

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

МЕТОД КОРТИКО-КОРТИКАЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Чищина, Д.А. Рзаев, Г.И. Мойсак

ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», Новосибирск

Цель: Обзор литературы о клинических исследованиях, в которых применялся метод кортико-кортикальных вызванных потенциалов (ККВП) в рамках нейрохирургической практики.

Материалы и методы. Проведен анализ 38 публикаций международной базы данных Pubmed в которых использован метод регистрации ККВП у пациентов с нейрохирургической патологией. Работы были опубликованы с 1970 г. до июля 2014 г.

Результаты. Метод ККВП позволяет получить информацию о наличии нейрональных связей между функциональными зонами коры головного мозга, идентифицировать направление межнейрональных связей (определить зоны, принимающие или генерирующие сигналы), определить степень возбудимости коры в области эпилептического очага и вокруг него и получить информацию о путях распространения эпилептической активности по коре и подкорковым структурам головного мозга.

Заключение: ККВП являются перспективным методом для изучения взаимосвязей между различными корковыми и подкорковыми структурами головного мозга у нейрохирургических пациентов во время операции, а также до и после вмешательства. Этот метод может быть использован в условиях как местной (во время хирургии с пробуждением), так и общей анестезии.

Ключевые слова: кортико-кортикальные вызванные потенциалы, картирование коры головного мозга, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, опухоли головного мозга, эпилепсия

Objective: to perform the literature review of clinical trials data examined the method of cortico-cortical evoked potentials (CCEP) in neurosurgical practice.

Material and methods. The analysis of 38 reports from international database Pubmed, which presented the CCEP method in patients suffered from neurosurgical pathology (publication dates from 1970 till July 2014).

Results. CCEP method allows receiving information concerning existence of neuronal connections between functional cortical areas, identifying the direction of interneuronal connections (to determine receiving or generating zones) and evaluating the degree of cortical excitability in the area of epileptic zone and in surrounding tissues as well as getting information about seizure pattern paths along the cortex and subcortical structures.

Conclusion: CCEP is a perspective method for investigation of connections between various cortical and subcortical structures in patients with neurosurgical pathology in pre- and postoperative periods as well as intraoperatively. This method can be useful in conditions of local (during awake surgery) and general anaesthesia.

Key words: cortico-cortical evoked potentials (CCEP), mapping of cerebral cortex (cortical mapping), intraoperative neurophysiological monitoring, brain tumors, intractable epilepsy

Введение:

В настоящее время у многих авторов большой интерес вызывает метод кортико-кортикальных вызванных потенциалов (ККВП), который позволяет получить представление не только о сохранности отдельных функционально значимых зон, но и о наличии или сохранности связей между различными участками коры головного мозга. Последнее особенно важно, так как для выполнения конкретной функции требуется совместная слаженная работа нескольких функциональных зон, связанных между собой проводящими путями белого вещества [4, 9]. При сохранении участка коры головного мозга, но разрушении его связей с другими зонами, происходит нарушение функции, она больше не может поддерживаться

в должном объеме [4, 9]. Кроме того, одна и та же область коры может принимать участие в различных функциях в зависимости от своих связей с другими кортикальными зонами [4, 9].

Историческая справка.

Локальные корковые ответы на низкочастотную электрическую стимуляцию были зарегистрированы Adrian в 1936 г. и названы «прямыми кортикальными ответами» [1]. В 2004 г. Matsumoto и соавт. впервые упомянули о новом методе исследования взаимосвязей между отдельными речевыми зонами коры головного мозга у пациентов, которому они дали название «кортико-кортикальные вызванные потенциалы». Метод

заключается в получении усредненных электрокортикографических ответов при проведении электрической стимуляции коры головного мозга. Данный метод был разработан на базе предыдущих подобных исследований, представленных ранее Adrian (1936), Brazier (1964), Rutecki и соавт. (1989), Wilson и соавт. (1990, 1991), Brugge и соавт. (2003) и Greenlee и соавт. (2004). Метод применяли для изучения вызванных потенциалов, возникающих в корковых зонах, отдаленных от участков непосредственной электрической стимуляции коры головного мозга [1, 4, 5, 12, 18, 20, 27, 34, 42, 43].

