

## 博士論文

論文題目 拡散 MRI による脳ネットワーク解析：  
術後症例における遠隔部 MRI 所見による検証と  
てんかんでの臨床応用可能性

氏名 神谷 昂平

I	要旨	p2
II	序文	p3
III	研究1 大脳部分切除術後の線条体/視床の拡散強調像での高信号	
A	目的	p5
B	方法	p6
C	結果	p9
D	考察	p20
E	結論	p25
IV	研究2 内側側頭葉てんかんに対する脳ネットワーク解析の応用	
A	目的	p26
B	方法	p29
C	結果	p38
D	考察	p44
E	結論	p51
V	総括と今後の展望	p52
VI	謝辞	p53
VII	参考文献	p54

## I. 要旨

拡散 MRI による脳ネットワーク解析が注目され、妥当性や臨床応用の検討が盛んになされている。本研究前半では、大脳手術後亜急性期の線条体/視床の二次的変化の MRI 所見を初めて報告した。その中で、切除部位との対応を明らかにし、拡散 MRI 解析で言われている大脳皮質-線条体/視床間の部位対応を、肉眼的に確認可能な画像所見により証明することができた。これによって、脳ネットワーク解析の妥当性を間接的に確認できた。後半では、脳ネットワーク解析の臨床応用可能性を、内側側頭葉てんかん症例を対象として検討した。

## II. 序文

拡散 MRI は生体内の水分子の拡散（変位）を観察することができ、特に臨床画像診断における拡散強調像は、急性期脳梗塞の早期検出[1]や膿瘍の診断[2]、腫瘍の細胞密度の推定[3]、更には一部の神経疾患での特異度の高い画像所見[4-6]といった有用性が広く知られている。これらは主に Apparent Diffusion Coefficient (ADC) で表される水分子の拡散制限の度合いから組織学的特徴を推測し、画像診断に活用するものだが、中枢神経系ではそれに加えて組織構造の異方性を利用する Diffusion Tensor Imaging (DTI) やトラクトグラフィ[7,8]が早期から活用されてきた。DTI による組織微細構造の定量的指標として Fractional Anisotropy (FA) や Mean/Axial/Radial Diffusivity があり[9]、脱髄性疾患[10]や種々の神経変性疾患[11-14]で FA の低下を報告した研究は数多い。トラクトグラフィは生体内で神経線維の走行を非侵襲的に可視化できるモデリティとして唯一のもので、神経解剖の把握[15,16]、手術の計画とナビゲーション[17,18]、脳形成異常での異常な神経線維の描出[19-21]などに使用される。

更に近年、拡散 MRI トラクトグラフィによる脳ネットワーク解析が急速に発展しつつある[22-27]。脳内の各領域間の繋がり (brain connectome) に、数学的手法としてグラフ理論を適用する手法が主流で[28,29]、様々な神経・精神疾患における脳ネットワークの変化が明らかにされつつある[30-32]。こうした流れは、脳機能を各領域に局

在するものとする古典的な捉え方から、領域間の繋がりに重きを置いて脳をネットワークとして理解する、近代的なホドトピーの考え方への移行[33-36]に沿うものであり、構造と機能の対比という側面からも大きな期待が寄せられている[37-41]。一方で、トラクトグラフィには様々な偽陽性/偽陰性があり[27,42,43]、ネットワーク解析は手法により結果が左右されること[26,44,45]も指摘されている。それ故、得られた解析結果の妥当性は、基準となる別の方法で検証されることが望ましい。ネットワーク解析の今後には、1) こうした方法論的問題を解決し、解析手法を確立する、2) 健常脳のネットワークと疾患による変化をモデルとして理解する、3) 臨床的判断に貢献する、という、3つの大きな課題がある[46]。

以上の背景のもと、本研究前半部では、大脳部分切除術後の亜急性期に線条体/視床に見られる二次的な MRI 所見に着目し、手術部位との対応を明らかにした。これによって、過去に拡散 MRI 解析で報告された大脳皮質-線条体/視床の部位対応[47-49]を、肉眼的に確認可能な所見により証明し、脳ネットワーク解析の妥当性を間接的に確認することが出来た。後半部では、拡散 MRI による脳ネットワーク解析の臨床応用可能性を、内側側頭葉てんかん症例を対象として検討した。

### Ⅲ. 研究 1

#### 大脳部分切除術後の線条体/視床の拡散強調像での高信号

##### A. 目的

てんかんに対する脳外科手術後数日目の MRI で、手術部位とは離れた同側の線条体/視床に、拡散強調像で一過性に高信号を認める症例を経験した。無症状であり、経過観察の MRI では異常所見を残さずに完全に消退したことから、急性期脳梗塞とは考えられず、切除された大脳皮質との神経線維連絡による二次変性/遠隔効果を見ている可能性が高いと考えた。中枢神経組織の二次変性が急性期に一過性に拡散強調像で高信号を示すことは、錐体路の Waller 変性ではよく知られている[50-52]が、線条体では拡散強調像の先行報告は一報のみ[53]で、皮質の障害部位との対応はされていない。視床では、中大脳動脈領域の脳梗塞後慢性期に、視床内で大脳の梗塞部位と関連の強い箇所、萎縮と T2 強調像での高信号を認めることが以前より知られている[54,55]。拡散強調像では、痙攣後脳症[56]や側頭葉部分切除術後[57]に視床枕に高信号を認めた報告があり、視床枕が主に側頭葉から後頭・頭頂葉の後方連合野と連絡する[58]ことによる二次変性/遠隔効果であると推測されている。

以上の背景のもと、研究 1 では、脳外科手術後症例の MRI 画像所見を後方視的に

検討し、1) 線条体/視床の拡散強調像での高信号と手術部位との関連を明らかにすること、2) 過去の画像解析研究で報告されている大脳皮質-線条体/視床の部位対応 [47-49]と対比し、それらの妥当性を検証すること、を目的とした。

## B. 方法

### 1. 倫理的配慮

本研究は、東京大学医学部附属病院、国立精神・神経医療研究センター病院の2施設において、臨床的必要性のために撮影されたMRI画像の後方視的検討を行う観察研究であり、各施設倫理委員会の承認を得て行われた（東京大学医学部附属病院 倫理審査番号 2561-(9)、国立精神・神経医療研究センター病院の倫理委員会では審査不要と判断された）。本研究の施行に伴って追加の検査や治療方針の変更は発生しないため、文書でのインフォームドコンセントの取得は免除された。

### 2. 対象

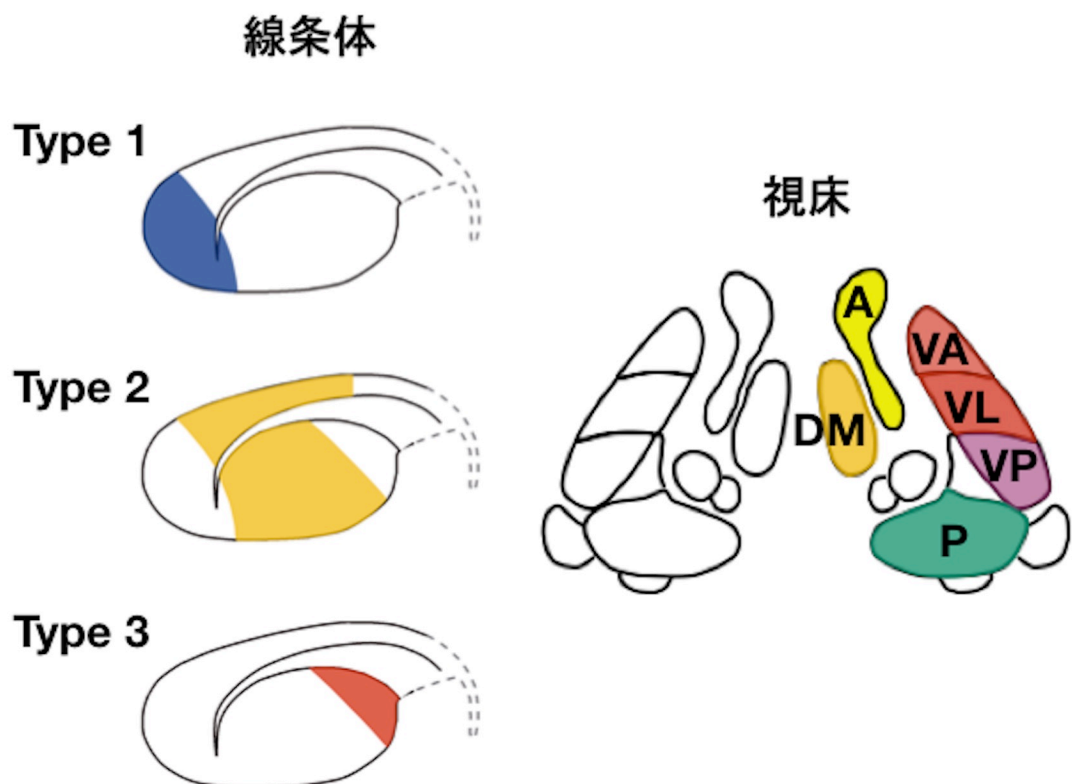
2施設の放射線科データベースを検索し、2008年1月から2012年1月の期間に大脳皮質の部分切除を含む手術を受け、かつ術後に拡散強調像が撮影された134例を抽出した。134例中、手術操作が線条体/視床に直接及んでいた9例を除外し、125例（平

均年齢  $38.0 \pm 22.0$  歳（レンジ 0-87 歳）、男性 69 例/女性 56 例）となった。フォローアップ検査を含めてのべ 602 件の MRI 検査を検討対象とした。125 例の手術病理診断の内訳は、脳腫瘍 73 例(WHO grade I/II 23 例、grade III/IV 50 例)、限局性皮質異形成 19 例、片側巨脳症 1 例、皮質結節 3 例、脳血管奇形 8 例、海馬硬化症 15 例、脳実質内血腫 1 例、特異的病理診断が得られなかったもの 5 例であった。

### 3. MRI 所見の検討

MRI 所見の視覚的評価は 2 名の神経放射線科医の合議により行い、拡散強調像での線条体と視床の高信号の有無、およびその分布を評価項目とした。線条体内の高信号は、はじめに経験した数例で前方部分・中央部分・後方部分の 3 パターンがあるように見受けられたので、図 1 のように線条体を前後方向に 3 等分して Type 1~3 の 3 型に分類した。Type 1 は尾状核頭部と被殻の前端部分、Type 2 は尾状核体部と被殻中央部分、Type 3 は被殻の後方部分とした。視床の高信号は、解剖学的部位に基づいて背内側核、腹側核群、視床枕、視床前核群に分類した（図 1）。





### 図1. 線条体/視床の高信号域の分類

線条体の高信号は、線条体を前後方向で3等分してType 1~3の3型に分類した。Type 1は尾状核頭部と被殻の前端部分、Type 2は尾状核体部と被殻中央部分、Type 3は被殻の後方部分とした。視床の高信号は、解剖学的局在によって背内側核、腹側核群、視床枕、視床前核群に分類した。

A: 視床前核群、DM: 背内側核、VA: 前腹側核、VL: 外側腹側核、VP: 後腹側核、P: 視床枕。

参考文献[58]を元に作成。

定量的評価として、全ての MRI 検査において両側の線条体と視床の ADC を計測した。計測用の関心領域 (Region of Interest、以下 ROI) は、拡散強調像で高信号が見られた際には高信号域及び対側の相応する部位に、それぞれ設定した。高信号の見られない場合には被殻と視床の中央部分に ROI を置いた。施設間・MRI 機種間の差を考慮して、相対的 ADC 比 (relative ADC、以下 rADC) を以下のように定義した。

