかんで高い

研究1, 2より明らかとなった。ANTが中核的認知ネットワークと結合性が高い事実は、この核が辺縁系に関連するような、意識減損するような発作にかかわる可能性を示唆する。更に、研究3での前頭葉および側頭葉てんかん患者での検討では、てんかん患者では視床の機能的結合が変容しており、その詳細は前頭葉てんかんと側頭葉てんかんで異なることを示す。多くの認知ネットワークとの機能結合的低下は、前頭葉てんかん群でも側頭葉てんかん群でも見られて、てんかん患者における高次脳機能低下との関連を示唆する。その中で唯一特異的な、側頭葉てんかんでみられるANTとDMNとの結合性の増加は、同部のDBS治療が前頭葉てんかんより側頭葉てんかんで有効である臨床効果の相違^{1, 29, 30)}に関係する可能性がある。てんかんとDMNが関係あるのか？という問いに関しては、幾らかの証左となる報告がある。てんかんの発作開始時にDMN内の結合性が低下し、発作終了時にDMN内の結合性が再活性化されると言われる³¹⁻³⁴⁾。我々も最近のMEGの検討で、発作間欠期においてANTとDMN間でspikeの出現の直前に結合性が低下している事を報告した³⁵⁾。また、ANT-DBSの患者群で、活性化されたANT内の領域と、DMNとの接続性が高い患者では、治療反応性が良い、とする報告もある³⁶⁾。以上より、てんかん患者でANT-DBSを検討する際に、ANTとDMNの結合性が治療予後を反映するバイオマーカーとなる可能性もあり、今後の検討が必要かと考える。本邦でもstereotactic electroencephalography (SEEG) が徐々に普及しつつあり³⁷⁾、SEEGを使つての視床の検討も今後の課題であろう。

一方で、研究3においてCMでは、健常者に比べててんかん群で大きな変化がない事が分かった。これは今回の対象となったてんかん症例群が、焦点てんかんを有するコホートに限局していることと関連しているかもしれない。全般性

てんかん患者においても、同様の検討を行い、全般性てんかんにCM-DBSが有効な機序を探ることも今後の研究の課題のひとつである。

【謝辞】

本研究は2021年度から2023年度の間、てんかん治療研究振興財団の研究助成を受けて実施しております。また、本研究の遂行にあたり、勝野雅央センター長をはじめとする脳とこころの研究センターのスタッフ、名古屋大学脳神経外科の伊藤芳記先生、橋田美紀先生、鈴木崇宏先生らのご協力を頂いており、ここに感謝の意を表します。

文献：

- 1) Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010. **51** : 899-908.
- 2) Salanova V, Sperling MR, Gross RE, Irwin CP, Vollhaber JA, Giftakis JE, et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up : Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2021. **62** : 1306-1317.
- 3) Vetkas A, Fomenko A, Germann J, Sarica C, Iorio-Morin C, Samuel N, et al. Deep brain stimulation targets in epilepsy : Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia*. 2022. **63** : 513-524.
- 4) Peltola J, Colon AJ, Pimentel J, Coenen VA, Gil-Nagel A, Gonçalves Ferreira A, et al. Deep Brain Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Drug-Resistant Epilepsy in the MORE Multicenter Patient Registry. *Neurology*. 2023. **100** (18) : e1852-e1865.
- 5) Dalic LJ, Warren AEL, Bulluss KJ, Thevathasan W, Roten A, Churilov L, et al. DBS of Thalamic Centromedian Nucleus for Lennox-Gastaut Syndrome (ESTEL Trial). *Ann Neurol*. 2022. **91** : 253-267.
- 6) Möttönen T, Katisko J, Haapasalo J, Tähtinen T,

