

脳波：小児てんかんにおける古くて新しい検査

小林 勝弘

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学

キーワード：頭皮脳波，点頭てんかん，てんかん外科，高周波振動，時間・周波数分析

Electroencephalography : an old examination tool with a new meaning for childhood epilepsy

Katsuhiko Kobayashi

Department of Child Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

小児てんかんの特徴

小児期はてんかんの発症率が高いばかりではなく、年齢依存性の病型が多く存在し、それぞれが特徴的な臨床像を示す¹⁾。例えば新生児・乳児期には脳形成異常などに伴う症候性てんかん特に大田原症候群とWest症候群や遺伝素因を背景にしたDravet症候群などが認められる。一方で家族歴が濃厚な良性新生児てんかんも存在する。幼児期には良性部分てんかんや小児欠神てんかん、そしてLennox-Gastaut症候群などを認める。思春期には若年ミオクロニーてんかん等の特発性全般てんかんの発症が多くなる。正確な診断と治療を行うためには各病型の病像を理解する必要がある。

てんかんの正確な診断にあたって小児患者では成人に比較して特別の配慮や注意が必要である。例えば診察や検査のときに泣きわめいたりするのは小児では普通のことであり、成人のように指示に従ってくれるとは限らない。前兆や自覚症状に関する情報が診断のた

めに重要であるが、幼児ではこのような情報を得ることは難しい。発作中の意識レベルの評価でさえ成人に比較すれば容易でない。

てんかん以外の症候性あるいは機会性発作が多いのも小児の特徴である。例えば新生児期の発作の主体は低酸素性脳症などの急性脳障害による。乳幼児期には熱性けいれんが多い。またてんかん発作に類似した発作様症状もしばしば認められ、泣き入りひきつけ（憤怒けいれん）、睡眠障害（夜驚症、睡眠時遊行症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー）、ケトン性低血糖症、失神、心因反応など多彩である。これらを鑑別し正しい診断に至らなければならない。

脳波はてんかんの診断に欠かせない検査である。脳波像も背景基礎活動とてんかん性異常が共に年齢依存性に変化し成人とは異なる様相を呈するため、小児脳波の判読にあたっては年齢別の正常と代表的異常のパターンを把握すべきである²⁾。特徴的な臨床像と脳波像の総合によりてんかん症候群が構成される。小児期にあつては特にてんかん症候群の種類が多く、また年齢依存性に寛解する良性てんかんから極めて難治な病型まで両極端にわたる。中でもWest症候群を始めとする激しいてんかん性脳活動のために認知・行動などの高次脳機能が阻害され発達遅滞・障害を来す一連の

平成28年8月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7372 FAX：086-235-7377

E-mail：k_koba@md.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



昭和58年3月 岡山大学医学部医学科卒業
 昭和58年4月 岡山大学大学院医学研究科博士課程入学
 昭和62年3月 岡山大学大学院医学研究科博士課程修了
 昭和62年4月 岡山大学医学部附属病院 小児神経科 医員
 平成7年5月 岡山大学医学部附属病院 小児神経科 助手
 平成9年4月 岡山大学医学部附属病院 小児神経科 講師
 平成9年7月 カナダ・マギル大学 モントリオール神経学研究所 研究員
 平成27年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

小児期の神経疾患の診療、研究と教育に長年携わってきました。とくに小児難治てんかんは伝統的に教室の中心のテーマであり、脳波分析などを通して診断・治療法の開発に努めています。

病態，すなわちてんかん性脳症は，乳幼児において重要な問題である³⁾。

脳波は従来の用紙記録が現在はコンピュータ化されデジタル信号として記録されるようになってきている^{4,5)}。この変化は単なる記録手段に関わるものではない。臨床脳波データが直接信号解析に応用できるようになったことは重要であり，脳機能に関わる抽出可能な情報が飛躍的に増大した。脳波の基本が波形の視察的判読であり，そのために特別の長期間のトレーニングが必要なことには変わりはないが，信号解析という手段を得たことで脳波は21世紀において新しい検査法となったのである。この点につき新たな知見の得られた小児てんかんの病型を取り上げて概説する。

