

- albinism by magnetoencephalography. *Vision Res* 44(10): 1033-1038, 2004.
- 7) Qiao F, Kuroda S, Kamada K, et al: Source localization of the re-build up phenomenon in pediatric moyamoya disease—a dipole distribution analysis using MEG and SPECT. *Childs Nerv Syst* 19(10-11): 760-764, 2003.
 - 8) Egawa K, Asahina N, Shiraishi H, et al: Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. *Neuroimage* 39(2): 593-599, 2008.
 - 9) Paul I, Bott C, Heim S, et al: Reduced hemispheric asymmetry of the auditory N260m in dyslexia. *Neuropsychologia* 44(5): 785-794, 2006.
 - 10) Heim S, Eulitz C, Kaufmann J, et al: Atypical organisation of the auditory cortex in dyslexia as revealed by MEG. *Neuropsychologia* 38(13): 1749-1759, 2000.
 - 11) Mulas F, Capilla A, Fernández S, et al: Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 59(4): 373-379, 2006.
 - 12) Wienbruch C, Paul I, Bauer S, et al: The influence of methylphenidate on the power spectrum of ADHD children—an MEG study. *BMC Psychiatry* 5: 29, 2005.
 - 13) Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M, et al: Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 119(3): 626-634, 2008.
 - 14) Wilson TW, Rojas DC, Reite ML, et al: Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses. *Biol Psychiatry* 62(3): 192-197, 2007.
 - 15) Flagg EJ, Cardy JE, Roberts W, et al: Language lateralization development in children with autism: insights from the late field magnetoencephalogram. *Neurosci Lett* 386(2): 82-87, 2005.
 - 16) Berchicci M, Zhang T, Romero L, et al: Development of mu rhythm in infants and preschool children. *Dev Neurosci* 33(2): 130-143, 2011.
 - 17) Barkley GL, Baumgartner C: MEG and EEG in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 20(3): 163-178, 2003.
 - 18) Barkley GL: Controversies in neurophysiology. MEG is superior to EEG in localization of interictal epileptiform activity: Pro. *Clin Neurophysiol* 115(5): 1001-1009, 2004.

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第2報): 虚血性脳血管障害

露口尚弘¹⁾ 鎌田恭輔²⁾ 中里信和³⁾ 宇田武弘¹⁾
池田英敏⁴⁾ 坂本真一⁴⁾ 尾崎 勇⁵⁾ 井口義信⁶⁾
平田雅之⁷⁾ 亀山茂樹⁸⁾ 石井良平⁹⁾ 白石秀明¹⁰⁾
渡辺裕貴¹¹⁾ 橋本 勲¹²⁾

要旨 PETやPerfusion CTのような様々な脳検査法で脳の循環代謝を測定することは、虚血巣をふくむ領域の脳機能の評価に有用である。しかし、脳の循環動態は直接的に脳の神経活動を反映しているものではない。容積伝導した神経活動を表す頭皮脳波において、急性期の脳虚血巣での徐波の出現が知られているが、空間分解能、定量性において脳機能の客観的指標とするには問題があった。脳磁図はこの脳波の短所をカバーできるものと期待され、虚血性脳疾患への臨床応用がなされつつある。しかし、脳磁図は、てんかん以外の疾患においては科学的エビデンスは明らかでない。本研究では文献検索に基づき虚血性脳疾患の脳磁図臨床研究の動向を調べMEDLINEにて(stroke OR cerebral ischemia) AND (MEG OR magnetoencephalography)を検索2010年7月までで58論文が検索された。この中から原著論文をえらび、エビデンスレベル、抄録内容に基づいて25論文に絞りこみ現在脳磁図がどのように利用されているかを調べた。さらにエビデンスレベルはグレード2以上の12編について検討してまとめた。総じて虚血脳での脳磁図の変化を報告した文献が多く、診断・治療方針の決定に関してはエビデンスレベルの高い論文もあるもののごく少数の報告に限られており、今後の研究に期待しなければならない。しかし、虚血に伴う脳の障害程度を脳循環代謝以外の方法で明らかにできることは意義深いと考えられる。

はじめに

脳の循環代謝を測定するにはSPECT(single photon emission computed tomography)やPET

(positron emission tomography)などの核医学検査、Perfusion CTやMRI、またはNIRS(Near Infrared spectrophotometry)などが利用されており、多くは脳血管障害の診断や病態把握における確立された検査となっている。しかし、これらの画像で捉えられる脳血管障害の循環動態は間接的に脳機能を反映しているだけで、その神経機能すべてを明らかにしているとは言えない。一方、神経活動を直接反映する検査として、脳波などの電気生理学的な手法がある。虚血に陥った脳では脳波が徐波化することは知られているが、頭皮上記録の脳波は頭蓋骨の影響に大きく左右されるので、病巣が小さい場合の徐波化は周辺部分の正常脳波に埋没して検知できない可能性が高い。ゆえに、通常

- 1) 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
- 2) 旭川医科大学脳神経外科学
- 3) 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野
- 4) 大阪市立大学大学院医学研究科放射線科学
- 5) 青森県立保健大学健康科学部
- 6) 東京都医学総合研究所ヒト統合脳機能プロジェクト
- 7) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
- 8) 国立病院機構西新潟中央病院
- 9) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野
- 10) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
- 11) 国立精神・神経医療研究センター
- 12) 金沢工業大学

受付日: 2012年5月31日

採択日: 2012年5月31日

の脳波では空間分解能、定量性において脳循環の客観的指標とするには問題がある。脳の磁場活動を定量的に測定できる脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) は、この脳波の短所をカバーできるものと期待されている。

脳磁図は、全頭をカバーできる装置が出現し、空間分解の向上とともに、臨床研究に応用され始め、2004年には脳神経外科手術前でのてんかん焦点源検索と脳機能検査で保険適応検査となった。現在は、てんかん以外の疾患においても脳機能評価法として有用であることが多く報告されているが、臨床検査法としての歴史はまだ浅く、その科学的エビデンスがどの程度あるのかは必ずしも明らかでない面も残っている。そこで今回我々は文部科学省ほくりく健康創造クラスター広域化プログラム：MEG標準化制定研究プログラムによる補助を得て、文献検索に基づいて虚血性脳疾患の脳磁図臨床研究の動向を調べ、その科学的エビデンスを評価し、臨床検査としての位置づけを試みた。

方法

文献検索には PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いた。キーワード検索条件として、(stroke OR cerebral ischemia) AND (MEG OR magnetoencephalography) を用いて、1990年1月から2010年7月までの間に発表された文献を検索した。検索された文献の中から MEG 検査に関するものをタイトルに基づいて 58 編を抽出し、アブストラクトの内容に基づいて 25 編についてレビューし、さらにエビデンスレベルを中心に、脳血流を測定されているもしくは

コントロールとの比較がなされている 12 編に絞りこんで、論文内容を調べることにした。エビデンスレベル分類には、米国医療政策研究局 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (現 AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality) のエビデンスレベル分類を改変したものをを用いた (表 1)。ついでエビデンスレベルに臨床的価値も加味して、各文献の推奨グレードを設定した。文献の推奨グレード分類は脳卒中治療ガイドライン (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>) に準じた (表 2)。

結果 1

検索された文献中から脳虚血 MEG 検査に関する 58 文献を抽出し、原著論文に限定した上で、アブストラクトの内容に基づいて選択した 25 文献についてまとめた。

脳虚血に対し診断指標を示したものと、虚血後の機能回復や神経可塑性について論じたものがあり、またそれぞれ自発脳磁場と誘発脳磁場にて評価した報告に分かれた。

虚血後の機能回復における脳磁図での評価については、別報告に譲るが、虚血状態を評価した報告について一部記した。

①脳虚血の診断指標

1 自発脳磁場 (徐波)

患側

- 脳卒中患者の病変周囲に、高周波成分 (gamma 帯域) の減少と、徐波 (delta 《0.5-3 Hz》, theta) の増加がみられる^{1,2)}。
- theta 波の増加は、患側の temporoparietal にみられ³⁾、misery perfusion の存在と相関する⁴⁾。
- TIA (transient ischemic attack) の患者に患側で徐波がみられる⁵⁾。
- delta 波の power は、NIHSS (National Institute

表 1 エビデンスレベル分類

レベル 1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル 1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
レベル 2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort study など)
レベル 2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort study など)
レベル 3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
レベル 4	処置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究
レベル 5	症例報告, ケースシリーズ
レベル 6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

表 2 推奨グレード分類

グレード A	行うよう強く勧められる
グレード B	行うよう勧められる
グレード C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
グレード C2	科学的根拠がないので、勧められない
グレード D	行わないよう勧められる

of Health Stroke Scale) と相関する⁶⁾。

- 徐波部分には、MRS (MR Spectroscopy) にて NAA (N-acetylaspartate) の低下は相関する⁷⁾。
- もやもや病において循環障害領域に re-build-up での徐波活動源を脳溝深部に認める^{8,9)}。

健側

- 健側でも徐波の増加がみられる^{2,10)}。
- 健側の徐波 (delta) の増加は、臨床的な症状改善と相関する可能性がある¹¹⁾。

2 誘発脳磁場

SEF: somatosensory evoked field

- 脳梗塞により、患側の N20m, において電流双極子 (ECD: Equivalent Current Dipole) の位置の偏位¹²⁾, 潜時の延長¹³⁾, 波形の異常¹⁴⁾, ECD strength の低下^{10,15)} または上昇がみられる¹⁶⁾。この偏位は、臨床症状の改善と相関する^{10,17)}。
- SEF (N20m) の ECD component は、NIHSS と相関する⁶⁾。
- CBF の低下によって、SEF において N20m の減少と、P30m の増加がみられる¹⁸⁾。

