

Event-related Synchronization and Desynchronization during Performance of an Auditory, Non-verbal Oddball Task in Healthy Subjects

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17193

健常者における聴覚性非言語性オドボール課題遂行時の 脳波事象関連脱同期と同期

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学
(旧講座：神経精神医学)
(主任：三邊義雄教授)

北 村 真 希

脳波基礎律動の主要成分である α 活動は、知覚刺激あるいは認知課題で変化する。特に認知課題時の α 活動変化は、活動が増大する事象関連同期と減少する事象関連脱同期があり、認知機能を反映する電気生理学的指標と考えられている。本研究では、認知機能異常評価のため汎用される聴覚性オドボール課題における α 波の事象関連同期と脱同期の認知科学的意義を明らかにする目的で、健常者15名を対象に、課題遂行時の脳波を記録し、刺激による α 活動反応の時間経過と二次元頭皮上分布およびLORETA (low resolution brain electromagnetic tomography)での三次元分布による局在を検討した。 α 活動を、認知過程に伴い誘発され、一定の位相をとるphase-locked activityと認知刺激に対して一定の位相をとらないnon-phase-locked activityに分離し解析した。二次元頭皮上分布において、標的音呈示後100-200ミリ秒区間と300-400ミリ秒区間の二峰性に、phase-locked activityの事象関連同期が右半球優位に、標的音呈示後200-600ミリ秒区間にnon-phase-locked activityの事象関連脱同期が両側後方に誘発された。より精密な局在性の検討が可能であるLORETA解析の結果、10Hz total activityの事象関連脱同期が、二次元分布と同様の時間変動と空間分布で誘発され、標的音呈示後300-400ミリ秒区間の電流密度が右頭頂葉で最大となった。以上の結果より、非言語性オドボール課題遂行に関連する認知過程のうち、前期段階に事象関連同期が、後期段階に事象関連脱同期が、共に右半球機能を反映して誘発されることが示唆された。事象関連同期と脱同期が、短時間で逐次作動する一連の認知過程を捉える精神生理学的指標となることが期待される。

Key words 事象関連同期, 事象関連脱同期, phase-locked activity, non-phase-locked activity, low resolution brain electromagnetic tomography

ヒト認知機能解明を目的とする脳波研究において、認知課題遂行時の脳活性を反映する指標として事象関連電位(event-related potential, ERP)が広く用いられてきた¹⁾⁴⁾。特に症状発現の原因に認知異常が想定される神経疾患および精神疾患の病態を反映する指標として、臨床応用されてきた⁵⁾⁹⁾。ERPは課題刺激によって誘発される一過性の脳波信号である。しかし、ERP各成分の振幅は小さく、 α 波などの基礎律動に埋没し、視察的に同定することは困難である。このため、課題刺激の呈示開始時点トリガーポイントとして脳波を加算平均し、刺激と時間的関連のない基礎律動を“ノイズ”として相殺することでERPを同定する方法がとられてきた。

しかし、この加算平均法では“ノイズ”として除外される基礎律動もまた、認知に関連する脳活動を反映した重要な指標であることが明らかにされた¹⁰⁾¹¹⁾。閉眼時の後頭部 α 波の減衰¹²⁾

と運動による運動野焦点の α 波すなわち μ 波の減衰¹³⁾は、感覚刺激および運動に関連する基礎律動変化を反映する、臨床上よく知られた現象である。この α 活動の減衰は、脳活性に伴う大脳皮質神経細胞興奮の脱同期化を反映していると考えられており、より複雑な認知課題においてもみられる。特に認知課題時の α 減衰は、事象関連脱同期(event-related desynchronization, ERD)¹⁴⁾と呼ばれ、課題遂行に必要な注意や記憶などの高次認知過程に関連する脳活性を反映する。

ERDは、神経疾患および精神疾患における症状発現に関与する認知異常を明らかにする電気生理学的指標として臨床応用が期待されるが、わずかにパーキンソン病¹⁵⁾¹⁶⁾と前頭葉てんかん患者¹⁷⁾において、運動準備に関連するERDの遅延が報告されてきたのみである。

平成19年 2月5日受付, 平成19年 3月5日受理

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; ERD, event-related desynchronization; ERP, event-related potential; ERS, event-related synchronization; FFT, fast Fourier transformation; LORETA, low resolution brain electromagnetic tomography

最近、我々は高速フーリエ変換 (fast Fourier transformation, FFT) 法を用いて、聴覚性オドボール課題時の ERD が統合失調症患者において抑制されることを明らかにした¹⁹⁾。しかし、オドボール課題時 ERD の生理学的意義および局在性に関する報告は少なく、統合失調症における ERD 抑制の病態生理学的意義は現時点では十分解明されていない。

近年、認知課題時に変化する α 活動は、ある認知過程の活性により誘発され、一定の位相をとる phase-locked activity と、認知刺激に対して一定の位相をとらない non-phase-locked activity に大別されることが明らかとなった¹⁹⁾²¹⁾。更に ERD は non-phase-locked activity にみられる一方、phase-locked activity においては認知課題によって α 活動が増大する、事象関連同期 (event-related synchronization, ERS) が生じることが報告されている¹⁹⁾。

しかし、基礎律動の定量解析に汎用される FFT 法にはいくつかの方法上の欠点がある。まず、phase-locked activity と non-phase-locked activity を分離して解析できず、このため、ERS と ERD を正確に計測できない。さらに FFT 法では解析時間によって、解析する周波数間隔が決定する。例えば、2Hz 間隔で周波数解析をするには、500 ミリ秒間の解析時間を必要とするなど課題遂行に要する短時間で逐次作動する認知過程を捉えるには、時間分解能が悪い。

本研究の目的は、臨床的に汎用される聴覚性オドボール課題により誘発される ERS と ERD の電気生理学的特性を精査し、臨床的に有用な検査指標となるための基礎的知見を集積することである。FFT 法の方法上の欠点を解消するため、バンドパスフィルター法を用いた。この方法により抽出した α 活動を phase-locked activity と non-phase-locked activity に分離して、サンプリングポイントごとの高い時間分解能で ERS と ERD を解析した。また、ERS と ERD の局在性を明らかにするために、その二次元頭皮上分布および LORETA (low resolution brain electromagnetic tomography)²²⁾²⁶⁾ を用いた三次元電流密度分布を検討した。

対象および方法

I. 対象

対象は精神疾患および神経疾患の既往歴のない健康者 15 名 (男 8 名、女 7 名) である。平均年齢は 29.9 ± 5.9 歳 (21 歳～44 歳) で、対象は全て右利きだった。対象者は、この研究の目的および方法の説明を受け、同意後に研究に参加した。

