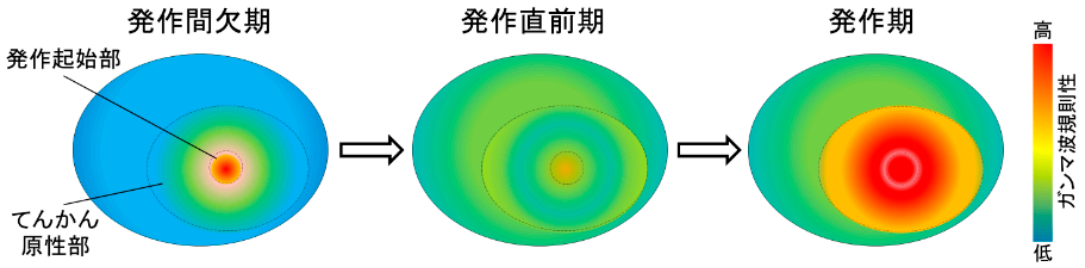
195　Multiscale entropy法によるてんかん脳波の高度数理学的解析	佐藤　洋輔

【目的】焦点性てんかんの脳波におけるガンマ波（30〜70 Hz）は、発作起始部と周辺のてんかん原性部を結ぶ介在ニューロン間ネットワークの同期化に関連していることが示されている。その同期化が、発作起始部とてんかん原性部においてなんらかのタイミングでガンマ波規則性の増加をもたらすのではないか、と仮説を立てた。本研究は、デジタル脳波において波形規則性を定量化できる Multiscale entropy 法を用いて、焦点性てんかんにおけるガンマ波規則性をエントロピー値として算出し、その時間空間的ダイナミクスを評価することを目的とした。

【方法】術後転帰が良好であった限局性皮質異形成症の 13 人の患者の合計 1,164 電極で記録された頭蓋内脳波データを後方視的に分析した。発作間欠期、発作直前期、および発作期の 20 秒間において、個々の電極でガンマ波（28.6〜60.7 Hz）のエントロピー値（エントロピー値が小さいほど、ガンマ波規則性が高い）を計算した。また、発作起始部およびてんかん原性部（実際に切除された部）において、エントロピー値を Z 値（Z 値が小さいほど、ガンマ波規則性が高い）で標準化してヒストグラムを作成した。

【結果】発作間欠期では発作起始部においてエントロピー値が最も低下し、発作直前期では発作起始部においてエントロピー値がやや増加し、発作期ではてんかん原性部においてエントロピー値は特異的に低下した。Multiscale entropy 法を用いたガンマ波規則性の時間空間的解析により、焦点性てんかん発作発生のメカニズムが示されたと同時に、発作間欠期の最小エントロピー値（最も高いガンマ波規則性）は発作起始部のマーカーとして、発作時の低いエントロピー値（高いガンマ波規則性）はてんかん原性部のマーカーとして発展する可能性が示された。

焦点性てんかん発作発生におけるガンマ波規則性の時間空間的ダイナミクス



195. Multiscale entropy 法によるてんかん脳波の高度数理学的解析

佐藤　洋輔

昭和大学 医学部 脳神経外科学講座

Key words：てんかん，multiscale entropy，ガンマ波，発作起始部，てんかん原性部

緒　言

焦点性てんかんでは、発作間欠期において介在ニューロンの同期化が増強され［1］、発作直前期においてその同期化が減弱することで興奮と抑制のバランスが崩壊し［2］、発作期において激化するてんかん性の介在ニューロンの過同期化が生ずるとされている［3］。限局性皮質異形成では、異常神経組織によって内在的に生成される介在ニューロン活動が、てんかん発作につながるてんかん性ネットワークの同期化に寄与している［4］。発作起始部と周囲のてんかん原性部との間の神経同期化の動的不均衡は、ヒトにおけるてんかん発作の発生に関連していることが報告されている［5］。我々のグループは、限局性皮質異形成のてんかん原性部において、発作の開始と伝播の間に、30 Hz 以上の脳波で示されるてんかん原性部ー非てんかん原性部間の同期化が減弱することを報告した［6］。介在ニューロンの活動は、焦点性てんかんの実験モデルにおいてガンマ波と関連していることが示されている［7］。したがって、介在ニューロンの同期化がガンマ波規則性を用いて測定できるならば、真に病的なてんかん原性部を描写できるかもしれないと考えた。