MEF: motor evoked field

- sourceposition の偏位, 潜時に変化がみられる¹⁹⁾。
- beta 帯域 ERD (event related desynchronization) が運動と同側半球にみられる¹⁰⁾。

AEF: auditory evoked field

- 病側の側頭葉の反応が低下する²⁰⁾。

②機能回復, 可塑性, reorganization 評価指標

1 自発脳磁場 (徐波)

- 手術治療にて循環状態が改善されると、患側の徐波が減少する^{4,21)}。
- 徐波の正常化が、臨床症状の改善につながる¹⁰⁾。
- 血行再建術において、CBF の改善とともに、theta band は減少するが、delta band は変化なかった²¹⁾。別の報告でも、病変周囲の delta 波は、フォロー期間での変化はなく、臨床症状との相関はみられなかったとされている¹⁾。
- TIA においては、sensorimotor cortex から発生する徐波の正常化が、短期的な機能の回復の指標となる²²⁾。

- Stroke による失語でも病変周囲に delta (1-4 Hz) 波がみられるが、言語療法後の delta 波の減少が、失語の良い outcome につながるとしている²³⁾。

- 健側の delta 波, 患側の gamma 波が機能回復の指標になる。

2 誘発脳磁場

- SEF の潜時の改善が、sensory の改善と関連する¹³⁾。
- SEF の S1 および、finger tapping による M1 に同定される source の power は、sensory および motor の機能改善と関連する²⁴⁾。

結果 2

前述した 25 文献のうちエビデンスが高い、脳血流が測定されているもしくは正常コントロールとの比較がなされている 12 文献についてまとめた。エビデンスレベルの内訳は、レベル 1a, 1b: 0 編, 2a: 7 編, 2b: 5 編であった (表 3)。

1. 対象疾患と比較方法

内頸動脈や中大脳動脈閉塞もしくは狭窄の症例が多い。TIA が 1 編, もやもや病が 1 編あった。正常コントロールを対象としたものは 9 編あった。

2. 解析手法

解析手法としては自発脳磁場を測定したものは 6 編, 誘発磁場は 5 編, 両方の測定を行ったものは 1 編であった。誘発磁場のうち正中神経刺激は 4 編, 聴覚刺激は 1 編, 運動関連磁場は 1 編であった。誘発磁場測定の殆どが single equivalent current dipole (ECD 法) を用いた方法であったが、空間フィルター法 (SAM: synthetic aperture magnetometry) を用いた論文が 1 編あった²⁵⁾。

また自発脳磁場では、waveform そのものの分析や、ECD を用いた磁場分布で評価したものがあったが、空間フィルター法 (sLORETA: low resolution brain electromagnetic tomography) を用いた報告も 1 編あった²¹⁾。また power spectral density (PSD) を用いた解析法もあった²⁾。

3. 脳循環測定法

脳血流を測定したものは 6 編あり、そのうち循環予備能を測定したものは 5 編であった。循環予備能の低

表3 文献の概要

対象疾患	症例数	年齢	コント ロール数	MEG 機器	誘発・自発	Other modality	Task measurements
1 MCA 領域の虚血	18	平均 73 歳	20	28 channel	自発 (bilateral rolandic area 3 min, eye open state) 誘発 なし (正中神経刺激)		0.48-250 Hz sampling rate 1,000 Hz
2 ICA or MCA 閉塞性疾患 臨床的症状が軽微	7	18-75 歳		37 channel BTI	誘発 (両側の正中神経刺激)	H ₂ O ¹⁵ -PET にて CBF を測定	sampling rate 1,041.7 Hz 200 回加算
3 右中大脳動脈領域梗塞	6	45-65 歳	7	122 channel Neuromag	誘発 (健側 (左側) の正中 神経刺激)	なし	0.03-320 Hz 200 回加算
5 ICA or MCA 閉塞性疾患	56	40-75 歳		Neuromag 204 planar-type gradiometer	自発	XeCT にて CBF, CVR	0.03-100 Hz sampling rate 500 Hz awake 10 分間
6 閉塞性血管障害 (動脈硬化 性病変: 28, その他: 10) 右利きで運動障害なし	38	55-79 歳	8	64 channel CTF	誘発 (運動関連磁場)	なし	10 秒間の離指手運動 60 回の示指のセルフタッピング
4 moyamoya 病	4	8-16 歳		204 channel Vectorview	自発	Xe-SPECT, IMP-SPECT acetazolamide 負荷	high pass filter 0.1 Hz sampling rate 600 Hz awake 10 分間
7 ICA stenosis: 4 ICA occlusion: 1	5	60-77 歳	5	160 channel MEG Vision	自発	O ₂ ¹⁵ gas-PET IMP-SPECT	0.16-200 Hz sampling rate 500 Hz awake 10 分間
8 ICA occlusive disease	48	40-76 歳	27	Neuromag 204 planar-type gradiometer	自発	なし	0.03-100 Hz sampling rate 300 Hz awake 6 分間
9 TIA: 6 例 TGA: 2 例	8	44-82 歳	8	27×2 channel BTI	自発	なし	発症から 4 日目, 11 日目, 31-68 日目に測定
10 半側 MCA 領域の虚血	32	30-86 歳	14	28 channel	自発	なし	発症後 2-10 日以内に MEG 検査 0.48-250 Hz sampling rate 1,000 Hz 3 分間の測定
11 major branch stenosis and occlusion 側頭葉にあきらかな梗塞 がない	24	34-75 歳	12	37 channel BTI	誘発 (聴覚誘発磁場)	PET	聴覚刺激 1 Hz tone and burst Orgogozo score, functional independence score, two points discrimination test 罹患後, 3 ヶ月後, 一年後に測定
12 various lesion	34	37-79 歳	22	160 channel MEG Vision	誘発 (正中神経刺激)	SPECT	3-200 Hz 400 回加算

下領域 (penumbra) について考察した文献は 3 編あり、主に徐波の出現領域との相関性、術後の改善について記述されていた。

考察

虚血巣周囲もしくは虚血病変のある半球には徐波が出現すること、また頭頂側頭部に徐波が出現しやすい

ことがあげられる³⁾。また血流の改善で徐波が消失する場合があります、特に theta 帯域の徐波が消失する傾向にある^{4,21)}。しかし、この事象はすべての症例においてみられるとは限らず、penumbra での客観的な指標として徐波変化を捉えることにはまだ問題がある。

多くの研究者が虚血病変のある半球では正中神経刺激による SEF の N20m の反応性が弱くなること

Analysis	Result	Evidence level	推奨グレード	著者	発表年
ischemia に対しては NIHSS ECD 法 power spectral density	NIHSS と病側の delta 波の強度は正の相関、N20m ECD の強度とは負の相関を示した 血中トランスフェリンと NIHSS、病側デルタ強度は負の相関、N20m ECD の強度とは正の相関を示した	2a	C1	Assenza G et al ¹⁰	2009
ECD 法 刺激後 20 ms, 30 ms, 40 ms のピークにおける ダイポールモーメントの大きさと潜時を脳血流と比較	病側において、N20m の強さが低下、N30m の強さが上昇しており血流の低下と相関した P30m の上昇は、代償性変化か抑制系の低下に起因する	2a	C1	Bundo M et al ²⁵	2002
ischemia に対しては神経学的評価 ECD 法	病側の SI の異常反応を示し SII の反応が低下する 健側の SII の反応は保たれる	2b	C1	Forss N et al ¹⁴	1999
フーリエ解析 ECD 法	14 人に Temporo-parietal theta activity (6-8 Hz) が出現 IPTA の出現と CBF, CVR の低下に関連性がある 血行再建をした 10 例のうち 7 例で IPTA が消失 leptomeningeal collateral の部位と IPTA が相関していた	2a	C1	Ohtomo S et al ⁴	2009
13-30 Hz の beta 帯域の事象関連脱同期を SAM で解析し、t 値で左右を比較	動脈硬化性病変の 16 例において、離握手課題で運動 同側 (健側) の感覚運動野に beta ERD がみられた 大脳半球間の抑制系に関与している可能性がある acetazolamide の反応性が悪い循環障害部位では、 HV での rebuild-up に対する slow wave を認め特に 脳溝深部に活動源がみられた	2b	C1	Oshino S et al ²⁵	2008
1-6 Hz filter EEG で徐波を認めた各部位で 50 ms のデータ を抽出し、2 ms の間隔でダイポールを計算	HV での rebuild-up に対する slow wave を認め特に 脳溝深部に活動源がみられた 全例で血管吻合し、rebuild-up が消失した	2a	C1	Qiao F et al ¹⁹	2003
sLORETA 45 秒のデータを抽出し徐波を 0.3-2, 2-4, 4-6, 6-8 Hz にわけその活動部位と信号強度につ いて術前後を比較	すべての例で病側に徐波活動を認めた 術後病側の後頭頭頂葉の theta が軽減	2a	C1	Sakamoto S et al ²²	2010
wave form	6-8 Hz temporoparietal theta wave (14 人みられた)	2b	C1	Seki S et al ¹³	2005
dipole analysis	2-6 Hz の徐波が下記の部位に出現 TIA (6): ipsilateral sensorymotor TGA (2): bilateral temporal これが発症より 11 日以内で消失 beta band は有用ではなかった	2b	C1	Stippich C et al ²³	2000
power spectral density (PSD) spectral entropy	rolandic area 病側において 2-3.5 Hz 4-7.5 Hz で上 昇しているが、健側でも上昇を認めた これは半球間の diaschisis を示しているかもしれない 障害の周辺領域での徐波活動の増加とエントロ ピーの減少がみられた。皮質間でのネットワークの 抑制と興奮性の増大のためと考えられる	2b	C1	Tecchio F et al ²⁴	2005
P50m, N100m の反応を検討	反応がみられなかった 8 例では強度の内頸動脈も しくは中大脳動脈の狭窄があった P50m における ECD の位置の変異がみられた側頭 葉領域では循環状態の低下がみられた	2a	C1	Toyoda K et al ²⁰	1998
ECD 法	血流に左右差がある例で ECD モーメントに左右差 を認めた	2a	C1	Tsutada T et al ¹⁵	2002

