

- 24) Lyeth BG, Jiang JY, Liu S: Behavioral protection by moderate hypothermia initiated after experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 10: 57-64, 1993.
- 25) Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, Penrod LE, Darby JM: The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: A preliminary report. *J Neurosurg* 79: 354-362, 1993.
- 26) Marion DW, White MJ: Treatment of experimental brain injury with moderate hypothermia and 21-aminosteroids. *J Neurotrauma* 13: 139-147, 1996.
- 27) Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, DeKosky ST: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336: 540-546, 1997.
- 28) Maxwell WL, Irvine A, Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA: Response of cerebral microvasculature to brain injury. *J Pathol* 155: 327-335, 1988.
- 29) Mitani A, Kadoya F, Kataoka K: Temperature dependence of hypoxia-induced calcium accumulation in gerbil hippocampal slices. *Brain Res* 562: 159-163, 1991.
- 30) Murakami M, Tsukahara T, Ishikura H, Hatano T, Nakakuki T, Ogino E, Aoyama T: Successful use of prolonged mild hypothermia in a patient with severe head injury and diffuse brain swelling. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47: 116-120, 2007.
- 31) Nakamura T, Miyamoto O, Yamagami S, Hayashida Y, Itano T, Nagao S: Influence of rewarming conditions after hypothermia in gerbils with transient forebrain ischemia. *J Neurosurg* 91: 114-120, 1999.
- 32) Palmer AM, Marion DW, Botscheller ML, Redd EE: Therapeutic hypothermia is cytoprotective without attenuating the traumatic brain injury-induced elevations in interstitial concentrations of aspartate and glutamate. *J Neurotrauma* 10: 363-372, 1993.
- 33) Povlishock JT, Wei EP: Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 26: 333-340, 2009.
- 34) Qiu W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, Chen K, Zhou J, Xu Z: Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 22: 229-235, 2007.
- 35) Rosomoff HL: Hypothermia and cerebral vascular lesions. I. Experimental interruption of the middle cerebral artery during hypothermia. *J Neurosurg* 13: 332-343, 1956.
- 36) 塩見直人, 宮城知也, 香月裕志, 前田充秀, 重森 稔, 山下典雄, 坂本照夫: 重症頭部外傷初期診療におけるドクターヘリの有用性. *日救急医学会誌* 17: 219-226, 2006.
- 37) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 79: 363-368, 1993.
- 38) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Oda J, Tanaka H, Hiraide A, Shimazu T: Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 89: 206-211, 1998.
- 39) Shiozaki T, Kato A, Taneda M, Hayakata T, Hashiguchi N, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 91: 185-191, 1999.
- 40) Siebke H, Rod T, Breivik H, Link B: Survival after 40 minutes; submersion without cerebral sequelae. *Lancet* 1: 1275-1277, 1975.
- 41) Smith SL, Hall ED: Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 13: 1-9, 1996.
- 42) Strachan RD, Whittle IR, Miller JD: Hypothermia and severe head injury. *Brain Inj* 3: 51-55, 1989.
- 43) Suehiro E, Povlishock JT: Exacerbation of traumatically induced axonal injury by rapid posthypothermic rewarming and attenuation of axonal change by cyclosporine A. *J Neurosurg* 94: 493-498, 2001.
- 44) Suehiro E, Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Povlishock JT: Posttraumatic hypothermia followed by slow rewarming protects the cerebral microcirculation. *J Neurotrauma* 20: 381-390, 2003.
- 45) Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara H, Kajiwara K, Kato S, Fujii M, Yamashita S, Maekawa T, Suzuki M: Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: Influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma* 21: 1706-1711, 2004.
- 46) Sydenham E, Roberts I, Alderson P: Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001048, 2009.
- 47) Thompson HJ, Kirkness CJ, Mitchell PH: Hypothermia and rapid rewarming is associated with worse outcome following traumatic brain injury. *J Trauma Nurs* 17: 173-177, 2010.
- 48) Tokutomi T, Miyagi T, Takeuchi Y, Karukaya T, Katsuki H, Shigemori M: Effect of 35 degrees C hypothermia on intracranial pressure and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 66: 166-173, 2009.
- 49) Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Suehiro E, Povlishock JT: Effects of delayed, prolonged hypothermia on the pial vascular response after traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg* 99: 899-906, 2003.
- 50) Whalen MJ, Carlos TM, Clark RS, Marion DW, DeKosky MS, Heineman S, Schiding JK, Memarzadeh F, Dixon CE, Kochanek PM: The relationship between brain temperature and neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir Suppl* 70: 260-261, 1997.
- 51) Xu RX, Nakamura T, Nagao S, Miyamoto O, Jin L, Toyoshima T, Itano T: Specific inhibition of apoptosis after cold-induced brain injury by moderate postinjury hypothermia. *Neurosurgery* 43: 107-114, 1998.
- 52) Yager JY, Asselin J: Effect of mild hyperthermia on cerebral energy metabolism during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Stroke* 27: 919-925, 1996.

要 旨

頭部外傷に対する低体温療法の適応と限界

末廣 栄一 藤澤 博亮 小泉 博靖 米田 浩
石原 秀行 野村 貞宏 藤井 正美 鈴木 倫保

重症頭部外傷治療において低体温療法に代わる有効な治療法の出現はなく、本治療法の役割はまだまだ大きい。その有効性を高めるためには、より早期の低体温療法への導入、あるいは低体温維持期や復温期におけるモニタリング下での個々の病態に応じた適切な温度管理が必要である。重症頭部外傷の病態は多様であるが、近年では急性硬膜下（外）血腫や脳挫傷など、開頭術を要する病態での本治療法の有効性が強調されてきている。今後、温度管理法や適応症例の見直しによる本治療法の成績向上が期待される。

脳外誌 20 : 873-879, 2011

会 員 の 皆 様 へ

●日本脳神経外科コンgres再入会のお知らせ●

現在、日本脳神経外科コンgres 65歳以上の再入会について、平成24年度から下記の条件にて再入会の手続きを進める方向で準備しておりますことをご報告申し上げます。(65歳未満につきましては、継続審議中となっております)

なお、詳細につきましては会則変更が必要のことから、第32回日本脳神経外科コンgres総会以降となりますことをご了承ください。

ご不明な点は、コンgres事務局 (jcns@juntendo.ac.jp) までお願い申し上げます。

記

- 1) 65歳以上の再入会に関して、入会金および年会費未納分も免除するが、再入会以降70歳まで年会費は支払っていただく。
- 2) 65歳以上の一度もコンgresに入会したことのない方には、通常どおり新入会費および70歳まで年会費を支払っていただく。
- 3) 70歳以上のコンgres会員でジャーナル送付不要の申し出がない方は、脳神経外科ジャーナルを引き続き送付する(原則無料)。

以上

日本脳神経外科コンgres事務局
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1
順天堂大学医学部脳神経外科内
TEL 03-3813-1039 FAX 03-5684-3096
http://jcns.umin.jp/ E-mail: jcns@juntendo.ac.jp

脳内埋め込み型大脳局所冷却装置によるてんかん治療法の開発

Development of novel epilepsy treatment with implanted focal- brain-cooling system

藤井正美^{1, 4)}, 井上貴雄^{1, 4)}, 賀業霆^{1, 4)}, 奥高行¹⁾,
井本浩哉¹⁾, 田中信宏¹⁾, 丸田雄一^{1, 4)}, 野村貞宏^{1, 4)},
内山城司²⁾, 斉藤俊²⁾, 山川烈^{3, 4)}, 鈴木倫保^{1, 4)}

要旨：てんかん患者の約30%が薬剤抵抗性とされ、生活に多大な支障をきたしている。難治性てんかんには手術療法が施されるが、そのすべてが適応となる訳ではない。このような背景から新たなてんかん治療法の開発が望まれている。一方、近年大脳の局所冷却によりてんかん発作波が抑制されるとの報告がなされた。そこで我々も脳冷却がてんかんの新しい低侵襲治療法になりうると考え、臨床応用を目指し動物実験および臨床研究を行った。その結果、ラットを用いた動物実験により、脳表または海馬を20-25℃に冷却すると、脳組織に不可逆的变化をもたらすことなく、てんかん放電が抑制されることが明らかになった。臨床においてもてんかん焦点切除術に際し、切除皮質を20℃に冷却すると、てんかん放電が抑制された。以上より頭蓋内脳波より発作を検知後、冷却装置が作動し、てんかん焦点が冷却され発作を制御するシステムの構築が可能と考えられた。

てんかん治療研究振興財団研究年報 2011 ; 22 : 91-98

Key Words : Intractable epilepsy, brain cooling, thermoelectric device, neuromodulation, epilepsy surgery

はじめに

てんかんと診断される患者は人口のおよそ1%存在し、治療には抗てんかん薬がおもに用いられるが、このうち薬物治療を尽くしても発作が続く「難治性てんかん」は約30%（全国に約27万人）存在する¹⁾。てんかん患者は発作により日常・社会生活に多大な支障をきたしてい

るだけでなく、身体が危険にさらされる場合も少なくない。この難治性てんかんにはてんかんの原因となっている脳の一部を切除する外科治療が行われている。しかし外科治療には、運動、言語などの重要な脳機能を持つ部位が切除できない、手術侵襲が大きいなどの問題点があり、危険性・侵襲性の観点からすべての症例に手術が適応される訳ではない。このような背景