II. 課題と脳波記録

認知課題として聴覚性オドボール課題を実施した。オドボール課題とは高頻度で呈示される刺激から低頻度で呈示される刺激を弁別する課題である。閉眼仰臥位の対象者に、1000Hz と 2000Hz の純音のいずれかをランダムに 1、2 秒間隔で、ヘッドホンより両耳に聞かせた。純音の強度は 70dB、持続時間は 100 ミリ秒とした。呈示確率 20% の 2000Hz 純音を標的音として、迅速かつ正確に右拇指でボタンを押し、1000Hz 純音は非標的音として無視するように対象者は指示を受けた。

鼻尖に基準電極を配置し、国際 10-20 電極配置法に基づき、Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 および O2 の 19 活性電極より課題 8 分間の脳波を記録した。各電極抵抗は 5K Ω 以下とした。脳波信号は、

低カットフィルターを 0.15Hz に高カットフィルターを 100Hz に設定して増幅した。加えて、水平および垂直方向の眼球運動の筋電図とボタン押し反応伴う右拇指の筋電図を記録した。

脳波は、定量解析のためサンプリング周波数 500Hz でデジタル化して保存した。

III. α 振幅の解析

音呈示前 200 ミリ秒を含む 1000 ミリ秒を 1 エポックとした。50 μ V を超える電位、体動、または筋電図によるアーチファクト、眠気を示す箇所を除外し、標的音と非標的音呈示時それぞれ 32 脳波エポックを選択した。

7-13Hz のバンドパスフィルターを用いて、脳波から α 活動を抽出した (図 1 : (1))。バンドパスフィルターは、ある範囲の周波数成分を通過させ、それ以外の周波数成分を減衰させる回路である。今回は下限を 7Hz、上限を 13Hz に設定した。その範囲の脳波、すなわち α 活動を抽出した。本研究では、この α 活動を total activity と呼ぶ。Total activity の α 活動振幅を求めるため、2 ミリ秒間隔のサンプリングポイントごとに各々の電位を 2 乗、すなわちパワー値を計算し、各サンプリングポイントのパワー値を平均した後、標的音と非標的音それぞれ 32 エポックを平均し、その平方根値を算出した (図 1 : (2))。Total activity を phase-locked activity と non-phase-locked activity に分離した。Phase-locked activity は、認知課題によって一定の位相で誘発される α 活動である。エポックごとに位相の定まらない α 活動、すなわち non-phase-locked activity を相殺し、全てのエポックで一定の位相で誘発される phase-locked activity を残すため、フィルター抽出した α 活動の標的音と非標的音それぞれ 32 エポックの加算平均波形を求めた。この加算平均波形、すなわち phase-locked activity の α 振幅は、サンプリングポイン

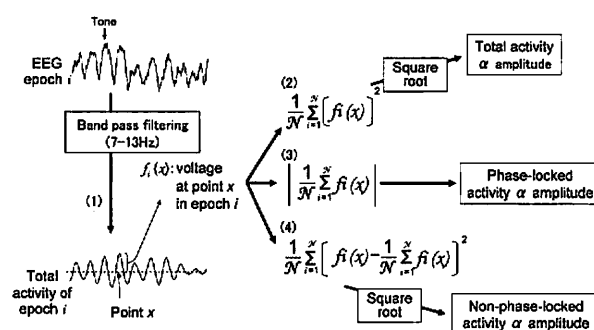


Fig.1. Methods for measuring ERD and ERS. N represents number of epochs (total is 32). The procedure includes the following steps. (1) Each EEG epoch was filtered with a digital bandpass filter (7-13Hz) for extraction of total alpha activity. (2) For obtaining total activity amplitude, voltage of individual-epoch total activity was squared at each sampling point, and the squared value was averaged over all epochs and then the square root was calculated. (3) For obtaining phase-locked activity amplitude, individual-epoch total activity was averaged over all epochs and then the absolute value of the amplitude was calculated. (4) For obtaining non-phase-locked activity amplitude, individual-epoch non-phase-locked activity was obtained by subtracting phase-locked activity from individual-epoch total activities, the squared difference was averaged across all epochs, and then the square root was calculated.

トごとに算出した電位の絶対値とした(図1:(3)). 一方, non-phase-locked activityは,位相が認知課題によって影響を受けず,刺激に対して時間的関連のない α 活動である. このnon-phase-locked activityは,個々のtotal activityからphase-locked activityを減じて得られる. その α 振幅は,電位を2乗して得られる32エポックのパワー値を平均し,更に平方根値を算出して求めた(図1:(4)).

本研究において,非標的音呈示時の振幅に対する標的音呈示時の振幅の減少をERD,非標的音呈示時振幅に対する標的音呈示時の振幅の増加をERSと定義した.

IV. 統計解析と局在性の検討

Total activity, phase-locked activity, non-phase-locked activityそれぞれの α 振幅を100ミリ秒区間ごとに平均した. ERSとERDの評価のため,各区間で標的音と非標的音でのtotal activity, phase-locked activity, non-phase-locked activityそれぞれの α 振幅,記録部位での差異を検討した. 刺激要因(標的音対非標的音)と記録部位要因を反復測定とする分散分析(analysis of variance, ANOVA)を施行し,刺激要因の主効果と刺激 \times 記録部位の交互作用の有意性をGreenhouse-Geisser補正後に検討した. 有意水準は, $P < 0.05$ とした. ANOVAにより有意性を検討後,個々の部位の標的音と非標的音の α 振幅の有意差は,対応のあるt検定(両側検定)を用いて検討した. 対応のあるt検定の有意水準はBonferroni補正により, $P < 0.0026$ とした.

ERDとERSの局在性を検討するため,標的音と非標的音の α 振幅の有意差を対応のあるt検定を用いて評価し,t値の二次元頭皮上分布マップを作成した²⁷⁾.

ERDとERSの局在を三次元脳構造上に同定するため,LORETA法を用いた²²⁾⁻²⁶⁾. LORETAは「隣接する神経細胞群はほぼ類似した活動を行う」という仮説に基づき,頭皮上で計測した空間電位差から,2394個の立方格子それぞれの電流密度を

算出し, Talairach 標準脳上に電流発生源の局在を三次元的に推定する方法である.

標的音と非標的音間の α 活動のパワー値の差が最も大きい¹⁶⁾ 10HzのERDとERSを解析するため,脳波データを640Hzに再サンプリングした. バンドパスフィルター処理前の標的音と非標的音それぞれ32脳波エポックからFFT法により,10Hz活動を抽出した. この α 活動はphase-locked activityとnon-phase-locked activityを含むtotal activityである. 100ミリ秒区間ごとに標的音と非標的音間の10Hz活動の電流密度の差を格子ごとに, LORETA-KEY softwareを用いて,対応のあるt検定を行い, $P < 0.01$ を有意水準として検討した. このソフトウェアでは多数の立方格子毎に繰り返し検定を行うことにより生じる統計上の過誤を避けるために,ランダム化を用いたノンパラメトリック手法を駆使している²⁹⁾.