- Kiekara T, Kähärä V, et al. Defining the anterior nucleus of the thalamus (ANT) as a deep brain stimulation target in refractory epilepsy : Delineation using 3 T MRI and intraoperative microelectrode recording. *Neuroimage Clin.* 2015 **7** : 823-9.
- 7) Järvenpää S, Lehtimäki K, Rainesalo S, Möttönen T, Peltola J. Improving the effectiveness of ANT DBS therapy for epilepsy with optimal current targeting. *Epilepsia Open.* 2020. **5**(3) : 406-417.
 - 8) Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Motomura K, Watanabe H, et al. Evaluation of resting state networks in patients with gliomas : connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function. *PLoS One.* 2015. **10**(2) : e0118072
 - 9) Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Wakabayashi T. Use of Network Analysis to Establish Neurosurgical Parameters in Gliomas and Epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016. **56**(4) : 158-169.
 - 10) Maesawa S, Bagarinao E, Nakatsubo D, Ishizaki T, Takai S, Torii J, et al. Multitier Network Analysis Using Resting-State Functional MRI for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022. **62**(1) : 45-55.
 - 11) Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, et al. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage.* 2018. **169** : 134-144.
 - 12) Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, et al. Identifying the brain's connector hubs at the voxel level using functional connectivity overlap ratio. *Neuroimage.* 2020. **222** : 117241
 - 13) Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, Menon V, Greicius MD. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb Cortex.* 2012. **22** : 158-65.
 - 14) Rolls ET, Huang CC, Lin CP, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage.* 2020. **206** : 116189.
 - 15) Kawabata K, Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, et al. Bridging Large-Scale Cortical Networks : Integrative and Function-Specific Hubs in the Thalamus. *iScience.* 2021. **24**(10) : 103106
 - 16) Mair RG, Miller RL, Wormwood BA, Francoeur MJ, Onos KD, Gibson BM. The neurobiology of thalamic amnesia : Contributions of medial thalamus and prefrontal cortex to delayed conditional discrimination. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015. 161-74.
 - 17) Child ND, Benarroch EE. Anterior nucleus of the thalamus : functional organization and clinical implications. *Neurology.* 2013. **81**(21) : 1869-76
 - 18) Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Mori E. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011. **82**(11) : 1195-200.
 - 19) Pergola G, Danet L, Pitel AL, Carlesimo GA, Segobin S, Pariente J, et al. The Regulatory Role of the Human Mediodorsal Thalamus. *Trends Cogn Sci.* 2018. **22**(11) : 1011-1025
 - 20) Parnaudeau S, O'Neill PK, Bolkan SS, Ward RD, Abbas AI, Roth BL, et al. Inhibition of mediodorsal thalamus disrupts thalamofrontal connectivity and cognition. *Neuron.* 2013. **77**(6) : 1151-62.
 - 21) Rikhye RV, Wimmer RD, Halassa MM. Toward an Integrative Theory of Thalamic Function. *Annu Rev Neurosci.* 2018. **41** : 163-183.
 - 22) Mitchell AS. The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015. **54** : 76-88.
 - 23) Bagarinao E, Maesawa S, Kato S, Mutoh M, Ito Y, Ishizaki T, et al. Cerebellar and thalamic connector hubs facilitate the involvement of visual and cognitive networks in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2024. **121** : 106034.

- 24) Park DC, Polk TA, Park R, Minear M, Savage A, Smith MR. Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. **101**(35) : 13091-5.
- 25) Voss MW, Erickson KI, Chaddock L, Prakash RS, Colcombe SJ, Morris KS, et al. Dedifferentiation in the visual cortex : an fMRI investigation of individual differences in older adults. *Brain Res*. 2008, **1244** : 121-31.
- 26) Huang CC, Hsieh WJ, Lee PL, Peng LN, Liu LK, Lee WJ, et al. Age-related changes in resting-state networks of a large sample size of healthy elderly. *CNS Neurosci Ther*. 2015. (10) : 817-25.
- 27) Betzel RF, Byrge L, He Y, Goñi J, Zuo XN, Sporns O. Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *Neuroimage*. 2014. 102 Pt 2 : 345-57.
- 28) Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, et al. Aging Impacts the Overall Connectivity Strength of Regions Critical for Information Transfer Among Brain Networks. *Front Aging Neurosci*. 2 : 592469, 2020
- 29) Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Aug ; **48**(8) : 1561-71.
- 30) Bouwens van der Vlis TAM, Schijns OEMG, Schaper FLWVJ, Hoogland G, Kubben P, Wagner L, et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Rev*. 2019. **42** (2) : 287-296.
- 31) Benuzzi F, Ballotta D, Mirandola L, Ruggieri A, Vaudano AE, Zucchelli M, et al. An EEG-fMRI Study on the Termination of Generalized Spike-And-Wave Discharges in Absence Epilepsy. *PLoS One*. 2015. **10**(7) : e0130943.
- 32) Blumenfeld H, McNally KA, Vanderhill SD, Paige AL, Chung R, Davis K, et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*. 2004. **14**(8) : 892-902.
- 33) Kobayashi E, Bagshaw AP, Bénar CG, Aghakhani Y, Andermann F, Dubeau F, et al. Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes. *Epilepsia*. 2006. **47**(2) : 343-54.
- 34) Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L. Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp*. 2007. **28**(10) : 1023-32.
- 35) Ishizaki T, Maesawa S, Nakatsubo D, Yamamoto H, Torii J, Mutoh M, et al. Connectivity alteration in thalamic nuclei and default mode network-related area in memory processes in mesial temporal lobe epilepsy using magnetoencephalography. *Sci Rep*. 2023. **13**(1) : 10632.
- 36) Middlebrooks EH, Grewal SS, Stead M, Lundstrom BN, Worrell GA, Van Gompel JJ. Differences in functional connectivity profiles as a predictor of response to anterior thalamic nucleus deep brain stimulation for epilepsy : a hypothesis for the mechanism of action and a potential biomarker for outcomes. *Neurosurg Focus*. 2018. **45**(2) : E7.
- 37) Maesawa S, Ishizaki T, Mutoh M, Ito Y, Torii J, Tanei T, et al. Clinical Impacts of Stereotactic Electroencephalography on Epilepsy Surgery and Associated Issues in the Current Situation in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2023. **63** (5) : 179-190.