小児期の代表的なてんかん症候群と脳波の関係

1. West 症候群

小児ならではのてんかんとして，まず West 症候群すなわち點頭てんかんが上げられる^{1,6)}。これは乳児期に epileptic spasms (てんかん性スパズム，infantile spasms) すなわち點頭発作を示すてんかん性脳症の代表である。発症は乳児期で特に生後3～7ヵ月の間に多い。Epileptic spasms は1秒前後の短い強直がシリーズ(クラスター)形成性すなわち一定の時間間隔で繰り返す特徴的発作である⁷⁾。また焦点性発作が epileptic spasms のシリーズと複合して出現することがある。基礎疾患は多様であるが，基盤に脳障害が存在する症例が多い。West 症候群の発症に伴い発達が停滞したり，退行して頸定や追視が失われ笑わなくなったりすることが，てんかん性脳症の症状発現である。

その West 症候群の典型的な発作間欠時脳波像は hypsarrhythmia であり，広汎性高振幅徐波と多焦点性棘波が無規律に混在し混沌としたパターンである⁸⁾。Epileptic spasms の発作時には徐波のみまたは徐波に続き平坦化するパターンを認める。この病型の脳波データでは分析により特に顕著な特徴が下記のように明らかになる。

West 症候群は基本的には年齢依存性のてんかん症候群であり，合成 ACTH (Cortrosyn-Z) 療法等を行っても発作が抑制できない或いは再発する場合は年齢が進むとともに単発の強直発作を主症状とする Lennox-Gastaut 症候群に変容したり，焦点性発作が主症状になる症例が多い。これに伴い脳波像にも特徴的な変化が認められる。

2. 大田原症候群

大田原症候群は，新生児期～乳児期早期に発症する年齢依存性てんかん性脳症の最早発型である^{1,9)}。発症は生後3ヵ月以内で特に新生児期に多い。脳形成異常をはじめとする種々の脳障害を基礎疾患とするが，ARX や STXBP1 などの遺伝子の変異が報告されている¹⁰⁾。

West 症候群と同様に epileptic spasms が主要発作型であり，シリーズ形成性あるいは単発で出現し，焦点性発作を合併する症例もある。極めて難治なてんかんであり，発達は重度の精神発達遅滞を示し運動障害を伴う。

脳波は特徴的であり，発作間欠時において覚醒時と睡眠時で持続する suppression-burst (SB) パターンが認められ，診断に必須である。SB は高振幅徐波に棘波を混在した1～3秒の群発部分と，3～4秒のほとんど平坦な抑制部分が交互に出現するパターンである。

3. Lennox-Gastaut 症候群

Lennox-Gastaut 症候群は小児期の難治てんかんの代表であり，症候性全般てんかんの代名詞でもある^{1,11)}。発症は3～8歳が主体であり，West 症候群など他のてんかん症候群が先行する症例が多い。発症前から発達遅滞があるなど基盤に脳障害が存在する症例が多く，多様な基礎疾患を背景とし，脳奇形・皮質形成異常，結節性硬化症や神経線維腫症などの神経皮膚症候群，染色体異常や，各種脳障害(周産期脳障害，脳炎・脳症，頭部外傷など)の後遺症などがある。

主要発作型は強直発作であり，覚醒時・睡眠時ともに出現する。合併発作型として多いのは非定型欠伸発作であり，非けいれん性てんかん重積状態に発展することも多い。ミオクローニー発作や脱力発作(失立発作)を認める症例もあり，強直間代発作や複雑部分発作が合併することもありうる。

脳波はこの病型においても特徴的であり，覚醒時の背景基礎活動は徐波化している。発作間欠時異常として2-2.5Hz slow spike-wave bursts を認め特に入眠期で強い。前頭部などの焦点性棘波・棘徐波も混在することが多い。睡眠では rapid rhythm (generalized paroxysmal fast activity) が出現する。

4. 中心・側頭部脳波焦点を伴う良性小児てんかん (benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, BECTS)

小児期の良性てんかんの代表であり，特発性小児て

んかんの中で最も多い^{1,12)}。脳障害のない小児において年齢依存性に発症し、発症年齢は3から14歳にわたる。神経学的障害はなく、発達は発症前においても経過中も正常である。最も特徴的で典型的な発作は、シルビウス発作と呼ばれる睡眠中の短い片側顔面間代発作である。発作症状が限局しているときは意識は保たれるが、しばしば同側上肢そして全身のけいれんに発展する。発作予後はよく、殆どの症例では発作頻度は少ないままで思春期以降に自然消失する。