$$\text{rADC} = (\text{手術部位と同側の ROI 内の平均 ADC 値}) / (\text{対側の ROI 内の平均 ADC 値})$$

## C. 結果

### 1. 手術後の拡散強調像での線条体/視床の高信号の出現

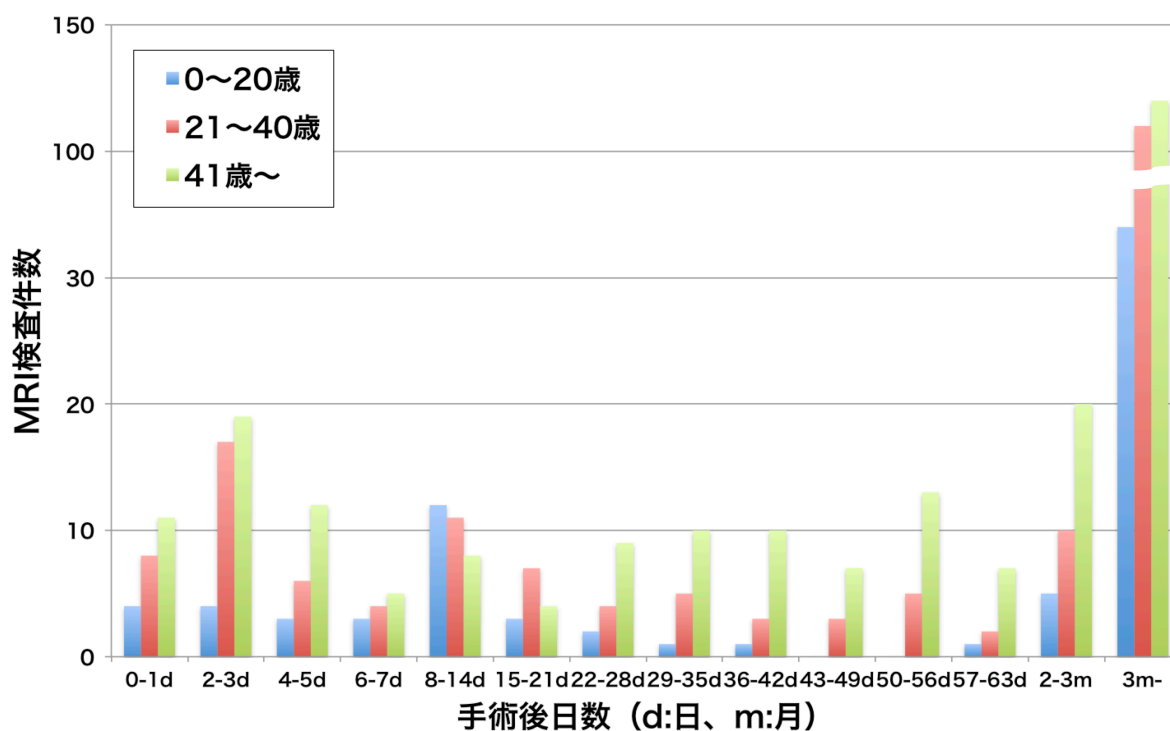
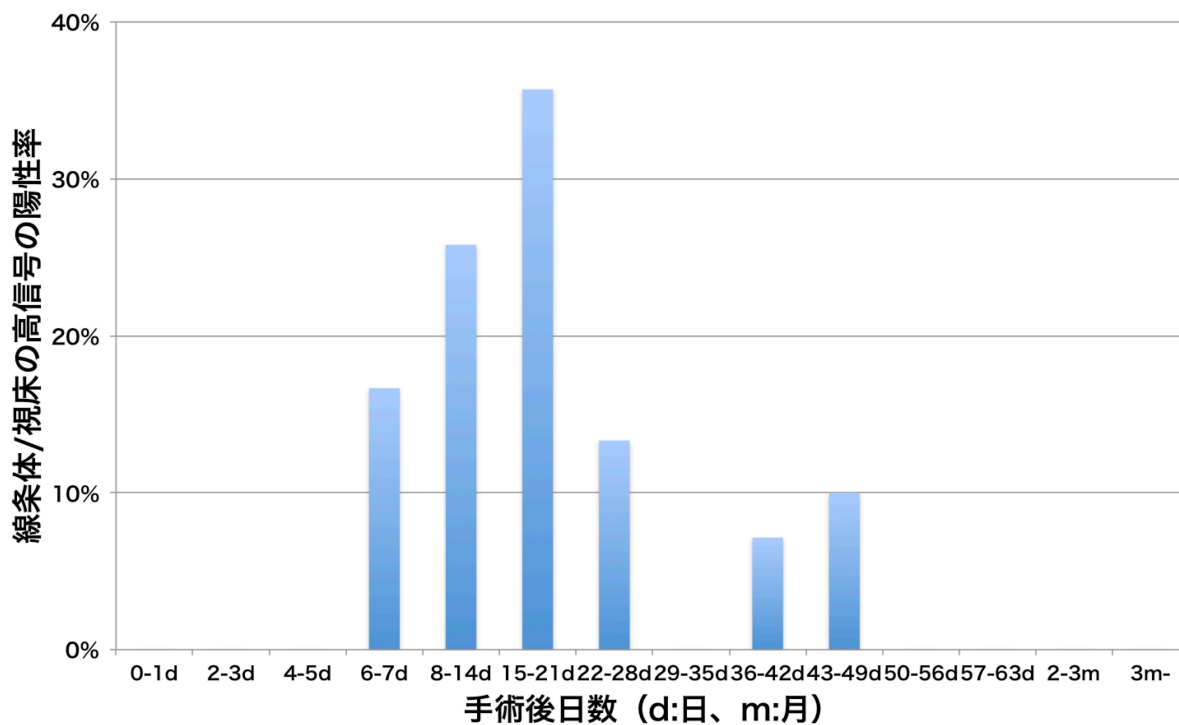
125 例中 17 例で、手術部位と同側の線条体/視床に、術後一過性に拡散強調像での高信号を認めた。高信号を認めた症例の病理診断、切除部位、MRI 撮像時期を表 1 及び図 2、3 に示す。17 例全てで、臨床的問題となるような神経学的症状は認めず、高信号は経過観察の MRI では完全に消退し、T2 強調像や FLAIR での異常信号も後遺しなかった。拡散強調像で高信号が見られた時期は術後 7-46 日で、特に 8-21 日に集中していた (図 2)。17 例中 6 例で、術後 0-6 日の MRI では高信号を認めず、後日の MRI で高信号が出現するという特徴的な時間的経過が捉えられた (表 1)。

表 1. 手術後に拡散強調像で線条体/視床の高信号を認めた症例

症例	年齢	性別	病理診断	手術	MRI 撮影 (POD)
1	11	M	Cortical tuber	前頭葉部分切除	<b>13</b> , 96
2	9	F	Focal cortical dysplasia	前頭葉部分切除	<b>10</b> , 65
3	45	M	Anaplastic oligodendroglioma	前頭葉部分切除	2, <b>24</b> , 91, 147, 202
4	44	F	Hematoma	前頭葉部分切除	<b>7, 8, 16</b> , 61
5	48	M	Oligodendroglioma	前頭葉部分切除	2, <b>15</b> , 191, 561
6	9	M	Focal cortical dysplasia	前頭葉部分切除	1, <b>15</b> , 133, 427, ...
7	1	M	Focal cortical dysplasia	後方離断	<b>12</b> , 98
8	35	M	Oligoastrocytoma	前頭側頭葉部分切除	3, <b>28</b> , 129, 224
9	1	M	Cortical tuber	前頭葉部分切除	<b>10</b> , 22, 113
10	61	F	Glioblastoma	前頭葉部分切除	1, <b>46</b> , 71
11	0	F	Focal cortical dysplasia	前頭葉部分切除	<b>14</b> , 85
12	3	M	Hemimegalencephaly	大脳半球離断	<b>20</b>
13	2	F	Cortical tuber	大脳半球離断	<b>15</b> , 97
14	43	M	Glioblastoma	前頭葉部分切除	4, 6, <b>42</b> , 85, 146, ...
15	0	M	Focal cortical dysplasia	後方離断	<b>9</b> , 118
16	0	M	Focal cortical dysplasia	後方離断	<b>7</b> , 81, 344
17	0	F	Focal cortical dysplasia	後方離断	<b>11</b> , 110

症例の番号は、図 3~7 と共通.

POD = 手術後日数. 拡散強調像で線条体/視床に高信号があった MRI を赤字で示す.



**図 2. 術後日数と拡散強調像での線条体/視床の高信号の関係**  
 上段は、線条体/視床の高信号が陽性の割合を、検査時期ごとに示す。高信号の出現は手術後 7-46 日で、特に 8-21 日の期間に集中している。下段は、今回調査対象にした MRI 検査の時期を、年齢による違いとともに示す。

## 2. 高信号の部位と手術部位の間の関連

線条体/視床の中での高信号の部位と手術切除部位との間には対応があることが分かった (図 3~7)。即ち、前頭眼窩野皮質の切除後には線条体の前 1/3 に、前頭前野皮質の切除後には中央 1/3 に、一次運動野および運動前野皮質の切除後には後方 1/3 に、それぞれ拡散強調像で高信号が出現した。視床では、頭頂葉~後頭・側頭葉の連合野皮質を含む手術後に、視床枕に高信号が出現した例が、6 例と最も多かった。前頭前野の切除を含む手術では背内側核に、更に中心溝周囲に及ぶ場合には腹側核群にも高信号を認めた。対側の線条体/視床に異常信号を認めた例は無かった。

線条体	Type 1			Type 2			Type 3		
視床	高信号なし			高信号なし			高信号なし		
切除範囲	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9

線条体	Type 1+2			Type 2+3			Type 1+2+3			高信号なし		
視床	高信号なし			高信号なし			高信号なし			高信号なし		
切除範囲	Case 8	Case 9	Case 10	Case 11	Case 12, 13	Case 14	Case 15, 16, 17	Case 18	Case 19	Case 20	Case 21	Case 22

図3. 手術部位と、線条体/視床の拡散強調画像での高信号との関係  
線条体/視床の高信号のパターンごとに、各症例の切除範囲を示す。線条体/視床の高信号が複数パターンに合成である場合には、切除範囲も同様に、対応する2つ以上の領域に跨るものとなっている。Case 2, 6, 7, 9 を、図4~7で更に詳細に示す。

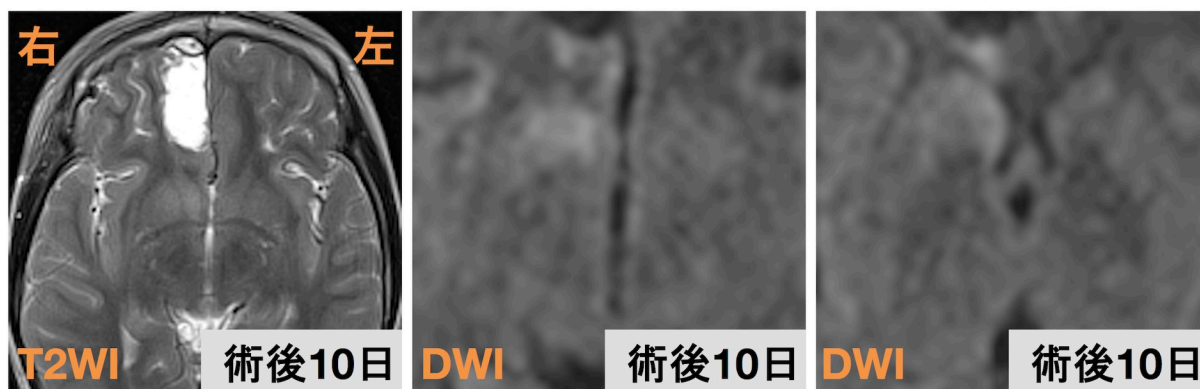


図 4. Case 2. 9 歳女児. 右前頭葉底部の限局性皮質異形成の切除術後. 右尾状核頭部と右被殻の前端部に、拡散強調像で高信号を認め、線条体の所見は Type 1 に分類される。T2 強調像でも、軽度の高信号を示す。

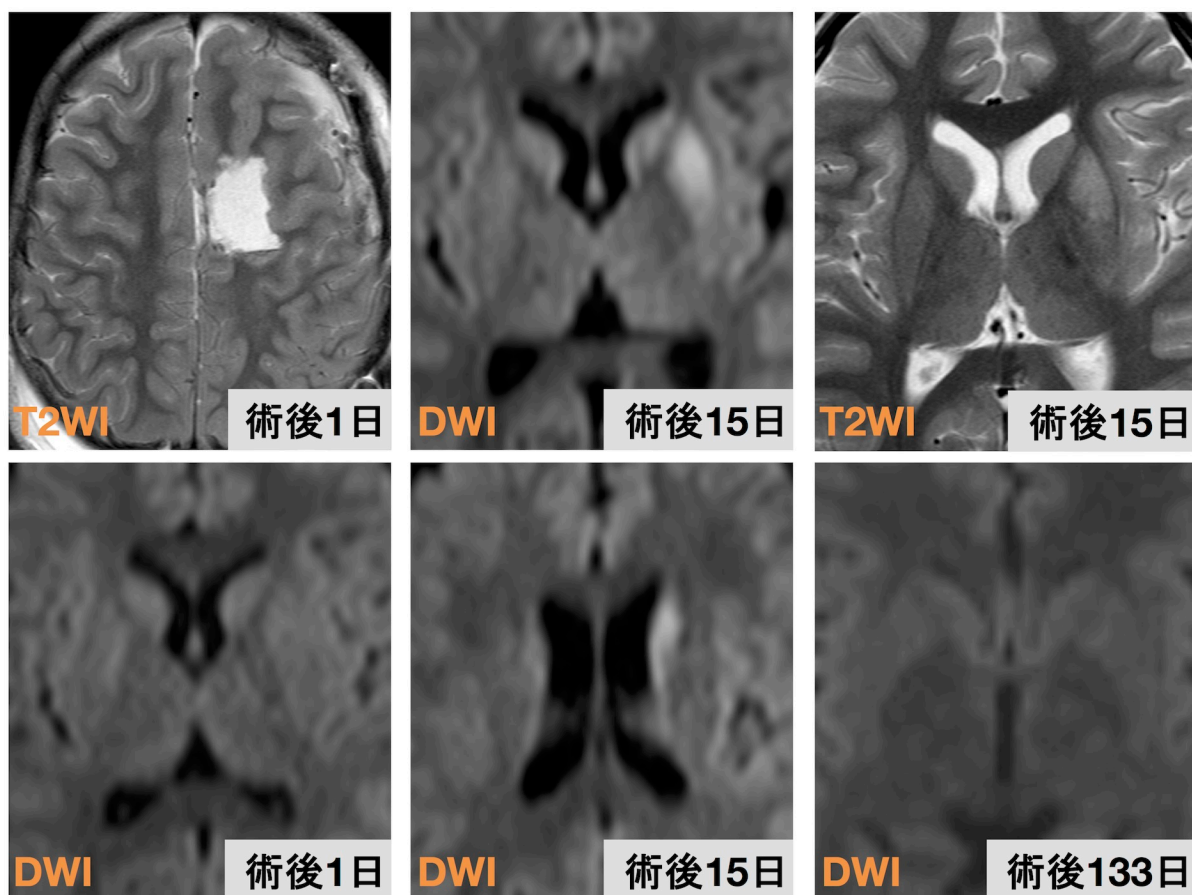


図 5. Case 6. 9 歳男児. 左前頭葉の限局性皮質異形成の切除術後. 術後 1 日目の MRI では線条体/視床に異常信号を認めない。15 日目に尾状核体部と被殻中央の高信号 (Type 2) が出現し、133 日目には消退している。

