

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462211

研究課題名(和文) てんかん発作発現前の生理的脳内ネットワークの変調に基づいた発作予知理論の実証

研究課題名(英文) Demonstration of seizure prediction theory based on modulation of physiological neural network before epileptic seizure development

研究代表者

丸田 雄一 (MARUTA, Yuichi)

山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号：30543970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：経験的モード分解によりオリジナル脳波信号を狭帯域の信号に分解し、ノイズ成分を分離除去後、純粋な脳波信号を再現することに成功した。加えて、てんかん焦点との関連性において注目されているHFO(High frequency oscillations)解析を実施し、これまでアーチファクトにより不明瞭で解析不能であったデータの解析を成功させた。また、HFOのうちfast ripple(FR:250Hz-500Hz)の変動をEEG CDM Analysisソフトを用いて瞬時振幅の経時的変動を確認するに至った。これらの応用により発作起始部の自動検出や発作の予知の自動解析に新たな道筋を示すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：The original electroencephalogram (EEG) and electrocorticogram signals were decomposed into narrowband signal elements using the empirical mode decomposition method along with the removal of noise components. Thereafter, analysis of high-frequency oscillations (HFO), which have attracted attention for being associated with epileptic focus, was performed. The data that could not be analyzed because of artefacts were successfully analyzed. In addition, using the EEG Complex Demodulation analysis software, the time course of the instantaneous amplitude of the fast ripple (250-500 Hz), which is an HFO component, was observed around the seizure onsets. With these applications, we present a new method for the automatic detection of the epileptogenic zone and the prediction of seizure onset.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：てんかん 経験的モード分解 ノイズ除去 てんかん原生域 頭蓋内脳波 発作予知 HFO

### 1. 研究開始当初の背景

脳冷却によるてんかん発作波の抑制が2001年に見出された。我々は2003年よりペルチエ素子(冷却デバイス)を用いた局所脳冷却による難治性てんかんの低侵襲治療法確立のための研究を進めてきた。その結果、(1)脳波・脳温・脳血流・脳圧のマルチモーダルな脳機能計測、(2)時々刻々と変化するてんかん脳病態性ダイナミックスの情報解析、及び(3)局所脳冷却による病態制御の有効性を見出した。

本研究では、局所脳冷却装置の臨床応用に向けて、デバイスの開発と共に重要となる予知のシステムに関する研究を行う。現在の冷却デバイスでは、至適冷却温度に到達するまでに数分かかる。従って発作発現の数分前には、すでに発作を検出する必要がある。そこで、高度な発作検出理論の構築あるいは発作予知理論の構築と実証が不可欠となり本研究の立案に至った。

てんかんの病態は、脳機能ネットワークの誤った結合や脱抑制的なニューロン・ネットワークによって、他の領域やネットワークを次々に巻き込んで発作の伝搬を引き起こすことにある。つまり脳内では発作起始以前にすでにネットワークの変調が生じている<sup>1)</sup>。また、Aur は、発作発生のメカニズムを解明するなかで、発作起始20分前に広汎なチャンネルにおける脳波周波数変化を報告している<sup>2)</sup>。これは、発作起始に先行して脳内情報処理に変化が生じていることを示しており、発作起始以前の脳内ネットワーク変調によって生じた可能性がある。そこで、情報工学的解析技術を巧みに利用して発作起始以前にこのネットワークの変調を検出することができれば、臨床発作を予知することが可能となる。

脳内ネットワークを利用した発作予知の研究を妨げているのは、多数存在することが想定されるてんかん関連の脳内ネットワークが解明されていないことにある<sup>1)</sup>。そこで、我々は、術前検査でてんかん原性域の同定に使用する頭蓋内脳波を用いることで、患者毎に挿入した頭蓋内電極間の脳内ネットワークを同定することができれば、発作起始以前にそのネットワークの変化から発作を予知できると考えた。従って、発作予知のためにてんかん関連のネットワークの解明を待つ必要はない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、てんかん発作が始まる前に生理的脳内ネットワークが変調を来す<sup>1)</sup>ことに基づいて、情報工学的解析技術を駆使した新規のネットワーク解析技術の開発である。またその成果として発作予知の新しい解析手法を確立することにある。