成 績

I. Total activityの α 振幅

図2は標的音と非標的音呈示前の各電極におけるtotal activity α 振幅の100ミリ秒区間ごとの平均値を示す. α 振幅は非標的音呈示後に変化がみられないが,標的音呈示後100-200ミリ秒区間より減少し,400-500ミリ秒区間で最も減少した. 減少は後方電極に著明で,左頭頂部(P3)で最も減少率が高く,音呈示前に対する頂点減少率は27.7%だった.

表1は,標的音と非標的音のtotal activity振幅の有意差に関するANOVAの結果を示す. 音呈示後200-600ミリ秒間において,刺激要因の主効果は有意だった. 最も主効果の有意性の高い区間は300-400ミリ秒区間であり,非標的音に対する標的音の α 振幅減少が最も大きいことを示す. 加えて,刺激 \times 記録部位間の交互作用も有意性が高く,非標的音に対する標的音の α 振幅減少に局在があることが示唆された. 対応のあるt検定の結果,標的音と非標的音の α 振幅の有意差,すなわちERDは後方部,特に音呈示後400-500ミリ秒区間の両側頭頂部で最も著明であった(P3: $t = 5.83$, $P < 0.0005$; Pz: $t = 4.83$, $P < 0.0005$; P4: $t = 4.84$, $P < 0.0005$).

このtotal activityのERDの局在を二次元頭皮上分布を用いて

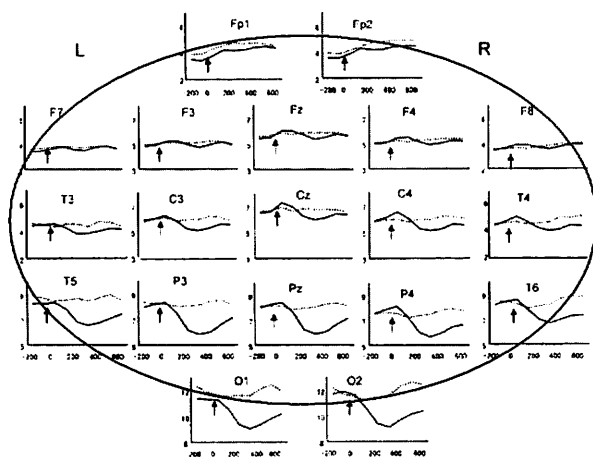


Fig.2. Time courses of total alpha activity amplitudes arranged in a topographical order, triggered with target tones (solid line) and non-target tones (broken line). Arrows indicates the tone presentation. The x-axis represents time(ms) and the y-axis represents alpha amplitude(μ V). The name of electrode position was shown at the top of each graph.

Table 1. α amplitude were analyzed by using ANOVA with stimulus (target vs non-target) and electrode as repeated measures

c amplitude	Effect	F-value	Time-interval (ms)						
			C-00	100-200	200-300	300-400	400-500	500-600	600-700
Total activity	Stimulus	F-value	3.70	0.26	16.03*	16.41*	14.03*	5.18*	3.80
		P-value	3.42	0.62	0.002	0.001	0.002	0.04	0.07
	S \times E	F-value	1.93	2.11	8.64*	6.64*	6.61*	9.04*	6.9*
		P-value	0.12	0.11	0.001	0.001	0.001	<0.0005	0.003
Phase-locked activity	Stimulus	F-value	3.00	10.51*	0.74	8.37*	1.07	0.29	0.48
		P-value	3.99	0.006	0.41	0.01	0.32	0.62	0.60
	S \times E	F-value	1.06	1.26	3.60*	1.19	3.261*	2.47	0.99
		P-value	0.28	0.20	0.01	0.32	0.03	0.06	0.42
Non-phase-locked activity	Stimulus	F-value	0.61	1.52	10.06*	22.31*	16.29*	5.13*	4.32
		P-value	0.46	0.24	0.001	<0.0005	0.031	0.04	0.06
	S \times E	F-value	2.12	2.03	5.93*	6.71*	6.11*	8.19*	4.95*
		P-value	0.09	0.12	0.002	0.001	0.032	<0.0005	0.034

S, stimulus; E, electrode. *Main effects of stimulus and interactions of stimulus and electrode were significant at $P < 0.05$.