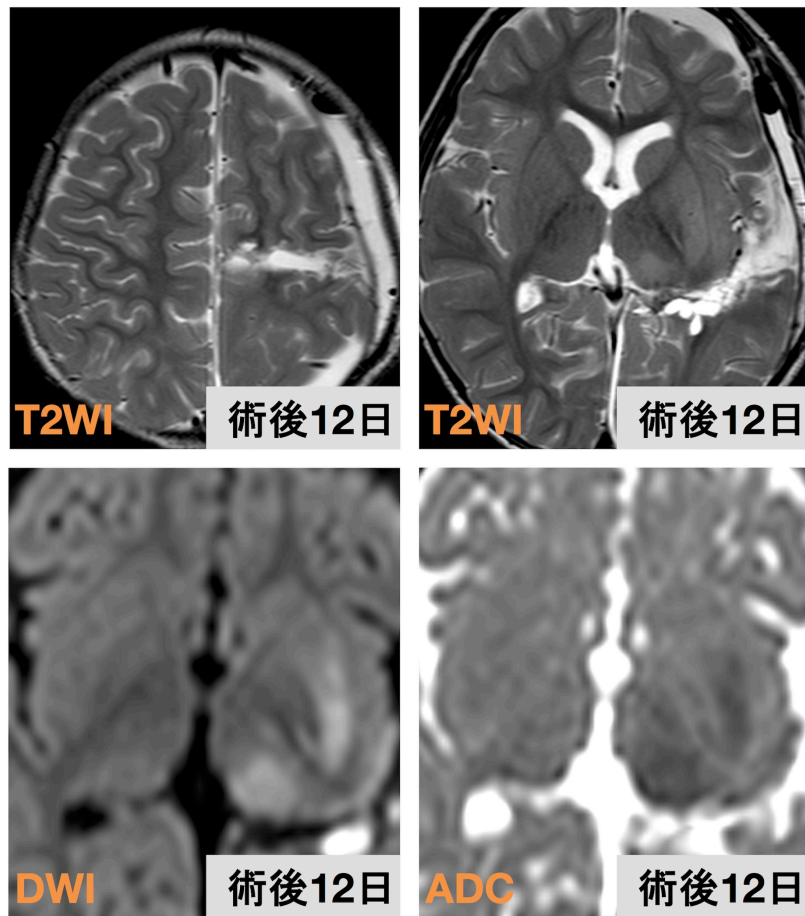


図6. Case 7. 1歳男児. 左頭頂葉の限局性皮質異形成に対し後方離断術後. 上段に示すように、離断線が中心溝周囲に及んでいる。拡散強調像では、被殻後方部 (Type 3) と視床枕に高信号を認め、ADCは低下している。



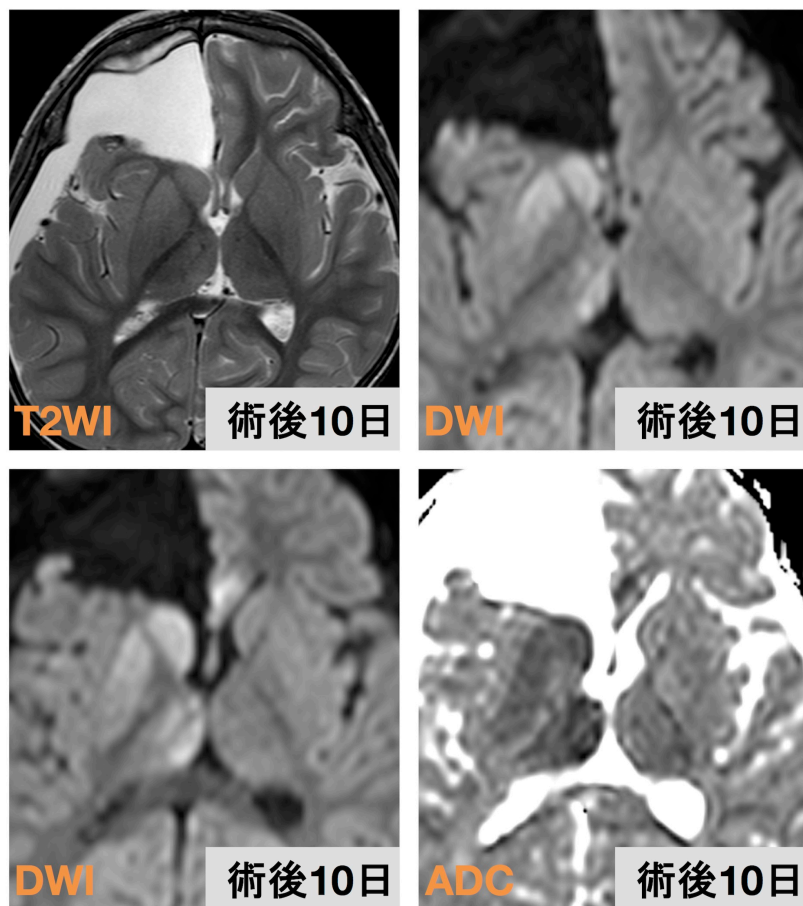


図7. Case 9. 1歳男児. 右前頭葉の皮質結節の切除術後.

切除範囲は前頭眼窩野から前頭前野と補足運動野に及んでいる。拡散強調像での線条体の高信号は Type 1 と Type 2 を合算したものに相当する。視床では背内側核、視床前核群、腹側核群（おそらく前腹側核と外側腹側核）に高信号を認める。ADC は低下している。

### 3. rADC による定量的評価

拡散強調像での高信号を生じ得た術後 7-46 日の期間に撮影された MRI は全 104 件で、そのうち線条体/視床に高信号を認めたのはそれぞれ 16 件、9 件だった。視覚評価で高信号が陽性の群の rADC 値は、線条体では 0.76 (95%信頼区間 0.73-0.79)、視床では 0.71 (0.66-0.76) で、高信号が陰性の群に比べ有意に低下していた ( $P<.0001$ 、Mann-Whitney の U 検定、表 2)。

表 2. 平均 rADC 値の比較 (術後 7-46 日の期間に撮影された MRI)

	拡散強調像での高信号	平均 rADC 値 (95%信頼区間)	P 値*
線条体	有り (n=16)	0.76 (0.73-0.79)	<.0001
	無し (n=88)	1.02 (1.00-1.04)	
視床	有り (n=9)	0.71 (0.66-76)	<.0001
	無し (n=95)	1.00 (0.98-1.01)	

\*Mann-Whitney の U 検定. 有意水準は  $P<.05$ .

#### 4. 高信号を認めた症例の年齢、背景疾患

図 3-7 に示したように、線条体/視床の高信号を認めた 17 例は全て、前頭葉もしくは一次感覚野の部分切除、あるいは後方離断術の術後であったため、これらの術式を受けた症例に絞り、術後に高信号が陽性の群と陰性の群の臨床的背景を対比した（表 3）。術後に線条体/視床に拡散強調像で高信号が見られた症例は、平均年齢  $18.4 \pm 21.8$  歳、脳腫瘍 5 例(WHO grade I/II 2 例、grade III/IV 3 例)、皮質形成異常 7 例、片側巨脳症 1 例、結節性硬化症 3 例、脳実質内血腫 1 例であった。高信号が陽性の群は陰性の群に比べ若年で、脳腫瘍よりもてんかん外科手術の症例が多い傾向であった。

表 3. 術後に線条体/視床に高信号を生じた例と生じなかった例の比較

	高信号有り		高信号無し	
	術式が A*に該当	術式が A*に該当	術式が A*以外	術式が A*以外
症例数 (男/女)	17 (11/6)	43 (28/15)	65 (30/35)	
年齢 (平均)	18.4 ± 21.8	40.7 ± 19.1	41.3 ± 21.4	
MRI 検査総数	64	286	252	
術後 0 - 6 日	7	34	47	
術後 7 - 46 日	20	36	48	
術後 47 日以降	37	216	157	
初回MRIの時期**	術後 9 (3-12) 日	術後 3 (2-5) 日	術後 3 (2-7) 日	
手術病理診断				
良性脳腫瘍†	2	10	11	
悪性脳腫瘍‡	3	21	26	
FCD	7	5	7	
片側巨脳症	1	0	0	
皮質結節	3	0	0	
血管奇形	0	4	4	
海馬硬化症	0	1	14	
脳実質内血腫	1	0	0	
非特異的変化	0	2	3	

\*A: 前頭葉もしくは一次感覚野の部分切除、或いは後方離断術. 大脳半球離断術も含む. \*\*平均 (四分位範囲). †良性脳腫瘍: WHO grade I, II. ‡悪性脳腫瘍: WHO grade III, IV.

## D. 考察

### 1. 線条体/視床の拡散強調像での高信号が示すもの

本研究では大脳皮質部分切除術後 7-46 日目の MRI で、切除部位と同側の線条体/視床に、拡散強調像で一過性に高信号域を認めた。高信号域と切除部位との間には明確な対応があった。高信号域が手術直後 0-6 日の MRI では見られないこと、47 日以降の長期の経過観察では異常信号を残さずに消退したことからも、この拡散強調像での高信号は急性期梗塞ではなく、神経線維連絡を介した二次的影響と考えられる。実験動物では、中大脳動脈領域の脳梗塞の亜急性期に、視床に、二次変性によって拡散強調像で高信号を呈することが知られ[59]、高信号の時期に病理学的には神経細胞の核の濃縮や星状膠細胞の増生を認め[60,61]、後に萎縮に至る。動物では、この他に黒質の二次変性[62]や錐体路の Waller 変性[63]でも亜急性期の拡散強調像の高信号と病理所見との対応がされており、細胞性浮腫や、崩壊した細胞・髄鞘の残骸によって水分子拡散が制限され高信号を示すと考えられている。これら実験動物でも、拡散強調像での高信号は障害の直後ではなく、数日後に遅れて出現すること、視床の中で大脳皮質の障害部位と対応する箇所に出現することが、本報告と共通している。本検討で見た高信号は、これらの病態に類似した二次変性を見ている可能性が高い。

本研究は、大脳手術後亜急性期に線条体/視床に見られる二次的変化の MRI 所見を

報告し、切除部位との対応を明らかにした、世界初の報告である。臨床画像診断の観点からも、この高信号を急性期脳梗塞と誤診することを避けるため、知っておくべき所見と言える。

## 2. 切除部位との関連、大脳皮質-線条体/視床の部位対応

今回明らかになった線条体/視床の高信号と切除部位との対応（図8）は、古典的な解剖学的知識[58]、及び近年の拡散MRI[47-49]やfunctional MRI (fMRI)[64,65]の画像解析研究のいずれともよく合致し、それらを裏付けるものとなった。特に、線条体に高信号を認めた症例は前頭葉の手術後に限られ、線条体が前頭葉からの入力を豊富に受ける[66,67]こととよく対応している。なお、この線条体/視床と大脳皮質の部位対応は、限局性皮質異形成や片側巨脳症のような先天的な構造異常のある疾患だけでなく、脳出血や神経膠腫の症例でも一貫しており、前述の脳梗塞後慢性期の視床の変化（ヒト、動物ともに）とも一致していることから、（疾患による異常な線維連絡ではなく）正常解剖としての部位対応であると考えられる。

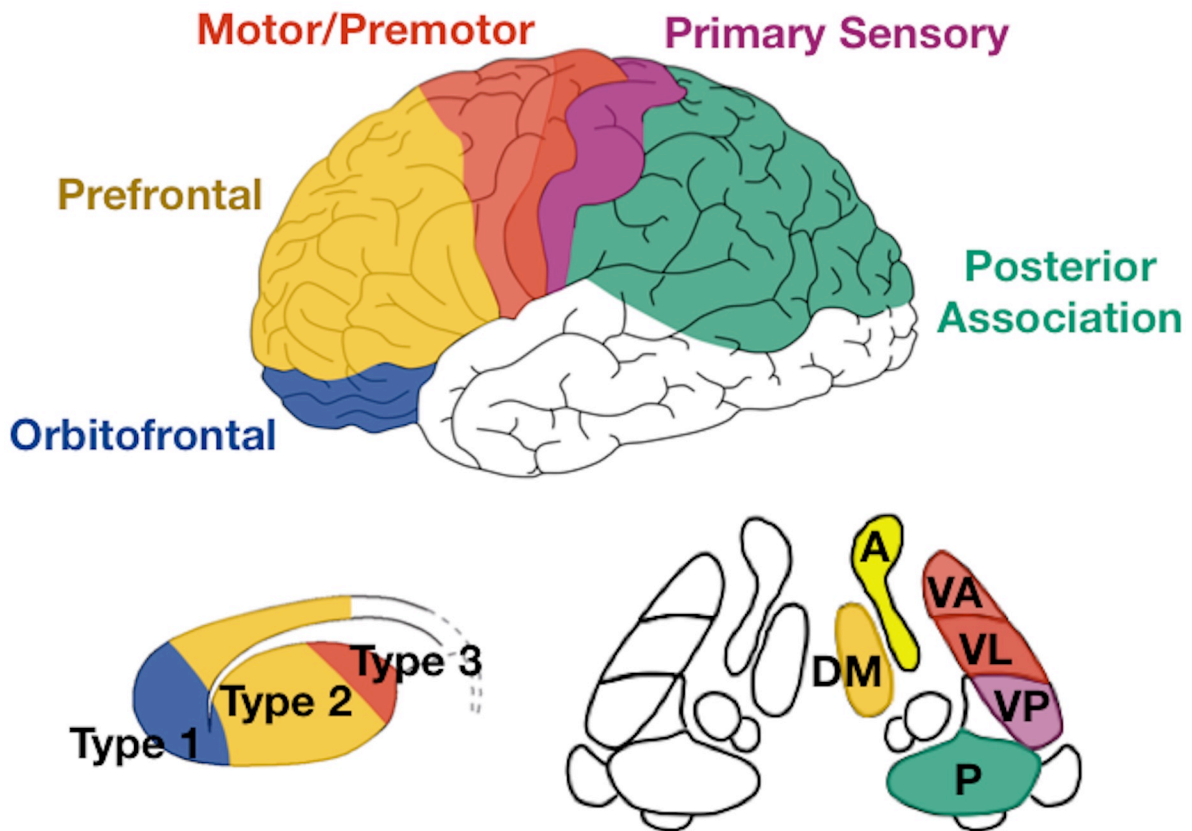


図 8. 二次変性の観察から導かれた、大脳皮質-線条体/視床の部位対応  
 図 3～7 に示した拡散強調像での高信号域と切除部位の対応から、前頭眼窩野は線条体の前 1/3 に、前頭前野は中央 1/3 に、一次運動野および運動前野皮質は後方 1/3 に、主に連絡すると考えられる。視床では、頭頂葉～後頭・側頭葉の連合野皮質は視床枕に、前頭前野は背内側核に、中心溝周囲の一次運動/感覚野は腹側核群に、それぞれ対応すると考えられる。視床前核群に高信号を確認した症例は 1 例のみで、その切除範囲は前頭葉の底部から内側の比較的広い範囲を含んでいた (Case 9)。  
 A: 視床前核群、DM: 背内側核、VA: 前腹側核、VL: 外側腹側核、VP: 後腹側核、P: 視床枕。