を報告しているが、これが完成された虚血なのか penumbra なのかは判断できない。

MEG が、sulcal cortex の活動に限定的なのに対して、脳波は sulcal cortex の活動も反映するため、gyral cortex の活動は良く記録できる。一方、MEG は、100 チャンネル以上の全頭型であるため広範囲の脳機能を検知でき、空間分解能が (32 チャンネル) 脳波

と比べて格段に良い。磁場を直接検出するため皮膚や骨の影響を受けにくく定量性に優れる。また、MRI との画像融合が確立されているため、ナビゲーション手術などへの臨床応用が簡便である。

このように、MEG は非侵襲的で神経活動の定量化が可能であるが、脳虚血の分野ではいまだ確立された方法がないのが現状である。空間フィルターを含めた

新しい解析方法や自発磁場のみでなく被験者に何らかの簡単なタスクを負荷することによる神経活動の客観的評価法²⁵⁾が、虚血性脳疾患に対する脳磁場からの1つのアプローチ法とも考えられる。

まとめ

1. 脳梗塞患者において患側では徐波の出現がみられる。C1
2. 閉塞性血管障害の患者において血流が低い部位で徐波がみられる。(temporoparietalにみられる場合が多い。) C1
3. 体性感覚誘発磁場において虚血病変のある半球では、第1ピークの減弱、消失、変異がみられる。C1

結語

文献検索に基づいて虚血性脳疾患の脳磁図臨床研究の動向を調べ、その科学的エビデンスを評価した。診断・治療方針の決定に関してはエビデンスレベルの比較的高い論文もあるが報告数は少ない。MEGは虚血に伴う神経機能の変化に関して頭皮脳波より優れていると言える。その意味では、現在、脳磁図の保険適応は手術適応例に対しててんかん焦点診断や脳腫瘍疾患の機能検査という位置づけであるが、虚血性脳疾患に対する脳循環代謝検査とは別の観点から客観的神経機能評価法としての位置づけが適切と考えられる。

謝辞

本研究は、文部科学省 ほくりく健康創造クラスター広域化プログラム：MEG標準化制定研究プログラムによる補助を頂いた。

文献

- 1) Butz M, Gross J, Timmermann L, et al: Perilesional pathological oscillatory activity in the magnetoencephalogram of patients with cortical brain lesions. *Neurosci Lett* 355: 93-96, 2004.
- 2) Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, et al: Rhythmic brain activity at rest from rolandic areas in acute mono-hemispheric stroke: a magnetoencephalographic study. *Neuroimage* 28: 72-83, 2005.
- 3) Seki S, Nakasato N, Ohtomo S, et al: Neuromagnetic measurement of unilateral temporo-parietal theta rhythm in patients with internal carotid artery occlusive disease. *Neuroimage* 25: 502-510, 2005.
- 4) Ohtomo S, Nakasato N, Shimizu H, et al: Temporo-parietal theta activity correlates with misery perfusion in arterial occlusive disease. *Clin Neurophysiol* 120: 1227-1234, 2009.
- 5) Vieth J, Kober H, Weise E, et al: Functional 3D localization of cerebrovascular accidents by magnetoencephalography (MEG). *Neuro Res* 14: 132-134, 1992.
- 6) Assenza G, Zappasodi F, Squitti R, et al: Neuronal functionality assessed by magnetoencephalography is related to oxidative stress system in acute ischemic stroke. *Neuroimage* 44: 1267-1273, 2009.
- 7) Kamada K, Sagner M, Moller M, et al: Functional and metabolic analysis of cerebral ischemia using magnetoencephalography and proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 42: 554-563, 1997.
- 8) Nakasato N, Kanno A, Tominaga T: Magnetoencephalography (MEG): Its application to moyamoya disease. In Cho B-K, Tominaga T (eds). *Moyamoya Disease Update*. Springer, pp 220-224, 2010.
- 9) Qiao F, Kuroda S, Kamada K, et al: Source localization of the re-build up phenomenon in pediatric moyamoya disease—a dipole distribution analysis using MEG and SPECT. *Childs Nerv Syst* 19: 760-764, 2003.
- 10) Tecchio F, Zappasodi F, Tombini M, et al: Brain plasticity in recovery from stroke: an MEG assessment. *Neuroimage* 32: 1326-1334, 2006.
- 11) Zappasodi F, Tombini M, Milazzo D, et al: Delta dipole density and strength in acute monohemispheric stroke. *Neurosci Lett* 416: 310-314, 2007.
- 12) Altamura C, Torquati K, Zappasodi F, et al: fMRI-vs-MEG evaluation of post-stroke interhemispheric asymmetries in primary sensorimotor hand areas. *Exp Neurol* 204: 631-639, 2007.
- 13) Gallien P, Aghulon C, Durufle A, et al: Magnetoencephalography in stroke: a 1-year follow-up study. *Eur J Neurol* 10: 373-382, 2003.
- 14) Forss N, Hietanen M, Salonen O, et al: Modified activation of somatosensory cortical network in patients with right-hemisphere stroke. *Brain* 122: 1889-1899, 1999.
- 15) Tsutada T, Ikeda H, Tsuyuguchi N, et al: Detecting functional asymmetries through the dipole moment of magnetoencephalography. *J Neurol Sci* 198: 51-56, 2002.
- 16) Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, et al: Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *Neuroimage* 14: 474-485, 2001.
- 17) Tecchio F, Zappasodi F, Tombini M, et al: Interhemispheric asymmetry of primary hand representation and recovery after stroke: a MEG study. *Neuroimage* 36: 1057-1064, 2007.
- 18) Bundo M, Inao S, Nakamura A, et al: Changes of neural activity correlate with the severity of cortical ischemia in patients with

- unilateral major cerebral artery occlusion. *Stroke* 33: 61-66, 2002.
- 19) Kotani K, Kinomoto Y, Yamada M, et al: Spatiotemporal patterns of movement-related fields in stroke patients. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004; 63, 2004.
- 20) Toyoda K, Ibayashi S, Yamamoto T, et al: Auditory evoked neuromagnetic response in cerebrovascular diseases: a preliminary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 777-784, 1998.
- 21) Sakamoto S, Tanaka H, Tsuyuguchi N, et al: Quantitative imaging of spontaneous neuromagnetic activity for assessing cerebral ischemia using sLORETA-qm. *Neuroimage* 49: 488-497, 2010.
- 22) Stippich C, Kassubek J, Kober H, et al: Time course of focal slow wave activity in transient ischemic attacks and transient global amnesia as measured by magnetoencephalography. *Neuroreport* 11: 3309-3313, 2000.
- 23) Meinzer M, Elbert T, Wienbruch C, et al: Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biol* 2: 20, 2004.
- 24) Huang M, Davis LE, Aine C, et al: MEG response to median nerve stimulation correlates with recovery of sensory and motor function after stroke. *Clin Neurophysiol* 115: 820-833, 2004.
- 25) Oshino S, Kato A, Hirata M, et al: Ipsilateral motor-related hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. *Stroke* 39: 2769-2775, 2008.

Bibliographic survey of the clinical application of magnetoencephalography (II): stroke

NAOHIRO TSUYUGUCHI¹⁾, KYOUSUKE KAMADA²⁾, NOBUKAZU NAKASATO³⁾, TAKEHIRO UDA¹⁾,
 HIDETOSHI IKEDA¹⁾, SHINICHI SAKAMOTO⁴⁾, ISAMU OZAKI⁵⁾, YOSHINOBU IGUCHI⁶⁾,
 MASAYUKI HIRATA⁷⁾, SHIGEKI KAMEYAMA⁸⁾, RYOUHEI ISHII⁹⁾, HIDEAKI SHIRAIISHI¹⁰⁾,
 YUTAKA WATANABE¹¹⁾, ISAO HASHIMOTO¹²⁾

- 1) Department of Neurosurgery, Osaka City University Graduate School of Medicine
- 2) Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University
- 3) Department of Epileptology, Tohoku University
- 4) Department of Radiology, Osaka City University Graduate School of Medicine
- 5) Faculty of Health Sciences, Aomori University of Health and Welfare
- 6) Integrated Neuroscience Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
- 7) Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine
- 8) Nishi-Niigata Chuo National Hospital
- 9) Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine
- 10) Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine
- 11) National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
- 12) Kanazawa Institutes of Technology

Measuring local cerebral blood flow and metabolism by various mapping methods such as positron emission tomography or perfusion computed tomography helps us to evaluate detailed functions of brain areas containing a focal ischemic lesion, but does not necessarily represent neural activities of the areas. Scalp electroencephalography (EEG), reflecting volume-conducted neural activities, demonstrates that slow wave activity is dominant in an acute ischemic cerebral region; but, this technique presents major problems with the lack of objective indices for brain functions and low spatial resolution. Magnetoencephalography (MEG), an important new method in neuroscience to directly detect neural activities with high spatial resolution, has been applied in stroke patients. However, the usefulness of MEG for assessing neural activities in an ischemic brain area has not been fully established as yet. The present study reviewed MEG studies of cerebral stroke using internet searches of the bibliography to identify scientific evidence for the clinical effectiveness of MEG. We searched for stroke-related manuscripts published before July 2010 on MEDLINE using

the keywords (stroke OR cerebral ischemia) AND (MEG OR magnetoencephalography), and retrieved 58 papers. We narrowed the search to 25 papers based on the levels of evidence and abstract contents. Then, we selected 12 papers with evidence level higher than 2 to assess the clinical utility of MEG. Most papers stressed the clinical usefulness of MEG, but a few claimed the superiority of MEG compared to EEG for the diagnosis or treatment indication for ischemic conditions. Therefore, more objective analysis of MEG findings in ischemic conditions is needed for future development.