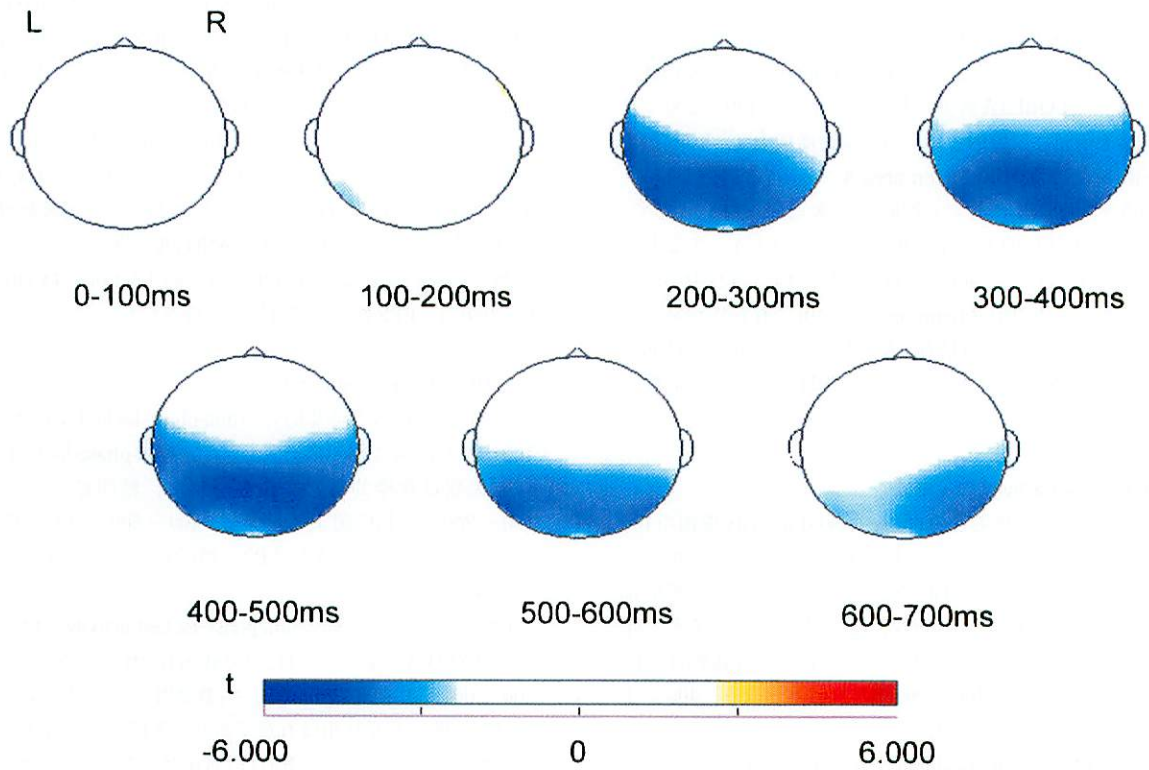


Fig.3. ERS/ERD maps for total alpha activity. Topographical maps projected onto the scalp represent t values obtained from paired t tests for comparison of total alpha activity amplitudes averaged in each 100-ms interval following presentation of target and non-target tones. Negative values show ERD and positive values ERS.

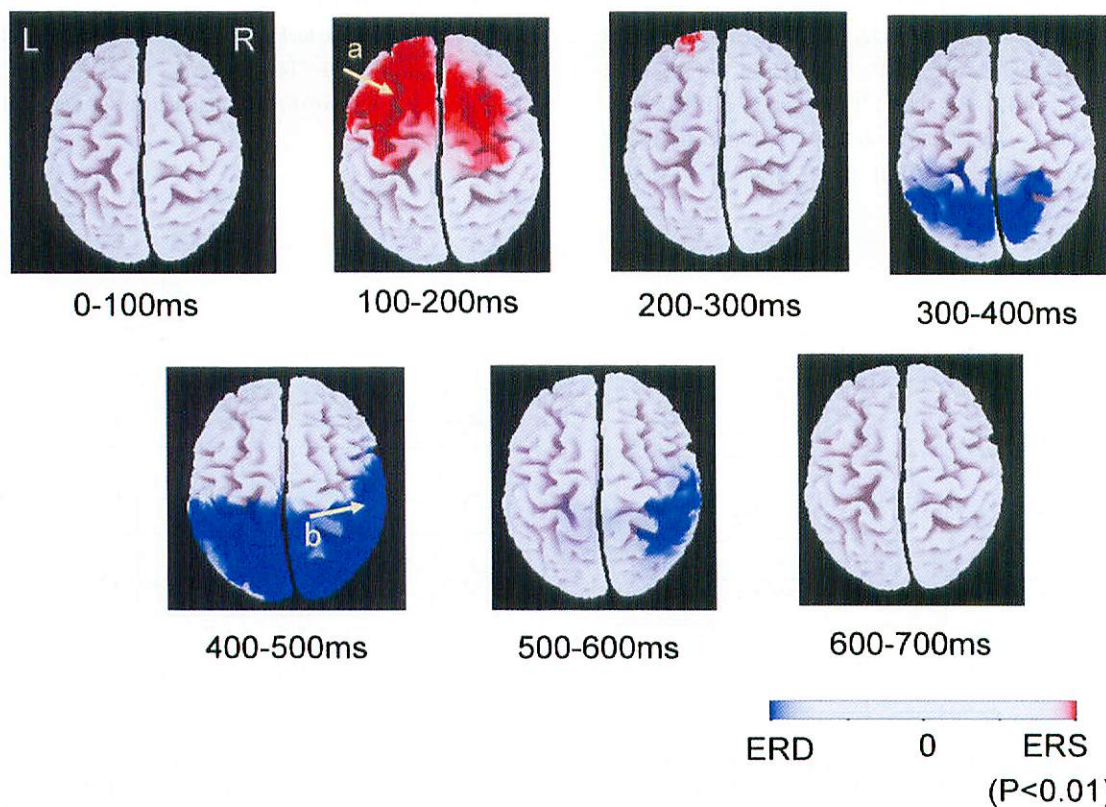


Fig.4. LORETA images of ERS and ERD. 10Hz activity was compared between target and non-target EEG in each 100-ms interval, by voxel-by-voxel comparison. Red color indicates larger current density for targets than for non-targets, i.e., ERS, and blue color smaller current density for targets than for non-targets, i.e., ERD at the significant level of $P < 0.01$. Arrow a indicates the center of ERS in the interval of 100-200 ms poststimulus (Brodmann area 8, superior frontal gyrus, $t = 6.74$, $P = 0.001$). Arrow b indicates the center of ERD in the interval of 400-500 ms poststimulus (Brodmann areas 2 and 40, postcentral gyrus and inferior parietal lobule, $t = -6.12$, $P = 0.001$).

検討した(図3)。非標的音に対する標的音 α 振幅減少, すなわち ERD が 200–600 ミリ秒間で両側後方にみられた。

図4は, 標的音と非標的音の 10Hz total activity の電流密度の有意差を示した LORETA 画像である。音呈示後 100–200 ミリ秒区間で左上前頭回に標的音による電流密度増大(赤領域), すなわち ERS を認めた (Brodmann area 8, $t=6.74$, $P=0.001$)。一方, 300–600 ミリ秒間で α 振幅の二次元分布に一致して, 両側頭頂葉および後頭葉に電流密度減少(青領域), すなわち ERD をみとめた。特に, 400–500 ミリ秒区間での右中心後回および右下頭頂小葉 (Brodmann area 2, 40) で有意性が高かった ($t=-6.12$, $P=0.001$)。LORETA により二次元分布では同定されなかった ERS が検出可能となり, ERD の右半球優位性を明らかにすることができた。

II. Phase-locked activity の α 振幅

図5は, 標的音と非標的音の phase-locked activity 振幅の 100 ミリ秒区間ごとの平均値を示す。標的音と非標的音の α 振幅は音呈示前, -100–0 ミリ秒区間で既に増大していた。非標的音呈示後に α 振幅は減少し, 測定開始時点のレベルに戻るが, 標的音呈示後に α 振幅はさらに増大した。標的音の α 振幅は, Pz で示すように, 音呈示後 100–200 ミリ秒区間と 300–400 ミリ秒区間で二峰性の増大を示した。

標的音と非標的音の phase-locked activity 振幅の有意性に関する ANOVA の結果は表1で示すように, 音呈示後 100–200 ミリ秒区間と 300–400 ミリ秒区間で刺激要因の主効果は有意だったが, 刺激×記録部位の交互作用はみられなかった。対応のある t 検定の結果, 音呈示後 100–200 ミリ秒区間において, 標的音の非標的音に対する振幅増大, すなわち ERS が右側頭後部 (T6) で有意性が最も高かったが, 対側 (T5) では有意差がなかった (T5 : $t=0.42$, $P=0.68$; T6 : $t=4.07$, $P=0.001$)。一方, 300–400 ミリ秒区間における ERS が右中心部 (C4) で有意性が最も高かったが, 対側 (C3) では有意傾向を示すのみだ