Метод ККВП

Суть метода ККВП заключается в получении электрофизиологического ответа из одной кортикальной зоны или участка проводящих путей головного мозга при проведении электрической стимуляции другой кортикальной зоны или подкорковых структур [1, 4, 5, 12, 18, 20, 27, 34, 42, 43]. Если эти две области связаны между собой, будет зарегистрирован электрофизиологический ответ. Если же данные области не связаны между собой или их связи разрушены, ответ не будет получен.

По методике, предложенной Matsumoto и соавт. (2004), электрический стимул постоянного тока (переменной полярности, прямоугольной формы, длительностью 0,3 мс и частотой 1 Гц) для стимуляции коры подавался через два рядом лежащих корковых электрода (биполярно) [19, 27, 32]. Другие авторы для получения ККВП использовали различные частоты электрической стимуляции от 0,1 до 20 Гц. Частотный фильтр устанавливали на диапазон 1-1000 Гц с частотой дискретизации 2000 или 2500 Гц для каждого канала [2, 4-7, 17, 22, 26, 33]. Сила стимула в среднем составила 10-12 мА (максимально — 15 мА) [27].

Регистрацию ответа производили с субдуральных регистрирующих электродов, референтом для которых служил электрод, расположенный в области противоположного сосцевидного отростка (накожный или подкожный) [5, 7-18, 20, 22-24, 26-31, 33-35, 38, 40, 41, 45]. Полученные ответы усреднялись. Для регистрации ККВП необходимо было усреднить 20-100 ответов минимум 2 раза [27]. ККВП также можно зарегистрировать с подкорковых структур и белого вещества с помощью глубоких подкорковых электродов [2, 4-7, 11-13, 15, 17, 25, 26, 33, 34, 40, 41, 45].

Морфология ККВП:

Matsumoto и соавт. (2004) сообщили, что зарегистрированные ими ККВП состоят из раннего (N1) и позднего (N2) негативных потенциалов [27]. Авторы определили N1 пик как первое негативное отклонение кривой от изолинии, которое четко дифференцировалось от артефакта стимула. Амплитуду N1 измеряли как длину отрезка,

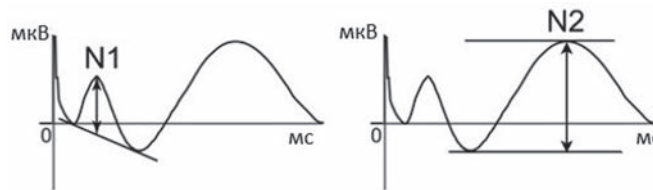


Рис. 1. Измерение амплитуды ККВП (по Matsumoto и соавт. (2004)).

Fig. 1. The measurement of CSEP amplitude (by Matsumoto et al. (2004)).

проведенного перпендикулярно оси X от вершины негативного пика N1 до точки пересечения с линией, соединяющей начало и конец потенциала N1. Амплитуду N2 измеряли от предшествующего позитивного пика (рис. 1).

В своих последующих исследованиях Matsumoto и соавт. (2007) сфокусировались на анализе N1 пиков, т.к. не всегда возможно было получить пик N2 [29]. Большинство авторов изучали только пик N1 по той же причине [6-8, 10-12, 20, 26, 28-30, 33, 35, 38, 41, 45]. До сих пор не существует точных критериев для разделения ранних и поздних компонентов ККВП, и в некоторых случаях оба эти пика могут появляться независимо друг от друга, поэтому многие исследователи анализировали оба пика N1 и N2 [2, 13-15, 17, 22, 24, 25, 27, 31]. Некоторые ответы также содержали и позитивные пики: ранний (P1) и поздний (P2) [5, 18, 23, 25, 34, 40]. Brazier и соавт. (1964) сообщили о трифазных ККВП, содержащих негативные (N1, N2, N3) или негативные и позитивные пики (N1, P1, N2) [4].