典型的な脳波異常はローランド棘波(rolandic spike)と呼ばれる中心・側頭部優位の比較的高振幅の鋭徐波であり、特に睡眠中に増加し周囲に波及あるいは全般化する¹³⁾。ローランド溝付近を発生源とすると考えられるためこの名称がつけられている。両側性に出現する症例も多い。記録時期により一過性に消退したり出現側が変化することもあり、脳病変によるものではないため機能性棘波と考えられる。ローランド棘波も思春期以降は自然消失する。

5. Panayiotopoulos 症候群

幼児期に好発する良性局在関連性てんかんの一型で、殆どの症例は3～6歳で発症する^{1,14)}。基礎に神経疾患がなく発達正常の小児に発症する。神経画像も正常である。

発作症状は自律神経症状が特徴的であり、中でも悪心・嘔気・嘔吐が多い。典型例では、始め意識を保ったまま悪心を訴えそして嘔吐する。発作症状が発展し、意識障害、眼球偏位を示したり半身けいれんや全身けいれんに移行することもしばしば認める。意識消失と脱力を示す失神のような発作を認めることもある。発作は睡眠中に好発する。また発作は遷延して重積状態に発展することが多い。

脳波像に関しては、後頭部棘波を認める症例が約2/3と最も多いが、様々な脳部位の焦点性棘波も認められ、多焦点性の例やてんかん発射のない症例も存在する。

6. 小児欠神てんかん

正常発達の小児で学童前期から学童期(4～10歳)にかけて定型欠神が出現する¹⁾。基礎疾患はなく、けいれん性疾患の家族歴を効率に認め、女兒優位である。基礎疾患は認めない。頻度の高い症候群である。

定型欠神発作は持続4～20秒の完全な意識消失をおこす。患児は発作により活動を突然中止し、虚空を凝視し、終了とともに突然に活動を再開する。眼瞼など

にかすかな間代性運動を認めることもある。発作で倒れることはない。発作回数は多く通常毎日起こる。強直間代発作が出現する症例もある。

脳波異常は特徴的で、両側同期性のやや前頭部優位の3Hz棘徐波群発が発作性意識消失に一致して出現する。棘徐波群発は過呼吸賦活で顕著に誘発される。睡眠中は短く不規則で細切れのような棘徐波群発が認められる。背景基礎活動は正常であるが、後頭部に2-3Hz律動的徐波を認める症例も多い。

脳波のてんかん性異常の分析の新たな展開

従来の臨床脳波で主として観察されていたのはβ帯域(20～40Hz)以下の活動であるが、デジタル脳波技術の進歩により、用紙記録では検出できないγ帯域(40～80Hz)および高周波数帯域(ripple: 80～200/250Hz, fast ripple: 200/250～500Hz)の活動を観察することができるようになった¹⁵⁾。それに加えてデジタル脳波データは周波数分析に直接応用できるため、脳波活動のスペクトル分析も容易になった。

脳波の高周波活動、特に明瞭な振動性を示す高周波振動(high-frequency oscillations, HFOs)はてんかん原性および発作原性と深く結びついていることが知られている¹⁶⁻¹⁹⁾。生理的高周波と病的な高周波がどのように異なり、またどのように影響・関連しているのかは今後解明して行かなければならない問題である。高周波の分析には方法論的な難しさがあり、特に非侵襲的頭皮上脳波記録は高周波の減衰とノイズの除外という課題を克服しつつ進めなければならない。

てんかん性脳症は小児期の難治てんかんの中核をなし、これにおいてはてんかん性異常活動そのものが神経発達に影響し認知などの高次脳機能を障害することが危惧される。この小児期てんかん性脳症において脳波からγ・高周波帯域の異常活動が検出されている。また生理的γ・高周波帯域活動は高次脳機能に関与することが知られている²⁰⁻²²⁾。同一の脳組織において生理的高周波と病的な高周波が無干渉に共存することは考え難いのではないかと、そしてその干渉こそがてんかん性脳症において高次脳機能障害をきたす病態生理的機序に関わるのではないかと推測される^{23,24)}。