Multiscale entropy 法は、異なる時間スケールでの生理学的波形信号の動的規則性を定量化できる強力なツールである［8］。同法はアルツハイマー病などの頭皮脳波背景活動を分析するために使用されつつあり［9］、我々はガンマ波規則性を定量化するために適用することにした。

本研究では、てんかん性ネットワークにおける介在ニューロンの同期化が、Multiscale entropy 法を用いてガンマ波規則性の増加として検出されるという仮説を立て、得られたガンマ波規則性のダイナミクスが焦点性てんかん発作発生メカニズムを説明できるかを検証した。術後転帰が良好であった限局性皮質異形成症患者の 1,164 電極で記録された頭蓋内脳波データを後方視的に分析し、発作間欠期、発作直前期、および発作期において、ガンマ波のエントロピー値（エントロピー値が小さいほど、ガンマ波規則性が高い）を計算した。また、発作起始部およびてんかん原性部（実際に切除された部）において、エントロピー値を Z 値（Z 値が小さいほど、ガンマ波規則性が高い）で標準化してヒストグラムを作成し、ガンマ波規則性の新規てんかん病変部マーカーとしての有用性についても検討した［10］。

方　法

1.　対象データ

2008 年から 2013 年の間に、限局性皮質異形成に続発した難治性焦点性てんかんの外科治療のために、頭蓋内脳波記録を行った 13 人の患者（男性 8 人および女性 5 人）の頭蓋内脳波データを対象とした。対象データは以下の基準を満たしていた：1）限局性皮質異形成病変は磁気共鳴画像法で明瞭に確認出来た、2）術後の病理組織学的診断で限局性皮質異形成が示された、3）術後発作の転帰は国際てんかん連盟の分類によるクラス I であった。すべての行程は院内倫理委員会の承認を得て実施された。

2. 頭蓋内脳波記録

頭蓋内脳波は、電極間距離は 8～10 mm（Ad-Tech、Racine、WI、USA）、サンプリング周波数は 6 人で 1 kHz、7 人で 2 kHz、Harmonie システム（Stellate、Montreal、PQ、Canada）を使用して記録された。てんかん放電を認めない電極を基準電極として設定した。

3. 発作起始部およびてんかん原性部の定義

発作起始部は、臨床神経生理専門医によって、low amplitude fast activity として最も早い変化を示した電極として定義された。その結果、1 個または 2 個の電極が発作起始部として定義された。てんかん原性部は、現在有効なマーカーとして利用されている高周波律動波（ > 80Hz）を発現していた実際に切除された部として定義された。

4. 脳波データの選択

各患者について少なくとも 20 秒以上続く 1 つの典型的な発作を選択し、発作間欠期、発作直前期、および発作期における 20 秒間を抽出した。発作間欠期は発作発症から少なくとも 1 時間は離れていた。発作直前期は、発症直前の 20 秒間を抽出した。発作期は、リズミカルな発作時脳波パターンの開始直後 20 秒間を抽出した。ガンマ波規則性の記録条件を一定にするため、深部電極脳波データは除外した。

5. Multiscale entropy 法によるガンマ波規則性の解析

Multiscale entropy 法では、任意の時間尺度で脳波シリーズの規則性を定量化できる。オリジナルの脳波時系列 $X=\{X_1, X_2, \dots X_N\}$は、重ならないウィンドウの幅として設定された時間スケールファクタ（τ）によって粗化される。新しい粗化脳波時系列 $Y^{(\tau)}=\{Y_1, Y_2, \dots Y_N\}$は次のように定義される。

$$Y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} X_i, \qquad 1 \le j \le \frac{N}{\tau}$$