Механизмы формирования пиков активно обсуждаются и до конца еще не выяснены [8, 15, 21, 27, 29]. N1-компонент ответа связывают с распространением электрического импульса по афферентным олигосинаптическим путям [8, 27, 29]. Более поздний компонент N2 отражает проведение по полисинаптическим путям передачи импульсов, которые могут включать кортико-кортико-кортикальные, кортико-таламо-кортико-кортикальные, кортико-базально-ядерные-кортико-кортикальные пути [15, 27, 44]. С учетом этого N1 пик считают более подходящим для анализа прямых кортико-кортикальных связей, а пик N2 отражает в большей степени сложные сетевые взаимоотношения различных корковых и подкорковых структур [15].

Связь латентности и амплитуды ККВП с различными факторами:

По мнению Matsumoto и соавт. и Yamao и соавт., латентность ККВП отражает скорость распространения нервного импульса по коре и по проводящим путям белого вещества и зависит от механизмов передачи нервных импульсов и длины проводящего пути. Matsumoto и соавт. (2011) сообщили о прямой корреляции между латентностью пика N1 и расстоянием между областью стимуляции и областью регистрации ответа [30].

Таким образом, наличие пика N1 может служить маркером сохранности проводящих путей белого вещества [30, 45].

Iwasaki и соавт. (2010) указали, что латентности ККВП, полученные в зоне генерации эпилептической активности, существенно не отличались от латентностей ККВП в других зонах [20]. Однако Enatsu и соавт. (2012) обнаружили, что скорость распространения ККВП была значительно выше в области генерации эпилептической активности, что может отражать повышенную возбудимость и нарушенные процессы торможения в этих участках [11].

Изучая особенности амплитуды ККВП, Conner и соавт. (2011) обнаружили, что амплитуда пика N1 имеет сильную положительную корреляционную связь с числом проводящих волокон [8]. Но амплитуда и латентность ККВП может также зависеть от свойств отдельных волокон проводящего пути, а не только от количества волокон в этом пути [8, 36, 37].

Iwasaki и соавт. (2010) предположили, что повышенной возбудимости коры у пациентов с эпилепсией может соответствовать повышенная амплитуда ККВП [20]. Они обнаружили, что амплитуды ККВП в зоне генерации эпилептической активности действительно были выше, чем в других областях, однако это различие не было статистически значимым [20].

Enatsu и соавт. (2012) проводили подобные исследования и получили статистически значимые данные, показав, что амплитуды N1 в зоне генерации эпилептической активности были значительно выше в областях с пароксизмально быстрой активностью и в областях с повторяющимися спайками [11, 12].

Применение метода ККВП в нейрохирургии:

Метод ККВП может применяться в качестве дооперационного обследования (для регистрации ККВП с субдуральных электродов, установленных пациенту для предварительного проведения длительного электрокортикографического мониторинга). А также может использоваться во время нейрохирургических операций в условиях как местной (во время хирургии с пробуждением), так и общей анестезии.

Saito и соавт. (2014) и Yamao и соавт. (2014) показали, что под общей анестезией распространение ККВП (области их регистрации) существенно не отличалось по сравнению с таковыми в условиях хирургии с пробуждением [35, 45]. В условиях общей анестезии амплитуды ответов были несколько меньше, латентность начала ответа была увеличенной в среднем на 1 мс, а латентность первого регистрируемого пика на 0,7 мс [35, 45]. Также при помощи ККВП авторам удалось локализовать переднюю и заднюю речевые зоны у всех исследуемых пациентов в сознании и во время общей анестезии [35, 45].