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科脳神経外科

²⁾ 山口大学大学院理工学研究科機械設計工学分野

³⁾ 九州工業大学大学院 生命体工学研究科脳情報専攻

⁴⁾ 先進てんかん治療開発共同体 (CADET)

Masami Fujii^{1, 4)}, Takao Inoue^{1, 4)}, Yeting He^{1, 4)}, Takayuki Oku^{1, 4)}, Hirochika Imoto^{1, 4)}, Nobuhiro Tanaka^{1, 4)}, Yuichi Maruta^{1, 4)}, Sadahiro Nomura^{1, 4)}, Joji Uchiyama²⁾, Takashi Saito²⁾, Takeshi Yamakawa^{3, 4)}, Michiyasu Suzuki^{1, 4)}

¹⁾ Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine Yamaguchi University, Ube, Yamaguchi, Japan

²⁾ Systems Design and Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Yamaguchi University, Ube, Yamaguchi, Japan

³⁾ Graduate School of Life Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

⁴⁾ Consortium of Advanced Epilepsy Treatment (CADET)

から難治性てんかんに対する新たな低侵襲治療法の開発が望まれている。

一方で脳の直接冷却による強力なけいれん・てんかん発作抑制効果が古くから知られており、1960年代には全身低体温あるいは脳室還流を用い試みられてきた。しかしこれらの治療は継続的に冷却することが不可能であり、また感染症や心機能低下など合併症の問題から、臨床応用に至ることはなかった^{2, 3)}。しかし近年ペルチエ素子を用いた大脳の局所冷却によりてんかん発作波が抑制されるとの報告があり^{4, 5)}、局所冷却によるてんかん性異常波抑制効果が再度注目を集めるようになった。我々もてんかん性異常波を検知後、直ちに大脳皮質を局所冷却するシステムが構築できれば、てんかんの新しい低侵襲治療法になりうるのではないかと考え、臨床応用を目指し、動物実験および臨床研究を行ったので報告する。

方法および結果

I 動物実験

冷却装置には、Yangらの方法に準じ熱電素子（ペルチエ素子）を用いた^{4, 5)}。熱電素子は電流を流すことで2種類の金属の間に熱勾配が生じる現象（ペルチエ効果）を利用したもので、片面は冷却が起これり、片面は放熱により高温（60～70℃）になる。この放熱による片面の温度上昇を抑えるため、アルミニウム製の枠を素子周囲に取り付け、その内部に水路を作成し、冷却水を流す工夫を行った。今回のラットの実験では4x4mmのペルチエ素子に2.5mm幅の水路枠を取り付けた装置を試作した（Fig. 1）⁶⁾。

I-1) 皮質てんかんモデル

ハロセン麻酔下に雄Sprague-Dawley rat (500-590g) の頭頂側頭部に9x10mmの開頭を行い、脳表（運動野）に冷却装置（前述）、温

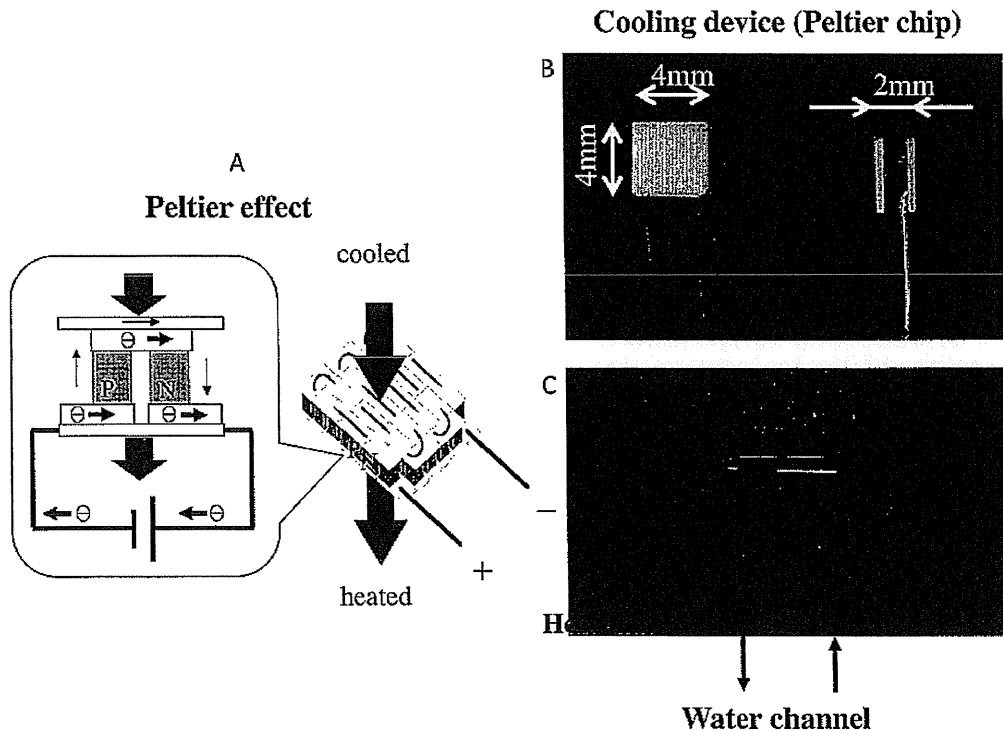


Fig. 1 Focal cooling device for animal experiments. Schematic illustration explaining the Peltier effect (A), Peltier chip (B), and a cooling device attached to a cooling heat sink (C).

度計プローブを留置した。開頭し、脳表に熱電素子からなる大脳冷却装置、温度計および脳波電極を設置した。そして皮質下2mmにカイニン酸3 μ gを定位的に注入することでてんかんモデルを作成した (Fig. 2)^{6, 7)}。そして熱電素子に1Aの電流を流すことにより冷却を行い、てんかん性放電抑制効果について検討した。

脳表温を30 $^{\circ}$ C, 28 $^{\circ}$ C, 25 $^{\circ}$ Cに変化させ冷却を行うと、てんかん性放電は徐々に抑制され、25 $^{\circ}$ C以下において明らかな振幅低下が認められた (Fig. 3)。

I-2) 側頭葉てんかんモデル

続いて側頭葉てんかんモデルでの冷却によるてんかん放電抑制効果について実験的に検討した。雄Sprague-Dawley ratをハロセン麻酔下に開頭後、ペルチエ素子を用いた深部冷却装置、脳波記録用電極および温度計を左海馬に刺入した。そして右海馬にカイニン酸 (1mg/ml, 1 μ l) を注入し、対側海馬に伝播したてんかん性放電の抑制効果を検討した (Fig. 4)⁸⁾。海馬を2.4mm径の範囲で25 $^{\circ}$ C以下に冷却することによ

り、てんかん放電が70%抑制された (Fig. 5)⁸⁾。またてんかん放電の有意な抑制効果は冷却終了後もしばらく維持された。

I-3) 脳局所冷却の神経生理機能および正常脳組織への影響⁹⁾

雄Sprague-Dawley ratをハロセン麻酔下に9x10mmの開頭を行い、脳表 (運動野) に冷却装置、温度計プローブを留置した。脳表を-5 $^{\circ}$ C, 0 $^{\circ}$ C, 5 $^{\circ}$ C, 10 $^{\circ}$ C, 15 $^{\circ}$ C, 20 $^{\circ}$ C, 25 $^{\circ}$ C, 36 $^{\circ}$ C (control) の温度 (n=5) により1時間冷却後閉頭した。翌日より1週間、毎日beam-walking score (BWS) を測定することにより運動機能評価を行い、不可逆的変化 (運動麻痺) を起こす温度閾値を検討した。1週間後ラットを断頭し、冷却部皮質の組織学的変化を、HE染色, Klüver-Barrera染色, TUNNEL染色法を用い検討した。BWSは-5 $^{\circ}$ C群において冷却翌日にのみ有意な低下 (P<0.05) を認めたが0 $^{\circ}$ C以上では明らかな運動機能障害は認められなかった。組織学的評価では-5 $^{\circ}$ C群においてのみすべての染色法で変化が観察され、cryo-

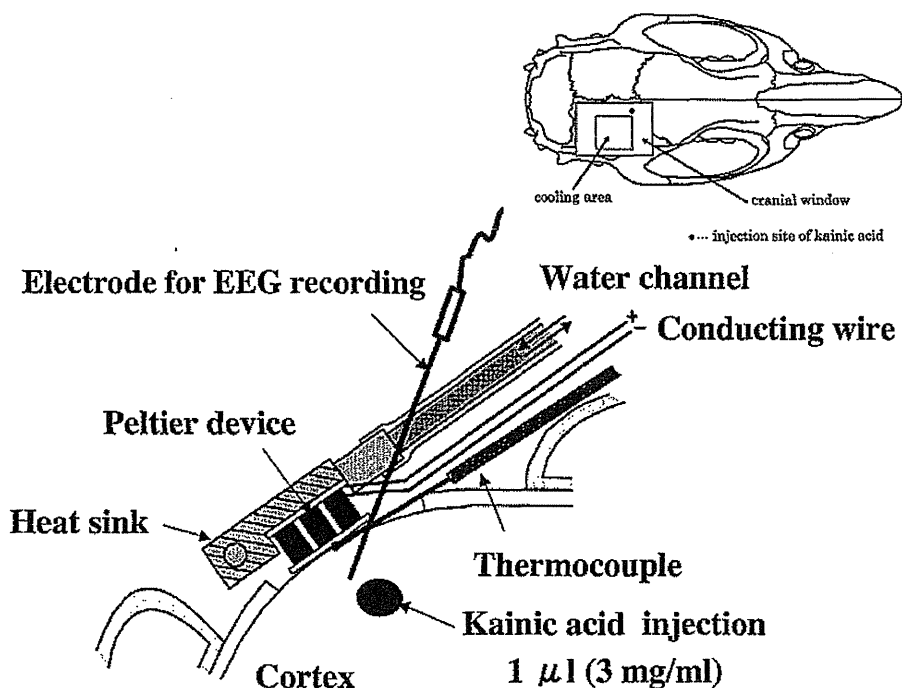


Fig. 2 Focal cooling of the cortex in an experimental model of neocortical epilepsy. Diagram demonstrating the locations of the cooling device, thermocouple, electrode for electroencephalography (EEG) recording, and the injection site of kainic acid.