時系列 $Y^{(1)}$ は、短時間スケールを表す元の時系列と同一であり、より高い τ はより長い時間スケールを表す。 τ を有する MSE スコア（$MSE^{(\tau)}$）は、各系列 $Y^{(\tau)}$ について計算される。$MSE^{(\tau)}$ は 3 つのパラメータに依存する：N（データ点の総数）、m（比較される連続データ点の数）、および r（時系列の一貫性を測定するためのノイズ閾値）。粗粒度時系列 $Z=\{Z_1, Z_2, \dots Z_N\}$の $MSE^{(\tau)}$ は次のように定義される。

$$MSE^{(\tau)}(N, m, r) = \log_e[C_{m+1}(r)/C_m(r)]$$

$$C_m(r) = \{\text{number of pairs (i, j)with } |Z_i^m - Z_j^m| < r, i \neq j\}/\{\text{number of all probable pairs, i. e. } (N-m+1)(N-m)\}.$$

エントロピー値は、最初の m 個の点について互いに類似している 2 つのシーケンスが全データ点（N）の次の m＋1 個の点で類似したままであるという条件付き確率の負の自然対数を意味する。本研究では、すべての脳波データを 60 Hz ノッチフィルタリングし、200 Hz にダウンサンプリングした。200 Hz のサンプリング周波数の場合、時間スケールファクタ τ ＝ 3 から τ ＝ 7 はガンマ周波数（30～70Hz）にほぼ対応する。

$$\frac{200\ Hz}{3} = 66.7\ Hz, \quad \frac{200\ Hz}{7} = 28.6\ Hz.$$

ガンマ波規則性を評価するためのエントロピー値を τ ＝ 3 から τ ＝ 7 までの平均値として以下の式として定義した。

$$\text{ガンマ波におけるエントロピー値} = \frac{1}{5} \sum_{\tau=3}^{7} MSE^{(\tau)}$$

m ＝ 2 および r ＝ 0.2 が脳波の Multiscale entropy 法において良好な統計的結果を提供することが示されており、選択された 20 秒間のデータについて N ＝ 4,000（すなわち 20 秒×200 Hz）、m ＝ 2、r ＝ 0.2 でエントロピー値を計算した。得られたエントロピー値を各患者の脳表面写真に重ね合わせることによってトポグラフィーマップを作成した。これら行程は、MATLAB（The MathWorks、Version 8.5、Natick MA、USA）を使用して実施された。

6. 統計学的解析

Steel-Dwass 検定を用いて、発作間期、発作直前期、および発作期のエントロピー値を評価した。エントロピー値の平均、標準偏差、および Z 値＝（[個々のエントロピー値] － [平均エントロピー値]）／（エントロピー値の標準偏差）を計算した。各期間中の Z 値の分布を視覚的に評価するために領域ごとにヒストグラムを作成した。解析は Microsoft Excel 2010（Microsoft Corp、Seattle、WA、USA.）を使用して実施した。

結果および考察

1. 各々の患者におけるエントロピー値

全患者において合計 1,164（平均±標準偏差：90±15）電極および 39 個の 20 秒間を分析した。各患者について解析した電極数を領域ごとにまとめて表 1 に示した。

表 1. 各患者におけるデータ

患者	性	電極数			解析領域全体に対するてんかん原性部の比率
		発作起始部	てんかん原性部（切除部）	てんかん原性部以外	
1	女	2	36	68	0.35
2	男	1	18	50	0.26
3	男	2	35	47	0.43
4	男	1	38	62	0.38
5	男	1	45	56	0.45
6	男	1	47	54	0.47
7	女	2	28	77	0.27
8	男	2	7	102	0.06
9	女	1	15	62	0.19
10	男	1	20	44	0.31
11	女	1	20	70	0.22
12	女	1	12	87	0.12
13	男	1	4	60	0.06

解析領域全体に対するてんかん原性部の比率は患 8、9、12 および 13 において低い。

エントロピー値は、7 人で発作間欠期から発作直前期にかけて、8 人で発作直前期から発作期にかけて、9 人で発作間欠期から発作期にかけて、それぞれ有意に減少した（図 1）。解析領域全体に対するてんかん原性部の比率の最も低い 4 人の患者（患者 8、9、12、13）は、発作直前期から発作期にかけて有意なエントロピー増加を示し（患者 9 および 12）、または差異を認めなかった（患者 8 および 13）。これらの結果は、エントロピー値が発作期のてんかん原性部で特に低いことを示していると考えられた。