このような視点から、これまでのてんかん性脳症における頭皮上脳波のγ・高周波分析の知見をまとめ、てんかん外科手術にいかに応用するかについて展望したい。

1. てんかん性 γ ・高周波活動の分析方法

てんかん性 γ ・高周波活動を脳波から検出するためには、周波数フィルター処理と時間・周波数分析が重要である。

通常の脳波の時定数0.3秒は低域遮断フィルター (low-cut filter, LCF) では約0.5Hzに相当するが、これでは高周波は徐波に隠れてしまい検出しがたい。そこで LCF を 40~80Hz に上げると高周波成分が明瞭に認められるようになる (図)。

さらに脳波データから短い区間を選び短時間フーリエ (Fourier) 変換 (別名 Gabor 変換) やウェーブレット (wavelet) 変換などの周波数分析を施して、パワースペクトルすなわち信号の強弱の周波数に関する分布を求める。得られたパワースペクトルをもとに時間・周波数分析のパネルの1点1点を描画する。強いパワーは白や赤で、弱いパワーは黒や青で示している

(図)。

フィルター処理した脳波データで γ ・高周波活動が目視確認でき、時間・周波数分析パネルで対応する信号強度の強い斑 (blob) が検出できた場合に、はじめて γ ・高周波が出現していると証明できる²⁵⁾。真の高周波活動ではない信号をそれと誤認する危険があるため、高周波活動の出現を確実に証明するためにはこのような手順が必要である²⁶⁾。

2. West 症候群とその類縁病型におけるてんかん性 γ ・高周波活動

West 症候群の発作間欠時 hypsarrhythmia で嵐のように多数のてんかん性速波振動 (fast oscillation, FO) すなわち γ 振動や ripple 振動が検出されている (図A, B)^{24, 27, 28)}。頭皮上脳波で最も明瞭なてんかん性 FO が観察されるのは epileptic spasms の発作時脳波である (図C)。Epileptic spasms の発作時 FO は多