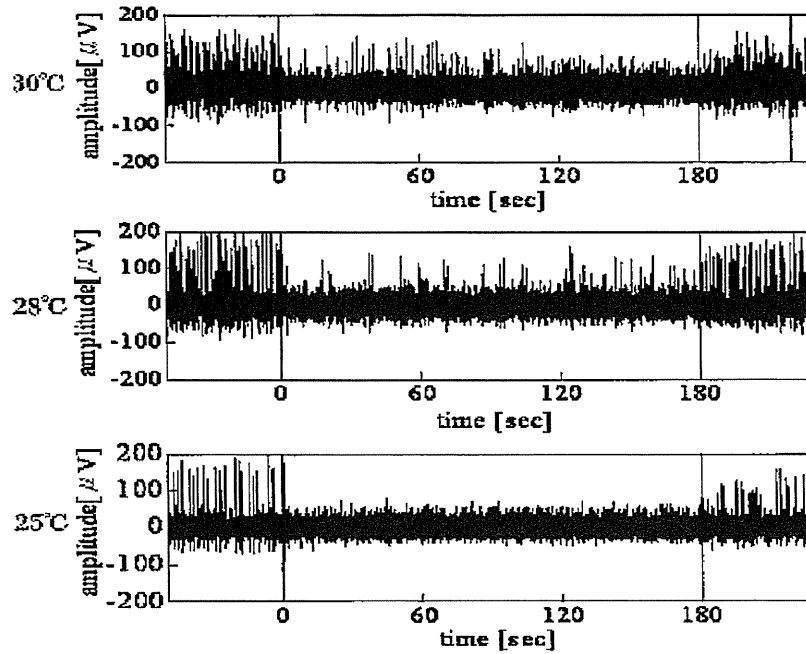


Fig. 3 Changes in epileptiform discharges with the temperature of the cortical surface controlled at 30°C, 28°C, and 25°C.

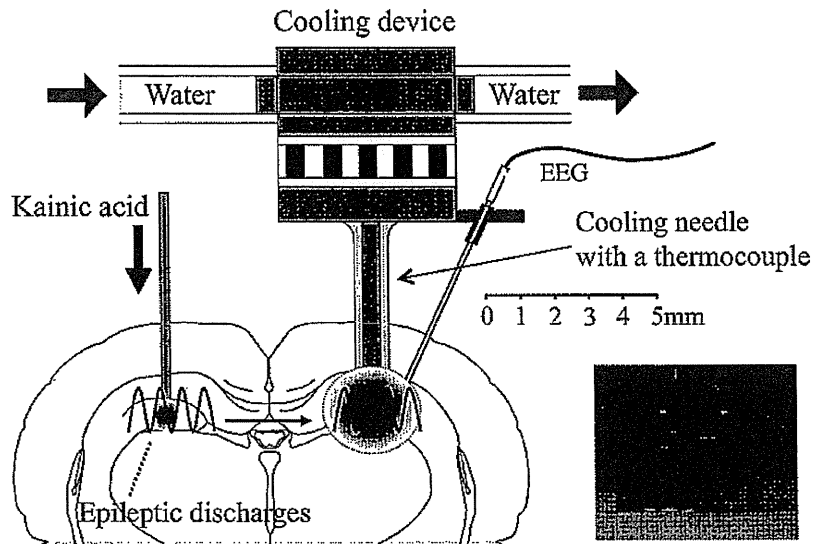


Fig. 4 A diagram demonstrating the locations of the cooling device, electrode for electroencephalogram (EEG) recording, and microinjection needle for the KA injection. The tip of the copper (cooling) needle was located within the hippocampus.

inuryと考えられる不可逆的組織変化が認められたが、0°C以上では皮質内に異常を認めなかった (Fig. 6)。

II 臨床研究

山口大学医学部倫理審査委員会の承認を得た後、難治性てんかんの手術に際し、冷却前後に

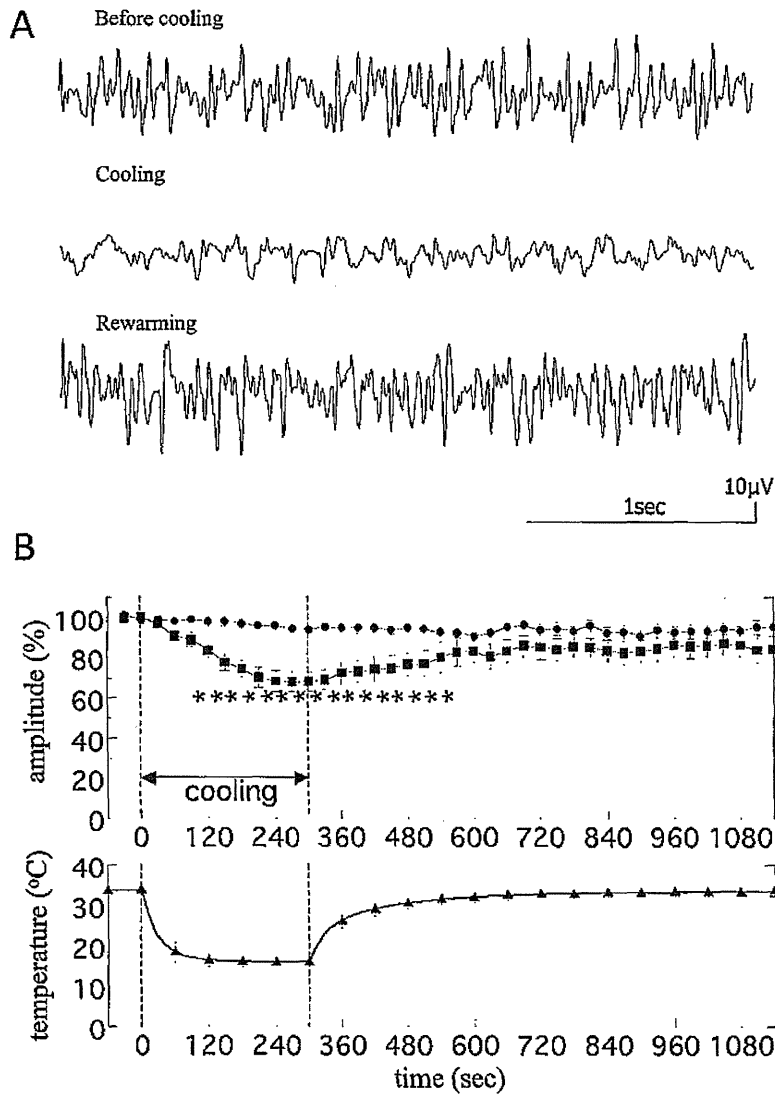


Fig. 5 Electroencephalograms before, during, and after hippocampal cooling (A). Sequential changes in the temperature and amplitude of the epileptiform discharges in the hippocampus before, during, and after cooling (B).

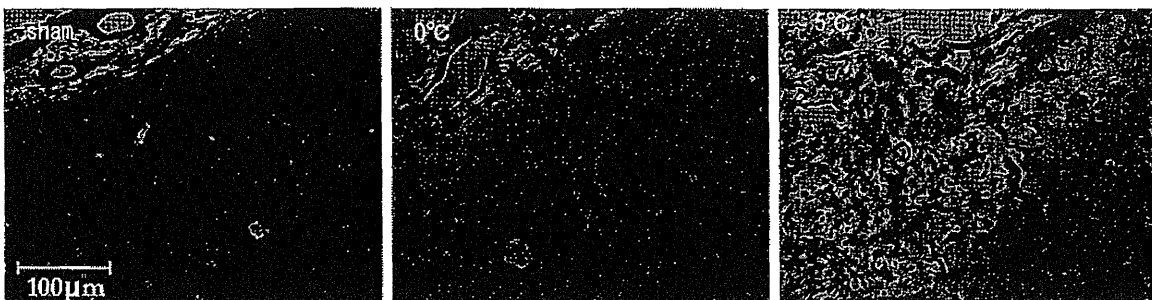


Fig. 6 Photomicrographs of coronal sections following cooling of the cortices to -5°C (right) and 0°C (center), and a sham control (left). The sections were fixed 7 days after cooling. Klüver-Barrera stain, original magnification (x400).