った (C3 : $t=2.14$, $P=0.05$; C4 : $t=3.84$, $P=0.002$)。

Phase-locked activity の ERS の二次元頭皮上分布を図6に示す。100–200 ミリ秒区間の ERS は右半球に偏在し, 300–400 ミリ秒区間の ERS は中心部にみとめた。

二次元頭皮上分布で見られた 100–200 ミリ秒区間の ERS の右偏在を統計的に検討するために, 後方電極 (C3, C4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) を左右に分け, その左右要因, 刺激要因および記録部位要因を反復測定とする ANOVA を施行した。その結果, 刺激×左右の有意な交互作用をみとめ [$F(1.00, 14.00)=7.40$, $P=0.017$], ERS の右半球優位性が支持された。

III. Non-phase-locked activity

図7は, 標的音と非標的音の non-phase-locked activity 振幅の 100 ミリ秒区間ごとの平均値を示す。Non-phase-locked activity の α 振幅は非標的音で変化しないが, 標的音では音呈示後 100–200 ミリ秒区間より減少し, 400–500 ミリ秒区間でもっとも減少した。最大減少は P3 で標的音呈示前に対して頂点減少率は 32.5% だった。

標的音と非標的音間の non-phase-locked activity 振幅差を検討した ANOVA の結果(表1), total activity と同様に音呈示後 200–600 ミリ秒間において, 刺激要因の主効果および刺激×記録部位間の交互作用は有意であり, 非標的音に対する標的音の α 振幅減少, すなわち ERD に局在があることが示唆された。対応のある t 検定の結果も total activity と同様であり, 音呈示後 400–500 ミリ秒区間の両側頭頂部で最も有意差が高かった (P3 : $t=5.96$, $P<0.0005$; Pz : $t=4.93$, $P<0.0005$; P4 : $t=4.83$, $P<0.0005$)。

図8は, non-phase-locked activity の ERD の二次元頭皮上分布を示す。ERD が 200–600 ミリ秒間で両側後方優位にみられた。この二次元分布の結果は total activity の分布(図3)とほぼ一致している。

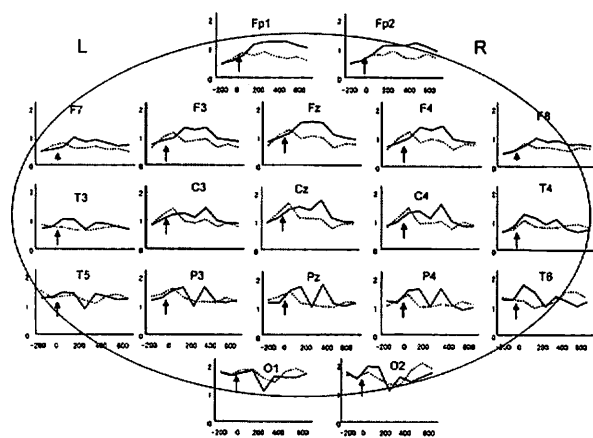


Fig.5. Time courses of phase-locked alpha activity amplitudes arranged in a topographical order, triggered with target tones (solid line) and non-target tones (broken line). Arrows indicates the tone presentation. The x-axis represents time(ms) and the y-axis represents alpha amplitude(μ V). The name of electrode position was shown at the top of each graph.

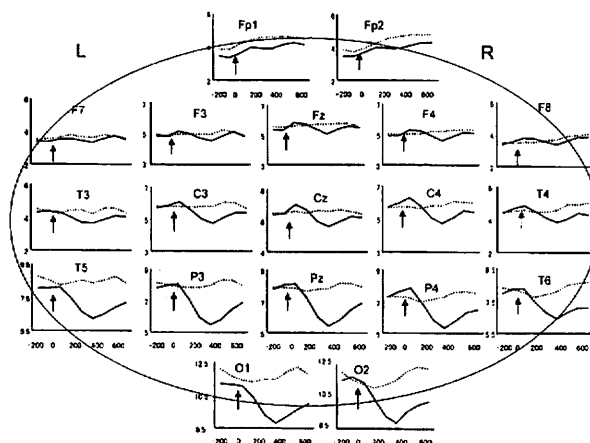


Fig.7. Time courses of non-phase-locked alpha activity amplitudes arranged in a topographical order, triggered with target tones (solid line) and non-target tones (broken line). Arrows indicates the tone presentation. The x-axis represents time(ms) and the y-axis represents alpha amplitude(μ V). The name of electrode position was shown at the top of each graph.