近年、拡散 MRI トラクトグラフィを基盤とする脳ネットワーク解析が広く行われるようになり[22-27]、種々の精神・神経疾患に応用されている[30-32]。一方で、トラクトグラフィはボクセル内の水分子拡散の総和に基づいてそれらしい線を描いているに過ぎず、神経線維連絡を直接見ているわけではない[27,42,43]。トラクトグラフィの正しさの物差しとして、解剖や放射性同位元素の tracer study との対比がされてきたが、これらも絶対の基準とは言いがたい。更には、いずれのモダリティを使うにしても、connectivity に基づいて脳領域を分ける研究は現在発展の途上であり、手法間・研究者間で完全には一致が得られていない[68]。本研究は、このような制限を抱えた画像解析で報告された大脳皮質-線条体/視床の連絡に対して、信頼性を確認するものであり、特に、ヒト生体内において肉眼的に観察可能な証拠を示した意義が大きい。

### 3. 患者背景との関連

線条体/視床の高信号は、若年で、てんかん外科手術後の症例で、高率に生じる傾向が見られた。年齢に関しては、錐体路の Waller 変性の急性期においても、拡散強調像での高信号は若年者あるいは新生児でより高率に見られ[69-71]、発達段階の違いによる脳組織の水分含有量や髄鞘化の程度の違い、あるいは、シナプス連絡の未熟性による興奮毒性への脆弱性[72-74]に起因すると推測されている。



また、てんかんでも、グルタミン合成酵素の機能低下[75]や、GABA を介する信号伝達の未発達な状態への退行[74]が知られ、神経連絡を介した興奮伝達に対して脆弱な状態と考えられる。てんかんでの深部灰白質の変化として、焦点側優位の視床の神経細胞数の減少[76,77]と糖代謝の低下[78]や、両側性の線条体のドーパミン代謝の低下[79,80]が知られる。MRI では焦点側優位に視床や被殻の萎縮があり[81-83]、トラクトグラフィの解析でも皮質-視床の連絡の強さに病的変化があるとされる[84-86]。今回、てんかんの手術後に高率に線条体/視床の高信号を認めた背景には、こうした、線条体/視床の構造/機能や神経連絡の病的変化の関与も考えられる。

#### 4. 限界

本研究の限界として、症例による MRI 撮像時期のバラつきが挙げられる。拡散強調画像での高信号が生じ得た術後 7-46 日の期間に、MRI が一度も施行されていない例が 40 例と相当数含まれる。年齢・疾患種別によって MRI 撮像時期も異なることには注意が必要である。一般的に、悪性神経膠腫の手術直後の MRI は、切除縁に出現する反応性の造影効果によって残存腫瘍の評価が困難になるのを避けるため、術後 48-72 時間以内に施行される[87]。一方、鎮静が必要な小児では、手術後状態が安定するのを待って検査することが多い。しかしながら、本研究では 21 歳以上の症例で術

後 7-46 日の期間に施行した MRI の総数は、20 歳以下の約 4 倍ある (図 2)。ここから、高信号が陽性の例がてんかんのある小児に偏っていることまでは確からしいと考えられる。ただし、高信号の出現し易さが年齢によるのかてんかんによるのかは分からない。

また、高信号の背景にある病理組織学的変化については、前述のように、細胞性浮腫や星状膠細胞の増生 (細胞内の拡散制限)、崩壊した細胞・髄鞘の残骸 (細胞外の拡散制限) が考えられるものの、推測の域である。実験動物では組織の不可逆的な変化を認めているが、ならばヒトで高信号が出現する症例と出現しない症例の間でその後の経過に違いがあるのか、本検討からは明らかでない。

## E. 結論

大脳皮質部分切除の手術後 7-46 日目の MRI で、同側の線条体/視床に拡散強調像で一過性の高信号を認めることを報告した[88]。この所見と切除部位の間には明確な対応があり、拡散 MRI トラクトグラフィで言われている皮質-線条体/視床の部位対応を、肉眼的に確認可能な所見により裏付けることが出来た。これは、トラクトグラフィを用いた脳ネットワーク解析の信頼性を間接的に補強するものである。この術後の線条体/視床の高信号はこれまでに類似の報告が殆ど無く、今回の対象群が若年のてんかん手術の症例を多く含んでいたことと関係する可能性もある。

## IV. 研究2

### 内側側頭葉てんかんに対する脳ネットワーク解析の応用

#### A. 目的

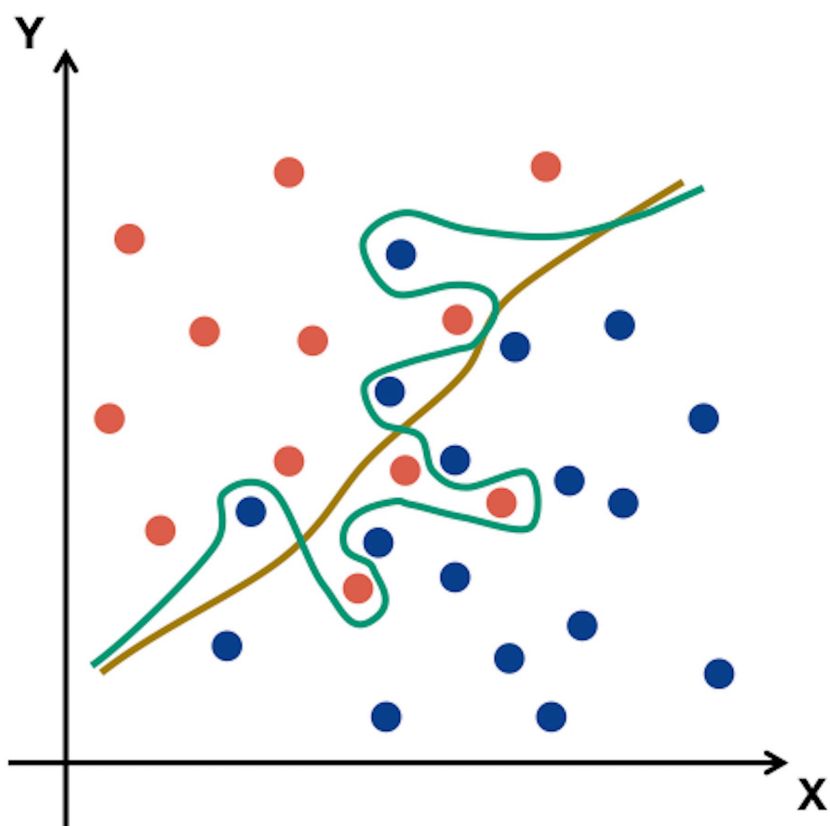
てんかんの中で、内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy、以下 mTLE) は最も頻度の高い病型であり、発作の症候学、脳波、MRI といった複数モダリティで一致して焦点側が同定された症例では手術によって良好な発作コントロールが得られる[89]ため、精度の高い焦点側同定が臨床的に非常に重要である。しかしながら、通常の MRI 画像では、異常所見が明らかでない、あるいは所見が軽微過ぎて確信にまで至らないことも多くある。

近年のてんかんの研究領域では、脳ネットワークの変化が注目され[90-95]、画像から得た脳領域間の繋がり (brain connectome) に対してグラフ理論が用いる研究が盛んである。グラフ理論では、ネットワークを点 (node) と線 (edge) で表現し、small-worldness に代表されるネットワーク全体の特性や、degree、clustering coefficient、local efficiency、betweenness centrality 等の node 毎のパラメータで、ネットワークの性質を表現する[28,29]。mTLE での拡散 MRI ネットワーク解析の先行研究では、焦点側優位に健常群との間に差異を報告しており[96-101]、灰白質の萎縮が側頭葉内側部だ

けでなく前頭葉・帯状回・視床・被殻といった領域にも見られ[81-83]、白質の FA 低下も、焦点側の側頭葉が最も強いが、より広い範囲に及ぶ[102,103]ことと、よく合致している。研究 1 で見たように、大脳手術後の視床/線条体の異常信号は、てんかんの症例で高率に出現していた可能性があり、てんかんでの線条体/視床の線維連絡の変化[84-86]がネットワークに及ぼす影響にも関心が持たれる。

更に、健常群との比較から一歩進んで臨床的判断に応用するために、support vector machine (SVM) をはじめとする機械学習をネットワーク解析と組み合わせる方法がある[26]。単純化すると SVM とは、説明変数（例えば MRI データ）と目的変数（疾患の有無）の組み合わせで与えられた学習用データから、識別境界面を求める手法である（図 9）。自閉症[104]、統合失調症[105]、Alzheimer 病[106]等の疾患で、ネットワーク解析と機械学習を組み合わせ、てんかん患者群と健常群の識別を行った報告がある。

以上の背景のもと、研究 2 では、拡散 MRI の脳ネットワーク解析の臨床応用可能性の検討として、これを mTLE に適用し、SVM と組み合わせ、てんかん焦点側の識別を試みた。



### 図 9. support vector machine (SVM) の概要

2つの特徴量 (X, Y) によって、2群 (赤, 青) を識別する場合を示す。入力 (特徴量) と結果 (群) の分かっている学習用データから、2群を分ける数学的に最適な識別境界面を決定する。図では2つの境界面を例に示す (黄線と緑線)。黄線は、比較的シンプルな境界面で、学習用データについていくつかの誤識別を生じているが、新規のデータに対しても学習用データと同等程度に当てはまることが期待される。一方、緑線は学習用データに対しては 100%の正確性で識別できているが、明らかに歪な形状であり、学習用データに過剰適応していると見られ、新規のデータに対して同様な高い識別成功率を示すことは期待できない。このような過剰適応や汎化性能の問題は通常、cross-validation 法を用いて、学習に使用しなかったデータに対する識別能を見ることで検証される。

## B. 方法

### 1. 倫理的配慮

疾患群に関しては、東京大学医学部附属病院において臨床的必要性のために撮影された MRI 画像を用いた後方視的研究であり、施設倫理委員会の承認を得て行われた（東京大学医学部附属病院 倫理審査番号 2561-(9)）。本研究の施行に伴って追加の検査や治療方針の変更は発生しないため、文書でのインフォームドコンセントの取得は免除された。健常ボランティアの撮影および画像解析については別途、施設倫理委員会の承認を経て（東京大学医学部附属病院 倫理審査番号 3317-(1)）、全ての参加者から文書でのインフォームドコンセントを取得して行った。

### 2. 対象

放射線科データベースを後方視的に検索し、2007年1月から2014年10月の期間に、mTLEの精査としてMRIを施行した44症例（平均年齢 $33.0 \pm 11.6$ 歳、男性21名/女性23名）を対象とした（表4、5）。焦点側は、発作の症候学、MRI所見、長時間ビデオ脳波、FDG-PET、脳血流SPECT、頭蓋内電極留置による脳波計測の総合的評価によって定義した。年齢・性別をマッチさせた14名の健常ボランティア（平均年齢 $31.3 \pm 8.1$ 歳、男性6名/女性8名）を募り、同一のプロトコルでMRIを撮像した。

表 4. mTLE 群の臨床的背景 1

	右 mTLE	左 mTLE	P 値*
年齢	30.6 ± 10.4	34.7 ± 12.1	0.37
性別 (男/女)	8/7	13/16	0.59
罹病期間 (年)	12.6 ± 7.7	18.4 ± 10.0	0.07
MRI 所見	海馬硬化症 9 異常なし 5 扁桃体腫大 1	海馬硬化症 22 異常なし 5 扁桃体腫大 2	0.49
術後の発作コントロール (ILAE 分類[107])	Class 1 8 Class 2 1 Class 3 1 Class 4 0 Class 5 3 Class 6 0 未分類† 2	Class 1 16 Class 2 1 Class 3 2 Class 4 5 Class 5 0 Class 6 0 未分類† 5	0.12

\*連続変数は Student の t 検定、名義変数はカイ二乗検定. 有意水準は  $P < .05$ .

†手術せず、もしくは手術後フォローアップ期間が1年に満たないもの.

表 5. mTLE 群の臨床的背景 2

症例	焦点	年齢	性別	罹患	MRI 所見	手術術式	ILAE 分類
1	右	44	女	12	海馬硬化症	海馬 MST	2
2	右	46	女	27	異常なし	側頭葉部分切除+MST	3
3	右	27	女	7	異常なし	側頭葉部分切除+MST	5
4	右	26	男	1	異常なし	側頭葉部分切除	5
5	右	31	男	12	異常なし	-	-
6	右	43	男	9	海馬硬化症	側頭葉離断	1
7	右	27	女	8	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
8	右	22	女	5	扁桃体腫大	側頭葉内側部分切除	1
9	右	24	男	13	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	-†
10	右	21	男	18	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
11	右	30	女	23	異常なし	側頭葉内側部分切除	5
12	右	24	女	8	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
13	右	50	男	24	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
14	右	30	男	17	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
15	右	14	男	5	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
16	左	32	女	29	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	4
17	左	36	女	31	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	4
18	左	29	男	21	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
19	左	34	女	21	異常なし	海馬 MST	4
20	左	22	男	20	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	3
21	左	24	男	8	異常なし	側頭葉部分切除+MST	4
22	左	40	女	29	海馬硬化症	側頭葉部分切除+MST	1
23	左	46	女	37	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
24	左	63	女	3	扁桃体腫大	-	-
25	左	22	男	6	海馬硬化症	海馬 MST	1
26	左	36	女	8	海馬硬化症	海馬 MST	3
27	左	26	女	19	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
28	左	37	男	26	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
29	左	37	男	27	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
30	左	35	女	18	異常なし	側頭葉部分切除+MST	2
31	左	38	女	26	異常なし	MST (海馬、側頭葉)	4
32	左	46	女	22	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1



33	左	59	女	15	扁桃体腫大	-	-
34	左	26	女	2	海馬硬化症	側頭葉部分切除+MST	1
35	左	61	男	23	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
36	左	20	男	3	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
37	左	29	男	19	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
38	左	25	男	12	異常なし	側頭葉部分切除+MST	1
39	左	22	男	7	海馬硬化症	-	-
40	左	27	男	17	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
41	左	48	女	37	海馬硬化症	-	-
42	左	20	女	8	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
43	左	40	男	26	海馬硬化症	側頭葉内側部分切除	1
44	左	26	女	15	海馬硬化症	-	-

†手術後に発作は見られていないが、フォローアップ期間が1年に満たない。

MST = multiple subpial transection (軟膜下皮質多切術).