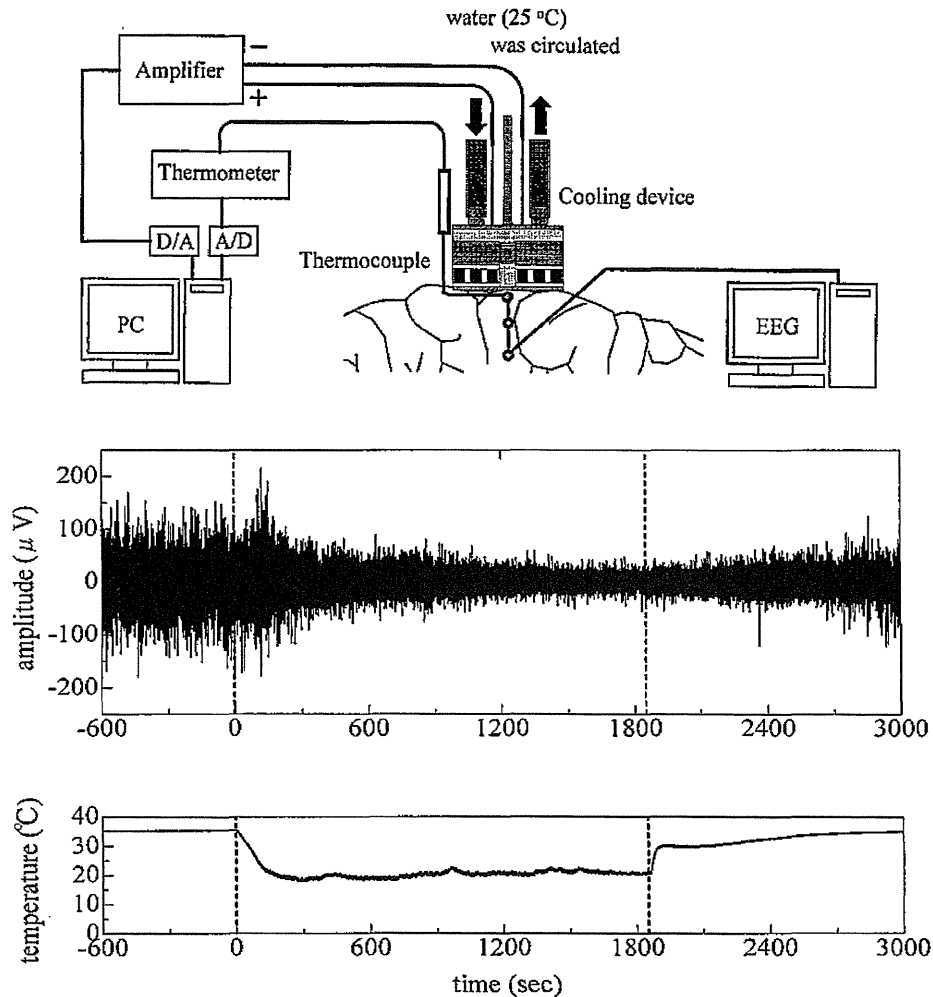


Fig. 7 A diagram demonstrating the cooling device with the Peltier chip on the human cortex (A). Electroencephalogram and the temperature just beneath the cooling site were recorded before, during, and after cooling (B)

における脳表温および脳波の変化について検討した。症例は32才男性、皮質てんかんの症例である。慢性硬膜下電極留置によりてんかん原性域を同定、焦点切除術を施行する際、切除範囲内にペルチエ素子からなる冷却装置(40×40×4 mm)、脳波記録用針電極および温度計を皮質上に設置した。なお、放熱に関しては4℃の生理食塩水を発熱面に還流させることで対処した。脳表温は冷却開始2分後に20℃まで低下した。それに伴い冷却前に認められたてんかん性放電は冷却中著明に抑制された (Fig. 7)。

考 察

近年Yangらが⁴⁾、小型の熱電素子を用いた大脳の局所冷却により優れたてんかん放電抑制効果を認めると報告して以来、局所脳冷却をてんかん治療に応用しようとする試みが再燃した。今回、我々の動物実験および臨床研究において脳表を20-25℃に冷却することにより、てんかん性放電が抑制できたことは、体内埋め込み式局所脳冷却装置開発への基盤が確立できたとと言える。

局所脳冷却を臨床応用する場合、正常脳機能および脳組織への影響が懸念される。Karkar

らはてんかん焦点切除手術時、4℃に冷却した生理食塩水を脳表に注いだ際てんかん性放電は抑制されたが、神経機能に異常がなかったと報告¹⁰⁾、Bakkenらも、0℃の冷却水を内部に還流させる冷却装置を用いててんかん手術時にfunctional mappingを行ったが、不可逆的な組織変化は認められなかったと報告している¹¹⁾。また近年皮質および海馬を5℃の温度で30秒間、2分毎に2時間冷却しても不可逆的神経損傷をきたさなかったとの報告もある¹²⁾。以上の報告から我々の行った冷却温度(20-25℃)では正常脳組織に不可逆的な変化はきたさないものと考えられ、我々も同様な結果を確認している⁹⁾。

脳冷却によるてんかん性放電抑制効果のメカニズムに関しては、まだ不明な点も多いがプレシナプスにおける神経伝達物質の放出抑制¹³⁾、神経細胞膜におけるイオンチャンネルの安定化¹⁴⁾などが報告されている。

今回の研究より、局所脳冷却はてんかん発作抑制に優れた効果があり、難治性てんかんの低侵襲治療法になりうる可能性が示唆された。しかし装置のシステム開発面で問題が残されている。熱電素子にはさまざまな形状のものが薄型にできるため、埋め込み式脳冷却装置の素材として有用ではあるが、放熱による片面の温度上昇をいかに制御するか、また冷却に必要な電力供給のための電源をどうするか、今後の課題と考えられる。

おわりに

局所脳冷却は低侵襲な難治性てんかんの治療法として臨床応用が期待される。工学の分野では医療工学の発展はめざましく、将来新しい精密医用機器の開発により、局所脳冷却がてんかん治療の一選択肢となりうる可能性が示唆される。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成により支援を賜りました財団法人てんかん治療研究振興財団に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia*. 2000; 41: 802-810
- 2) Baldwin M, Frost L. Effect of hypothermia on epileptiform activity in the primate temporal lobe. *Science* 1956; 124: 931-932
- 3) Ommaya AK, Baldwin M. Extravascular local cooling of the brain in man. *J Neurosurg* 1963; 20: 8-20
- 4) Yang XF, Rothman SM. Focal cooling rapidly terminates experimental neocortical seizures. *Ann Neurol* 2001; 49: 721-726
- 5) Yang XF, Duffy DW, Morley RE, Rothman SM. Neocortical seizure termination by focal cooling: Temperature dependence and automated seizure detection. *Epilepsia* 2002; 43: 240-245
- 6) Imoto H, Fujii M, Uchiyama J, Nomura S, Saito T, Suzuki M, et al. Use of a Peltier chip with a newly devised local brain-cooling system for neocortical seizures in the rat. Technical note. *J Neurosurg* 2006; 104: 150-156
- 7) Yasuda H, Fujii M, Fujisawa H, Itio H, Suzuki M. Changes in nitric oxide synthesis and epileptic activity in the contralateral hippocampus of rats following intrahippocampal kainate injection. *Epilepsia* 2001; 42: 13-20
- 8) Tanaka N, Fujii M, Uchiyama J, Nomura S, Saito T, Suzuki M, et al. Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling using a Peltier chip. *J Neurosurg* 2008; 108: 791-797
- 9) Oku T, Tanaka N, Fujii M, Kajiwara K, Fujisawa H, Suzuki M, et al. The influence of focal brain cooling on neurophysiopathology: validation for clinical application. *J Neurosurg* 2009; 110: 1209-1217
- 10) Karkar KM, Garcia PA, Bateman LM, Smyth MD, Barbaro NM, Berger M. Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold. *Epilepsia* 2002; 43: 932-935

- 11) Bakken HE, Kawasaki H, Oya H, Greenlee JD, Howard MA 3rd. A device for cooling localized regions of human cerebral cortex. *J Neurosurg* 2003 ; 99 : 604-608
- 12) Yang XF, Kennedy BR, Lomber SG, Schmidt RE, Rothman SM. Cooling produces minimal neuropathology in neocortex and hippocampus. *Neurobiol Dis* 2006 ; 23 : 637-643
- 13) Yang XF, Ouyang Y, Kennedy BR, Rothman SM. Cooling blocks rat hippocampal neurotransmission by a presynaptic mechanism: observations using 2-photon microscopy. *J Physiol* 2005 ; 567 : 215-224
- 14) Javedan SP, Fisher RS, Eder HG, Smith K, Wu J. Cooling abolishes neuronal network synchronization in rat hippocampal slices. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 574-580

Summary

Development of novel epilepsy treatment with implantable focal- brain-cooling system

Masami Fujii, Takao Inoue, Yeting He, Takayuki Oku,
Hirochika Imoto, Nobuhiro Tanaka, Yuichi Maruta, Sadahiro Nomura,
Joji Uchiyama, Takashi Saito, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki

The effect of the focal cooling on seizures was investigated in experimental models and in human. Furthermore the future perspectives of brain cooling as a potential therapy for patients with intractable epilepsy are discussed. The experiments were performed on rats under halothane anesthesia. After a craniotomy, the cooling device (Peltier chip) was placed on the surface of the cortex or inserted in the hippocampus. The kainic acid (KA) was injected into the cortex or hippocampus to provoke epileptiform discharges (EDs). Clinically, a cooling device was also applied in two patients with intractable epilepsy after obtaining informed consent. During surgery, cooling was performed for 20 minutes over the cortex where EDs were recorded and therefore it had to be resected. Experimentally, the EDs, which appeared after KA injection, decreased in amplitude after cooling of the cortex or hippocampus (20-23°C). Histologically, no apparent damages were observed in the brain structures after cooling. Clinically, EDs diminished when the temperature of the brain surface reached less than 25°C. The effectiveness and safety of the focal cooling for intractable epilepsy were demonstrated in these studies. An application of the focal cooling system to the human epilepsy is therefore expected in the near future.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2011 ; 22 : 91-98

海馬へのカイニン酸の注入によりEDを誘発した。ペルチエ素子からなる局所冷却装置を脳表または海馬に設置し、冷却中のED制御効果を検討した。さらに冷却時の正常脳組織への影響についても検討した。また中型動物(ネコ)を用いペニシリンGを皮質に局注し、局に関連てんかんモデルを作成、局所冷却による発作抑制効果を検討した。次に臨床研究として、学内倫理委員会および患者の承認を得た後、難治性てんかんの焦点切除術中、切除範囲内のてんかん原性域において局所冷却を行い、脳波、脳血流および微小透析法による神経伝達物質の測定を行った。【成績】動物実験では皮質または海馬の温度を25℃以下へ冷却することによりEDの有意な抑制効果が認められた。また15-25℃の冷却では組織学的に不可逆的变化はなく、運動機能の有意な悪化も認めなかった。臨床研究では、てんかん原性域を20℃に冷却することでEDの抑制が確認された。同時に脳血流の低下、グルタミン酸およびピルビン酸などの低下が認められ、これらの変化は脳循環代謝がcouplingしていることを示していた。【結論】15-20℃の脳冷却により、大脳皮質に悪影響を及ぼすことなく、EDの伝播が制御されることが明らかとなった。脳局所冷却はてんかんの有用な治療法となりえることが示された。現在発作検知システムの構築と埋め込み型冷却装置の実用化に向けて機器開発を行っている。

WS 1-6 発作検知と発作予知 Seizure detection and prediction

高橋 宏知

東京大学先端科学技術研究センター

てんかん発作を抑制する治療方法として、電気刺激やバイオフィードバックが古くから試みられてきたが、その確立には、発作の早期検知や予知が欠かせない。本発表では、脳波や皮質脳波から、発作を検知・予知する解析手法を紹介し、今後の研究を展望する。初期の研究では、てんかん焦点付近の脳波が解析対象だった。1980年代には、自己回帰モデルのような線形手法による解析が主に試みられ、1990年代になると、リアプノフ指数のような非線形パラメータも注目されるようになった。最近では、脳波より高い空間分解能を有する皮質脳波の解析が盛んに進められている。その結果、てんかんの予兆は、焦点から離れた部位や複数の部位間の相互相関に認められることが報告されるようになった。これらの報告は、発作の発生と伝播には、脳のグローバルなネットワーク特性が重要なパラメータであることを示唆している。このように、脳波による発作の検知と予知は、30年以上に渡り、様々な解析手法で試みられてきたが、未だに十分な精度を得ていない。その原因として、個体差が大きいこと、さらには、覚醒・睡眠状態や生理状態の日内変動が大きいことなどが挙げられる。欧米では、最近、てんかん患者の脳波データベースが整備され、解析手法の妥当性の検証に利用されるようになってきた。また、計算機の能力の向上に伴い、長期間データの集積と解析ができるようになった。これらを利用して、脳の状態と発作の発生・伝播との関係を考察することが、今後の重要な課題となると考える。

てんかん患者の多点皮質脳波における神経活動の雪崩現象の検証

李 夏栄* 川合 謙介
神崎 亮平 高橋 宏知 (東京大学)

Neuronal avalanche in electrocorticogram of epileptic patients

Hayeong Lee*, Kensuke Kawai,
Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, (University of Tokyo)

In cerebral cortex, neuronal activities occur in various scales. This is a possible sign of neuronal avalanche, where the distribution of activity scales in the spatio-temporal neuronal pattern follows a power law. Here we investigated long-term electrocorticogram of epileptic patients, to test whether inter-ictal and peri-ictal states could be differentiated according to neuronal avalanche-like activities.

キーワード: てんかん発作, 皮質脳波, 自己組織的臨界現象, 発作予測, 同期, 大脳皮質
(Epileptic seizure, Electrocorticogram, Self-organized criticality, Seizure prediction, Synchronization, Cerebral cortex)

1. 序論

てんかんは、発作を繰り返す脳の疾患の総称であり、神経活動が様々な原因により異常な興奮を起こす状態である。てんかん患者は世界総人口の約1%に及ぶが、そのうち、25%の患者に対しては有効な手術的、薬理的な治療法が存在しない(1)。そのような患者に対しては、てんかん発作の予測が患者の生活の質の向上に大きく貢献できる。例えば、てんかん発作の予測が可能になれば、発作の前に迅速な応急処置が可能になる。また、てんかんの前兆を感知する埋め込み式脳深部刺激術のような新たな治療法の開発にも繋がると期待されている。

現在まで、発作を予測するために様々なアルゴリズムが開発されてきた(2)。しかし、これらの予測アルゴリズムは、てんかん発作の生成メカニズムを十分に検討しているわけではない。その結果として、すべての患者で共通して用いられるアルゴリズムの開発には至っていない。てんかん発作の発生メカニズムに関する理解は、新たな発作の予測アルゴリズムを開発するために、今後、ますます重要になると考える。

てんかん発作まで至るメカニズムとして非線形力学に基づく理論的モデルが提案されている(3)。安定状態および発作状態に対して、それぞれ、異なるアトラクタが存在すると考えれば、アトラクタ間の遷移をてんかん発作の発生と見なせる。そのような遷移には3種類のモデルが考えられている。第一のモデルでは、安定状態と発作状態のアトラ

クタ間の距離が短く、安定状態でのランダムな変位が状態遷移に繋がりをうる。このようなモデルではてんかん発作の予測は不可能である。第二と第三のモデルでは、通常はアトラクタ間の距離が十分離れており、それぞれ、内生的原因と外生的原因により、アトラクタ間の距離が段階的に小さくなって、最終的にてんかん発作に至る。これらのモデルでは、発作の予測は可能である。

多くのてんかん患者は、発作の数時間前から前兆のような症状を示すことが知られている(4)。このような報告はてんかん発作に至る変化が突発性ではなく、段階的な長期間の変化も含んでいることを示唆する。Littらは側頭葉てんかん患者の深部電極脳波データにおいて、高振幅の脳波が持続する長時間エネルギー・バーストが、てんかん発作の7.5時間前から頻繁に現れることを発見した(1)。

この結果は、てんかん発作に至るまでのプロセスが、秒や分のような短いタイムスケールではなく、時間オーダの長いスケールであることを示唆する。このようにエネルギー・バーストが見られるてんかん発作は、内生的な原因による段階的な状態遷移であり、予測可能であると考えられる(3)。

てんかん発作の異常な脳波は、焦点から様々なスケールに広がる。例えば、単純部分てんかんでは、異常な脳波がある局所的にしか伝播しないが、二次性全般化発作では異常な脳波が脳全体に広がる。その症状も医学的な発作症状を示さない無症状(Subclinical)な発作から意識障害まで様々である。

著者らは、このような多様なスケールで伝播するてんかん発作の力学的背景として自己組織的臨界現象があるという仮説を立てた。自己組織的臨界現象は時間と空間の両方に自由度を持つエネルギー散逸系における力学的理論である(5)。散逸系の要素が局所的に相互作用する場合、散逸系は自己組織的に臨界状態になる。臨界状態では、散逸によるエネルギー伝播の空間または時間のサイズ s とそのサイズの出現確率 $D(s)$ が式(1)のようなべき則に従う。

$$D(s) \propto s^{-\alpha} (\alpha < 0) \quad (1)$$

このような現象は多くの物理系で見られる。代表的な例としては、ある周波数のスペクトルが $1/f$ のべき則に従う $1/f$ ノイズがある。べき則に従う出現分布は系の大きなサイズのエネルギー伝播でも出現確率は小さくなるものの起りうるということを示唆し、伝播パターンサイズの多様性を生み出す。

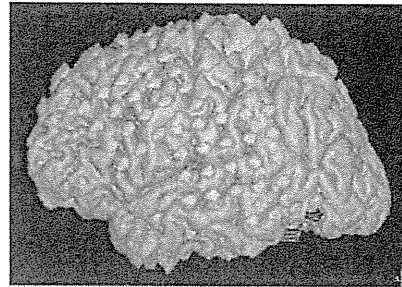
神経系でもこれと類似した現象として神経活動の雪崩現象(Neuronal Avalanche)がある(7)。神経活動の雪崩現象は、大脳皮質の *in vivo* および *in vitro* の自発活動で報告されている。これらの報告では、LFP(Local field potential)の負のピーク (nLFP) に着目すると、時間的に連続して出現する nLFP 群の生起確率がべき則に従う。神経活動の雪崩現象は局所的同期の伝播を反映し、自己組織的な臨界状態をその力学的背景にしていると考えられている。神経情報処理において、べき則は、多様なサイズの神経活動を生みだせることで、有利であると考えられている。また、てんかん患者の脳の焦点においては、脳波のエネルギーの大きさとその出現確率がべき則に従うということが報告されている(8)。