В настоящее время можно утверждать, что метод ККВП позволяет получить информацию о

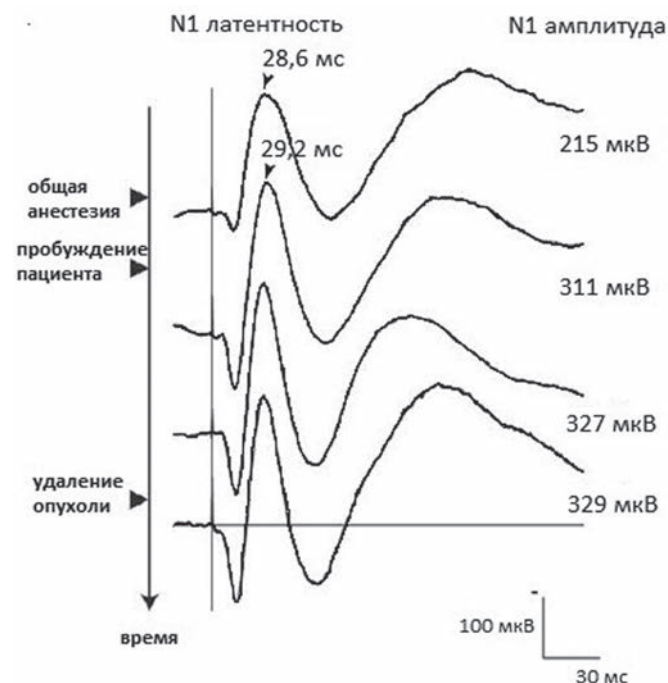


Рис. 2. Изменение латентности и амплитуды ККВП в условиях общей и местной анестезии (по Yamao и соавт. (2014)).
Fig. 2. The changes of latency time and amplitude of CSEP under conditions of general and local anaesthesia (by Yamao et al. (2014)).

наличии нейрональных связей между функциональными зонами коры головного мозга и может использоваться для идентификации и оценки функционирования отдельных проводящих трактов белого вещества [2, 4-8, 10, 11, 13-18, 23-27, 29-31, 33-35, 38-43, 45]. Метод также позволяет уточнить направление межнейрональных связей и определить зоны, принимающие или генерирующие сигналы [2, 15, 16, 25, 29-31, 35, 41, 45]. Кроме того, с помощью метода ККВП можно определить степень возбудимости коры в области эпилептического очага и вокруг него [11, 12, 20, 28] и получить информацию о путях распространения эпилептической активности по коре и подкорковым структурам головного мозга [11, 12, 16, 20, 29].

В большинстве исследований с использованием ККВП изучали взаимосвязи между отдельными кортикальными зонами [2, 4-8, 10, 11, 13-18, 23-27, 29-31, 33-35, 38-43, 45]. Полученную информацию можно использовать во время оперативного вмешательства для предотвращения повреждения трактов белого вещества, соединяющих функциональные зоны коры головного мозга. Эти данные могут помочь хирургу принять решение об оптимальной степени резекции патологического очага и помочь определить функциональный исход операции [2, 4-8, 10, 11, 13-18, 23-27, 29-31, 33-35, 38-43, 45].

По данным Saito и соавт., скорость восстановления речевой функции после операции была связана с интраоперационными изменениями параметров ККВП [35]. В среднем, восстановление

речи наблюдалось через $1,8 \pm 1,0$, $5,5 \pm 1,0$, и $11,0 \pm 3,6$ мес, если ответ был неизменен, снижен или исчез соответственно ($p < 0,01$). Отсутствие интраоперационных изменений параметров ККВП, по данным авторов, служило четким предиктором для восстановления речевой функции через 3 мес после операции.