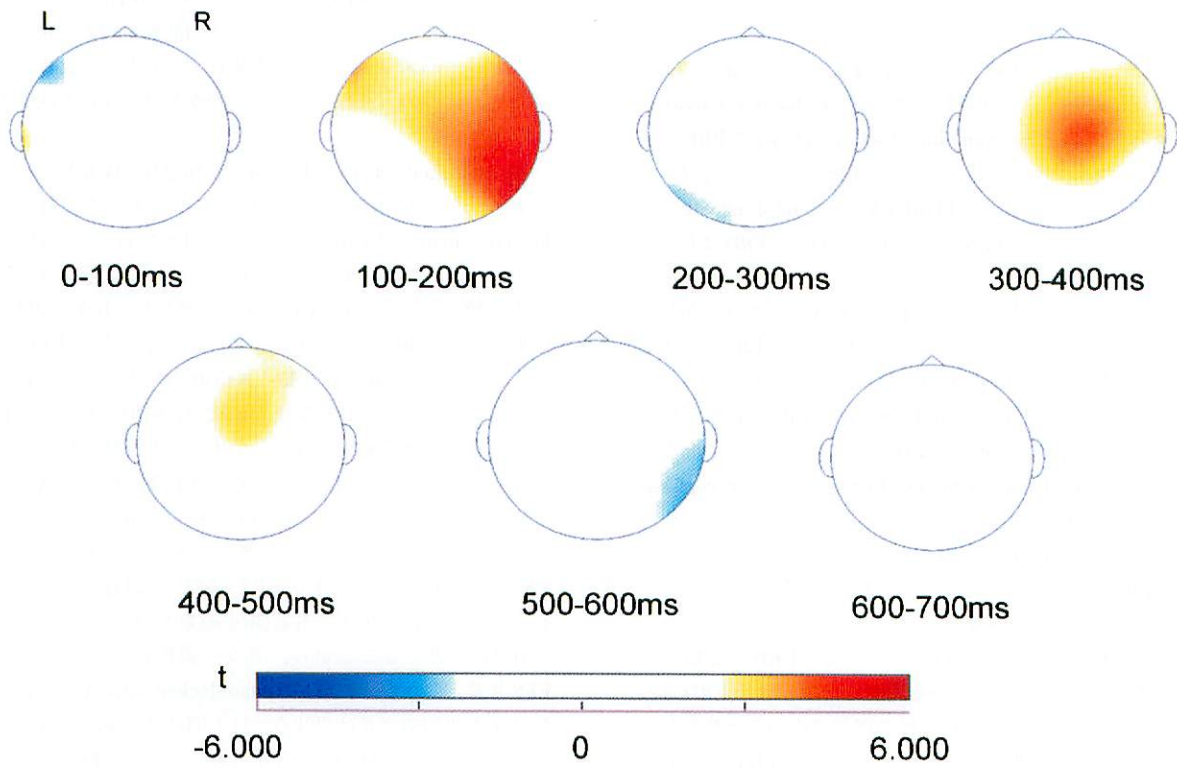


Fig.6. ERS/ERD maps for phase-locked alpha activity. Topographical maps projected onto the scalp represent t values obtained from paired t tests for comparison of phase-locked alpha activity amplitudes averaged in each 100-ms interval following presentation of target and non-target tones. Negative values show ERD and positive values ERS.

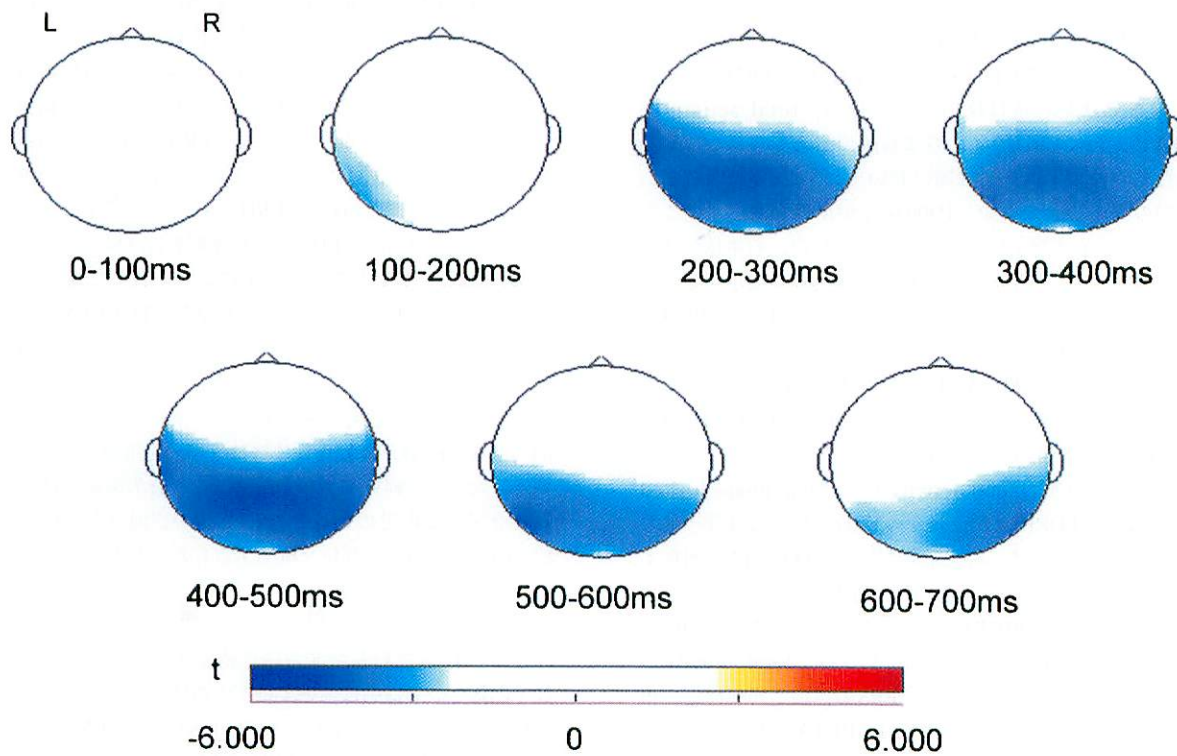


Fig.8. ERS/ERD maps for non-phase-locked alpha activity. Topographical maps projected onto the scalp represent t values obtained from paired t tests for comparison of non-phase-locked alpha activity amplitudes averaged in each 100-ms interval following presentation of target and non-target tones. Negative values show ERD and positive values ERS.

考 察

本研究で得られた主要所見は、聴覚性オドボール課題による α 活動変化において、認知過程前期にphase-locked activityのERSが誘発され、後期にnon-phase-locked activityのERDが誘発された。二次元頭皮上分布において、ERSは右半球に優位に、ERDは両側後方に認められた。LORETAによるtotal activityの三次元電流密度分布では、ERSが左前頭葉中心に、ERDは右頭頂葉中心にみられた。

聴覚性オドボール課題は最も簡単な認知課題であり、精神生理学研究に汎用されてきた。しかし、ERDおよびERSに関する研究は少ない¹⁹⁾²¹⁾²⁸⁾³⁰⁾。Yordanovaら¹⁹⁾は、健常者9名において、今回の結果と同様にphase-locked activityのERSが前方部優位に、non-phase-locked activityのERDが後方に生じることを報告している。Phase-locked activityにERSが出現し、non-phase-locked activityにERDが誘発されることは聴覚性オドボール課題以外の多くの認知課題に一致して報告されている²⁷⁾³¹⁾³²⁾。しかし、Yordanovaら¹⁹⁾の報告は、正中3部位のみの記録であり、正確な局在は検討されていない。

一方、Sutohら²⁸⁾は健常者14名において、ERDとERSの分布を14電極を用いて検討している。標的音呈示後のERDは左頭頂後頭部から出現し、その後、他の電極に広がると報告している。しかし、この研究において、 α 活動をphase-locked activityとnon-phase-locked activityに分離せずに解析しており、ERSとERDが正確に計測されていない可能性がある。本研究は、我々の知る限り、聴覚性オドボール課題によるphase-locked activityのERSとnon-phase-locked activityのERDの空間分布に関する最初の報告である。