著者らは、てんかん発作における高振幅の伝播と神経活動の雪崩現象の類似点に着目した。第一に、てんかんと神経活動の雪崩現象では、両方とも局所的な信号が伝播する。第二に、その伝播したパターンサイズは、両方の現象において様々である。本研究では、てんかん患者の頭蓋内電極から計測した皮質脳波を解析対象にして、てんかん発作に至る過程において、神経活動の雪崩現象を検証した。具体的には、神経活動の雪崩現象に注目し、各計測点での脳波の振幅ピークを抽出し、そのピーク数の時空間的な分布から雪崩のサイズを定義し、サイズごとの雪崩の生起確率や雪崩の時間的な発展を定量化した。

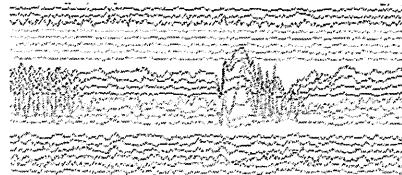
2. 方法

本研究では、図1のように、診断用に埋め込まれた頭蓋骨内電極を用いて、皮質脳波(Electrocorticogram: ECoG)を取得した。解析対象とした ECoG は2人のてんかん患者から数日間に渡り計測した。これらの ECoG には、数回のてんかん発作が含まれている。表1に、被験者ごとに、発作の種類、焦点、電極数、総計測時間をまとめた。

計測時のサンプリング周波数は、400Hz とした。なお、前処理として、50Hzの電源ノイズをデジタル・ノッチフィルタで除去した。



(a) 脳と頭蓋骨内電極



(b) 頭蓋骨内脳波

図1 頭蓋骨内電極と ECoG

Fig.1. Intracranial electrodes and ECoG
(a) Brain and intracranial electrodes of patient, imaged on CT scan.
(b) Multichannel ECoG data of patient

(2・1) 神経活動の雪崩現象 約12時間の計測データを30分ごとに分け、データから高振幅のピークの検出を行った。

まず、30分のデータから平均 μ と標準偏差 SD を計算した。次に、 $\mu + 3SD$ を閾値として、ECoG が一旦閾値を越え、閾値以下になるまでの間で、最大値をピークとして抽出した。なお、高い周波数の小さいピークは解析から除外するために閾値を越えた持続時間が 10ms 以下のピークは無視した。

図2に、神経活動の雪崩現象を解析する方法を示す(6)。まず、電極ごとにピークが発生した時刻を求めた。なお、その解析に用いた時間窓 Δt は本実験では 10ms とした。雪

表1 患者と脳波データの概略

Table.1. Summary of patients and ECoG data

	発作の種類	焦点	電極数	時間(h)
患者1	CPS —SGTC	側頭葉 先端部	90	12
患者2	CPS	左側頭 葉内側 前方	86	12.5

CPS:複雑部分てんかん SGTC: 2次強直間代発作

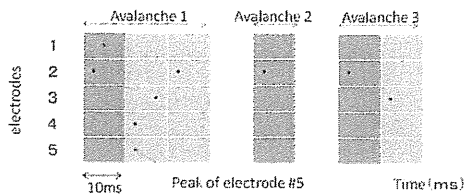


図2 神経活動の雪崩活動の評価

Fig. 2. Estimation of Neuronal Avalanche

Multi-channel spike train binned by 10ms. Black point indicates the peak of each channel. Beginning of avalanche was defined by the time bin that spike firstly appears after a blank time bin. Avalanche ends when there is no peak in the next time bin. Size of avalanche was defined by the number of peaks in

崩は、図2の矢印が示すように、任意の電極にピークが出現し、すべての電極からピークになるまでの時間とした。

雪崩の大きさは、その雪崩内に出現するピークの総数とした。例えば、図2内の1番目の雪崩は合計6回のピークが出現しているので雪崩のサイズは6であり、2番の雪崩のサイズは1となる。

雪崩現象の時間的な発展を示す指標として、次式の分岐パラメータ σ を求めた(6)-(7)。

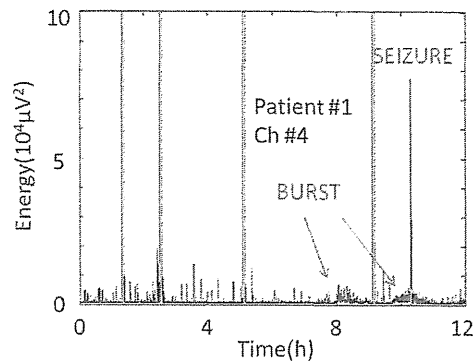
$$\sigma = (\#PEAK_{next}) / (\#PEAK_{start}) \quad (2)$$

なお、 $\#PEAK_{start}$ は雪崩が始まった時間窓でのピーク数、 $\#PEAK_{next}$ は、雪崩開始後、その次の時間窓でのピーク数である。図2の1番目の雪崩において、雪崩が始まった時点では2つのピークが検出され、次の時点では3つのピークが検出されたので、 σ は3/2になる。雪崩が発散するのであれば σ は1より大きく、収束するならば σ は1より小さい。神経活動の雪崩現象では σ が1であり、発散も収束もしない臨界的な状態になっている。

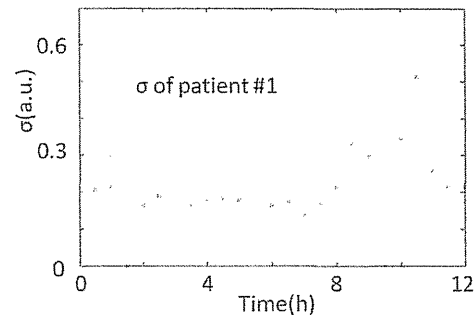
解析では、各雪崩に対する σ を求め、30分のデータにおける σ の平均を求めた。特に間欠期と比較して、てんかん発作の周辺やエネルギー・バースト状態において σ がどのように変化をするのかに着目した。

サイズと出現確率がべき則に従うのかを確かめるため、30分のデータに対して雪崩の大きさの分布を調べ、横軸をサイズ、縦軸をそのサイズの出現頻度としlog-logスケールで線形回帰を行った。線形回帰においてサイズの分布が大きくなるとべき則が成り立たなくなるので、全サイズに対して、1から20までのサイズのデータに対してそれぞれ線形回帰を行った。同回帰への適合は、決定係数(R^2)で定量評価した。また、式(1)のべき数 α を求め、その時間的な変化を調べた。

(2・2) ECoGのエネルギー 既存の生理学指標として、電極ごとにECoGのエネルギーを計算した。Littらの解析に倣い、特定の時間窓内のECoGの二乗和をエネルギーとした。時間窓は5秒の窓(2000点)を1秒(400点)ご



(a) グラフ1 患者1のエネルギー



(b) グラフ2 患者1の σ 変化

図3 患者1のエネルギーと σ 変化

Fig. 3. Energy and σ of patient #1

(a) The energy of ECoG at focal point of patient #1. Vertical lines indicate that there were lacks of data. Energy was significantly high during seizure, and energy burst was observed prior to seizure onset.

(b) σ of spike train from ECoG of patient #1.

According to burst, σ tends to be higher.

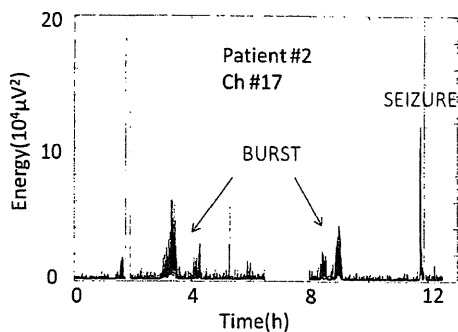
とに動かしながらエネルギーの計算した。なお、エネルギーは、次式で表わされる。

$$E_k = \frac{1}{N} \sum x[n]^2 \quad (3)$$

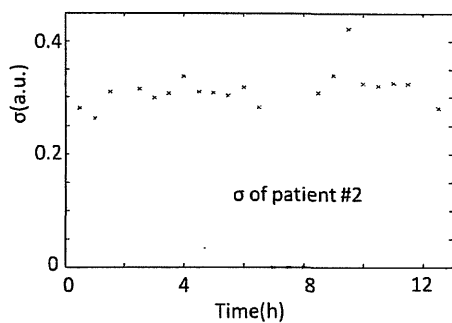
30分間のエネルギーが、総解析時間のエネルギーの平均より2標準偏差以上大きい場合、その時間帯にはエネルギー・バーストが含まれているとみなした。特に、てんかん発作の焦点のエネルギーの変化に着目した。

3. 結果

図3(a)に、患者1から得たECoGのエネルギーの時間変化の例を示す。てんかん発作の発生時刻は、計測開始から10.5時間である。同図には、てんかん発作の1時間15分前



(a) グラフ1 患者2のエネルギー



(b) グラフ2 患者2のσ変化

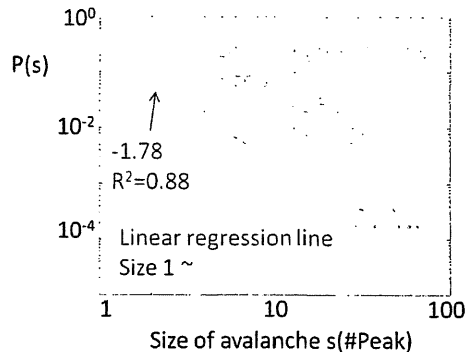
図4 患者2のエネルギーとσ変化

Fig. 4. Energy and σ of patient #2

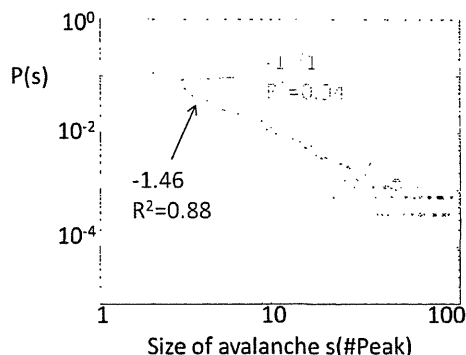
- (a) The energy of ECoG at focal point of patient #2. Burst was not observed from 2h before seizure to seizure onset.
- (b) σ of spike train from ECoG of patient #2. σ was significantly high 2.5 hours prior to seizure onset.