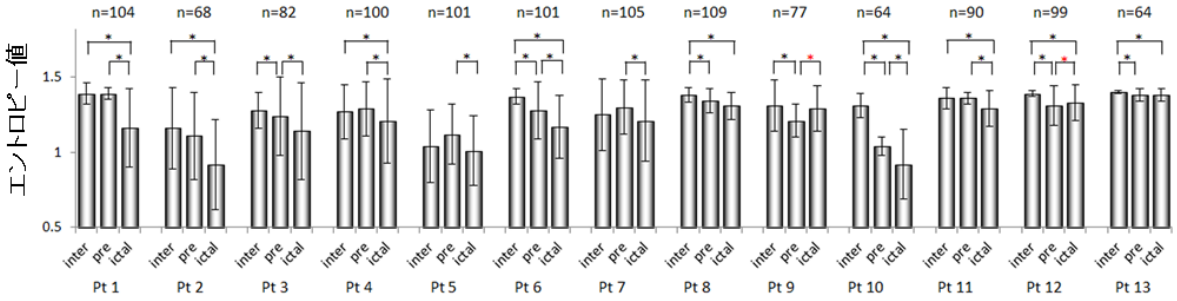


図 1. 各患者の発作間欠期（inter）、発作直前期（pre）、および発作期（ictal）におけるエントロピー値
結果は平均値±標準偏差としてプロットされている。n は各患者について分析された電極の総数を意味する。有意差は Steel-Dwass 検定で評価した。0.05 未満の P 値を有意とみなし、＊で示した。 エントロピー値は、発作直前期から発作期にかけて患者 9 と 12 で有意に増加し、患者 8 と 13 で差異を認めなかったが、これら 4 人は解析領域全体に対するてんかん原性部の比率が最も低かった。

2. エントロピー値のトポグラフィーマップ

エントロピー値のトポグラフィーマップ（図 2）により、発作間欠期に発作起始部においてエントロピー値が最小値となっていることが視覚的に捉えられた。また、低いエントロピー値は発作直前期に散在して分布していたが、発作期にはてんかん原性部に集中した。

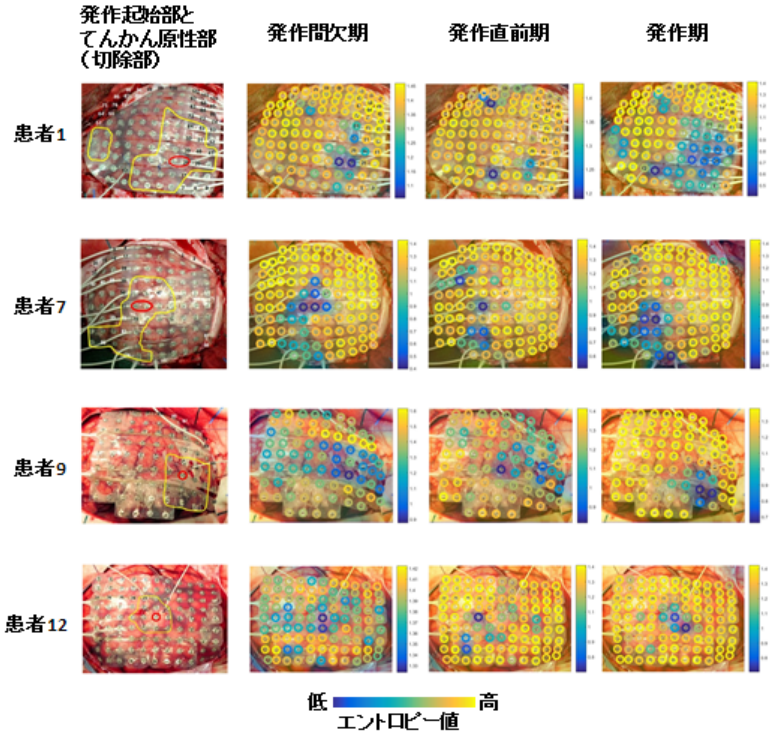


図 2. エントロピー値のトポグラフィーマップ

代表的な結果（患者 1、7、9、12）。最左列に、発作起始部（赤い丸）およびてんかん原性部（黄線で囲まれている、実際の切除部）が示されている。すべての患者で、発作間欠期のエントロピー値は発作起始部で常に最も低かった。発作時のエントロピー値はてんかん原性部で高かった。