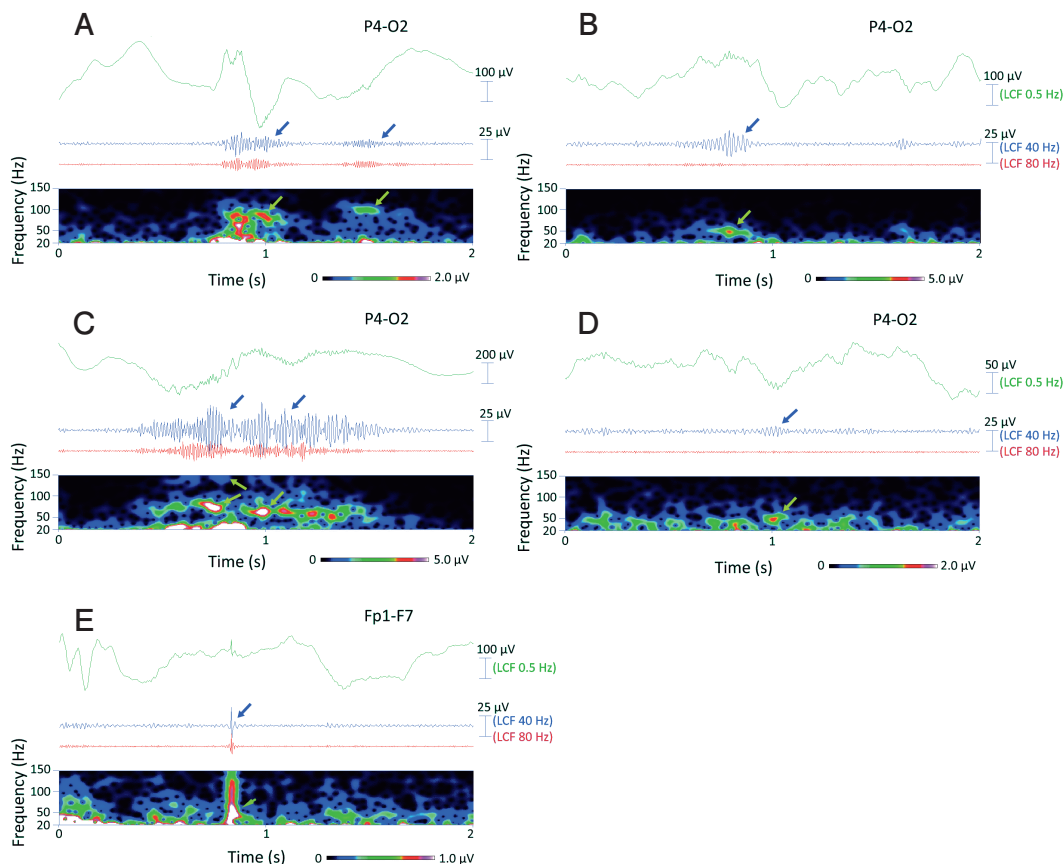


図 West 症候群の脳波の速波振動 (fast oscillation, FO) 脳波は双極導出で低域遮断フィルター (LCF) はそれぞれ緑線が0.5Hz, 青線が40Hz, 赤線が80Hzである。A: hypsarrhythmia (電極は P4-O2) の中の棘波成分に伴う FO。波形として認められる FO を青矢印で示し、対応する時間・周波数スペクトラム中の blob を黄色い矢印で示す。B: hypsarrhythmia の中の棘波成分に伴わない FO。C: epileptic spasms の発作時脳波から検出した FO。D: 発作のない乳児から記録したコントロール脳波で認めた FO。E: アーチファクトであり分析から除外した。(文献24, Figure 1を許可を得て転載)

くの West 症候群の症例では左右対称性であるが、時には左右差があり、また脳梁欠損を伴う Aicardi 症候群や脳梁離断術後の症例などでは左右独立性に出現することから皮質がその発生源と考えられる^{29,30)}。頭皮上発作時脳波から ripple 帯域高周波も検出されている。頭皮上発作時 γ 律動は皮質脳波での発作時 HFOs を反映していると推測され^{31,32)}、直接的検証は頭皮・皮質同時脳波記録によりなされている³³⁾。発作時 FO は通常の spasms の発作時脳波の陽性徐波に一致して出現し、皮質錐体細胞の特に強い発火を反映していると推測される³⁴⁾。非てんかん性 FO は頭皮では殆ど観察されず、わずかに検出される波形も 50Hz 以下であり背景活動の一過性増強のように思われる (図 D)。このような分析にあってはノイズは波形ならびにスペクトルパターンの両面から吟味し除外する必要がある (図 E)。

発作時 γ 律動を認めるのは West 症候群の epileptic spasms のみではない。大田原症候群や早期ミオクロニー脳症の epileptic spasms でも³⁵⁾、また一部の Lennox-Gastaut 症候群の強直発作においてもこれは検出される³⁶⁾。以上の知見から、これら一連の発作が共通の発作発生機序を有していることが示唆される。

3. 良性小児部分てんかんにおける FO

小児期の良性局在関連性てんかん即ち BECTS と Panayiotopoulos 症候群においても、頭皮脳波から微弱ながら FO が検出される。これらの病型で発作が出現している時期の棘波に伴い特異的に FO が認められる。発作が終息した後に延々と棘波が出現する症例があるがそのような後続する棘波は FO を伴わない。この現象から良性小児部分てんかんでは、FO は棘波以上にてんかん原性と深い関係を有することが示唆された¹²⁾。

また良性小児部分てんかんのように見えて非定型的に悪化する症例がある。その代表は徐波睡眠時持続性棘徐波 (continuous spike-waves during slow wave sleep, CSWS) を示すてんかんであるが、その CSWS に伴い強い FO を認めることから、FO は病態や予後と関係があると推測される²³⁾。

4. てんかん外科手術等への将来展望

頭皮上脳波で γ ・高周波活動を検出する部位と発作発生部位が一致する例が多いことが報告されており^{37,38)}、外科手術の切除部位決定のためのバイオマーカーになりうると期待されている。その感度や特異度は

今後の検討課題であるが、従来の用紙記録脳波ではとうてい得られなかった情報であり、探求する意義があると考えられる。特に小児のてんかん性脳症では、頭皮上脳波でも γ ・高周波活動を検出し易いこと、外科手術の実施が可能な症例がまだ多く存在すると思われることから、この病態は今後の研究のフロンティアになると予想される。