### 3. MRI 撮像

3T 装置 (Signa HDx, GE Medical Systems) を使用し、DTI は  $b$  値  $1000 \text{ s/mm}^2$ 、MPG 13 軸、撮像時間約 3 分のプロトコルを使用した。3D-T1 強調像は、inversion recovery を使用した spoiled gradient recalled acquisition in the steady state (IR-SPGR) シーケンスを使用し、撮像時間は約 2 分 30 秒であった。主な撮像パラメータを表 6、7 に示す。

表 6. DTI の撮像パラメータ

Settings	
Acquisition	single-shot spin-echo EPI
<i>b</i> value	1000 s/mm <sup>2</sup>
MPG	13 directions
TR / TE	13000 ms / 62 ms
FOV	288 x 288 mm <sup>2</sup>
Voxel size	3 x 3 x 3 mm <sup>3</sup>
NEX	1
Scan time	195 sec

表 7. 3D-T1 強調像の撮像パラメータ

Settings	
Acquisition	IR-SPGR
TR / TE / TI	5.9 ms / 2.3 ms / 450 ms
FOV	280 x 280 mm <sup>2</sup>
Voxel size	1 x 1 x 1 mm <sup>3</sup>
NEX	0.5
Scan time	159 sec

#### 4. 拡散 MRI による脳ネットワークとグラフ理論的指標の算出

拡散 MRI による脳ネットワーク (brain connectome) の作成過程を、図 10 に示す。

はじめに、DTI のデータに対して、渦電流による歪みと体動の補正を、FMRIB Software Library (FSL) 内の eddy correct を使用して行った。3D-T1 強調像に FreeSurfer を使用し、大脳皮質および深部灰白質を標準的な Desikan-Killiany のアトラス[108]に基づい

て 83 個の ROI に分割 (Segmentation) した。これらの ROI をそれぞれ、boundary-based linear registration (bregister)を用いて、DTI の画像に位置合わせ (Registration) し、ネットワークの node として用いた。全脳の決定論的トラクトグラフィを Diffusion Toolkit (dtk) で描き、各 ROI 間の streamline count を edge の重みとして、83 行 83 列の connectivity matrix を得た。得られた connectivity matrix は既に疎 (sparse) な状態であったので、閾値処理は行わなかった。

グラフ理論的な各 node の特性指標として、先行研究[97,99-101,109]を参考に、degree ( $k$ )、clustering coefficient ( $C$ )、local efficiency ( $E$ )、betweenness centrality ( $b$ ) を評価項目とし、Brain Connectivity Toolbox を使用してこれらを算出した。これらの指標の定義と解釈について、図 11、表 8 に示す。

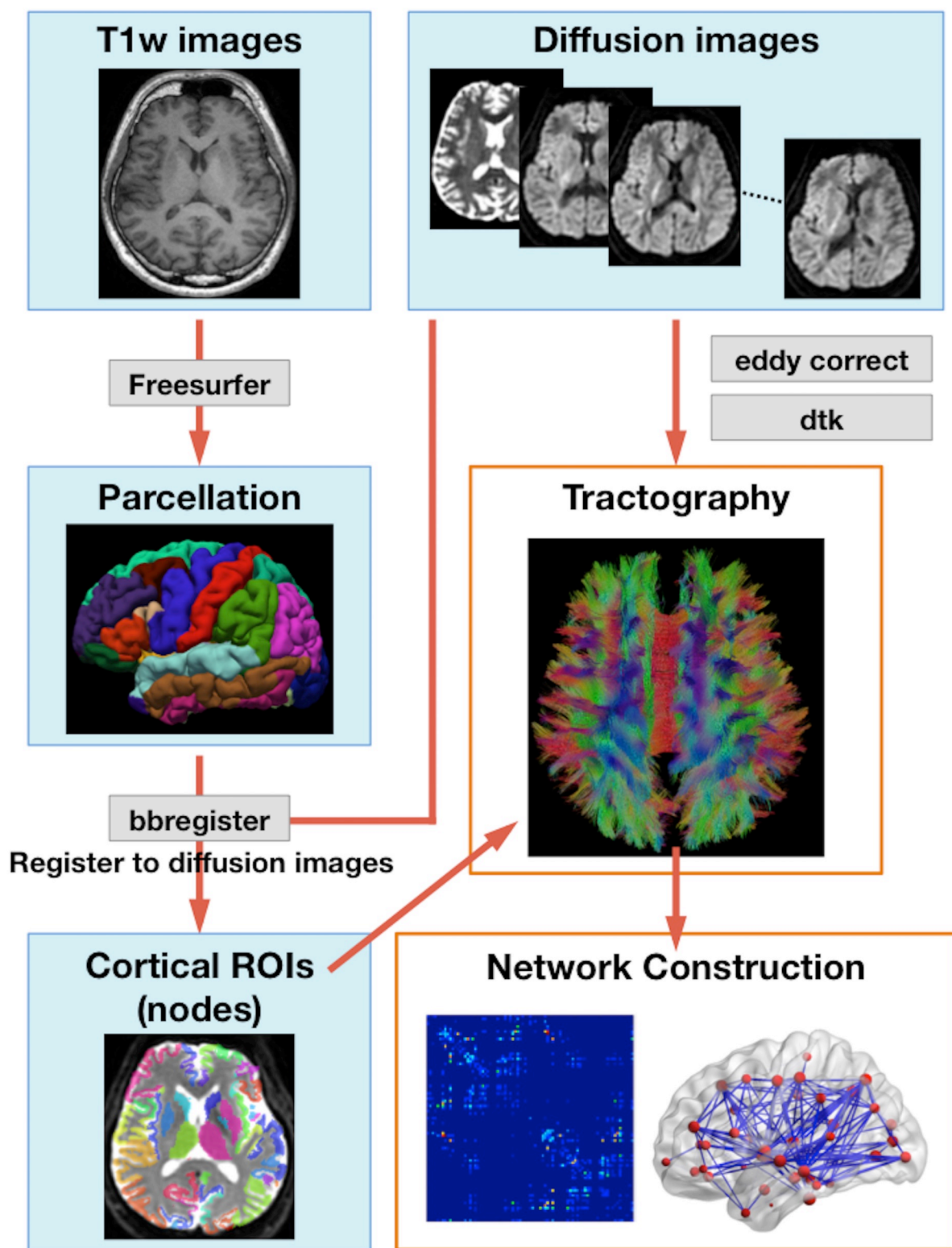


図 10. 拡散 MRI による脳ネットワーク解析手順

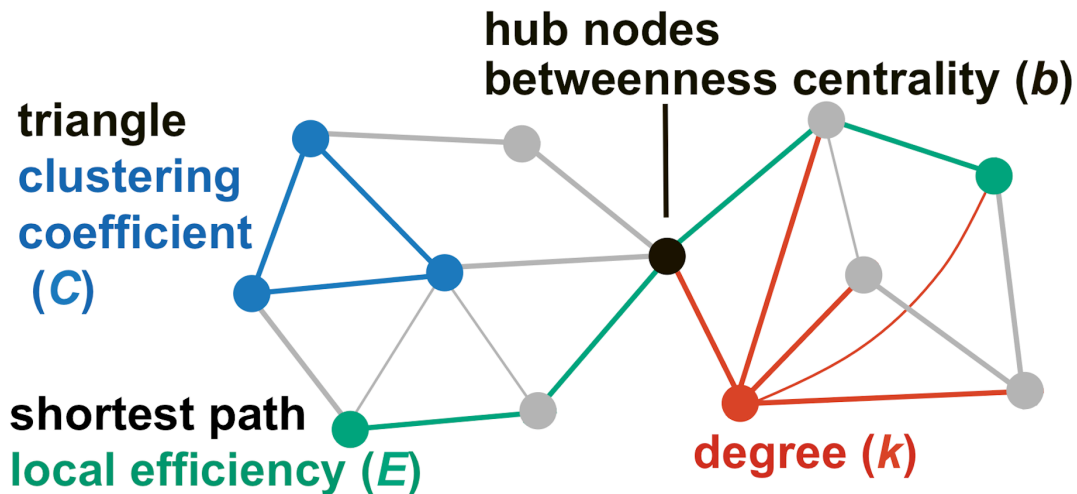


図 11. 使用した各ネットワーク特性指標の概念図

表 8. 各ネットワーク指標の定義[29]

指標	定義	意味
Degree ( $k$ )	Degree of node $i$ , $k_i = \sum_{j \in N} w_{ij}$	当該 node に繋がる edge の数.
Clustering coefficient ( $C$ )	Clustering coefficient of node $i$ , $C_i = \frac{\sum_{j,h \in N} (w_{ij}w_{ih}w_{jh})^{1/3}}{k_i(k_i-1)}$ $C_i = 0$ for $k_i < 2$	当該 node に隣接している node 群の中で、互いに隣接している (トライアングルを形成する) ものの割合.
Local efficiency ( $E$ )	Local efficiency of node $i$ , $E_i = \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} (w_{ij}w_{ih} [d_{jh}^w(N_i)]^{-1})^{1/3}}{k_i(k_i-1)}$	Shortest path length の短いネットワークは、効率性が高いと定義される.
Betweenness centrality ( $b$ )	Betweenness centrality of node $i$ , $b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}^{(i)}}{\rho_{hj}}$	当該 node を経由する shortest path の多さ. ネットワーク中の当該 node の”重要度”.

$N$ : 全 node の集合、 $n$ : node の総数、 $w_{ij}$ : node  $i$  と node  $j$  を結ぶ edge の重み、 $d_{jh}(N_i)$ : node  $i$  近傍での、node  $j$  と node  $h$  の間の shortest path length、 $\rho_{hj}$ : node  $h$  と node  $j$  の間の shortest path の本数、 $\rho_{hj}^{(i)}$ : node  $h$  と node  $j$  の間の shortest path で node  $i$  を通過するものの本数.

#### 4. 群間比較

右 mTLE、左 mTLE のそれぞれに分けて、健常群との比較を、nonparametric permutation test を用いて行った。多重比較の補正は、FDR correction を用いた。

#### 5. SVM による識別

$k$ 、 $C$ 、 $E$ 、 $b$  の 4 種類の指標のそれぞれについて、SVM を用いて、右 mTLE vs 健常群、左 mTLE vs 健常群、右 mTLE vs 左 mTLE の識別を行った。症例数に対して特徴量が多過ぎることによる over-fitting を避けるための特徴量抽出[110]は、sparse linear regression 法を用いて行った。識別器の汎化性能は、leave-one-out cross validation (LOOCV)を行い、receiver operating characteristic (ROC)曲線によって評価した。SVM と ROC 解析、及び前述の群間比較のための nonparametric permutation test は、統計ソフトウェア R を用いた。

## C. 結果

### 1. 群間比較

健常群との比較でネットワーク特性指標に有意差を認めた node を、表 9、10 に示す。右 mTLE では多重比較補正後に有意水準に到達した node がなかったため、有意水準を  $P < 0.005$ （多重比較補正前）として示した。左 mTLE では、右傍中心小葉、右鳥距溝周囲、左後部帯状回、左楔部、および両側海馬に、clustering coefficient と local efficiency の低下を認めた。左帯状回狭部にも、local efficiency の低下が見られた。右 mTLE では、右海馬に、degree、clustering coefficient、local efficiency の低下を認めた。

更に全体的な傾向を把握するため、健常群との比較による t 統計量を脳表にマッピングしてみたところ、右 mTLE・左 mTLE とともに焦点側優位に、側頭葉内側、楔前部、後部帯状回といった default mode network[37,111]とされる部位を中心として、clustering coefficient と local efficiency の低下を認めた（図 12）。

表 9. 左 mTLE で、健常群との間に有意差を認めた node

Brain region	Clustering coefficient ( $C$ )	Local efficiency ( $E$ )
	$P$ 値*	$P$ 値*
R. paracentral gyrus	.0003**	.0008**
R. pericalcarine gyrus	.003**	.001**
R. hippocampus	.001**	.0003**
L. posterior cingulate	.001**	.001**
L. cuneus	.0006**	.0007**
L. hippocampus	.0004**	.0002**
L. isthmus cingulate	—	.002**

\*多重比較補正前. 有意水準は  $P < .005$ .

\*\*FDR correction による多重比較の補正後にも有意 ( $q < .05$ ).

表 10. 右 mTLE で、健常群との間に有意差を認めた node

Brain region	Degree ( $k$ )	Clustering coefficient ( $C$ )	Local efficiency ( $E$ )
	$P$ 値*	$P$ 値*	$P$ 値*
R. lateral occipital	—	0.001	—
R. pallidum	0.002	-	—
R. accumbens area	—	-	0.001
R. hippocampus	0.004	0.003	0.001
L. frontal pole	0.003	-	—
L. cuneus	—	-	0.003

\*多重比較補正前. 有意水準は  $P < .005$ .