3. Z 値のヒストグラム分析

全患者にわたる Z 値のヒストグラム分析においてもトポグラフィーマップと同様の結果を確認できた（図 3）。発作間欠期の Z 値は、発作起始部で−3.5±1.0（平均値±標準偏差）、てんかん原性部で−0.53±1.3、てんかん原性部以外で 0.21±0.77 であった。発作直前期の Z 値は、発作起始部で−2.1±1.8、てんかん原性部で−0.40±1.3、てんかん原性部以外で 0.15±0.82 であった。発作時の Z 値は、発作起始部で−2.0±1.2、てんかん原性部で−0.87±1.3、てんかん原性部以外で 0.34±0.63 であった。

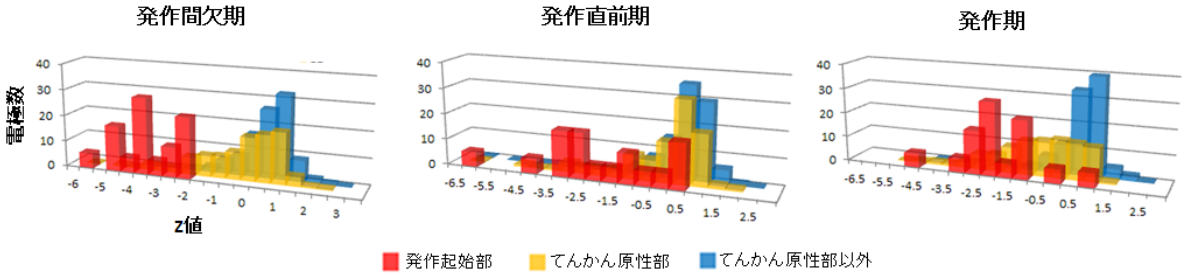


図 3. Z 値のヒストグラム

電極の累積数を全患者にわたる Z 値に対してプロットした。低い Z 値は、低いエントロピー値、すなわち高いガンマ振動規則性を表わしている。

4. ガンマ波規則性の時間空間的ダイナミクス

結果を考慮すると、ガンマ波規則性の時間空間的ダイナミクスは次のように特徴付けられた（図 4）。1）発作間欠期のガンマ波規則性は発作起始部で常に最も高い、2）発作直前期のガンマ波規則性は発作起始部で相対的に低下する、3）発作時のガンマ波規則性はてんかん原性部で高い。なお、ガンマ波規則性が介在ニューロン同期化を強く反映すると仮定すると、焦点性てんかん発作発生メカニズムは次のように言い換えられる。1）発作間欠期では発作を抑制するための脱同期化効果が発作起始部の外側で保存される、2）発作直前期では介在ニューロン間の抑制/興奮バランスが崩壊し、発作起始部と周囲てんかん原性部が同化する、3）発作時ではてんかん性介在ニューロンネットワークを介した超同期化がてんかん原性部に伝播する。

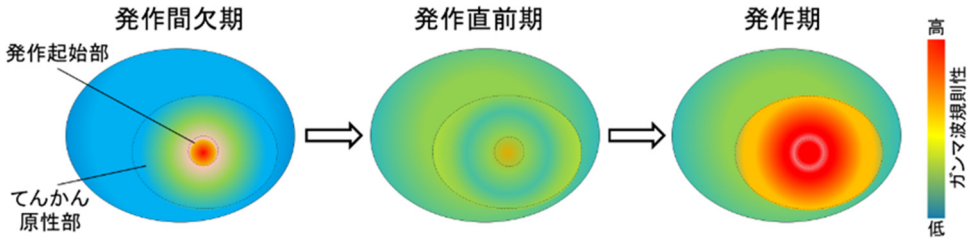


図 4. 焦点性てんかん発作発生におけるガンマ波規則性の時間空間的ダイナミクス
ガンマ波規則性のダイナミクスは次のように特徴付けられた。1）発作間欠期のガンマ波規則性は、発作起始部で常に最も高い、2）発作直前期のガンマ波規則性は発作起始部で相対的に低下する、3）発作時のガンマ波規則性はてんかん原性部で高い。