Некоторыми авторами было отмечено, что амплитуды и латентности ККВП между одними и теми же функциональными зонами, полученные в прямом и обратном направлении, могут отличаться [15, 27, 31]. Это объясняют разными способами проведения импульсов между этими областями и наличием преимущественно односторонней связи между ними [15]. Также это может быть связано с разным количеством нейронов и аксонов, разным числом проекционных волокон в области стимуляции и области регистрации, что может привести к более низкой эффективности активации отдельной конкретной зоны [27, 31]. Учитывая все эти предположения, авторы работ определили направление кортикальных связей и зоны, преимущественно принимающие или генерирующие сигналы у пациентов с эпилепсией. Они заключили, что патологические нейрональные сети, включающие в себя области, генерирующие эпилептическую активность, имеют большую местную межнейрональную активность и менее активные связи с отдаленными от них участками коры, а также тенденцию получать больше входящих импульсов из отдаленных зон, чем генерировать исходящие импульсы в другие области коры [16].

Повышенная корковая возбудимость или нарушенные процессы торможения могут отражаться в повышении амплитуд, укорочении латентностей ККВП и снижении порога стимуляции, необходимого для получения ККВП ответа [11, 20, 28, 34, 44]. Если в дальнейших исследованиях авторы смогут подтвердить статистическую достоверность этих фактов, станет возможным создание метода, позволяющего количественно измерить степень возбудимости различных участков коры и более точно определить локализацию очагов генерации эпилептической активности.

Проблемы и недостатки метода ККВП

У метода ККВП существует ряд недостатков. Возможно неоднозначное толкование данных, полученных методом усреднения, и существуют погрешности метода усреднения [4].

Неудобством является возможность использования ККВП только при инвазивных нейрохирургических вмешательствах и только у пациентов с патологией головного мозга [8, 12]. Морфология ККВП может изменяться в зависимости от характера патологии, что может быть связано с инвазивным ростом опухолей, компрессией головного мозга, наличием функциональной реорганизации коры, влиянием наркозных и противоэпилептических препаратов. Это в свою очередь может влиять на параметры ККВП [12-14, 25, 35]. Все

это не позволяет экстраполировать данные исследований на большую часть популяции и на других пациентов со сходной нозологией.

Анатомические особенности в различных зонах стимуляции также являются фактором, который может исказить результаты и уменьшить ценность метода ККВП на практике [12, 33]. Авторами было показано, что амплитуды и латентности нормальных ответов различаются в разных участках коры и белого вещества головного мозга. Эти отличия до сих пор точно не определены [12, 33].

Существует также проблема, связанная с ограниченным числом регистрирующих электродов и соответственно с ограниченной областью регистрации ККВП [13, 25, 35]. Необходимо отметить, что отсутствие зарегистрированных ККВП-ответов может свидетельствовать как об отсутствии связей между данными кортикальными зонами, так и о недостаточном числе электродов в зоне регистрации ответов [2].

Интраоперационная запись ККВП удлиняет время операции и требует широкой краниотомии для обеспечения доступа не только к удаляемому образованию, но и к интересующим хирурга функциональным зонам [35]. Также в некоторых случаях при наличии отека головного мозга ККВП ответы не могут быть получены с белого вещества головного мозга [45].

Механизмы генерации и физиологическое значение ККВП недостаточно изучены [12, 29]. К тому же для их получения используется электрический стимул гораздо сильнее физиологического, который подается на разные участки коры. Все это может привести к усиленному и расширенному распространению генерируемых импульсов, что в конечном итоге не вполне соответствует реальному физиологическому ответу и может приводить к неправильному определению анатомического расположения и функционирования участков коры, межнейрональных связей и сетей [26].

Вариабельная морфология самих ККВП ответов усложняет анализ полученных данных [11, 12, 25, 35]. В настоящее время еще нет четких критериев нормы и патологии ККВП ответов. Работа по их определению находится на начальном этапе и число пациентов в проведенных исследованиях пока невелико [35].