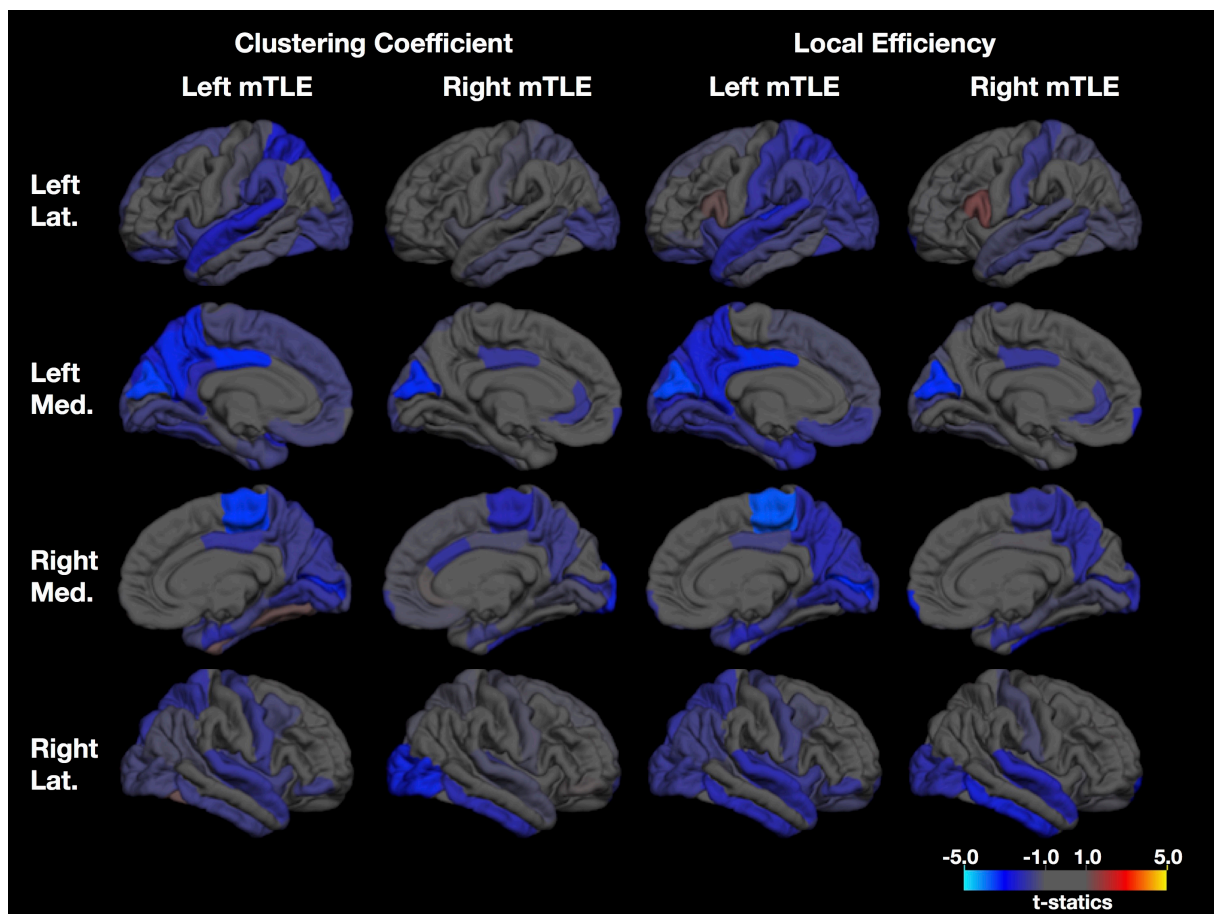


図 12. mTLE と健常群の比較 (t 統計量で表示)

右 mTLE・左 mTLE とともに焦点側優位に、内側を含む側頭葉から、楔前部、後部帯状回を含む頭頂葉を中心として、clustering coefficient と local efficiency の低下を認める。

## 2. SVM による識別

識別に使用する特徴量抽出においても、群間比較での傾向と同様、焦点側優位に主に辺縁系や default mode network とされる領域が抽出された (表 11)。LOOCV による識別器の性能評価では、右 mTLE vs 健常群、左 mTLE vs 健常群、右 mTLE vs 左 mTLE のそれぞれで、識別精度は 75.9-89.7%、74.4%-86.0%、72.7-86.4%、ROC 曲線の area under the curve (AUC)は 0.79-0.97、0.84-0.91、0.82-0.91 となった (表 12、図 13)。

表 11. 識別のための特徴量として抽出されたネットワーク特性指標

	Right mTLE vs controls	Left mTLE vs controls	Right mTLE vs Left mTLE
<i>k</i>	R. pallidum	R. posterior cingulate	R. medial orbitofrontal
	R. hippocampus	R. amygdala	R. rostral middle frontal
	L. frontal pole	L. medial orbitofrontal	R. superior frontal
	L. precentral	L. pars triangularis	R. caudal anterior cingulate
	L. rostral anterior cingulate	L. pars opercularis	R. fusiform
		L. precentral	R. parahippocampal
		L. entorhinal	R. banks of superior temporal sulcus
			R. superior temporal
			R. pallidum
			L. frontal pole
		L. caudal middle frontal	
		L. superior temporal	
<i>C</i>	R. lateral occipital	R. paracentral	R. pars orbitalis
	R. accumbens area	R. entorhinal	R. frontal pole
	R. hippocampus	L. posterior cingulate	R. caudal middle frontal
	L. frontal pole	L. cuneus	R. caudal anterior cingulate
	L. cuneus	L. transverse temporal	R. cuneus
			R. fusiform
			R. accumbens area
			L. posterior cingulate
			L. isthmus of cingulate
			L. precuneus
		L. lingual	
		L. temporal pole	
<i>E</i>	R. accumbens	R. paracentral	R. pars orbitalis
	R. hippocampus	R. pericalcarine	R. frontal pole
	L. frontal pole	R. entorhinal	R. insula
	L. cuneus	R. hippocampus	R. accumbens area
	L. middle temporal	L. posterior cingulate	L. isthmus of cingulate
		L. superior parietal	L. precuneus
		L. entorhinal	

<i>b</i>	R. supramarginal R. lingual L. frontal pole L. caudal middle frontal L. pericalcarine	R. rostral middle frontal R. lateral occipital R. fusiform R. middle temporal R. amygdala L. caudal middle frontal L. isthmus of cingulate L. cuneus	R. caudal middle frontal R. lingual R. fusiform R. inferior temporal L. pars orbitalis L. isthmus of cingulate L. middle temporal L. transverse temporal
----------	---	--	---

$k$  = degree,  $C$  = clustering coefficient,  $E$  = local efficiency,  $b$  = betweenness centrality.

表 12. Leave-one-out cross validation での識別精度

	Right mTLE vs controls	Left mTLE vs controls	Right mTLE vs Left mTLE
$k$	89.7 %	86.0 %	86.4 %
$C$	82.8 %	86.0 %	72.7 %
$E$	86.2 %	74.4 %	84.1 %
$b$	75.9 %	74.4 %	86.4 %

$k$  = degree,  $C$  = clustering coefficient,  $E$  = local efficiency,  $b$  = betweenness centrality.

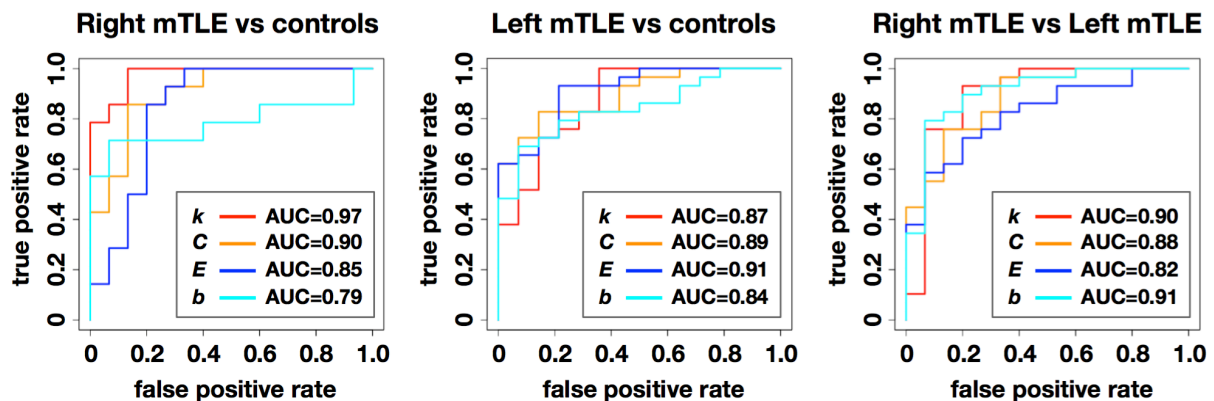


図 13. ROC 曲線

$k$  = degree,  $C$  = clustering coefficient,  $E$  = local efficiency,  $b$  = betweenness centrality.

## D. 考察

### 1. 拡散 MRI ネットワーク解析の臨床応用可能性

mTLE では、焦点側優位に clustering coefficient と local efficiency の低下を認め、疾患によるネットワークの変化を捉えることは出来た。一般的に健常のヒト脳は、ランダムなネットワークと比べ、clustering coefficient が高く (segregated、住み分けがされた)、local/global efficiency が高い、即ち path length が短く情報伝達効率が良い (integrated、統合された) ネットワークであり、多くの疾患ではこれらの特性が損なわれる[30,46]。但し、モダリティや解析法によって結果にはバラツキがあり、同じ疾患でも或る指標について上昇と低下の報告が混在することは多い[30,46]。てんかんにおいても同様に、最近のメタアナリシスではネットワーク全体の平均値では clustering coefficient は上昇し、path length も増加する (efficiency は低下する) とされている[112]が、node 毎の指標については上昇と低下の報告が混在し、定まっていない[96,99,100]。おそらく、手法間で、ネットワークの edge として見ている対象が、重複はあるが完全に同一ではないためと推測される。上昇/低下よりむしろ、健常状態からの変化を示す node/edge の分布の方が、各研究間で合致している傾向があり、本研究と拡散 MRI での先行研究[90-101]との間でも分布はよく一致している。

このようなグラフ理論的指標の変化を利用した、右 mTLE vs 左 mTLE の識別は、

精度は 72.7-86.4%、ROC 曲線の AUC は 0.82-0.91 となり、VBM、DTI、fMRI を用いて焦点側識別を行った先行研究[109,113-115]と、ほぼ同様の成績であった。我々の報告と同時期に、やはり拡散 MRI のネットワーク解析と機械学習の組合せにより mTLE の焦点側の識別を行った報告が一報あり[116]、彼らは connectome をグラフ理論に当てはめる代わりに、edge の重み、つまりトラクトグラフィの streamline count を直接、特徴量として用いている。前段と同じく、撮像および解析手法の標準化が今後必要だが、手法によらず一定の成果が得られていることは、ネットワーク解析の臨床応用が今後更に発展していくことに期待を抱かせるものである。

## 2. 脳ネットワークに機械学習を使用する意義

一般的に、脳ネットワーク解析を機械学習に使用する際の有用性は、1) 識別の正確さとロバスト性、2) 他の手段では得られない、臨床的に有用な情報が得られること、3) よりシンプルでコストのかからない方法よりも識別能が優れていること、の三つの基準で評価される[26]。第一の基準については、今回は LOOCV と ROC 解析による評価でひとまず満足のいく水準であった。第二の基準では、本検討では多くの症例で通常の MRI によって海馬硬化症を指摘可能であったが、非専門施設では相当数の海馬硬化症が MRI で見落とされているという報告[117,118]もあり、一定の有用性

は見込まれる。また、通常の MRI では指摘困難な、焦点部位以外に広がる障害の程度を捉えることにより、手術後の発作コントロールや知的予後の予測が可能とする報告が出つつあり[46,95]、より臨床的に有用な情報を今後提供できる可能性がある。第三の基準では、本研究では、通常の MRI 読影や長時間ビデオ脳波、脳血流 SPECT、FDG-PET といった他モダリティとの識別能の比較は行っていない。内側側頭葉てんかんの焦点側の判断は、術前には通常複数のモダリティの組み合わせで行われ、側頭葉内側部切除術により発作が消失した場合が最も確実となる。第二の基準にも関連するが、本手法の焦点側識別能の最終的な評価は、それを判断に組み込むことで術後の発作コントロール成績が向上するかによって、今後確かめられる必要がある。

### 3. 線条体/視床のネットワーク

線条体/視床については、mTLE によるネットワークの変化は検出されなかった。一つには、今回用いた拡散 MRI プロトコルは、臨床検査の時間的制約もあり  $b$  値 1000  $\text{s}/\text{mm}^2$ 、MPG 13 軸と比較的小さいデータ量であることが考慮される。視床/線条体から皮質への連絡は、交差する大きな神経線維が多い領域を通過するが、交差線維を十分に分離してネットワーク解析を行うには出来れば  $b$  値 2500  $\text{s}/\text{mm}^2$  以上、MPG 60 軸以上が理想的とされる[119,120]。逆に、限られたデータでも上述の病的変化が検出さ

れたことは、拡散MRI ネットワーク解析の臨床応用へ期待を持たせる結果でもある。

また、研究1 で見た線条体/視床の二次的变化について、主観的評価では画像所見は一過性・可逆性であったが、類似する画像所見を示した動物実験の報告からは組織の不可逆的变化もあると想定される。これを、術前・術後でのネットワークの変化として捉えることは、今後の課題となる。

また、今回は拡散MRI を用いたが、グラフ理論自体はネットワーク一般を扱うための数学的手法であるから、他のモダリティ、例えば fMRI や脳波でも可能であり、これらを用いれば違った結果が得られるかもしれない。一般に構造的繋がりとは機能的連関をある程度規定すると考えられ、拡散MRI による脳ネットワークと fMRI によるそれはオーバーラップするものの、完全な1：1対応ではなく、モダリティ間で一部違いがあることも知られている[95]。例えば、被殻と視床については、拡散MRI においてのみネットワークの中心的構造群 (rich-club) として同定されている[23]。また、拡散MRI のネットワーク解析は、Huntington 病での線条体/視床の connectivity の変化を捉えることにも成功している[32]。これらを考慮して今回は拡散MRI によるネットワーク解析を用いたが、てんかんでは fMRI や脳波によるネットワーク研究の歴史も長く[46,91,93-95]、最近の fMRI の報告では側頭葉てんかんでの線条体/視床の変化が指摘されている[121-124]。構造的ネットワークと機能的ネットワークの間の



uncoupling がてんかんの病態解明に重要とする報告もある[38]。

#### 4. 限界

対象とした症例について、“海馬硬化症を伴う側頭葉てんかん”以外のてんかんは疾患 entity としての均一性に議論がある[125]。MRI で片側海馬硬化症があり、側頭葉内側部切除術により発作が消失した群が、最も均一性が高いと考えられる。本解析では術前に複数のモダリティで mTLE の診断にコンセンサスが得られた症例を扱ったが、MRI 所見が陰性の例や、手術がされなかった例、合併症や偶発疾患の影響もあり術後発作コントロールが不良の例も含まれた（表 4、5）。そこで追加の検討として、MRI で海馬硬化症があり、かつ、側頭葉内側部切除術後に ILAE 分類 1（発作なし）となった、より確実な mTLE の症例のみで、同じ手順で解析を行った。症例数が減少した（右 mTLE 8 例、左 mTLE 16 例）ため参考程度だが、健常群との比較、SVM による識別の成績ともに、本解析とほぼ同様の結果を得た（表 13、図 14、15）。