Key Words : magnetoencephalography, stroke, bibliographic survey

皮質脳波による視覚認知ネットワークの解明

鎌田 恭輔¹⁾, 國井 尚人²⁾, 太田 貴裕³⁾, 川合 謙介²⁾, 齊藤 延人²⁾

1) 旭川医科大学医学部脳神経外科, 2) 東京大学医学部脳神経外科, 3) 東京都立多摩医療センター脳神経外科

Visualization of a Functional Visual Cognition Network by Electrococtogram

Kyousuke Kamada, M.D.¹⁾, Naoto Kunii, M.D.²⁾, Takahiro Ota, M.D.³⁾, Kensuke Kawai, M.D.²⁾, and Nobuhito Saito, M.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 2) Department of Neurosurgery, The University of Tokyo, 3) Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

In order to better interpret spatial and temporal changes on electrocorticograms (ECoG) taken during semantic tasks, we developed software to visualize semantic-ECoG dynamics on individual brains. Twenty patients with intractable epilepsy underwent implantation of subdural electrodes (more than 80 channels) bilaterally. Semantic-ECoGs were then recorded during word, figure and face recognition tasks. The ECoG raw data was processed by averaging and time-frequency analysis and the functional profiles were projected on individual brain surfaces. Acquired ECoG was classified by Support Vector Machine and Sparse Logistic Regression to classify brain signals evoked by different stimuli. Because of electrode location variations, we normalized the ECoG electrodes using SPM8. The basal temporal-occipital cortex was activated within 250 msec after visual object presentations. Face stimulation evoked significantly higher ECoG amplitudes than other stimuli. The prediction rate of ECoG-classification reached 90%, which is sufficient for clinical use. Semantic-ECoG is a powerful technique to detect and decode human brain functions.

(Received September 25, 2012; accepted October 10, 2012)

Key words : electrocorticogram, ECoG, epilepsy, language, normalization

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 22 : 178-184, 2013

はじめに

近年の脳機能画像研究は飛躍的に発展しているが、基礎科学のみならず臨床医学の分野においても得られた画像結果の報告とその解釈にのみ主眼が置かれている。現在脳全体から発生する微小磁界を検出する脳磁図と blood oxygenation level dependent (BOLD) 効果を反映した機能 MRI, さらに拡散テンソル解析による白質画像 (tractography) が普及しつつある。これらにより非侵襲的にヒト脳機能をとらえることができるようになり、さ

まざまな機能の画像化などが試みられるようになった。しかし、機能画像の著しい進歩に比してその結果の検証はほとんど行われていない。特に言語機能はヒトにとって quality of life にかかわる重要な中枢機能であり、信頼性の高い高次脳機能ネットワークの画像化は臨床医学に大いに貢献するものと期待される。

わが国のてんかん患者総数は約 100 万人と推定され、そのうちの 20 万人は薬剤抵抗性の難治性てんかんとされている。一般に海馬硬化を主体とする典型的内側側頭葉てんかんに対しては、海馬を含む側頭葉切除術により

連絡先: 鎌田恭輔, 〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1 旭川医科大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Kyousuke Kamada, M.D., Department of Neurosurgery, School of Medicine, Asahikawa Medical University, Midorigaoka-Higashi 2-1, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510, Japan

68%で発作消失, 24%が改善と良好な結果が得られている⁹⁾. しかし, 内側側頭葉てんかん以外の症例には種々の手術法が用いられているが, てんかん焦点の病態の多彩性のため手術効果はさまざまである¹⁾²⁾. この治療ではてんかん学, 神経科学が複雑に絡み合っているため, その病態, ヒト認知機能局在を明らかにすることで, より確実な治療方針の立案が可能となる. 外科治療のために焦点を電気生理学的にとらえるために頭蓋内電極を留置することが多い. 通常はこの留置した頭蓋内電極をてんかん発射源の同定, および脳皮質電気刺激による言語機能マッピングに応用している.

本論文では頭蓋内電極を用いてさまざまな視覚刺激により誘発された脳皮質電位 (electrocorticogram: ECoG) を計測することにより, 言語関連機能の画像化を試みた. 個々の患者において計測された ECoG の時間・空間的広がりを個人脳に投射することで機能ダイナミクスを画像化した. さらに複数の自動判別関数を用いて課題別 ECoG 反応のクラス分けに応用し⁸⁾, より効率的な脳信号の抽出を試みた. また, 患者間で留置電極位置にばらつきがあるため, 標準脳に ECoG 電極位置座標を変換・重畳した⁴⁾. これにより標準脳上に高解像の ECoG の時間的変化過程を描画した. これらを組み合わせることにより, 言語機能野の同定, および典型的な認知 ECoG 反応ダイナミクスの解析法を開発したので報告する.

対象および方法

① 対象

旭川医科大学, および東京大学医学部附属病院において難治性てんかん外科治療のために頭蓋内電極を留置した 20 例を対象にした. 患者の内訳は, 側頭葉てんかん 16 例, 前頭葉てんかん 3 例, 後頭葉てんかん 1 例であった. 患者年齢は 32.4 ± 10.3 歳であり, 男女比は 9:11 であった. 全例 Wada test を施行し言語優位半球, 記憶優位半球 (言語性, 視覚性) を同定した. また術前に WAIS-R, WMS-R を全例に施行し高次機能評価を行った. 本研究は旭川医科大学倫理委員会 (承認番号 693, 平成 22 年 7 月 12 日) により承認された.

② 頭蓋内電極留置

てんかんの焦点精査目的に両側側頭葉底面, 前頭葉外側面, 側頭葉外側面などに硬膜下電極を留置した. 側頭葉内側 (鉤~海馬傍回にかけて) に留置した 8 極電極は術中に透視で位置を確認した.

術前 MRI から脳表データを Dr. View (AJS, 日本) を

用いて抽出した. 電極位置が含まれる術後 CT データは Dr. View により術前 MRI 座標に変換してリスライスを行った. 座標の一致している術前 MRI と術後 CT を EMSE (Source Signal Imaging, 米国) 上で脳表と電極位置とを融合表示し, 電極位置はすべて番号を付して登録した (Fig. 1A).

③ 頭蓋内電極による誘発 ECoG 計測

ECoG 記録はシールドルーム内で BMSI6000 (Nicolet-Biomedical Inc, Wisconsin, 米国) 脳波計 (128ch) を用いて行った. サンプリング周波数は 400 Hz とし, ECoG 計測時にはノッチ, またはバンドパスフィルターは使用しなかった. 言語課題を含む視覚刺激は, 縞模様-アラビア語-単語 (平仮名 3 文字の単語の具象・抽象語非別課題)-顔-物品写真の視覚提示, 具象語と判断した時は, 非利き手によるボタン押しを行った. すべての課題は視覚提示時間 500 msec, 刺激提示間隔を 2,800~3,200 msec, 平均 120 回の提示回数とした (Fig. 1B). 各刺激別に transistor-transistor-logic 信号を脳波計チャンネルに入力して, 刺激タイミングトリガーとした.

④ ECoG 解析

取得 ECoG はテキストファイルに変換後 Matlab-2010b+Simulink (Mathworks, 米国) に読み込んだ. Matlab 内のツールを用いて short-time フーリエ変換を行った. 刺激提示前~500 msec をベースラインとして, 60~120 Hz の γ 帯域成分が permutation テスト上統計的に有意 ($p < 0.05$) に変化している電極を選択した. 各電極の周波数成分の時間的変化量を解析した. 解析結果は EMSE 上で登録した電極にカラーマップとして表示して, γ 帯域成分の時間-空間的変化を画像化した.

⑤ ECoG クラス分け学習

課題であるアラビア語-単語 (平仮名 3 文字)-顔の 3 課題に対する反応 (chance rate: 33.3%) をクラス分け解析に用いた. 各 15 回の学習セッションを登録した後に, Matlab のツールである Support Vector Machine (lib-SVM) と Sparse Logistic Regression (ATR, 日本) を用いてクラス分けを行った.

⑥ ECoG 標準化

電極位置の標準化は SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, 英国) を用いて行った. 標準脳 MRI に各患者脳 MRI を非線形座標変換により変形する. この変形パラメータを患者頭部 CT データ変換に用いること

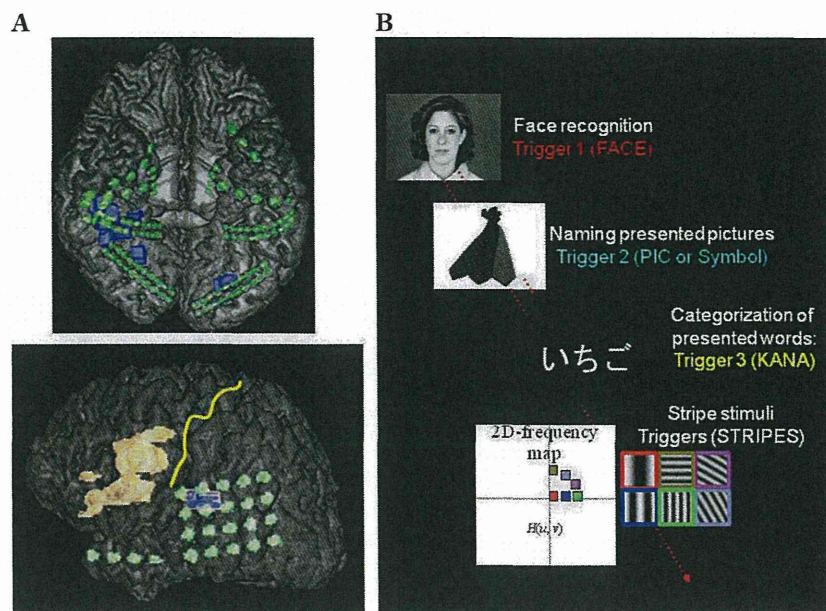


Fig. 1 Overview of semantic-ECoG recording

- A :** Fusion images of individual brain (MRI) and ECoG electrodes (CT), where the orange and blue areas indicate fMRI activation and MEG dipoles during the reading task, respectively.
B : Visual stimuli for semantic tasks.