今後の展望として、FO や HFO を視察的に検出することは時間がかかり主観的判断にも左右されるという問題があるため、自動化することが求められる^{39,40)}。その技術が完成すれば脳波は全く新しい検査技術となると期待される。

結 語

難治小児てんかん特にてんかん性脳症において、FO すなわち γ ・高周波帯域異常活動が病態に関係する可能性が高く、また外科手術のための切除部位決定の手がかりになる可能性がある。今後一層の探求が必要な分野である。

開示すべき利益相反はない。研究の一部は文部科学省科研費 (15H05874「オシロロジー」および24591513) の助成を受けている。

文 献

- 1) 大塚頌子, 小林勝弘, 吉永治美: フローチャートでわかる小児てんかん診療ガイド, 大塚頌子編, 診断と治療社, 東京 (2011).
- 2) 小林勝弘: 小児脳波-判読のためのアプローチ-, 大塚頌子監, 診断と治療社, 東京 (2008).
- 3) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, et al.: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* (2000) 51, 676-685.
- 4) 日本臨床神経生理学会 臨床脳波検査基準改訂委員会: 改訂臨床脳波検査基準 2002. *臨神生* (2003) 31, 221-242.
- 5) 日本臨床神経生理学会 ペーパレス脳波計検討委員会: ペーパレス脳波計の性能と使用基準 2000. *臨神生* (2000) 28, 270-276.
- 6) Lombroso CT: A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* (1983) 24, 135-158.
- 7) Bisulli F, Volpi L, Meletti S, Rubboli G, Franzoni E, Moscano M, d'Orsi G, Tassinari CA: Ictal pattern of EEG and muscular activation in symptomatic infantile spasms: a videopolygraphic and computer analysis. *Epilepsia* (2002) 43, 1559-1563.
- 8) Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P: Hypsarrhythmia:

- variations on the theme. *Epilepsia* (1984) 25, 317–325.
- 9) Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E : The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst : developmental aspects. *Brain Dev* (1987) 9, 371–376.
 - 10) Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, Uruno K, Kumada S, Nishiyama K, Nishimura A, Okada I, Yoshimura Y, et al. : De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* (2008) 40, 782–788.
 - 11) Ohtahara S, Ohtsuka Y, Kobayashi K : Lennox-Gastaut syndrome : a new vista. *Psychiatry Clin Neurosci* (1995) 49, S179–183.
 - 12) Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y, Inoue T, Oka M, Ohtsuka Y : High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Epilepsia* (2011) 52, 1812–1819.
 - 13) Lundberg S, Eeg-Olofsson O : Rolandic epilepsy : a challenge in terminology and classification. *Eur J Paediatr Neurol* (2003) 7, 239–241.
 - 14) Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, Koutroumanidis M, Martinovic Z, Oguni H, Verrotti A, Vigevano F, Watanabe K, et al. : Panayiotopoulos syndrome : a consensus view. *Dev Med Child Neurol* (2006) 48, 236–240.
 - 15) Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, Olivier A, Dubeau F, Gotman J : High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain* (2006) 129, 1593–1608.
 - 16) Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, Chatillon CE, Hall J, Olivier A, Dubeau F, Gotman J : High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol* (2010) 67, 209–220.
 - 17) Höller Y, Kutil R, Klaffenböck L, Thomschewski A, Höller PM, Bathke AC, Jacobs J, Taylor AC, Nardone R, Trinka E : High-frequency oscillations in epilepsy and surgical outcome. A meta-analysis. *Front Hum Neurosci* (2015) 9, 574.
 - 18) Kerber K, LeVan P, Dümpelmann M, Fauser S, Korinthenberg R, Schulze-Bonhage A, Jacobs J : High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* (2013) 54, 1428–1436.
 - 19) Malinowska U, Bergey GK, Harezlak J, Jouny CC : Identification of seizure onset zone and preictal state based on characteristics of high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol* (2015) 126, 1505–1513.
 - 20) Ueda K, Brown EC, Kojima K, Juhász C, Asano E : Mapping mental calculation systems with electrocorticography. *Clin Neurophysiol* (2015) 126, 39–46.
 - 21) Matsumoto A, Brinkmann BH, Matthew Stead S, Matsumoto J, Kucewicz MT, Marsh WR, Meyer F, Worrell G : Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *J Neurophysiol* (2013) 110, 1958–1964.
 - 22) Nagasawa T, Juhász C, Rothermel R, Hoechstetter K, Sood S, Asano E : Spontaneous and visually driven high-frequency oscillations in the occipital cortex : intracranial recording in epileptic patients. *Hum Brain Mapp* (2012) 33, 569–583.
 - 23) Kobayashi K, Watanabe Y, Inoue T, Oka M, Yoshinaga H, Ohtsuka Y : Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia* (2010) 51, 2190–2194.
 - 24) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H : A storm of fast (40–150Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. *Ann Neurol* (2015) 77, 58–67.
 - 25) Worrell GA, Jerbi K, Kobayashi K, Lina JM, Zelmann R, Le Van Quyen M : Recording and analysis techniques for high-frequency oscillations. *Prog Neurobiol* (2012) 98, 265–278.
 - 26) Bénar CG, Chauvière L, Bartolomei F, Wendling F : Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations : a technical note on “false” ripples. *Clin Neurophysiol* (2010) 121, 301–310.
 - 27) Kobayashi K, Oka M, Akiyama T, Inoue T, Abiru K, Ogino T, Yoshinaga H, Ohtsuka Y, Oka E : Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia* (2004) 45, 488–496.
 - 28) Inoue T, Kobayashi K, Oka M, Yoshinaga H, Ohtsuka Y : Spectral characteristics of EEG gamma rhythms associated with epileptic spasms. *Brain Dev* (2008) 30, 321–328.
 - 29) Kobayashi K, Watanabe K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y : Bilaterally independent epileptic spasms in a case of Aicardi syndrome. *Epileptic Disord* (2011) 13, 326–330.
 - 30) Kobayashi K, Endoh F, Toda Y, Oka M, Baba H, Ohtsuka Y, Yoshinaga H : Occurrence of bilaterally independent epileptic spasms after a corpus callosotomy in West syndrome. *Brain Dev* (2016) 38, 132–135.
 - 31) Akiyama T, Otsubo H, Ochi A, Ishiguro T, Kadokura G, Ramachandranair R, Weiss SK, Rutka JT, Carter Snead O 3rd : Focal cortical high-frequency oscillations trigger epileptic spasms : confirmation by digital video subdural EEG. *Clin Neurophysiol* (2005) 116, 2819–2825.
 - 32) von Ellenrieder N, Beltrachini L, Perucca P, Gotman J : Size of cortical generators of epileptic interictal events and visibility on scalp EEG. *Neuroimage* (2014) 94, 47–54.
 - 33) Zelmann R, Lina JM, Schulze-Bonhage A, Gotman J, Jacobs J : Scalp EEG is not a blur : it can see high frequency oscillations although their generators are small. *Brain Topogr* (2014) 27, 683–704.
 - 34) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H : Fast (40–150Hz) oscillations are associated with positive slow waves in the ictal EEGs of epileptic spasms in West syndrome. *Brain Dev* (2016), in press.
 - 35) Kobayashi K, Inoue T, Kikumoto K, Endoh F, Miya K, Oka M, Yoshinaga H, Ohtsuka Y : Relation of spasms and myoclonus to suppression-burst on EEG in epileptic

- encephalopathy in early infancy. *Neuropediatrics* (2007) 38, 244-250.
- 36) Kobayashi K, Inoue T, Watanabe Y, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H, Ohtsuka Y : Spectral analysis of EEG gamma rhythms associated with tonic seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res* (2009) 86, 15-22.
- 37) Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A, Nagai T, Ozono K : Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Res* (2012) 102, 60-70.
- 38) Andrade-Valenca LP, Dubeau F, Mari F, Zelmann R, Gotman J : Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology* (2011) 77, 524-531.
- 39) von Ellenrieder N, Andrade-Valença LP, Dubeau F, Gotman J : Automatic detection of fast oscillations (40-200Hz) in scalp EEG recordings. *Clin Neurophysiol* (2012) 123, 670-680.
- 40) von Ellenrieder N, Frauscher B, Dubeau F, Gotman J : Interaction with slow waves during sleep improves discrimination of physiologic and pathologic high-frequency oscillations (80-500Hz). *Epilepsia* (2016) 57, 869-878.