てんかんを有する脳であっても、発作がない場合には、安静状態(Default Mode Network)<sup>3)</sup>や労作状態(Functional

Network)<sup>4)</sup>といった生理的脳内ネットワーク活動が営まれている。しかし、発作関連性に脳内ネットワークが変調をきたすと、ドミノ倒式にネットワークが混乱をきたし発作となる<sup>5)</sup>。そこで、てんかん患者の術前検査として実施される頭蓋内脳波からネットワーク変調をいち早く検出し、発作発現因子を探索することで、新たな予知モデルを提案する。

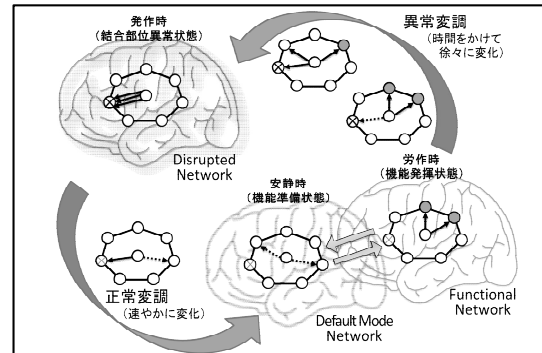


図1 てんかん発作と脳内ネットワーク  
てんかんを有する脳であっても、発作がない時期には、安静状態(Default Mode Network)や労作状態(Functional Network)による生理的脳内ネットワーク活動が営まれている。しかし、発作関連性に脳内ネットワークが変調をきたすと、ドミノ倒式にネットワークが混乱をきたし発作となる。

### 3. 研究の方法

#### 機器

デジタル脳波計(日本光電社製)にて長時間脳波ビデオモニタリングで収集した頭蓋内脳波(2KHz sampling)を解析材料とした。

#### (1) 頭蓋内脳波のノイズ除去法

最初にLabChart 8(ADInstruments社製)を用いて脳波成分の周波数構成を確認した。その後MATLAB R2015a(MathWorks社製)で、経験的モード分解(EMD; empirical mode decomposition)処理後に、解析対象周波数の構成成分のうちノイズと考えられるIMFを削除して残る成分を再合成して精製脳波データを得た。

#### (2) 頭蓋内脳波を用いたてんかん病態の解明

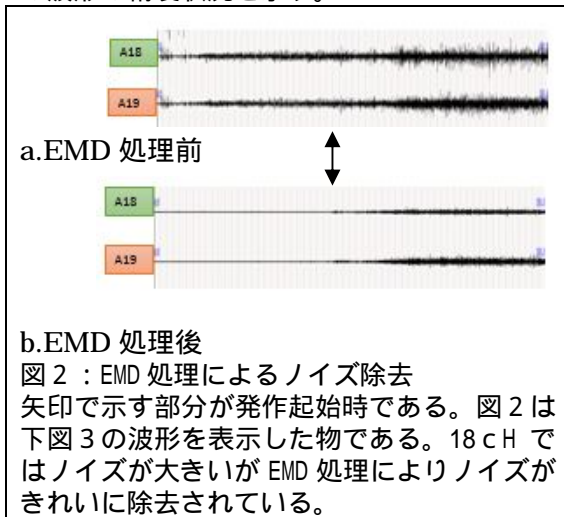
てんかんと関連性が示唆されているHFO(High frequency oscillations)解析の前処理にEMD分解を用いた。発作前・起始部・発作中のfast ripple(FS:250Hz-500Hz)の瞬時振幅の変動をEEG CDM Analysis(のるぷろライトシステムズ社製)を使用してComplex Demodulationにより経時的に分析した。

### 4. 研究成果

#### (1) 頭蓋・頭蓋内脳波のノイズ除去法を確立

アドバンスなICA(JADE法・AMUSE法)多変量経験的モード分解(EMD)非負値行

列分解/非負値テンソル分解(NMF/NTF)といった統計学的解析手法を駆使して、純粋な脳波成分の抽出を試みた結果、経験的モード分解により良好なノイズ除去結果を得ることが出来た。図2にEMD処理前後の頭蓋内脳波の波形の精製状況を示す。



(2) 頭蓋内脳波を用いたてんかん病態の解明

さらにてんかんと関連性が示唆されているHFO(High frequency oscillations)解析の前処理に経験的モード分解を用いることにより、これまでアーチファクトにより不明瞭で解析不能であったデータの解析を成功させた。