Phase-locked activityのERSは二次元頭皮上分布において、右半球優位だった。Non-phase-locked activityのERDは二次元頭皮上分布では左右差は検出されないが、total activityのLORETAにおいてERDの発生源は右頭頂葉にみられた。同じ非言語性聴覚性オドボール課題において、SPECTにおける右上側頭回の課題時血流増加とP300振幅が正の相関を示すことが報告され³³⁾、右半球活性の関与が示唆された。右半球が非言語性の情報処理に、左半球は言語性の情報処理に関与することは一致して報告されており³⁴⁾、本研究におけるERSとERDの右半球優位性は、非言語性聴覚情報過程を反映する可能性が考えられる。しかし、ERSとERDの右半球優位性を確証するためには、言語性刺激を用いたオドボール課題のERSとERDが左半球優位であるか否かを検討する必要がある。

二次元頭皮上分布のtotal activityおよびnon-phase-locked activityのERDとLORETA電流密度のERDの局在はほぼ一致した。一方、ERSの局在は二次元頭皮上分布とLORETAが相反する結果となった。第1にtotal activityのERSは二次元頭皮上分布では検出されず、LORETAにより検出された。第2にphase-locked activityのERSの二次元頭皮上分布とtotal activityのLORETAの局在は左右逆であった。ERSの検出と局在の相反する結果は、二次元頭皮上分布とLORETAの方法上の違いにより生じた可能性がある。二次元頭皮上分布は α 活動の電位振幅を、LORETAは電流密度分布を解析する。局在性は電流密度分布がより正確であるため、LORETAの局在は正確であるかもしれない。しかし、二次元頭皮上分布では、バンドパスフィルター法による α 活動を周波数帯域で検討することができる

が、LORETAではFFT法を用いるため、10Hzピークの1周波数ポイントでの検討しかできない。周波数の個人差を考慮すると、バンドパスフィルター法が優れているといえよう。以上のように、二つの方法はそれぞれ長短があり、今後方法上の改良が必要である。

Phase-locked activityとは、ある認知過程の開始に伴って誘発され、一定の位相をとる α 活動である。本研究では、phase-locked activityの振幅増大が標的音と非標的音ともに刺激前100-0ミリ秒区間に始まった。非標的音呈示後に振幅は漸減する一方、標的音呈示後は振幅がさらに増大し、100-200ミリ秒区間と300-400ミリ秒区間にピークを示した。本研究では、少なくとも3種のphase-locked activityの増大が観察されたことになる。音呈示前の α 振幅増大は次の音刺激を予測し、刺激後の課題遂行の準備過程に関連して生じたと推測される。本研究では一定間隔で音を聞かせたため、音刺激時点の予測を可能にしたかもしれない。一方、標的音呈示後に誘発される振幅増大は音弁別過程を反映して誘発されたと考えられるが、100-200ミリ秒区間と300-400ミリ秒区間の二峰性を示し、その局在が、前半の振幅増大が右側頭後部(T6)、後半の増大が右中心部(C4)と異なることから、異なる過程によって誘発されたERSと考えられる。しかし、phase-locked activityの振幅増大に関連する認知的意義は現時点では不明の点が多い。背景 α 活動の増大は神経機能抑制と関連すると考えられ、ERSがある情報処理過程が始まるための準備、いわゆる“idling”状態を反映するとの仮説もあるが³⁵⁾、背景 α 活動の増大と認知課題により誘発されるphase-locked activityの増大を同一機序で考えていいか問題であり、今後の研究課題である。

Non-phase-locked activityは認知刺激に対して一定の位相をとらない α 活動であり、真の背景基礎律動と言える。 α 活動の発生機序は不明な点も多いが、視床-大脳皮質神経回路の活性により、大脳皮質神経細胞の興奮が脱同期化し、 α 活動が減弱することが知られている³⁶⁾。そこで、ERDは情報処理過程の関連する大脳皮質領域の機能活性を反映した電気生理学的現象と考えられる¹⁴⁾。脳機能活性とERDの局在性の関連は、視覚課題で誘発される後頭部ERD³¹⁾³⁵⁾³⁷⁾や運動準備段階で誘発される前頭部ERD³⁵⁾³⁸⁾³⁹⁾などの実験結果により一致して支持されてきた。本研究のERDの二次元頭皮上分布とLORETAの三次元電流密度分布の結果は、聴覚オドボール課題の非言語性刺激の介別により頭頂葉活性が関与する可能性を示唆するかもしれない。

我々は、統合失調症患者において、オドボール課題時ERDが抑制され、ERDが認知異常の精神生理学的指標となる可能性を報告した¹⁸⁾。本研究で用いた方法は、統合失調症をはじめ認知障害を呈する疾患のERSとERD異常の空間分布を検討し、病態に関連する脳局在部位を解明する有力な方法と期待される。

結 論

健常者15名に対して非言語性聴覚性オドボール課題時の脳波を記録し、 α 活動について以下の知見を得た。

1. 認知過程前期にphase-locked activityのERSが、後期にnon-phase-locked activityのERDが誘発された。
2. 二次元頭皮上分布においてERSは右半球に優位に、ERDは両側後方に認められた。
3. LORETA解析では、ERSが左前頭葉中心に認められ、ERDは右頭頂葉中心に後方でみられた。