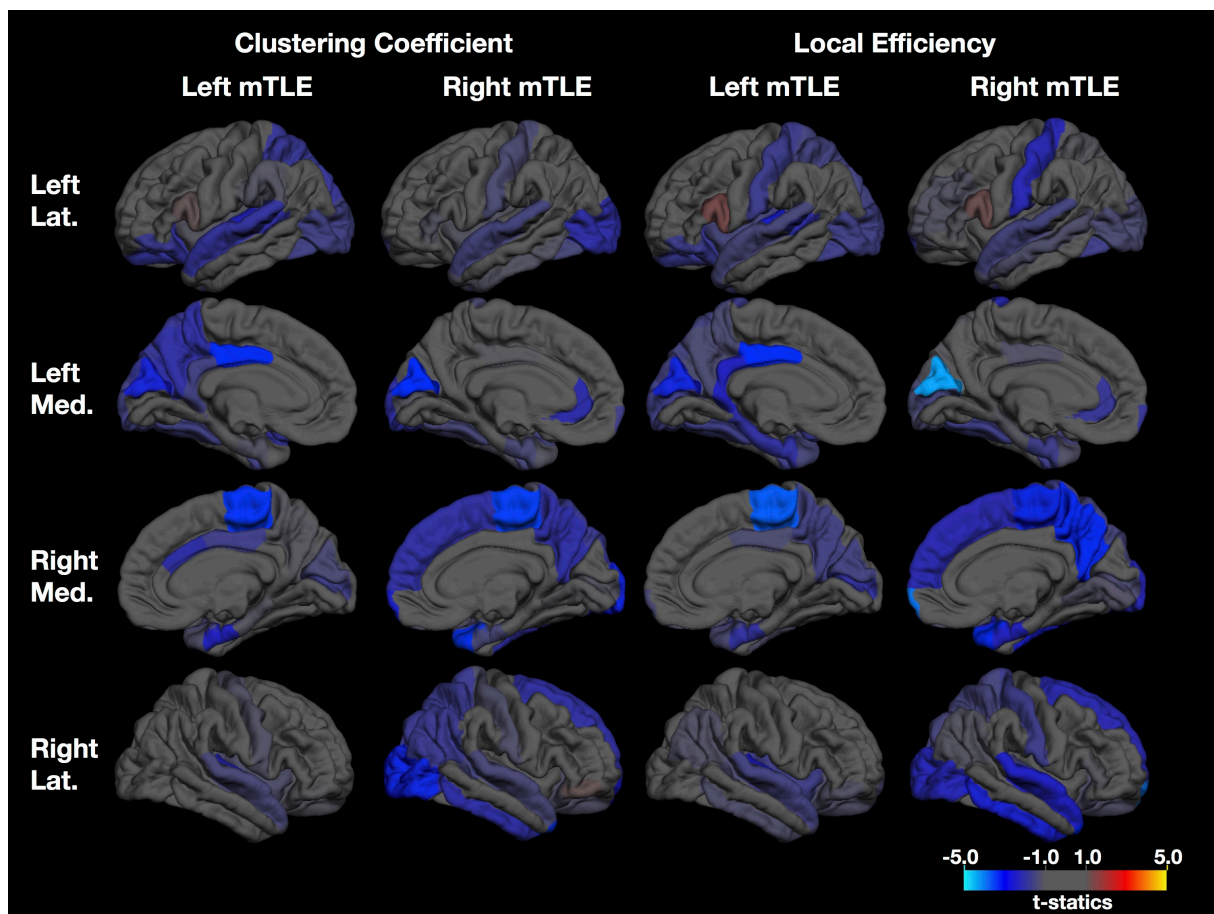


図 14. ILAE 分類 1 の症例に限定した、健常群との比較 (図 12 に対応)  
 図 12 と同様、焦点側優位に、内側を含む側頭葉から、楔前部、後部帯状回を含む頭頂葉を中心として、clustering coefficient と local efficiency の低下を認める。症例数の減少により、群間比較の permutation test では、有意水準に達しなかった。

表 13. ILAE 分類 1 の症例に限定した場合の識別精度 (表 12 に対応)

	Right mTLE vs controls	Left mTLE vs controls	Right mTLE vs Left mTLE
$k$	86.4 %	80.0 %	91.7 %
$C$	90.9 %	83.3 %	87.5 %
$E$	95.5 %	76.7 %	95.8 %
$b$	90.9 %	90.0 %	87.5 %

$k$  = degree,  $C$  = clustering coefficient,  $E$  = local efficiency,  $b$  = betweenness centrality.

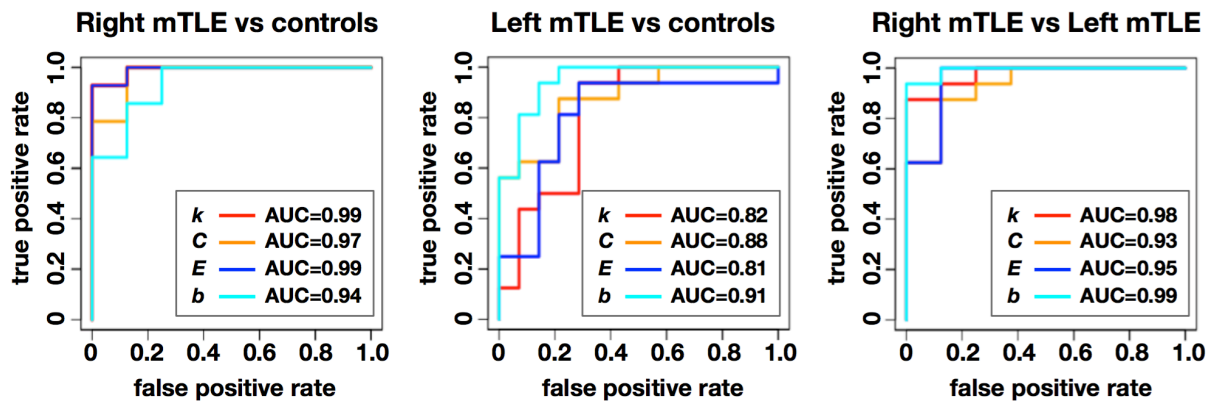


図 15. ILAE 分類 1 の症例に限定した場合の ROC 曲線 (図 13 に対応)

$k$  = degree,  $C$  = clustering coefficient,  $E$  = local efficiency,  $b$  = betweenness centrality.

次に焦点側識別の精度について、先行研究と概ね同等の結果ではあったが、左右の2択では全くの偶然でも50%は正解が得られることを考えると、臨床的判断に寄与するのに十分な精度とは言えない。また、実臨床では、内側側頭葉てんかん以外のてんかんや、そもそもてんかん以外の病態も選択肢にある状態で判断を行わなくてはならない。これらの制限を考慮すると、脳ネットワークの機械学習による焦点側識別は一定の有用性は見込まれるものの、複雑な解析を敢えて使用する意義として十分とまでは言えない。前述のように、ネットワーク解析からは、手術後の発作コントロール予測や知的能力との相関といったユニークな情報も得られる期待があり、焦点側同定以外の有用性も探っていく必要がある。

## E. 結論

研究2では、拡散MRIによる脳ネットワーク解析により、mTLEでの脳ネットワークの病的変化を観察できること、更に、焦点側の同定にも応用可能であることを示した[126]。一方、期待された線条体/視床の変化は今回検出できなかった。ネットワーク解析は今後更に発展の余地があり、拡散MRIの撮像法・解析手法の最適化や、他モダリティによる機能的ネットワークとの対比によって、今後更に検討したい。

## V. 総括と今後の展望

研究1では、大脳手術後亜急性期に同側線条体/視床に一過性に見られる二次的変化のMRI所見を報告し、手術部位との間の対応を明らかにすることで、拡散MRI解析で言われている大脳皮質と線条体/視床の部位対応を裏付けた。研究2では、内側側頭葉てんかんにネットワーク解析を適用し、てんかん焦点側の識別に応用可能であることを示した。拡散MRIの脳ネットワーク解析には技術的課題も指摘されているが、これら2つの研究は、同解析の信頼性と臨床応用可能性の検証に資するものである。一方で、研究2では、てんかんによる線条体/視床の変化を見ることはできず、手法の最適化や、他モダリティでのネットワーク解析と相補的に用いる必要性も示唆された。

今後、撮像の高速化[127,128]に伴うデータの質・量の向上により、ネットワーク解析は更に発展が見込まれる。また現状では、トラクトグラフィを connectivity の指標にすることへの根本的な批判は完全には避けられない[43]が、軸索径・軸索密度[129,130]、更には g-ratio[131]といった、神経生理的な特性を拡散MRIで見られるようになりつつあり、この limitation の解決にも期待がかかる。引き続き、技術的進歩を積極的に取り入れつつ、臨床的判断に貢献度が高い画像解析の探求を進めたい。

## VI. 謝辞

本研究全体の遂行にあたりご指導・ご鞭撻を賜りました、東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻の大友邦先生、國松聡先生、森壘先生、雨宮史織先生に、厚く御礼申し上げます。画像解析についてご指導とご助言を賜りました、順天堂大学放射線科の青木茂樹先生、堀正明先生、鈴木通真先生、鎌形康司先生、国立精神・神経医療研究センター神経研究所の太田深秀先生、筑波大学精神神経科の根本清貴先生に、深く感謝申し上げます。研究1においてご指導を賜りました、国立精神・神経医療研究センター病院放射線科の佐藤典子先生、木村有喜男先生、同脳神経外科の大槻泰介先生、高橋章夫先生、都立神経病院神経放射線科の中田安浩先生、東京都健康長寿医療センター研究所の伊藤公輝先生に、心より御礼申し上げます。研究2においてご指導・ご協力を賜りました、東京大学脳神経外科学教室の斉藤延人先生、國井尚人先生、NTT 東日本関東病院脳神経外科の川合謙介先生に、深く感謝申し上げます。

## VII. 参考文献

1. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, *et al.* Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 199(2), 391–401, 1996.
2. Kim YJ, Chang KH, Song IC, *et al.* Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 171(6), 1487–1490, 1998.
3. Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 27(6), 1362–1369, 2006.
4. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, *et al.* Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 26(6), 1551–1562, 2005.

5. Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID): an update. *Brain Nerve*. 67(2), 199–204, 2015.
6. Meyer-Ohlendorf M, Braczynski A, Al-Qaisi O, *et al.* Comprehensive diagnostics in a case of hereditary diffuse leukodystrophy with spheroids. *BMC Neurology*. 15(1), 103, 2015.
7. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 45(2), 265–269, 1999.
8. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 44(4), 625–632, 2000.
9. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 111(3), 209–219, 1996.
10. Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR Biomed*. 23(7), 865–872, 2010.



11. Nakata Y, Aoki S, Sato N, Yasmin H, Masutani Y, Ohtomo K. Tract-specific analysis for investigation of Alzheimer disease: a brief review. *Jpn J Radiol.* 28(7), 494–501, 2010.
12. Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, *et al.* Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol.* 23(7), 1946–1955, 2013.
13. Aoki S, Iwata NK, Masutani Y, *et al.* Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiat Med.* 23(3), 195–199, 2005.
14. Kamiya K, Sato N, Ota M, *et al.* Diffusion tensor tract-specific analysis of the uncinate fasciculus in patients with progressive supranuclear palsy. *J Neuroradiol.* 40(2), 121–129, 2013.
15. Kunimatsu A, Itoh D, Nakata Y, *et al.* Utilization of diffusion tensor tractography in combination with spatial normalization to assess involvement of the corticospinal

- tract in capsular/pericapsular stroke: Feasibility and clinical implications. *J Magn Reson Imaging*. 26(6), 1399–1404, 2007.
16. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 44(8), 1105–1132, 2008.
  17. Farquharson S, Tournier J-D, Calamante F, *et al*. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg*. 118(6), 1367–1377, 2013.
  18. Abhinav K, Yeh F-C, Mansouri A, Zadeh G, Fernandez-Miranda JC. High-definition fiber tractography for the evaluation of perilesional white matter tracts in high-grade glioma surgery. *Neuro Oncol*. 17(9), 1199–1209, 2015.
  19. Sato N, Ota M, Yagishita A, *et al*. Aberrant midsagittal fiber tracts in patients with hemimegalencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol*. 29(4), 823–827, 2008.
  20. Poretti A, Meoded A, Rossi A, Raybaud C, Huisman TAGM. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in brain malformations. *Pediatr Radiol*. 43(1), 28–54, 2013.
  21. Kamiya K, Sato N, Saito Y, *et al*. Accelerated myelination along fiber tracts in patients with hemimegalencephaly. *J Neuroradiol*. 41(3), 202–210, 2014.

22. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, *et al.* Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 6(7), e159, 2008.
23. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci.* 31(44), 15775–15786, 2011.
24. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, *et al.* The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage.* 80, 62–79, 2013.
25. Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Xu J, *et al.* Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. *NeuroImage.* 80, 125–143, 2013.
26. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. *NeuroImage.* 80, 426–444, 2013.
27. Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Haber SN, Van Essen DC, Behrens TE. Measuring macroscopic brain connections in vivo. *Nat Neurosci.* 18(11), 1546–1555, 2015.
28. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 10(3), 186–198, 2009.

29. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*. 52(3), 1059–1069, 2010.
30. Griffa A, Baumann PS, Thiran J-P, Hagmann P. Structural connectomics in brain diseases. *NeuroImage*. 80, 515–526, 2013.
31. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci*. 16(3), 159–172, 2015.
32. McColgan P, Seunarine KK, Razi A, *et al*. Selective vulnerability of Rich Club brain regions is an organizational principle of structural connectivity loss in Huntington's disease. *Brain*. 138(11), 3327–3344, 2015.
33. De Benedictis A, Duffau H. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery*. 68(6), 1709–1723, 2011.
34. Catani M, ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*. 128(Pt 10), 2224–2239, 2005.
35. Catani M, Dell'Acqua F, Bizzi A, *et al*. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex*. 48(10), 1262–1287, 2012.

36. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain*. 137(Pt 9), 2408–2422, 2014.
37. Smith SM, Vidaurre D, Beckmann CF, *et al*. Functional connectomics from resting-state fMRI. *Trends Cogn Sci*. 17(12), 666–682, 2013.
38. Chiang S, Stern JM, Engel J, Haneef Z. Structural-functional coupling changes in temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 1616, 45–57, 2015.
39. Douaud G, Filippini N, Knight S, Talbot K, Turner MR. Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 134(Pt 12), 3470–3479, 2011.
40. Hart MG, Ypma RJF, Romero-Garcia R, Price SJ, Suckling J. Graph theory analysis of complex brain networks: new concepts in brain mapping applied to neurosurgery. *J Neurosurg*. [Epub ahead of print]
41. van den Heuvel MP, Sporns O. An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J Neurosci*. 33(36), 14489–14500, 2013.

42. Thomas C, Ye FQ, Irfanoglu MO, *et al.* Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 111(46), 16574–16579, 2014.
43. Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do“s and don”ts of diffusion MRI. *NeuroImage.* 73, 239–254, 2013.
44. Bastiani M, Shah NJ, Goebel R, Roebroek A. Human cortical connectome reconstruction from diffusion weighted MRI: the effect of tractography algorithm. *NeuroImage.* 62(3), 1732–1749, 2012.
45. Qi S, Meesters S, Nicolay K, Romeny BMTH, Ossenblok P. The influence of construction methodology on structural brain network measures: A review. *J Neurosci Methods.* 253, 170–182, 2015.
46. Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci.* 15(10), 683–695, 2014.
47. Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, *et al.* Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci.* 6(7), 750–757, 2003.

48. Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Sillery E, *et al.* Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cereb Cortex.* 15(1), 31–39, 2005.
49. Draganski B, Kherif F, Klöppel S, *et al.* Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci.* 28(28), 7143–7152, 2008.
50. Castillo M, Mukherji SK. Early abnormalities related to postinfarction Wallerian degeneration: evaluation with MR diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 23(6), 1004–1007, 1999.
51. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, *et al.* Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *NeuroImage.* 13(6 Pt 1), 1174–1185, 2001.
52. Uchino A, Sawada A, Takase Y, Egashira R, Kudo S. Transient detection of early wallerian degeneration on diffusion-weighted MRI after an acute cerebrovascular accident. *Neuroradiology.* 46(3), 183–188, 2004.

53. Moon W-J, Na DG, Kim SS, Ryoo JW, Chung EC. Diffusion abnormality of deep gray matter in external capsular hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 26(2), 229–235, 2005.
54. Ogawa T, Yoshida Y, Okudera T, Noguchi K, Kado H, Uemura K. Secondary thalamic degeneration after cerebral infarction in the middle cerebral artery distribution: evaluation with MR imaging. *Radiology.* 204(1), 255–262, 1997.
55. Nakane M, Tamura A, Sasaki Y, Teraoka A. MRI of secondary changes in the thalamus following a cerebral infarct. *Neuroradiology.* 44(11), 915–920, 2002.
56. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, *et al.* Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain.* 128(Pt 6), 1369–1376, 2005.
57. 増本 智彦、椎貝 真成、檜山 貴志、阿久津 博義、南 学. 脳腫瘍術後患者における同側視床の一過性拡散異常. 第41回日本神経放射線学会. P-30. 2012.
58. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. Thalamocortical and corticothalamic connections. In: *Human central nervous system* 3rd ed. Springer. 237-46, 1988.



59. Abe O, Nakane M, Aoki S, *et al.* MR imaging of postischemic neuronal death in the substantia nigra and thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats. *NMR Biomed.* 16(3), 152–159, 2003.
60. Fujie W, Kirino T, Tomukai N, Iwasawa T, Tamura A. Progressive shrinkage of the thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke.* 21(10), 1485–1488, 1990.
61. Iizuka H, Sakatani K, Young W. Neural damage in the rat thalamus after cortical infarcts. *Stroke.* 21(5), 790–794, 1990.
62. Zhao F, Kuroiwa T, Miyasaka N, *et al.* Characteristic changes in T2-value, apparent diffusion coefficient, and ultrastructure of substantia nigra evolving exofocal postischemic neuronal death in rats. *Brain Res.* 895(1-2), 238–244, 2001.
63. Qin W, Zhang M, Piao Y, *et al.* Wallerian degeneration in central nervous system: dynamic associations between diffusion indices and their underlying pathology. *PLoS ONE.* 7(7), e41441, 2012.

64. Postuma RB, Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex*. 16(10), 1508–1521, 2006.
65. Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, *et al*. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb Cortex*. 18(12), 2735–2747, 2008.
66. Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M, Lynd-Balta E. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *J Neurosci*. 15(7 Pt 1), 4851–4867, 1995.
67. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 9(1), 357–381, 1986.
68. Eickhoff SB, Thirion B, Varoquaux G, Bzdok D. Connectivity-based parcellation: Critique and implications. *Hum Brain Mapp*. 36(12), 4771–4792, 2015.
69. Mazumdar A, Mukherjee P, Miller JH, Malde H, McKinstry RC. Diffusion-weighted imaging of acute corticospinal tract injury preceding Wallerian degeneration in the maturing human brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 24(6), 1057–1066, 2003.

70. Kirton A, Shroff M, Visvanathan T, deVeber G. Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome. *Stroke*. 38(3), 974–980, 2007.
71. Domi T, deVeber G, Shroff M, Kouzmitcheva E, MacGregor DL, Kirton A. Corticospinal tract pre-wallerian degeneration: a novel outcome predictor for pediatric stroke on acute MRI. *Stroke*. 40(3), 780–787, 2009.
72. Johnston MV. Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain. *Brain Dev*. 17(5), 301–306, 1995.
73. Pellegrini-Giampietro DE, Bennett MV, Zukin RS. Are Ca(2+)-permeable kainate/AMPA receptors more abundant in immature brain? *Neurosci Lett*. 144(1-2), 65–69, 1992.
74. Galanopoulou AS. GABA(A) receptors in normal development and seizures: friends or foes? *Curr Neuropharmacol*. 6(1), 1–20, 2008.
75. DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Giove F. Physiological bases of the K<sup>+</sup> and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Res*. 108(6), 995–1012, 2014.
76. Bertram EH, Mangan PS, Zhang D, Scott CA, Williamson JM. The midline thalamus: alterations and a potential role in limbic epilepsy. *Epilepsia*. 42(8), 967–978, 2001.

77. Sinjab B, Martinian L, Sisodiya SM, Thom M. Regional thalamic neuropathology in patients with hippocampal sclerosis and epilepsy: a postmortem study. *Epilepsia*. 54(12), 2125–2133, 2013.
78. Sakamoto S, Takami T, Tsuyuguchi N, *et al.* Prediction of seizure outcome following epilepsy surgery: Asymmetry of thalamic glucose metabolism and cerebral neural activity in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 18(1), 1–6, 2009.
79. Bouilleret V, Semah F, Chassoux F, *et al.* Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study. *Neurology*. 70(3), 177–184, 2008.
80. Yakushev IY, Dupont E, Buchholz H-G, *et al.* In vivo imaging of dopamine receptors in a model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 51(3), 415–422, 2010.
81. Bonilha L, Edwards JC, Kinsman SL, *et al.* Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 51(4), 519–528, 2010.
82. Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 78(2), 129–136, 2012.

83. Bonilha L, Rorden C, Castellano G, *et al.* Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 61(9), 1379–1384, 2004.
84. Keller SS, Richardson MP, Schoene-Bake J-C, *et al.* Thalamotemporal alteration and postoperative seizures in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 77(5), 760–774, 2015.
85. Dinkelacker V, Valabregue R, Thivard L, *et al.* Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: Enhanced connectivity per hippocampal voxel. *Epilepsia.* 56(8), 1217–1226, 2015.
86. Barron DS, Tandon N, Lancaster JL, Fox PT. Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 55(6), e50–5, 2014.
87. Sato N, Bronen RA, Sze G, *et al.* Postoperative changes in the brain: MR imaging findings in patients without neoplasms. *Radiology.* 204(3), 839–846, 1997.
88. Kamiya K, Sato N, Nakata Y, *et al.* Postoperative transient reduced diffusion in the ipsilateral striatum and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 34(3), 524–532, 2013.

89. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, *et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 378(9800), 1388–1395, 2011.
90. Richardson MP. Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 83(12), 1238–1248, 2012.
91. Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci.* 7, 624, 2013.
92. Taylor PN, Kaiser M, Dauwels J. Structural connectivity based whole brain modelling in epilepsy. *J Neurosci Methods.* 236, 51–57, 2014.
93. Chiang S, Haneef Z. Graph theory findings in the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 125(7), 1295–1305, 2014.
94. Haneef Z, Chiang S. Clinical correlates of graph theory findings in temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 23(10), 809–818, 2014.

95. Bernhardt BC, Bonilha L, Gross DW. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 50, 162–170, 2015.
96. Bonilha L, Nesland T, Martz GU, *et al.* Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 83(9), 903–909, 2012.
97. Bonilha L, Helpert JA, Sainju R, *et al.* Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 81(19), 1704–1710, 2013.
98. Bonilha L, Jensen JH, Baker N, *et al.* The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology.* 84(18), 1846–1853, 2015.
99. DeSalvo MN, Douw L, Tanaka N, Reinsberger C, Stuffelbeam SM. Altered structural connectome in temporal lobe epilepsy. *Radiology.* 270(3), 842–848, 2014.
100. Xu Y, Qiu S, Wang J, *et al.* Disrupted topological properties of brain white matter networks in left temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study. *Neuroscience.* 279, 155–167, 2014.

101. Besson P, Dinkelacker V, Valabregue R, *et al.* Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*. 100, 135–144, 2014.
102. Otte WM, van Eijsden P, Sander JW, Duncan JS, Dijkhuizen RM, Braun KPJ. A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*. 53(4), 659–667, 2012.
103. Ahmadi ME, Hagler DJ, McDonald CR, *et al.* Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 30(9), 1740–1747, 2009.
104. Anderson JS, Nielsen JA, Froehlich AL, *et al.* Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. *Brain*. 134(Pt 12), 3742–3754, 2011.
105. Bassett DS, Nelson BG, Mueller BA, Camchong J, Lim KO. Altered resting state complexity in schizophrenia. *NeuroImage*. 59(3), 2196–2207, 2012.
106. Chen G, Ward BD, Xie C, *et al.* Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging. *Radiology*. 259(1), 213–221, 2011.



107. Wieser HG, Blume WT, Fish D, *et al.* ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 42(2), 282–286, 2001.
108. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 31(3), 968–980, 2006.
109. Chiang S, Levin HS, Haneef Z. Computer-automated focus lateralization of temporal lobe epilepsy using fMRI. *J Magn Reson Imaging*. 41(6), 1689–1694, 2015.
110. Mwangi B, Tian TS, Soares JC. A review of feature reduction techniques in neuroimaging. *Neuroinformatics*. 12(2), 229–244, 2014.
111. Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, *et al.* Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 103(37), 13848–13853, 2006.
112. van Diessen E, Zweiphenning WJEM, Jansen FE, Stam CJ, Braun KPJ, Otte WM. Brain Network Organization in Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 9(12), e114606, 2014.

113. Akhondi-Asl A, Jafari-Khouzani K, Elisevich K, Soltanian-Zadeh H. Hippocampal volumetry for lateralization of temporal lobe epilepsy: automated versus manual methods. *NeuroImage*. 54 Suppl 1, S218–26, 2011.
114. Focke NK, Yogarajah M, Symms MR, Gruber O, Paulus W, Duncan JS. Automated MR image classification in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*. 59(1), 356–362, 2012.
115. An J, Fang P, Wang W, Liu Z, Hu D, Qiu S. Decreased white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy: a machine learning approach. *Neuroreport*. 25(10), 788–794, 2014.
116. Fang P, An J, Zeng L-L, *et al*. Multivariate pattern analysis reveals anatomical connectivity differences between the left and right mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin*. 7, 555–561, 2015.
117. McBride MC, Bronstein KS, Bennett B, Erba G, Pilcher W, Berg MJ. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 55(3), 346–348, 1998.

118. Oertzen Von J, Urbach H, Jungbluth S, *et al.* Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73(6), 643–647, 2002.
119. Jeurissen B, Leemans A, Tournier J-D, Jones DK, Sijbers J. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 34(11), 2747–2766, 2012.
120. Tournier J, Calamante F, Connelly A. MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol*. 22(1), 53–66, 2012.
121. Rektor I, Tomčík J, Mikl M, Mareček R, Brázdil M, Rektorová I. Association between the basal ganglia and large-scale brain networks in epilepsy. *Brain Topogr*. 26(2), 355–362, 2013.
122. Xu Q, Zhang Z, Liao W, *et al.* Time-shift homotopic connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 35(9), 1746–1752, 2014.
123. He X, Doucet GE, Sperling M, Sharan A, Tracy JI. Reduced thalamocortical functional connectivity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 56(10), 1571–1579, 2015.

124. Chen X-M, Huang D-H, Chen Z-R, Ye W, Lv Z-X, Zheng J-O. Temporal lobe epilepsy: decreased thalamic resting-state functional connectivity and their relationships with alertness performance. *Epilepsy Behav.* 44, 47–54, 2015.
125. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 51(4), 676–685, 2010.
126. Kamiya K, Amemiya S, Suzuki Y, *et al.* Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy. *Magn Reson Med Sci.* 15(1), 121–129, 2016.
127. Nunes RG, Hajnal JV, Golay X, Larkman DJ. Simultaneous slice excitation and reconstruction for single shot EPI. *Proc ISMRM.* 293, 2006.
128. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med.* 58(6), 1182–1195, 2007.
129. Alexander DC, Hubbard PL, Hall MG, *et al.* Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI. *NeuroImage.* 52(4), 1374–1389, 2010.

130. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*. 61(4), 1000–1016, 2012.
131. Stikov N, Campbell JSW, Stroh T, *et al.* In vivo histology of the myelin g-ratio with magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 118, 397–405, 2015.