で、標準脳 MRI 上に各患者 ECoG 電極を重量する (Fig. 2A)。各電極はすべて番号を付して登録し、 γ 帯域成分の時間ごとの変化量を表示するようにした (Fig. 2B)。1 cm^3 単位空間内に分布する電極数で帯域成分値を除すことにより、電極密度分布による成分の空間的広がりを補正した。

結果

① 課題遂行度

20 症例中 12 症例ですべての課題を適切に行うことができた。その具象・抽象課題における正答率は平均 $94.4 \pm 6.4\%$ であった。

② 誘発 ECoG 解析結果

課題：視覚提示刺激に対する 60~120 Hz の γ 帯域成分の経時的 (150, 175, 300 msec)、空間的な広がりを可視化した。典型例を提示する。Fig. 3A は、両側側頭葉底部に電極を留置している症例である。比較的単純な縞模様刺激では 150~300 msec の間後頭極に活動が局限していた。一方、顔刺激では 150 msec から両側側頭葉底

部均等に活動、300 msec になると縞模様刺激に比して右優位、かつ後頭極から前・外側の活動が強くなった。単語読みでは後頭極 150 msec にやや縞模様刺激より強い γ 帯域成分の上昇を認め、最終的に 300 msec では優位半球 (左) の活動が続いた。意味を有していないアラビア語刺激でははじめは単語刺激と同様の反応を認めたが、両側側頭葉底部の活動が続いた。しかし、その活動範囲は顔認知領域に比して内側・後方であった。Fig. 3B は優位半球側頭葉底部に通常の電極間距離 10 mm を 5 mm とした高密度電極を留置した例である。縞模様刺激では 150~300 msec の間後頭極にのみ活動を認めている。顔刺激では 300 msec ほどから側頭葉底面外側に γ 帯域成分が広がるのが特徴的であった。一方、単語読み課題では後頭極~側頭葉内側部に活動を認め、外側に広がる顔認知反応と活動パターンが明らかに異なっていた。アラビア語では Fig. 3A と同様に顔認知と文字認知パターンが混在し、無意味図形に対して側頭葉底部が活発に活動していることが判明した。これらの反応の傾向は計測可能であった 12 症例全例で同様の傾向であった。

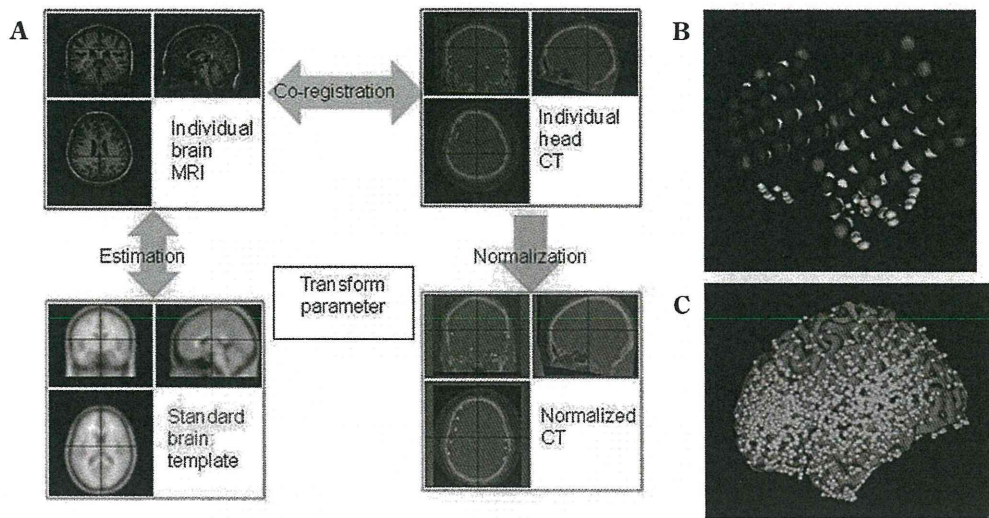


Fig. 2 Overview of ECoG electrode normalization
A : Transformation of MRI and CT coordinates by SPM8.
B : Registration of transformed ECoG channels.
C : Normalization of 20 brains with 1,323 ECoG electrodes.

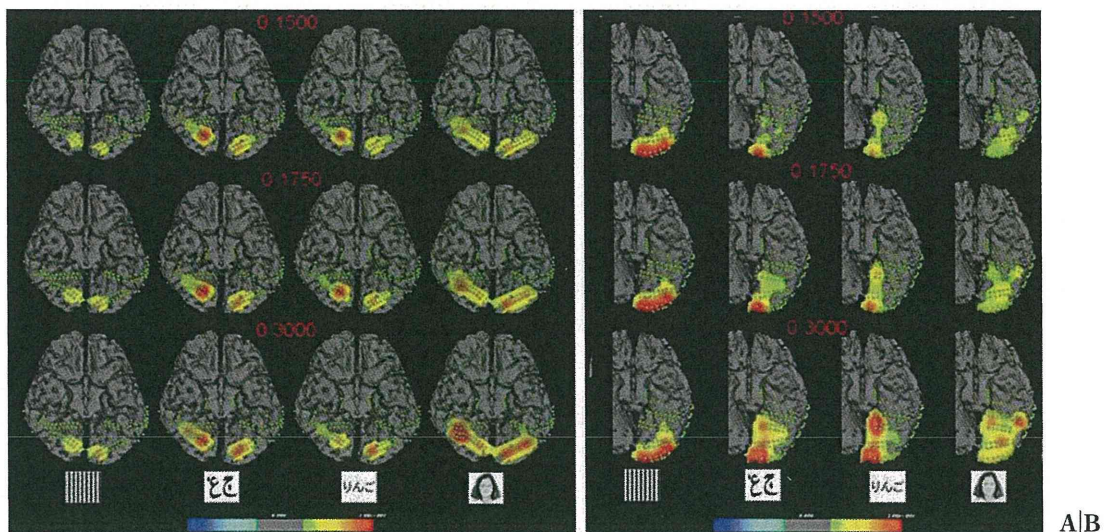


Fig. 3 Gamma band maps related to different visual stimuli

A : A patient with ECoG electrodes in the bilateral temporal bases.
B : A patient with a high density ECoG electrode in the left temporal base. Face stimulation excited the antero-lateral temporal bases more than other stimuli. There are significant differences among visual stimuli.

③ ECoG クラス分け学習

異なる 3 種類の視覚刺激 (chance rate: 33.3%) のクラス分け解析を行った。予測正答率は Support Vector Machine では 91.1~97.7%, Sparse Logistic Regression

は 80.2~89.3%であった。全 ECoG データに対して特殊な処理 (周波数, 潜時設定など) を加えることなく読み込み処理を行った結果, それぞれの計算時間はおよそ 2 秒以内に終了した。

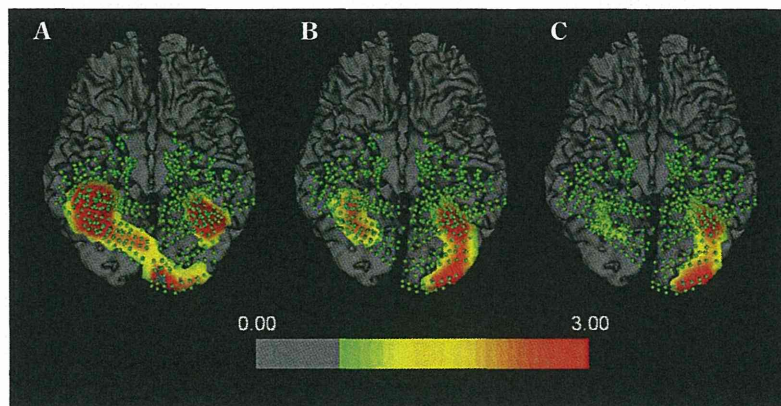


Fig. 4 Typical distribution of Gamma band components related to visual stimuli on the standard brain

- A :** Face stimuli activated the bilateral temporal base including the inferior temporal and fusiform gyri with right hemispheric dominance.
B : Arabic stimuli evoked the intermediate pattern between Face (A) and Kana (C) stimuli.
C : Kana stimuli evoked Gamma band components only in the left fusiform and parahippocampal gyri.