から2時間15分前まで、および、てんかん発作40分前からてんかん発作までの2か所にエネルギー・バーストが認められる。焦点である左の側頭葉、焦点ではないが棘波を放射する右の側頭葉の近傍ではエネルギー・バーストが生じたが、それらから遠い電極では観測されなかった。また、バーストは、てんかん発作前の2時間に集中していて、40分前からてんかん発作までに持続的にバーストが観測された。このような患者に対しては、エネルギー・バーストがてんかん発作の予測に有効であると考えられる。

図3(b)に、患者1の分岐パラメータ σ の時間変化を示す。バーストが発生した時刻付近(8.5, 9.0, 10)で、 σ が大きくなっていることが確認できる。なお、これらの時間帯では、 σ は0.3以上であったが、これら以外の時間帯では、 σ



(a) 患者1の発作10時間前における線形回帰



(b) 患者1の発作時の線形回帰

図5 サイズと出現確率分布の線形回帰の結果

Fig.5. Linear regression of size s and occurrence probability

- (a) Result of linear regression with avalanche data 10h before seizure onset. Two linear regression lines were obtained from distribution of size and occurrence probability. The line whose slope is -1.78 was obtained by linear regression with distribution of entire size. The other line was obtained by linear regression with distribution of restricted size, 1 to 20.
- (b) Result of linear regression with avalanche data that included seizure onset.

の平均±標準偏差は 0.19 ± 0.029 だった。

図4(a)は、患者2のてんかん焦点(17番電極)におけるエネルギーの時間変化である。患者2にも、計測開始から3~4時間および8.5~9.5時間にバースト状態は観測されたが、患者1と異なり、てんかん発作の直前(計測開始から12時間)にバーストは認められなかった。

図4(b)は患者2の σ の時間変化を示す。バースト状態の時間帯では、 σ が大きくなっていることが確認できる。特に2回目のバースト状態では(計測開始から9.5時間)、 σ

が顕著に大きくなっている。

図5に雪崩のサイズと出現確率との関係を示す。図5(a)と(b)は、それぞれ、てんかん発作から10時間離れている30分のECoG(間欠期)とてんかん発作が含まれる30分のECoG(発作周辺期)から求めた。

全てのサイズに対して回帰分析すると、べき数 α は間欠期では-1.78、発作周辺期では-1.45となった。また、1から20までのサイズを対象に線形回帰をすると間欠期では-2.52、発作周辺期では-1.71となった。

線形回帰の決定係数は、全てのサイズに対して $R^2 = 0.8$ 程度だったが、1から20までサイズに対して $R^2 = 0.96$ となった。このように全サイズに対する線形回帰では、大きなサイズの生起確率が多大な影響を与えるので、1から20までのサイズに対する線形回帰のべき数に着目した。その結果、患者1では、てんかん発作周辺期ではべき数 α が-1.71、それ以外の時間帯のべき数 α は -2.6 ± 0.24 と、発作周辺期では、その絶対値は明らかに小さくなる。

同様に、患者2では、1から20までのサイズに対する線形回帰において、べき数 α は $-2.7 \pm 0.18 (R^2=0.96)$ となった。しかし、発作周辺で顕著なべき数の変化は認められなかった。

4. 考察

(4.1) σ とエネルギー・バーストの関係 両被験者において、エネルギー・バースト状態では、 σ が高くなったが、両者の相関関係は必ずしも自明ではない。

バースト状態で高い σ が得られた原因として、バーストによりピークの数が増え、その結果として σ も増えたということが考えられる。この仮説を確かめるため、ピークの数を観察し、 σ の期待値を求めた。30分間の解析対象において、全チャンネルのピークの数とチャンネル数で割り、ピークの平均出現頻度を求める。その出現頻度から各時間窓におけるピークの出現確率を求めることができる。全チャンネルに対してピークの出現確率が等しく、かつ、10msの時間窓におけるピークが、時間とチャンネル間で独立であると仮定すれば、 σ の期待値を求められる。

ピークの出現確率を p 、チャンネルの数を n として、任意の時刻に雪崩が始まる確率 $P(A)$ は式(4)のように表される。

$$P(A) = (1-p)^n (1 - (1-p)^n) \quad (4)$$

次に確率変数 X を任意の時間窓におけるピークが出現する数とし、雪崩が始まった時刻に出現したピークの数 x とすると、条件付き確率 $P(X=x|A)$ は式(5)のように表される。

$$P(X=x|A) = \frac{P(X=x \cap A)}{P(A)} \quad (5)$$

$P(X=x \cap A)$ は、2項分布から求めることができる。 $X=x$ の場合 σ の期待値は時間的に独立であるため、 np/x である。したがって、 σ の期待値 $\bar{\sigma}$ は式(6)のように計算される。

$$\bar{\sigma} = \sum_{x=1}^n P(X=x|A) * \frac{np}{x} \quad (6)$$

患者1ではバースト状態のとき、ピークの平均出現頻度が

360で、 σ の期待値は0.17である。しかし、この値は、実際の発作時の σ の0.51より明らかに低い。非バースト状態では、ピークの平均出現頻度は100程度だった。この時、 σ の0.049であり、実際の計測値の0.18より小さい。

患者2では、発作よりも8時間前のエネルギー・バーストでは、 σ が高くならなかったが、発作から2.5時間前のエネルギー・バースト状態では σ は最も高くなった。このとき、ピーク数は223で全時間帯のピークからすれば2SD以内であるが、 σ は平均から3SD以上と異常に大きい。

このような検討結果から、 σ と焦点のバーストは関係があるように見えるが、 σ の変化はバーストだけでは説明できないと考える。

(4.2) てんかん患者の脳における臨界現象 本研究では分岐パラメータ σ は1より小さかった。この結果は、てんかん患者の異常脳波の伝播を、神経活動の雪崩現象として捉えた場合、伝播は発散せずに、収束することを示唆している。したがって、厳密な意味では、てんかん発作及びバースト状態は、神経活動の雪崩現象のような臨界現象はなかった。しかし、患者1では、てんかん発作周辺の σ は0.51と、それ以外の状態よりも大きかった。また、発作周辺時ではべき数 α は-1.71となる。これは $\sigma=1$ の時の雪崩現象における理論値である $\alpha=-1.5$ に近い。これらの結果は、発作時に脳が臨界状態に移移することを示唆する。このような事実は発作時に脳が比較的クリティカルな状態に移移すると考えられる。

一方、バースト状態では、患者1でも患者2でもべき数の変化がそれほど著しくなかった。したがって、バースト状態では臨界状態に至っていないと考える。

(4.3) 力学的背景 分岐パラメータ σ は、雪崩の発散と収束を表す指標である。これは、神経ネットワークでは、興奮性シナプスと抑制性シナプスのバランスに対応して考えることもできる。 $\sigma=1$ の神経活動の雪崩現象が成立するためにも抑制と興奮のバランスが重要である(6)-(7)。

てんかん発作に発生には抑制性神経伝達物質のGABAが重要な役割を果たしていると考えられている(9)。発作時やバースト状態での σ の増大は、このような抑制性シナプスの減弱を反映して可能性がある。

(4.4) てんかん予測アルゴリズムの開発 本研究で解析した2人の被験者のECoGでは、両者とも、てんかん発作前に、長期間エネルギー・バーストが観察された。被験者2人ともてんかん発作前の長期間エネルギー・バーストが観察された。患者1の場合、てんかん発作直前まで長期間エネルギー・バーストが観察されたことから、段階的な変化が生じているように考えられる。したがって力学モデルとしては内生的原因によるてんかんであると考えられる。このような種類の発作は、高い確率で予測可能である。

一方、患者2の場合、てんかんの前に長期間エネルギー・バーストがあったものの、てんかん発作とバースト状態が時間的に離れていて、両者に関係性は見出せない。しかし

発作に最も近いバースト状態では、 σ が増大したことは、てんかん予測アルゴリズムに利用できる可能性がある。

σ の変化がバーストだけでは説明できないことを前述したが、このような知見も、アルゴリズムを開発する上で有効である。予測アルゴリズムの最も重要な要求機能は偽陰性 (false negative) を抑えることである。この要求機能を満たすための手法として、複数の指標から多角的に解析する必要がある。特に、 σ のような多チャネル解析は、脳のグローバルな状態を推定するうえで有用であると考えられる。