以上の知見より、事象関連同期と脱同期が、短時間で逐次作動する一連の認知過程を捉える精神生理学的指標となることが期待される。

謝 辞

稿を終えるに臨み御指導と御高閲を賜りました金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学三邊義雄教授に深甚の謝辞を表します。また、終始直接の御助言と多大なる御指導を頂きました東間正人講師に心よりの感謝を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, Mccallum WC, Winter AL. Cognitive negative variation; an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 203: 380-384, 1964
- 2) Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150: 1187-1188, 1965
- 3) Naatnen R, Gaillard AWK, Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 42: 313-329, 1978
- 4) Sayers B, Mc A, Beayler HA, Henshall WR. The mechanism of auditory evoked EEG responses. *Nature* 247: 481-483, 1974
- 5) Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1035-1044, 1989
- 6) Higashima M, Urata K, Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, Mizukoshi C, Nagasawa T, Kamiya T, Yamaguchi N, Koshino Y. P300 amplitude and the thought disorder factor extracted by factor-analytic procedures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44: 115-120, 1998
- 7) Higashima M, Nagasawa T, Kawasaki Y, Oka T, Sakai N, Tsukada T, Koshino Y. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptom in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophr Res* 59: 147-157, 2003
- 8) Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspect of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* 47: 434-449, 2000
- 9) Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63: 138-144, 1986
- 10) Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mulert C, Wuebben Y, Herrmann WM, Coppola R. Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin Neurophysiol* 111: 837-849, 2000
- 11) Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, Egan MF, Jones DW, Sanchez CE, Weinberger DR. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161: 490-500, 2004
- 12) Grass A. Mental arithmetic and blocking of the occipital alpha rhythm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 16: 595-603, 1964
- 13) Koshino Y, Niedermeyer E. Enhancement of rolandic mu rhythm by pattern vision. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38: 535-538, 1975
- 14) Pfurtscheller G, Aranibar A. Event-related cortical desynchronization detected by power measurement of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42: 817-826, 1977
- 15) Defebvre L, Bourriez JL, Jacquesson JM, Dujardin K, Destee A, Guieu JD. Spatiotemporal study of event-related desynchronization in idiopathic Parkinson's disease. *Adv Neurol* 60: 422-428, 1993
- 16) Defebvre L, Bourriez JL, Derambure P, Duhamel A, Guieu JD, Destee A. Influence of chronic administration of L-DOPA on event-related desynchronization of mu rhythm preceding voluntary movement in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 161-167, 1998
- 17) Derambure P, Bourriez JL, Defebvre L, Cassim F, Josien E, Duhamel A, Destee A, Guieu JD. Abnormal cortical activation during planning of voluntary movement in patients with epilepsy with focal motor seizures: event-related desynchronization study of electroencephalographic mu rhythm. *Epilepsia* 38: 655-662, 1997
- 18) 塚田貴宏.統合失調症における聴覚性オドボール課題時の脳波事象関連電位. *十全医学誌* 115: 29-36, 2006
- 19) Yordanova J, Kolev V. Event-related alpha oscillations are functionally associated with P300 during information processing. *Neuroreport* 9: 3159-3164, 1998
- 20) Klimesch W, Schack B, Schabus M, Doppelmeier M, Gruber W, Sauseng P. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1-N1 complex and are related to memory performance. *Cog Brain Res* 19: 302-316, 2004
- 21) Yordanova J, Kolev V, Polich J. P300 and alpha event-related desynchronization (ERD). *Psychophysiol* 38: 143-152, 2001
- 22) Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18: 48-65, 1994
- 23) Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Kochi K, Merlo MCG, Hell D, Koukkou M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 90: 169-179, 1999
- 24) Baumgartner T, Valko L, Esslen M, Jancke L. Neural correlate of spatial presence in arousing and noninteractive virtual reality: an EEG and psychophysiology study. *Cyberpsychol Behav* 9: 30-45, 2006
- 25) Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology* 37: 20-27, 1998
- 26) Winterer G, Mulert C, Gallinat J, Schlattmann P, Dorn H, Herrmann WM. P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topogr* 13: 299-313, 2001
- 27) Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Rosciarelli F, Arendt-Nielsen L, Chen CAN, Rossini PM. Human brain oscillatory activity phase-locked to painful electrical stimulations: a multi-channel EEG study. *Human Brain Mapping* 15: 112-123, 2002

- 28) Sutoh T, Yabe H, Sato Y, Hiruma T, Kaneko S. Event-related desynchronization during an auditory oddball task. *Clin Neurophysiol* 111: 858-862, 2000
- 29) Cacace TA, McFarland JD. Spectral dynamics of electroencephalographic activity during auditory information processing. *Hear Res* 176: 25-41, 2003
- 30) Haig AR, Gordon E. Prestimulus EEG alpha phase synchronicity influences N100 amplitude and reaction time. *Psychophysiology* 35: 591-595, 1998
- 31) Klimesch W, Doppelmayr M, Rohm D, Pollhuber D, Stadler W. Simultaneous desynchronization and synchronization of different alpha responses in the human electroencephalograph: a neglected paradox? *Neurosci Lett* 284: 97-100, 2000
- 32) Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T, Schwaiger J. Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci Lett* 244: 73-76, 1998
- 33) Higashima M, Kawasaki Y, Urata K, Maeda Y, Sakai N, Mizukoshi C, Nagasawa T, Kamiya T, Yamaguchi N, Koshino Y, Matsuda H, Tsuji S, Sumiya H, Hisada K. Simultaneous observation of regional cerebral blood flow and event-related potential during performance of an auditory task. *Cognitive Brain Res* 4: 289-296, 1996
- 34) Springer SP, Deutsch G. *Left brain, right brain*. Freeman, New York, 1993
- 35) Pfurtscheller G, Stancak JA, Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band -an electrophysiological correlate of cortical idling: A review. *Int J Psychophysiol* 24: 39-46, 1996
- 36) Steriade M, Llinas RR. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev* 68: 649-742, 1988
- 37) Ihara A, Kakigi R. Oscillatory activity in the occipitotemporal area related to the visual perception of letters of a first/second language and pseudoletters. *Neuroimage* 29: 789-796, 2006
- 38) Pfurtscheller G, Neuper C, Berger J. Source localization using event-related desynchronization (ERD) within the alpha band. *Brain Topogr* 6: 269-275, 1994
- 39) Pfurtscheller G, Neuper C. Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neurosci Lett* 239: 65-68, 1997

Event-related Synchronization and Desynchronization during Performance of an Auditory, Non-verbal Oddball Task in Healthy Subjects. Maki Kitamura, Department of Psychiatry and Neurobiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 Jusen Med. Soc., **116**, 1 – 9 (2007)

Key words Event-related desynchronization, event-related synchronization, phase-locked activity, non-phase-locked activity, low resolution brain electromagnetic tomography

Abstract

EEG alpha-band oscillations can be suppressed or enhanced in response to externally or internally paced events. The former is named event-related desynchronization (ERD) and the latter event-related synchronization (ERS). In order to clarify a cognitive meaning of ERD and ERS, the present study assessed the time courses and locations of ERD and ERS observed during performance of an auditory, non-verbal oddball task, commonly used in clinical practice, in fifteen healthy subjects. For ERD/ERS calculation, each EEG epoch was filtered with a digital bandpass filter (7-13 Hz), so that only alpha frequency remained and then amplitudes of phase-locked and non-phase-locked components of alpha activity were separately measured. For phase-locked activity, larger alpha amplitude for target tone than for non-target tone, i.e., ERS was observed in the two separate intervals of 100-200 ms and 300-400 ms poststimulus. On the other hand, for non-phase-locked activity, smaller alpha amplitude for target tone than for non-target tone, i.e., ERD was observed in the interval of 300-600 ms poststimulus. Two-dimensional topographical maps showed that the early component of ERS was induced in the right posterior region and the late component in the central region, while ERD was found on the bilateral parietal regions. ERD of 10Hz activity, containing both phase-locked and non-phase-locked components, was detected in the right parietal lobe by means of a three-dimensional source location of low resolution brain electromagnetic tomography. These findings suggest that ERS occurring mainly in the early stage and ERD in the late stage during performance of an auditory, non-verbal oddball task may be associated with a right-hemisphere function which is known to be involved in non-verbal information processes and that EEG alpha-band rhythms can become an electrophysiological index reflecting cerebral activation related to a cognitive function.