④ ECoG 標準化

電極位置の標準化は全 20 症例を用いて行った。標準脳の前頭葉底面、優位半球外側面を 1,323 極の電極で覆うことができた (Fig. 4A)。電極密度は下前頭回、上側頭回近傍に高い傾向があった (Fig. 4B) が、密度補正を行うことで均一な電極分布状態にすることができた (Fig. 4C)。

標準化した結果の視覚刺激別 γ 帯域成分の分布状態を示す。顔認知 (Face) では両側の紡錘状回の前、外側の強い活動を認めた。特に右側への強い側方性があった。一方、文字読み (Kana) では顔認知に比してやや内側の紡錘状回-海馬傍回後部に活動が局限し、右側にはほとんど活動を認めなかった。アラビア語認知 (Ara) は右側頭葉底部内側、広範に左側頭葉底部の活動を認めたが、明らかに顔認知、または文字読み課題による反応とは異なっていた (Fig. 4)。

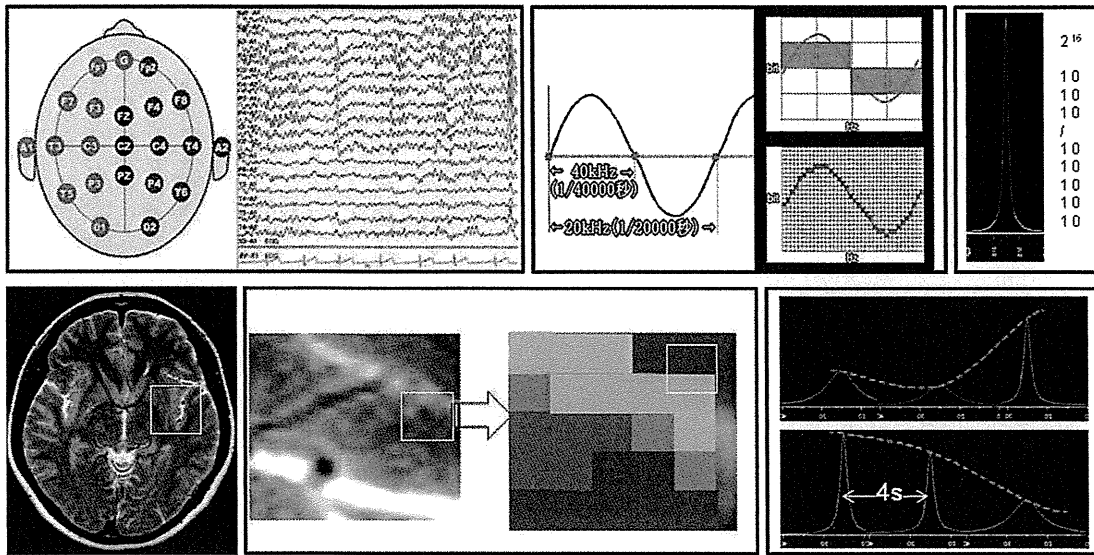
考 察

本研究では異なる視覚刺激を提示しながら広範に脳表を覆った頭蓋内電極より ECoG を計測した。さらに ECoG の加算平均、時間-周波数解析結果を患者ごとに脳表に投射するソフトウェアを作成した。側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど、後頭極側に γ 帯域成分が局在する傾向があった。一方複雑な刺激になると反

応する領域が広がっていた。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に活動が強くなっていた。電極位置の標準化は視覚刺激による側頭葉底部の典型的な反応パターンを可視化することを可能とした。文字認知では左紡錘状回-海馬傍回、顔認知では右紡錘状回-下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。

近年頭蓋内電極による γ 帯域成分の変化に着目した報告が散見される。これらの検討では主に運動、文字読みなどに関連した γ 帯域成分のダイナミクスに着目している。特に文字読み課題では文字提示後約 500 msec 後に左下前頭回、運動野近傍に γ 帯域成分の増加を認めるとされている。Sinai ら⁷⁾ は脳皮質電気刺激マッピングで抑制される言語関連機能と γ 帯域成分局在を検討し、その局在感度は 84% と高いことを報告している。しかし、側頭葉底面、および内側側頭葉領域の γ 帯域成分ダイナミクスに関する検討はいまだ十分に行われていない。

一方、これらのヒト高次脳機能解析が Support Vector Machine のようなコンピュータ学習ソフトウェアを応用することで、より客観的に行われることも期待できる。本報告では主に脳波 (ECoG) を用いたが、近年の画像を含むすべてのデジタルデータは同様の処理が可能である。Fig. 5 で脳波と MRI のデジタル処理の原理を示す。Fig. 5A では一般的な脳波モニターと 1 チャンネルの脳波形を示す。Fig. 5B は 20,000 Hz の周波数のサイン波である。20,000 Hz の関心周波数の 1.5 倍のサンプリ



A|B|C
D|E|F

Fig. 5 Principles of digital data sets

- A : Routine EEG montage and EEG waveforms.
- B : Nyquist sampling rate for frequency of interest rate.
- C : 16 bit sampling for voltage amplitude.
- D : MR image.
- E : Magnified images consisting of pixels with various brightness.
- F : Signal changes of each pixel over time on 4-dimensional images.

ング点では Fig. 5B のように平坦な波として認識してしまう。この波形変化を正確にとらえるために、サンプリング点を 2 点追加する必要がある。その結果関心周波数の最低 2 倍以上のサンプリング周波数は必要になる (Nyquist 周波数)。さらにその波の振幅を 2 のべき乗で表す (2 の 16 乗: 16 bit) ことで、デジタル脳波データとなる (Fig. 5C)。一方画像においても拡大すると細かい画素 (ピクセル) に分割されて、そのピクセルを脳波チャンネルと考えることができるため、脳波に比して空間分解能はきわめて高いが (Fig. 5D, E), その一方で機能 MRI では 4 秒ごとに撮像を行うため、脳波に比して時間分解能ははるかに劣る (Fig. 5F)。各ピクセルの信号強度を 12~16 bit で表現しているため、基本的に脳波と画像のデジタルデータを同等に扱うことが可能である。このように今回用いたコンピュータ学習ソフトウェアは脳波のみならず、機能 MRI などの時系列データを有する 4 次元画像にも応用できる。

頭蓋内電極は画像診断、臨床症候に基づいて、その留置位置と範囲が決定される。診断的目的で電極が留置されるために、患者ごとにその留置範囲が異なることが脳機能解析面における課題であった。本報告では SPM8 を用いて頭蓋内電極位置を標準脳上に変換することで、高

密度の電極分布による解像度の高い ECoG 解析を可能とした。本方法により異なる視覚刺激による側頭葉底面の誘発電位パターンを明らかにすることができた。SPM8 による“標準化”は機能 MRI を始め、拡散テンソル解析、脳血流シンチグラムなどに応用され、アルツハイマー病、脳虚血疾患診断に応用されてきた³⁾⁶⁾。しかし、ECoG を標準化し、高い空間解像度、および時間分解能で典型的な電気的活動の表示を可能としたのは本報告がはじめてである。特に顔認知では右側優位、かつ紡錘状回外側、および下側頭回の γ 帯域成分の広がり³⁾が特徴的であった。側頭葉底部の機能分布に関する検討は機能 MRI で行われている。Puri ら⁵⁾は側頭葉底部外側は顔認知で強く活動する fusiform face area (FFA)、さらに内側部は物品認知などに関連する parahippocampal place area (PPA) と分類している。われわれの検討では FFA と PPA の局在を電気生理学的に検証することができた。今後本方法を用いることにより電気的活動の空間的広がりに加え、周波数帯域別の変化およびそれぞれの時間的ダイナミクスをより詳細に解明することができる。頭蓋内電極を用いた脳機能マッピングは現在のところ脳皮質電気刺激法が gold-standard である。しかし、この電気刺激法では刺激強度、時間の制限、痙攣発作誘発のリスクを

伴うため、できる限り刺激頻度を減らし、検査時間を短時間にするのが最も患者の負担軽減につながる。本研究で施行した認知課題誘発 ECoG の計測、データ処理、画像化は今後脳皮質電気刺激法の代替法となり得る。また、内側側頭葉活動をとらえることで記憶機能の評価に応用できる可能性もある。さらに標準化 ECoG 法により、ヒト脳機能ダイナミクスを詳細に検討することができ、神経科学への貢献も期待できる。

文 献

- 1) Englot DJ, Chang EF, Auguste KI: Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Am* 22: 443-448, 2011.
- 2) Kim DW, Kim HK, Lee SK, Chu K, Chung CK: Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: intracranial EEG analysis. *Epilepsia* 51: 1010-1017, 2010.
- 3) Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K: Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 45: 532-535, 2003.
- 4) Litvak V, Mattout J, Kiebel S, Phillips C, Henson R, Kilner J, Barnes G, Oostenveld R, Daunizeau J, Flandin G, Penny W, Friston K: EEG and MEG data analysis in SPM8. *Comput Intell Neurosci* 2011: 852961 (Epub), 2011.
- 5) Puri AM, Wojciulik E, Ranganath C: Category expectation modulates baseline and stimulus-evoked activity in human inferotemporal cortex. *Brain Res* 1301: 89-99 (Epub), 2009.
- 6) Schuitemaker A, van Berckel BN, Kropholler MA, Veltman DJ, Scheltens P, Jonker C, Lammertsma AA, Boellaard R: SPM analysis of parametric (R) - [11C] PK11195 binding images: plasma input versus reference tissue parametric methods. *Neuroimage* 35: 1473-1479, 2007.
- 7) Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, Boatman D, Gordon B, Lesser RP, Lenz FA, Crone NE: Electrocorticographic high gamma activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain* 128 (Pt 7): 1556-1570, 2005.
- 8) Toda A, Imamizu H, Kawato M, Sato MA: Reconstruction of two-dimensional movement trajectories from selected magnetoencephalography cortical currents by combined sparse Bayesian methods. *Neuroimage* 54: 892-905, 2011.
- 9) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345: 311-318, 2001.