Заключение

Несмотря на наличие ряда недостатков, в настоящее время метод ККВП является единственным способом исследования межнейрональных взаимосвязей между различными функциональными зонами головного мозга человека *in vivo*. Учитывая его преимущества и возможности, ККВП является перспективным методом. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят лучше понять механизмы генерации ККВП и более детально исследовать физиологию взаимосвязей различных функциональных зон головного мозга человека.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чищина Нина Владимировна — врач-нейрохирург, нейрофизиолог ФГБУ ФЦН г.Новосибирск, nina_chishchina@mail.ru

Chishchina Nina Vladimirovna — neurosurgeon, neurophysiologist, “Federal Neurosurgical Center” Russian Federation (Novosibirsk), nina_chishchina@mail.ru, n_chishchina@neuronsk.ru

Рзаев Джемаль Афетович — к.м.н., врач-нейрохирург, главный врач ФГБУ ФЦН г.Новосибирск, d_rzaev@neuronsk.ru

Rzaev Jamil Afetovich — Ph.D., neurosurgeon, the Head doctor of “Federal Neurosurgical Center” Russian Federation (Novosibirsk), d_rzaev@neuronsk.ru

Мойсак Галина Ивановна — к.м.н., врач-невролог ФГБУ ФЦН г. Новосибирск, ассистент кафедры фундаментальной медицины Новосибирского Государственного Университета, g_moysak@neuronsk.ru

Moisak Galina Ivanovna — neurologist of “Federal Neurosurgical Center”, assistant of the Fundamental Medicine Department, Novosibirsk State University, E-mail: g_moysak@neuronsk.ru

ЛИТЕРАТУРА:

- Adrian, E. The spread of activity in the cerebral cortex. *The Journal of Physiology*, 1936; 88(2), pp.127-161.
- Almashaikhi, T., Rheims, S., Jung, J., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guйnot, M., Bertrand, O. and Ryvlin, P. Functional connectivity of insular efferences. *Human Brain Mapping*, 2014; 35(10), pp.5279-5294.
- Almashaikhi, T., Rheims, S., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., Jung, J., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guйnot, M., Bertrand, O. and Ryvlin, P. Intra-insular functional connectivity in human. *Human Brain Mapping*, 2013; 35(6), pp.2779-2788.
- Brazier, M. Evoked responses recorded from the depths of the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1964, 112(1), pp.33-59.
- Brugge, J. Functional Connections Between Auditory Cortex on Heschl's Gyrus and on the Lateral Superior Temporal Gyrus in Humans. *Journal of Neurophysiology*, 2003; 90(6), pp.3750-3763.
- Catenoix, H., Magnin, M., Guйnot, M., Isnard, J., Mauguierre, F. and Ryvlin, P. Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: An electrical stimulation study. *Clinical Neurophysiology*, 2005; 116(8), pp.1779-1784.
- Catenoix, H., Magnin, M., Mauguierre, F. and Ryvlin, P. Evoked potential study of hippocampal efferent projections in the human brain. *Clinical Neurophysiology*, 2011; 122(12), pp.2488-2497.
- Conner, C., Ellmore, T., DiSano, M., Pieters, T., Potter, A. and Tandon, N. Anatomic and electro-physiologic connectivity of the language system: A combined DTI-CCEP study. *Computers in Biology and Medicine*, 2011; 41(12), pp.1100-1109.
- David, O., Bastin, J., Chabardis, S., Minotti, L. and Kahane, P. Studying Network Mechanisms Using Intracranial Stimulation in Epileptic Patients. *Front. Syst. Neurosci.*, 2010; 4.
- David, O., Job, A., De Palma, L., Hoffmann, D., Minotti, L. and Kahane, P. Probabilistic functional tractography of the human cortex. *NeuroImage*, 2013, 80, pp.307-317.
- Enatsu, R., Jin, K., Elwan, S., Kubota, Y., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Burgess, R., Bingaman, W. and Nair, D. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: A cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Research*, 2012; 101(1-2), pp.76-87.
- Enatsu, R., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Mosher, J., Burgess, R., Bingaman, W. and Nair, D. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: A cortico-cortical evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, 2012; 123(2), pp.252-260.
- Enatsu, R., Matsumoto, R., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Burgess, R., Bulacio, J., Bingaman, W. and Nair, D. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: A cortico-cortical evoked potential study. *Cortex*, 2013; 49(8), pp.2080-2096.
- Enatsu, R., Kubota, Y., Kakisaka, Y., Bulacio, J., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Mosher, J., Burgess, R., Bingaman, W. and Nair, D. Reorganization of posterior language area in temporal lobe epilepsy: A cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Research*, 2013; 103(1), pp.73-82.
- Entz, L., Tth, E., Keller, C., Bickel, S., Groppe, D., Fab, D., Kozk, L., Erss, L., Ulbert, I. and Mehta, A. Evoked effective connectivity of the human neocortex. *Human Brain Mapping*, 2014; 35(12), pp.5736-5753.
- Entz, L., Toth, E., Keller, C., Groppe, D., Megevand, P., Fabo, D., Ulbert, I., Eross, L. and Mehta, A. The Human Neocortex Demonstrates Projectors and Receivers of Influence. *Neurosurgery*, 2014, 193; 61, p.224.
- Garell, P., Bakken, H., Greenlee, J., Volkov, I., Reale, R., Oya, H., Kawasaki, H., Howard, M. and Brugge, J. Functional Connection Between Posterior Superior Temporal Gyrus and Ventrolateral Prefrontal Cortex in Human. *Cerebral Cortex*, 2012; 23(10), pp.2309-2321.
- Greenlee, J. A Functional Connection Between Inferior Frontal Gyrus and Orofacial Motor Cortex in Human. *Journal of Neurophysiology*, 2004; 92(2), pp.1153-1164.
- Ikeda, A. Role of primary sensorimotor cortices in generating inhibitory motor response in humans. *Brain*, 2000; 123(8), pp.1710-1721.
- Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, Novak E, Thankappen B, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Bingaman W, Nair D. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord*, 2010; 12 (4): 292-302.
- Jones, E. and Wise, S. Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 1977; 175(4), pp.391-437.
- Keller, C., Bickel, S., Entz, L., Ulbert, I., Milham, M., Kelly, C. and Mehta, A. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011;108(25), pp.10308-10313.
- Kikuchi, T., Matsumoto, R., Mikuni, N., Yokoyama, Y., Matsumoto, A., Ikeda, A., Fukuyama, H., Miyamoto, S. and Hashimoto, N. Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. *Clinical Neurophysiology*, 2012; 123(2), pp.324-334.
- Koubeissi, M., Lesser, R., Sinai, A., Gaillard, W., Franzaszczuk, P. and Crone, N. Connectivity between Perisylvian and Bilateral Basal Temporal Cortices. *Cerebral Cortex*, 2011; 22(4), pp.918-925.
- Kubota, Y., Enatsu, R., Gonzalez-Martinez, J., Bulacio, J., Mosher, J., Burgess, R. and Nair, D. In vivo human hippocampal cingulate connectivity: A corticocortical evoked potentials (CCEPs) study. *Clinical Neurophysiology*, 2013, 124(8), pp.1547-1556.
- Lacruz, M., Garcia Seoane, J., Valentin, A., Selway, R. and Alarcyn, G. Frontal and temporal functional connections of the living human brain. *European Journal of Neuroscience*, 2007, 26(5), pp.1357-1370.
- Matsumoto, R. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, 2004; 127(10), pp.2316-2330.
- Matsumoto, R., Kinoshita, M., Taki, J., Hitomi, T., Mikuni, N., Shibasaki, H., Fukuyama, H., Hashimoto, N. and Ikeda, A. In Vivo Epileptogenicity of Focal Cortical Dysplasia: A Direct Cortical Paired Stimulation Study. *Epilepsia*, 2005; 46(11), pp.1744-1749.
- Matsumoto, R., Nair, D., LaPresto, E., Bingaman, W., Shibasaki, H. and Luders, H. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, 2006, 130(1), pp.181-197.
- Matsumoto, R., Nair, D., Ikeda, A., Fumuro, T., LaPresto, E., Mikuni, N., Bingaman, W., Miyamoto, S., Fukuyama, H.,