5. 結論

本研究では、てんかん患者の頭蓋骨内電極から計測した皮質脳波を解析の対象として、神経活動の雪崩現象を調べた。具体的には、各計測点での脳波の振幅ピークを抽出し、そのピーク数の時空間的な分布から雪崩のサイズを定義した。

その結果、てんかんと近い、5分以上、高振幅の脳波が続くバースト状態では、雪崩現象の時間発展を表す分岐パラメータ σ が大きくなることを確認できた。この結果は、バースト状態では、非バースト状態よりも、GABAによる抑制シナプス活動が減り、興奮性シナプス活動が優勢になったことを示唆する。バースト状態は、必ずしも、てんかん発作の予兆にはならないが、発作に近いバースト状態では、分岐パラメータは大きくなる傾向にあった。したがって分岐パラメータは、てんかん発作の予測の指標として有望である可能性がある。

分岐パラメータは、てんかん発作の時には、間欠期より大きくなった。また、雪崩のサイズの出現確率は、べき乗側に従い、そのべき数は、てんかん発作付近では-1.71、間欠期では-2.61と、発作付近で大きくなる傾向が認められた。これらの結果は、てんかん発作付近では、間欠期よりも、神経活動が自己組織的な臨界状態に近くなることを示唆する。

文 献

- (1) B.Litt, R.Esteller, J.Echaz, M.D'Alessandro, R.Shor, T.Henry, P.Pennel, C.Epstein, R.Bakay, M.Dichter, and G.Vachtsevanos: "Epileptic Seizures May Begin Hours in Advance of Clinical Onset: A Report of Five Patients.", *Neuron*, Vol.30, pp. 51-64 (2001-4)
- (2) F.Mormann, R.G.Andrzejak, C.E.Elger, and K.Lehnertz: "Seizure prediction: the long and winding road.", *Brain*, 130,pp.314-333 (2007)
- (3) F.Silva, W.Blanes, S.N.Kalitzin, J.Parra, P.Suffczynski, and D.N.Velis: "Epilepsies as Dynamical Diseases of Brain Systems: Basic Models of the Transition Between Normal and Epileptic Activity.", *Epilepsia*, 44(suppl. 12), pp.72-83 (2003)
- (4) P. Rajna, B. Clemens, E. Csibri, E. Dobos, A. Geregely, M. Gottschal, I. Györgya, Á. Horváth, F. Horváth, L. Mezőf, I. Velke, J. Veres, and E. Wagner: "Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures.", *Seizure*, Vol.6, Issue.5, pp.361-368 (1997)
- (5) P.Bak, C.Tang, and K.Wiesenfeld:"Self-organized criticality", *Physical Review A*, Vol.38, No.1, 364-374 (1988)
- (6) D.Plenz and T.C.Thiagarajan: "The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex?", *TRENDS in Neuroscience*, Vol.30, No.3, 101-110 (2007)
- (7) J.M.Beggs and D.Plenz: "Neuronal Avalanches in Neocortical Circuits", 23(35), pp. 11167-11777 (2003-12)
- (8) G.A.Worrell, S.D.Cranstoun, J.Echaz, and B.Litt: "Evidence for self-organized criticality in human epileptic hippocampus",Vol.13, No.16, pp.2017-2021 (2002-11)
- (9) C.Bernard, R.Cossart, J.C.Hirsch, M.Esclapez, and Y.Ben-Ari: "What is GABAergic Inhibition? How Is it Modified in Epilepsy?.", *Epilepsia*, 41(suppl. 6) S90-S95 (2000)

**Simultaneous Recording of Single-neuron Activities and Broad-area Intracranial
Electroencephalography: Electrode Design and Implantation Procedure**

Takeshi Matsuo MD^{1,2}, Kensuke Kawai MD¹, Takeshi Uno MD¹, Naoto Kunii MD¹, Naohisa Miyakawa PhD^{2,3}, Kenichi Usami MD¹, Keisuke Kawasaki PhD², Isao Hasegawa MD^{2,4}, Nobuhito Saito MD¹

¹Department of Neurosurgery, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

²Department of Physiology, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

³Department of Ultrastructural Research, National Institute of Neuroscience, Kodaira, Japan

⁴Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata, Japan

Corresponding author:

Kensuke Kawai, M.D. Ph.D.

Department of Neurosurgery, University of Tokyo Graduate School of Medicine

7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, JAPAN

E-mail: kenkawai-tky@umin.net

Tel: +81-3-5800-8853; Fax: +81-3-5800-8655.

Acknowledgments: This work was supported by Grant-in-Aid No. 21390405 for Scientific Research (B) from the Japan Society for the Promotion of Science, Grant for Comprehensive Research on Disability, Health and Welfare (H23-Nervous and Muscular-General-003) from MHLW of Japan to K.Kawai. and Grant for Strategic Research Program for Brain Science from the MEXT of Japan to I.H.

Disclosure: The authors have no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

Abstract

Background: There has been a growing interest in clinical single-neuron recording, to better understand epileptogenicity and brain function. It is crucial to compare this new information, single-neuronal activity, with that obtained from conventional intracranial electroencephalography during simultaneous recording. However, it is difficult to implant microwires and subdural electrodes during a single surgical operation, since the stereotactic frame hampers flexible craniotomy.

Objective: We describe newly designed electrodes as well as surgical techniques to implant these with subdural electrodes that enable simultaneous recording from hippocampal neurons and broad areas of the cortical surface.

Methods: We designed a depth electrode that does not protrude into the dura and pulsates naturally with the brain. The length and the tract of the depth electrode were determined preoperatively between the lateral subiculum and the lateral surface of the temporal lobe. A frameless navigation system was used to insert the depth electrode. Surface grids and ventral strips were placed before and after the insertion of the depth electrodes, respectively. Finally, a microwire bundle was inserted into the lumen of the depth electrode. We evaluated the precision of implantation, the recording stability, and the recording rate with microwire electrodes.

Results: Depth-microwire electrodes were placed with a precision of 3.6mm. The mean successful recording rate of single- or multiple-unit activity was 14.8%, which was maintained throughout the entire recording period.

Conclusion: We achieved simultaneous implantation of microwires, depth electrodes and broad-area subdural electrodes. Our method enabled simultaneous and stable recording of hippocampal single-neuron activities and multi-channel intracranial electroencephalography.

Running title: Simultaneous Recording with Intracranial Electrodes

Key words: Depth electrode; Epilepsy; Hippocampus; iEEG; LFP; Microwire; Single-unit

Introduction

Intracranial electroencephalography (iEEG), recording the electrical activity of an ensemble of neurons using electrodes placed directly onto the brain surface or into the brain tissue, has been widely used and plays an important role in evaluating candidates for epilepsy surgery.¹⁻⁴ A unique feature of iEEG is that it achieves millisecond-order temporal resolution and centimeter-order or finer spatial resolution, making it an ideal technique not only for detecting epileptic foci, but also for functional brain mapping. In recent years, monitoring of single-unit activity and local field potential (LFP) with microelectrodes during an epileptic seizure has begun to be investigated in the human hippocampus or cerebral cortex. These kinds of

recordings have not been popular because of its unknown benefit and possible additional risk. However, it is expected that the data from these recordings will contribute to predicting epileptic seizures and to revealing the neural mechanism underlying seizure initiation, propagation and prediction.⁵⁻⁷

Simultaneous recording of single-unit activity, LFP and iEEG in animals have shed new light on the relationship between evoked surface potential and single-neuron activity, as well as the cooperative behavior of neurons.^{8,9} It is also expected that a study of the multilevel neural activities in the human brain would contribute to a better understanding of epileptogenicity and brain function, particularly of higher cognition.⁸ Simultaneous recording of single-unit activities and broad-area iEEG are expected to provide more precise information of the foci and propagation of seizures.

In spite of their potential importance,¹⁰ these recordings have been performed separately in clinical settings because of surgical difficulties.¹¹⁻¹⁴ While the use of frame-based stereotactic devices allows highly accurate implantation, it restricts the size and areas of craniotomy, access to surgical fields, and intraoperative adjustment of trajectory. It is crucial to develop surgical techniques for the flexible placement of a microelectrode with simultaneous implantation of subdural electrodes, covering a broad area of the brain surface, not only to approach the precise neural mechanisms of an epileptic seizure, but also to accommodate for various lesions associated with epilepsy.

The combined use of subdural surface electrodes and depth electrodes has been employed in many epilepsy centers.¹⁵ While the accurate placement of a depth electrode without a stereotactic frame has proven difficult in the past, frameless stereotactic systems enable this today.¹⁶⁻¹⁸ We combined these techniques and further designed new electrodes, and refined the implantation procedure to allow the simultaneous recording of single-neuron activity and broad-area iEEG. In this technical report, we describe our electrodes and implantation procedure, along with their evaluation and representative recordings.

Methods

Subjects

Nine patients (5 males and 4 females; mean age 29.4 years; range 15 to 41 years) with pharmacologically intractable epilepsy participated in this study. Preoperative MRI findings revealed hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia, periventricular nodular heterotopia, cystic tumor, and non-lesional cases (Table 1).

The protocols for implantation, recording and analysis described here were reviewed and approved by the institutional ethical committee of the University of Tokyo Hospital (#2954 for the development of intracranial electrodes for simultaneous recording of multichannel iEEG and single-unit activity, #1797 for research on a functional neural network by