要 旨

皮質脳波による視覚認知ネットワークの解明

鎌田 恭輔 國井 尚人 太田 貴裕 川合 謙介 斉藤 延人

ヒト高次脳機能画像化を目的として頭蓋内電極留置された患者に、さまざまな課題を行いながら electrocorticogram (ECoG) を計測した。対象は診断目的に頭蓋内電極留置を行った難治性てんかんをもつ 20 症例である。異なる視覚刺激を提示しながら広範に脳表を覆った頭蓋内電極より ECoG を計測し、加算平均、時間-周波数解析処理を行った。また、コンピュータ学習ソフトウェアを応用して、ECoG 生データから刺激に応じた自動判別を行った。さらに 20 症例に留置した全電極を標準脳座標に変換、重畳することで高密度の電極配置と典型的な脳機能ダイナミクスの画像化をした。側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど後頭極側に γ 帯域成分が集積する傾向があった。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に γ 帯域成分の増加が広がっていた。自動判別関数では 3 種類の異なる視覚刺激を 90% 以上の正答率で判別が可能であった。電極位置の標準化により文字認知では左紡錘状回-海馬傍回、顔認知では右紡錘状回から下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。本研究で示したように誘発 ECoG 計測を解析することにより、今後てんかん術前評価目的の新たなマッピング法として期待できるものと考えられる。

脳外誌 22: 178-184, 2013

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/brainres

Brain Research



Research Report

Neuroprotective effects of focal brain cooling on photochemically-induced cerebral infarction in rats: Analysis from a neurophysiological perspective

Yeting He^{a,g}, Masami Fujii^{a,g,*}, Takao Inoue^{a,g}, Sadahiro Nomura^{a,g}, Yuichi Maruta^{a,g}, Fumiaki Oka^a, Satoshi Shirao^a, Yuji Owada^{b,g}, Hiroyuki Kida^{c,g}, Ichiro Kunitsugu^d, Toshitaka Yamakawa^{e,f}, Tatsuji Tokiwa^{f,g}, Takeshi Yamakawa^{f,g}, Michiyasu Suzuki^{a,g}

^aDepartment of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, 1-1-1 Minami-kogushi, Ube, Yamaguchi 755 8505, Japan

^bOrgan Anatomy, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Japan

^cSystems Neuroscience, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Japan

^dPublic Health, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Japan

^eDepartment of Electrical and Electronics Engineering, Faculty of Engineering, Shizuoka University, Japan

^fGraduate School of Life Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology, Japan

^gConsortium for Advanced Epilepsy Treatment (CADET), Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 22 November 2012

Available online 23 December 2012

Keywords:

Focal brain cooling

Photothrombotic cerebral infarction

Epileptiform discharge

Triphenyltetrazolium chloride (TTC)

Neurobehavior

ABSTRACT

Although systemic hypothermia provides favorable outcomes in stroke patients, it has only been adopted in a limited number of patients because of fatal complications. To resolve these issues, focal brain cooling (FBC) has recently drawn attention as a less-invasive treatment for brain injuries. Therefore, we investigated whether FBC has a favorable effect on focal cerebral ischemia (FCI). Male-adult-Wistar rats were used. Under general anesthesia, a small burr hole was made and FCI was induced in the primary sensorimotor area (SI-MI) using photothrombosis. An additional craniotomy was made over the SI-MI and FBC was performed at a temperature of 15 °C for 5 h. Electrocorticograms (ECoG) were recorded on the border cortex of the ischemic focus. Thereafter, rats were sacrificed and the infarct area was measured. In another experiment, rats were allowed to recover for 5 days after cooling and neurobehavioral function was evaluated. FBC suppressed all ECoG frequency bands during and after cooling ($p < 0.05$), except for the delta frequency band in the precooling versus rewarming periods. The injured areas in the cooling and non-cooling groups were 0.99 ± 0.30 and 1.71 ± 0.54 mm², respectively ($p < 0.03$). The grip strength at 2 days after surgery was preserved in the cooling group ($p < 0.05$). We report the novel finding that epileptiform discharges were suppressed in the ischemic border, the infarct area was reduced and neurobehaviour was preserved by FBC. These results indicate that FBC is neuroprotective in the ischemic brain and has demonstrated therapeutic potential for cerebral infarction.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

*Corresponding author at: Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, 1-1-1 Minami-kogushi, Ube, Yamaguchi 755 8505, Japan. Fax: +81 836 22 2294.

E-mail address: masfujii@yamaguchi-u.ac.jp (M. Fujii).

0006-8993/\$ - see front matter © 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.11.041>

1. Introduction

Several experimental studies have indicated that a decrease in brain temperature reduces cerebral infarction and is neuroprotective to the brain, while a mild increase in brain temperature can exacerbate the extent of ischemic neural injury (Busto et al., 1987; Minamisawa et al., 1990; Ginsberg et al., 1992; Kim et al., 1996; Baena et al., 1997). Therefore, previous studies have emphasized the clinical feasibility of systemic hypothermia for patients with brain injury and ischemia (Ginsberg et al., 1992; Clifton et al., 1993; Baena et al., 1997; Yanamoto et al., 1996; Schwab et al., 2001). Despite these favorable outcomes, systemic hypothermia can also lead to fatal complications, such as infection, cardiac arrhythmia, and disruption of blood coagulation (Clifton et al., 1993; Marion et al., 1993; Schubert, 1995).

To resolve these issues, focal brain cooling (FBC) has recently drawn attention as a minimally invasive treatment for brain injuries (Oku et al., 2009; Wagner et al., 2005; Zhang et al., 2007;

Clark et al., 2009). Compared with systemic hypothermia, FBC has the advantage of reducing the cooling temperature below 30 °C, without producing permanent brain damage or systemic complications (Yang et al., 2006). The initial clinical application of FBC was performed for patients with brain tumor or epilepsy from 1959 to the early 1960s and its effectiveness was demonstrated (FAY T, 1959; Ommaya and Baldwin, 1963). Despite these initial studies supporting the therapeutic potential of FBC, FBC has not been optimized for clinical use. However, in the 21st century, FBC has received much attention for the treatment of severe brain injuries, as described above, along with advancements in medical engineering technology. Our recent experimental studies have also indicated the effectiveness of FBC against focal epilepsy and nociceptive pain (Imoto et al., 2006; Tanaka et al., 2008; Fujioka et al., 2010a).

Under these circumstances, the aim of this study was to investigate the effect of FBC on focal cerebral ischemia. We employed a photothrombotic model of focal cerebral ischemia because photothrombotic occlusion of cerebral microvessels using Rose Bengal dye is a highly-reproducible and a less-invasive method of simulating the ischemic infarct pattern in humans (Yao et al., 2003; Grome et al., 1988).

Furthermore, in acute focal ischemia, high extracellular potassium and excess glutamate release from the ischemic core leads to depolarization and increased metabolic demand on the neighboring cortex. These conditions can induce periodic epileptiform discharges (EDs) along the ischemic border (Hartings et al., 2003; Iijima et al., 1992). These repetitive EDs could play a key role in the progression of brain injury from the regions of primary ischemic insult to adjacent regions of secondary injury (Hartings et al., 2003; Mies et al., 1993). Therefore, in this experiment we also evaluated, for the first time, whether FBC could suppress periodic EDs in acute focal ischemia.

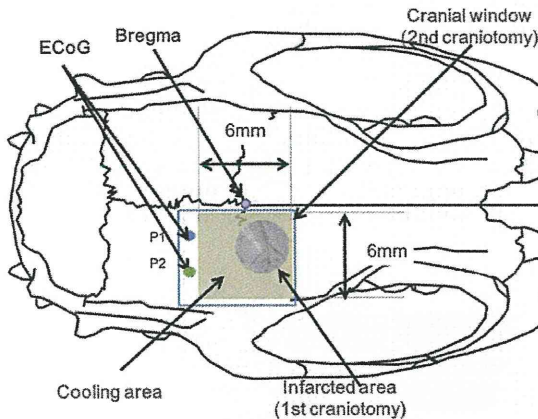


Fig. 1 - Schematic drawing of the experimental design. A small burr hole for photothrombosis and an additional craniotomy for cooling are indicated. Recording sites of electrocorticogram (ECoG) are also indicated (P1 and P2).

2. Results

2.1. Effect of FBC on perifocal EDs

Typical examples of the ECoG changes after focal ischemia are shown in Fig. 3. Soon after the induction of focal ischemia,

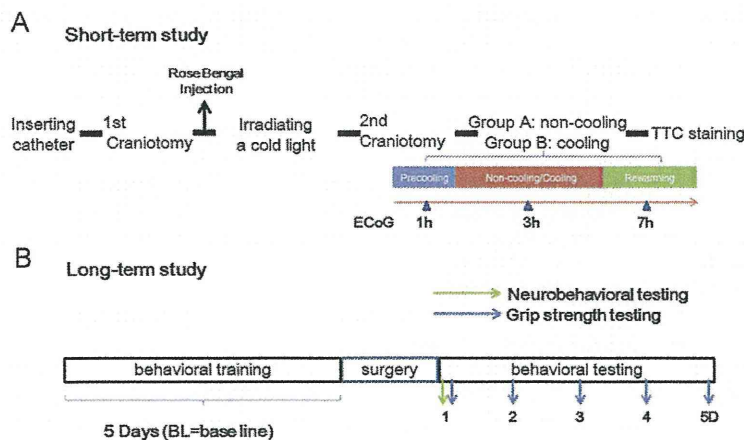


Fig. 2 - Experimental protocols of the short-(A) and long-(B) term studies. As noted in the experimental procedure.