- Takahashi, R., Najm, I., Shibasaki, H. and Liders, H. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Human Brain Mapping*, 2011; 33(12), pp.2856-2872.
31. Matsuzaki, N., Juhász, C. and Asano, E. Cortico-cortical evoked potentials and stimulation-elicited gamma activity preferentially propagate from lower- to higher-order visual areas. *Clinical Neurophysiology*, 2013; 124(7), pp.1290-1296.
 32. Nathan, S., Sinha, S., Gordon, B., Lesser, R. and Thakor, N. Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1993; 86(3), pp.183-192.
 33. Rosenberg, D., Mauguiere, F., Catenoix, H., Faillenot, I. and Magnin, M. Reciprocal Thalamocortical Connectivity of the Medial Pulvinar: A Depth Stimulation and Evoked Potential Study in Human Brain. *Cerebral Cortex*, 2008; 19(6), pp.1462-1473.
 34. Rutecki, P., Grossman, R., Armstrong, D. and Irish-Loewen, S. Electrophysiological connections between the hippocampus and entorhinal cortex in patients with complex partial seizures. *Journal of Neurosurgery*, 1989; 70(5), pp.667-675.
 35. Saito, T., Tamura, M., Muragaki, Y., Maruyama, T., Kubota, Y., Fukuchi, S., Nitta, M., Chernov, M., Okamoto, S., Sugiyama, K., Kurisu, K., Sakai, K., Okada, Y. and Iseki, H. Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases. *Journal of Neurosurgery*, 2014; 121(4), pp.827-838.
 36. Song, S., Sun, S., Ramsbottom, M., Chang, C., Russell, J. and Cross, A. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *NeuroImage*, 2002; 17(3), pp.1429-1436.
 37. Song, S., Sun, S., Ju, W., Lin, S., Cross, A. and Neufeld, A. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, 2003; 20(3), pp.1714-1722.
 38. Swann, N., Cai, W., Conner, C., Pieters, T., Claffey, M., George, J., Aron, A. and Tandon, N. Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action: Electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *NeuroImage*, 2012; 59(3), pp.2860-2870.
 39. Terada, K., Usui, N., Umeoka, S., Baba, K., Mihara, T., Matsuda, K., Tottori, T., Agari, T., Nakamura, F. and Inoue, Y. Interhemispheric Connection of Motor Areas in Humans. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2008; 25(6), pp.351-356.
 40. Terada, K., Umeoka, S., Usui, N., Baba, K., Usui, K., Fujitani, S., Matsuda, K., Tottori, T., Nakamura, F. and Inoue, Y. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Human Brain Mapping*, 2011; 33(1), pp.14-26.
 41. Umeoka, S., Terada, K., Baba, K., Usui, K., Matsuda, K., Tottori, T., Usui, N., Nakamura, F., Inoue, Y., Fujiwara, T. and Mihara, T. Neural connection between bilateral basal temporal regions: cortico-cortical evoked potential analysis in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 2009; 64(5), pp.847-855.
 42. Wilson, C., Isokawa, M., Babb, T. and Crandall, P. Functional connections in the human temporal lobe. *Exp Brain Res*, 1990; 82(2).
 43. Wilson, C., Isokawa, M., Babb, T., Crandall, P., Levesque, M. and Engel, J. Functional connections in the human temporal lobe. *Exp Brain Res*, 1991; 85(1).
 44. Wrench, J., Matsumoto, R., Inoue, Y. and Wilson, S. Current challenges in the practice of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 2011; 22(1), pp.23-31.
 45. Yamao, Y., Matsumoto, R., Kunieda, T., Arakawa, Y., Kobayashi, K., Usami, K., Shibata, S., Kikuchi, T., Sawamoto, N., Mikuni, N., Ikeda, A., Fukuyama, H. and Miyamoto, S. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(9), pp.4345-4361.