5. 新規病変部マーカーとしてのガンマ波規則性

Multiscale entropy 法を用いたガンマ波規則性の時間空間的解析の結果、発作間欠期の最小エントロピー値（最も高いガンマ波規則性）は発作起始部のマーカーとして、発作時の低いエントロピー値（高いガンマ波規則性）はてんかん原性部のマーカーとして発展する可能性が示された。

文　献

1） Avoli M, de Curtis M, Köhling R. Does interictal synchronization influence ictogenesis? Neuropharmacology. 2013 Jun;69:37-44. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22776544 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.044

2） Sato Y, Doesburg SM, Wong SM, Boelman C, Ochi A, Otsubo H. Preictal surrender of post-spike slow waves to spike-related high-frequency oscillations (80-200 Hz) is associated with seizure initiation. Epilepsia. 2014 Sep;55(9):1399-405. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25070562 DOI: 10.1111/epi.12728

3） Ziburkus J, Cressman JR, Barreto E, Schiff SJ. Interneuron and pyramidal cell interplay during in vitro seizure-like events. J Neurophysiol. 2006 Jun;95(6):3948-54. Epub 2006 Mar 22. PMID: 16554499 DOI: 10.1152/jn.01378.2005

4） Cepeda C, Chen JY, Wu JY, Fisher RS, Vinters HV, Mathern GW, Levine MS. Pacemaker GABA synaptic activity may contribute to network synchronization in pediatric cortical dysplasia. Neurobiol Dis. 2014 Feb;62:208-17. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24121115 DOI: 10.1016/j.nbd.2013.10.001

5） Khambhati AN, Davis KA, Oommen BS, Chen SH, Lucas TH, Litt B, Bassett DS. Dynamic Network Drivers of Seizure Generation, Propagation and Termination in Human Neocortical Epilepsy. PLoS Comput Biol. 2015 Dec 17;11(12):e1004608. eCollection 2015 Dec. PMID: 26680762 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004608

6) Ibrahim GM, Anderson R, Akiyama T, Ochi A, Otsubo H, Singh-Cadieux G, Donner E, Rutka JT, Snead OC 3rd, Doesburg SM. Neocortical pathological high-frequency oscillations are associated with frequency-dependent alterations in functional network topology. J Neurophysiol. 2013 Nov;110(10):2475-83. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24004529 DOI: 10.1152/jn.00034.2013

7) Köhling R, Vreugdenhil M, Bracci E, Jefferys JG. Ictal epileptiform activity is facilitated by hippocampal GABAA receptor-mediated oscillations. J Neurosci. 2000 Sep 15;20(18):6820-9. PMID: 10995826

8) Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. Phys Rev Lett. 2002 Aug 5;89(6):068102. Epub 2002 Jul 19. PMID: 12190613 DOI: 10.1103/PhysRevLett.89.068102

9) Mizuno T, Takahashi T, Cho RY, Kikuchi M, Murata T, Takahashi K, Wada Y. Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer's disease using multiscale entropy. Clin Neurophysiol. 2010 Sep;121(9):1438-1446. Epub 2010 Apr 18. PMID: 20400371 DOI: 10.1016/j.clinph.2010.03.025

10) Sato Y, Wong SM, Iimura Y, Ochi A, Doesburg SM, Otsubo H. Spatiotemporal changes in regularity of gamma oscillations contribute to focal ictogenesis. Sci Rep. 2017 Aug 24;7(1):9362. PMID: 28839247 DOI: 10.1038/s41598-017-09931-6