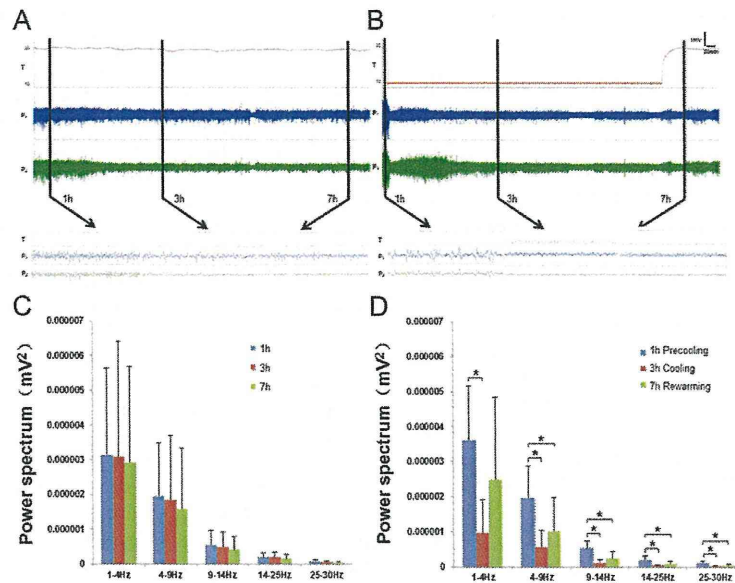


Fig. 3 – Typical examples of electrocorticogram (ECoG) changes after the onset of infarction were showed. (A) Non-cooling sampling and (B) cooling sampling (T: temperature, P1 and P2 indicates the recording sites). Bottom tracings indicate magnified ECoG at 1 h (precooling), 3 h (cooling) and 7 h (rearming) after the onset of infarction). The power spectrum analysis of the ECoG data in 60 s epochs at 1 h (precooling), 3 h (cooling) and 7 h (rearming) after the development of focal ischemia. (C) Non-cooling group and (D) cooling group ($n=6$ * $p < 0.05$ by ANOVA followed by a LSD post-hoc test). Note that in the cooling group, epileptiform discharges (EDs) were remarkably suppressed during brain cooling at 15 °C, and incomplete suppression of EDs persisted throughout the rearming period.

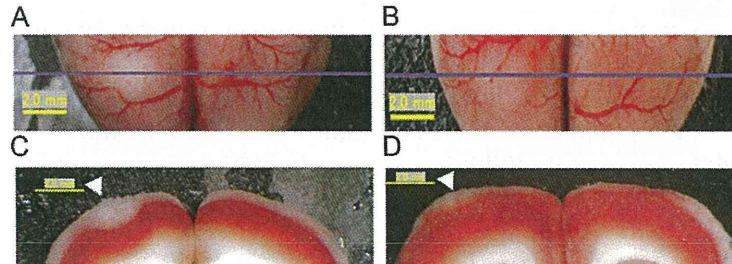


Fig. 4 – Typical delineations of ischemic damages with TTC (triphenyltetrazolium chloride) staining, 24 h after photochemically-induced infarction in the non-cooling (A, C) and cooling (B, D) groups. (A, B): gross appearance of the cortical surface; (C, D): coronal section. These delineations indicate that the ischemic zone is smaller and shallower in the cooled cortex.

periodic EDs were recorded from the peripheral cortex of the infarct zone. In the non-cooled group, EDs were recorded continuously for 8 h throughout the experiment (Fig. 3A). However, in the cooling group, EDs were remarkably suppressed during brain cooling at 15 °C, and incomplete suppression of EDs persisted throughout the rearming period (Fig. 3B).

The average power spectra of ECoG in the cooling and non-cooling groups in 60 s increments are shown in Fig. 3C and D. In the non-cooling group ($n=6$), there were no significant differences in the power spectra in all frequency ranges (1–30 Hz) among the power spectra at 1 h, 3 h and 7 h after production of focal ischemia (Fig. 3C). However, in the cooling group ($n=6$), there were statistically-significant differences between the power spectra at 1 h (precooling) and 3 h (cooling)

at all frequency ranges (1–30 Hz) by ANOVA with LSD post-hoc test ($n=6$, $p < 0.01$) (Fig. 3D). Furthermore, there were also statistically-significant differences between the power spectra at 1 h (precooling) and 7 h (rearming) in all frequency bands ($p < 0.01$), except for the delta frequency range (1–4 Hz) ($p < 0.03$, Fig. 3D).

2.2. Effect of FBC on the infarct area

Typical delineations of ischemic damages with the triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining 12 h after photothrombotic occlusion of cerebral microvessels in the cooling and non-cooling groups are shown in Fig. 4. When comparing the macroscopic gross appearance of the cortical surfaces, the

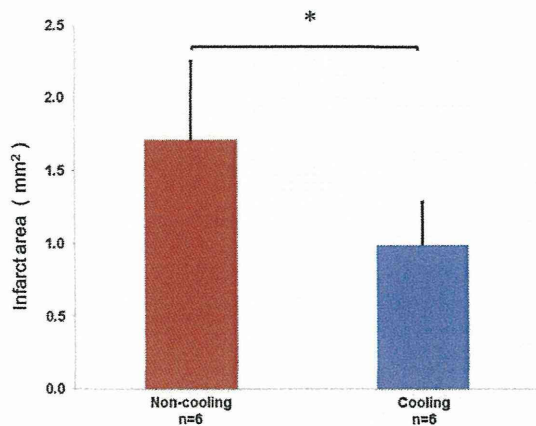


Fig. 5 – Infarct areas in the non-cooling and cooling groups at 24 h post-ischemia (n=6). The injured area of the cooling group was statistically-significantly smaller than that of the non-cooling group (* $p < 0.03$ by Mann-Whitney U test).

ischemic zone was sharply demarcated in the non-cooled cortex (Fig. 4A). However, the ischemic zone was indistinct in the cooled cortex (Fig. 4B). Furthermore, coronal sections of the cortices at the center of the ischemic zone indicated that the ischemic zone was smaller and shallower in the cooled cortex (Fig. 4C and D).

After taking photographs of coronal sections of the cortices, the injured areas were calculated using Image J software. Injured areas in the cooling and non-cooling groups (n=6, each) were $0.99 \pm 0.30 \text{ mm}^2$ and $1.71 \pm 0.54 \text{ mm}^2$, respectively (Fig. 5). The injured area of the cooling group was statistically-significantly smaller than that of the non-cooling group ($p < 0.03$).

2.3. The impact on neurobehavioral function

In the neurobehavioral function, the neurologic score of the cooling group was significantly better than that of the non-cooling group at 24 h after the ischemic onset (Fig. 6A, $p < 0.05$ by Mann-Whitney U test).

The grip strengths of both forelimbs were analyzed for 5 days after surgery. In the ipsilateral forelimb, there was no difference in grip strength after surgery between the cooling and non-cooling groups (Fig. 6B). In the contralateral-to-stroke forelimb, grip strengths were decreased after the ischemic event and recovered to baseline at 3 days after onset. On the other hand, in the cooling group, grip strengths were preserved at the baseline level after the ischemic event. There was statistically-significant difference in the grip strength of the contralateral forelimb between the cooling and non-cooling groups ($p < 0.05$ by paired t-test) at 2 days after surgery (Fig. 6C).

3. Discussion

We obtained the novel findings that periodic EDs in the ischemic border were suppressed, infarct area was reduced and neurobehaviour was preserved by FBC. These results

indicate that FBC acts neuroprotectively to the ischemic brain and has therapeutic potential for the cerebral infarction.

We selected the 15 °C cooling as an optimal temperature, because our previous study indicated that this cooling temperature suppressed EDs induced by penicillin G with minimal influence on neurobehavioral function and histology in the seizure model (Fujioka et al., 2010b; Fujii et al., 2012). Power spectrum analysis of ECoG indicated that focal cooling to 15 °C suppressed all the frequency bands, which is consistent with the results of our previous study (Fujii et al., 2012). Kida et al. (2012) confirmed that cooling the brain to 20 °C suppressed faster (alpha and beta) ECoG bands, and that cooling the brain to 15 °C suppressed both the faster and slower (theta and delta) frequency EEG bands. From these results, we speculate that because 15 °C cooling suppressed neuronal activity in the subcortex, all the frequency bands that originate from neuronal networks in the cortex would be suppressed. The reason the delta frequency of the power spectra alone did not show differences between precooling and rewarming periods in the cooling group (15 °C) is explained by the finding in our previous study that slower frequency bands of ECoG are unsusceptible to the FBC because the origin of the slower frequency component is deeper in the cortical layer than that of the faster frequency components (Kida et al., 2012).

As described briefly in Section 1, the hypoxic/hypoglycemic condition caused by ischemic metabolic failure leads to neuronal membrane depolarization, further glutamate release, spreading ionic imbalances, and eventual cell death (Mies et al., 1993; Nedergaard and Hansen, 1993; Lipton, 1999). ECoG seizure activity is a pathological sequela of ischemic brain injury reflecting hyperexcitability in the neuronal networks and can sometimes occur without overt clinical manifestations (Vespa et al., 1999). Suppression of EDs by FBC suggests that FBC would be protective in the focal cerebral ischemia, as well as systemic hypothermia.

Several studies have reported the reductions of infarct size after systemic hypothermia (Karibe et al., 1994; Markarian et al., 1996; Maier et al., 1998; Berger et al., 2007; Kollmar et al., 2007; Sakurazawa et al., 2012). In previous studies, mild hypothermia (32–34 °C) has been selected to prevent the development of systemic complications and reduce the infarct size. We confirmed that FBC also reduced the infarct size with TTC staining. Thus, FBC is also neuroprotective and can be better applied to the treatment of focal ischemia with a lower temperature (15 °C) compared with systemic hypothermia, and does not induce complications.

In evaluating behavioral function, two assessments related to motor functions were used in this study, because focal ischemia was induced in the SI-MI area (Lee et al., 2002; Bertelli and Mira, 1995). Deterioration of motor function also reflects pathological insults. Thus, the grip strength test provides a sensitive quantitative technique for assessing recovery of motor function.

In our study, although reduction of grip strength was observed in the contralateral forelimb 2 days after the ischemic onset, grip strength was preserved in the cooled group. There was a statistically-significant difference in grip strength 2 days after surgery between the cooling and non-cooling groups. These findings also suggest that the FBC suppresses the brain injury caused by focal ischemia.