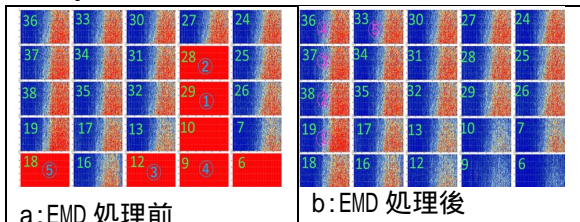


図3：EMD処理前後の解析結果の比較  
水色の番号は電極の番号を丸で囲んだ数字はFRの平均瞬時振幅が大きい物の順番を示す。EMD処理前にアーチファクトのために赤色で埋め尽くされたチャンネル(6,9,10,12,18,28,29)に注目するとEMD処理により選択的にノイズが除去されている。これにより数値解析が可能となり、てんかん原性域と推定した部位とFSの瞬時振幅が高いチャンネルとが一致した。

EMDは、基底を持たないデータドリブンな手法である。また、CDM解析(複素変換法)は時間分解能と周波数分解能の間にトレードオフの関係がないため瞬時振幅を数値データとして取り出すことが可能である。

このことを利用して、発作起始部周辺におけるFSの経時変化を観察したところ、発作起始部においてFSの瞬時振幅が大きく上昇性の変化を示した。各種検査によりてんかん原性域と評価した部位において、FRは最大となっており、てんかん原性域の決定において自動解析の可能性が見込まれた。また、FR

は発作時に最大振幅を示しており、発作の自動検出の可能性が見込まれた。

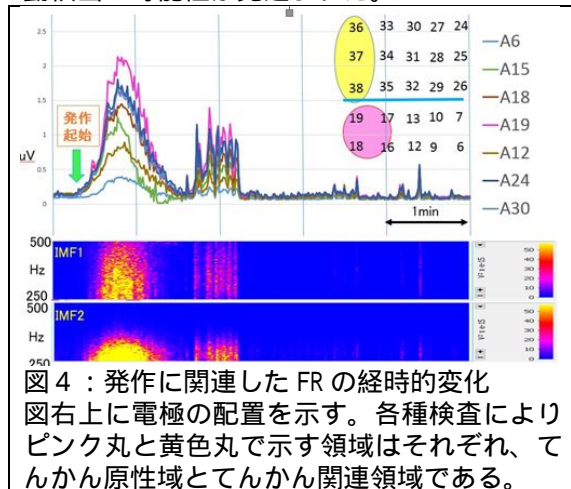


図4：発作に関連したFRの経時変化  
図右上に電極の配置を示す。各種検査によりピンク丸と黄色丸で示す領域はそれぞれ、てんかん原性域とてんかん関連領域である。

(3) てんかん発作起始に先行した脳内情報処理の変調を脳内ネットワークの変調の証明

てんかん発作起始に先行した脳内情報処理の変調を脳内ネットワークの変調として情報工学的解析技術により検出手法の確立に着手したが、研究開始年度から問題となっていた経験的モード分解の解析時間の短縮を実現できず、解析が極少数例の分析にとどまりチャンネル間の同期を網羅的に解析するところにまで及ばなかった。

【参考文献】

- 1) Stacey W et.al.:Epilepsy Res. 2011 Dec;97(3):243-51.
- 2) Dorian Aur : J Neurosci Methods. 2011 Aug 30;200(1):80-5.
- 3) Buzsaki G et.al.: Science. 2004 304:1926-1929.
- 4) 3) Buckner RL et.al. Ann NY Acad Sci. 2008 Mar;1124:1-38.
- 5) Zijlmans M et.al.:Ann Neurol. 2012 Feb;71(2):169-78.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0件)

[学会発表](計 2件)

丸田雄一 経験的モード分解 (EMD ; empirical mode decomposition) データを用いた HFO 脳波解析 第46回日本臨床神経生理学会学術大会 2016.10.29 ~ 10.29 福島県郡山市 (ホテルハマツ)

丸田雄一, 井上貴雄, 藤原幸一, 野村貞広, 鈴木倫保. EMD 再構成法による脳波データ精製の試み 第45回日本臨床神経生理学会学術大会 2015.11.5 ~ 11.7 大阪府大阪市 (大阪国際会議場)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

丸田 雄一 (MARUTA, Yuichi)  
山口大学・医学部・特別医学研究員  
研究者番号：30543970

##### (2) 研究分担者

藤原 幸一 (FUJIWARA, Kouichi)  
京都大学・情報学研究科・助教  
研究者番号：10642514

野村 貞宏 (NOMURA, Sadahiro)  
山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：20343296

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

なし