

初老期アルツハイマー型痴呆の脳波学的研究 安静時及び光刺激中脳波の定量分析とコヒーレンスによる検討

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/2297/9250

初老期アルツハイマー型痴呆の脳波学的研究

—安静時および光刺激中脳波の定量分析とコヒーレンスによる検討—

金沢大学医学部医学科神経精神医学講座 (主任: 越野好文教授)

蔣 正 言

初老期発症アルツハイマー型痴呆 (dementia of the Alzheimer type, presenile onset, AD) の安静時および光刺激中脳波について定量分析とコヒーレンスにより検討した。AD 群は精神障害の診断と統計の手引第3版改訂版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition-revised), DSM-III-R) の診断基準を満たした9例 (男性2例, 女性7例) で, 平均年齢は59歳 (56-63歳), 平均発症年齢は55歳 (50-61歳) であり, 年齢・性をマッチさせた健常成人9例 (男性2例, 女性7例; 平均年齢59歳, 56-63歳) と比較した。機能評価段階 (functional assessment stages, FAST) による痴呆の重症度は, 7例が軽度痴呆 (FAST 4) で, 2例が中等度痴呆 (FAST 5) であった。16部位より記録した脳波を高速フーリエ変換法によりパワースペクトル解析し, 周波数帯域ごとの絶対パワーと大脳半球間コヒーレンスを求めた。光刺激の頻度は5, 10および15Hzであり, 閉眼時に施行した。安静時脳波では, 対照群と比較してAD群の $\delta \cdot \theta$ パワーが有意に高値である一方, $\alpha 2 \cdot \beta$ パワーは有意に低かった。部位的にみると, 前頭部を中心にAD群で徐波のパワーが高く, また α 波の後方部優位性が欠如していた。光刺激中脳波では, 10および15Hzの光刺激に対応する各々 α と β 帯域においてAD群が有意な低パワー値を示したが, 5Hzの光刺激に対応する θ 帯域には有意差はなかった。光刺激による脳波パワーの変化については, 各刺激頻度に対応する帯域で両群間に有意差を認め, AD群では後方部を中心に脳波パワーの変化が有意に少なかった。痴呆の重症度の指標であるミニ・メンタルステート・テストと脳波パワーとの相関については, 安静時脳波の $\alpha \cdot \beta$ パワーとの間に有意な正の相関を認めしたが, $\delta \cdot \theta$ パワーとの間には相関はなかった。光刺激中脳波では α パワーとの間に有意な正の相関がみられた。安静時脳波の大脳半球間コヒーレンスでは, AD群が $\alpha 1 \cdot \alpha 2$ 帯域を中心に全般的な低値を示し, 部位別の検討では主に前頭部間と中心部間で低下していた。光刺激中脳波のコヒーレンスでは, AD群が10および15Hzの光刺激に対応する各々 α , β 帯域で有意な低値を示し, 安静時脳波では異常がなかった後頭部間でのコヒーレンスの低下がみられた。5Hzの光刺激に対応する θ 帯域では両群間に有意差はなかった。今回の脳波の定量分析とコヒーレンスによる検討から, AD患者が安静時脳波に加えて光刺激中脳波においても異常を示すことが明らかとなり, ADにおける視覚系の機能障害を反映する所見と考えられた。また今回のAD患者の多くは軽度痴呆であったことより, これらの脳波異常が発症早期の段階から出現する可能性が示唆された。

Key words Alzheimer's disease, electroencephalogram, photic stimulation, quantitative analysis, interhemispheric coherence

急速な人口の高齢化に伴い, 老人の神経精神疾患に対する医学的関心が高まっている。アルツハイマー型痴呆 (dementia of the Alzheimer type, DAT) については, これまで数多くの神経生理学的・生化学的研究がなされ, 最近では分子生物学的側面から検討されているが, DATの病因や治療法はまだ十分には解明されていない。DATの脳波については, 従来の視察法に加えて, 最近では定量脳波分析による研究が行われ, 背景脳波の徐波化, α 波の後頭部優位性の消失などが報告されている^{1)~3)}。一方, 初老期アルツハイマー型痴呆 (dementia of the Alzheimer type, presenile onset, AD) を対象とした研究では, 老年期アルツハイマー型痴呆 (dementia of the Alzheimer type, senile onset, SDAT) との異同が検討され^{4)~10)}, 徐波化の程度や

局在性異常などSDATとの相違を明らかにする試み^{7)~10)}もなされているが, ADの脳波研究はきわめて少ない。

コヒーレンスとは, 脳波相関性を周波数の関数として定量的に表わし, 電極下の2つの脳部位間の機能的関連性を客観的に示す指標と考えられている^{11)~13)}。脳波コヒーレンスに関するこれまでの研究では, 健常者を対象に性差^{13)~15)}や加齢に伴う変化¹⁶⁾が報告され, さらに脳血管障害^{17)~19)}, 注意欠陥障害²⁰⁾, うつ病¹⁷⁾²¹⁾, 精神分裂病^{22)~25)}におけるコヒーレンス異常が示されている。DATのコヒーレンス異常も報告され^{17)19)26)~29)}, うつ病や脳血管性痴呆との鑑別のための有用性が指摘されているが¹⁷⁾²⁹⁾, ADのコヒーレンスに関しては十分に検討されていない。

脳波上の誘発反応のひとつに点滅光刺激に同調して出現する

平成8年11月19日受付, 平成8年12月11日受理

Abbreviations: AD, dementia of the Alzheimer type, presenile onset; ANOVA, analysis of variance; CT, computed tomography; DAT, dementia of the Alzheimer type; DSM-III-R, diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition-revised); EEG, electroencephalogram; FAST, functional assessment stages; FFT, fast Fourier

光駆動反応^{30,31}があり、光刺激は日常の脳波検査で主に発作波の誘発を目的として施行されている。これまでの研究では、てんかん³²や精神分裂病^{33,34}における光駆動反応の異常が報告され、光刺激中脳波の定量分析が脳機能障害を同定するための鋭敏な指標となりうる事が示唆されている。一方、DATでは大脳皮質の広範な変性・萎縮を呈することが知られているが、網膜、視覚路、視覚皮質における神経病理学的変化も報告されている^{35,36}。また神経心理学的研究では視空間失認、相貌失認などの視覚機能の障害が認められ³⁷、さらに最近の神経生理学的研究では視覚誘発電位 (visual evoked potential, VEP)^{38, 40}や網膜電図^{41,42}の異常が報告されている。したがって、光刺激中脳波を詳細に検討することは DAT の病態を探る上でも有用と考えられるが、この点に関する報告は少なく、AD 患者を対象とした研究はない。

本研究では、AD 患者を対象に安静時および光刺激中脳波を記録し、高速フーリエ変換 (fast Fourier transformation, FFT) 法を用いて脳波パワースペクトル解析を行い、定量分析と大脳半球間コヒーレンスについて正常対照群と比較した。

対象および方法

I. 対象

対象は金沢大学医学部附属病院神経科精神科を受診し、精神障害の診断と統計の手引第 3 版改訂版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition-revised), DSM-III-R)⁴³における AD、すなわちアルツハイマー型一次性変性痴呆、初老期発症 (65歳かそれ以前) の診断基準を満たした患者 9 例 (男性 2 例、女性 7 例) である。AD 群の平均年齢は 57 歳 (52-64 歳) で、平均発症年齢は 55 歳 (50-61 歳) である。神経心理学的検査、神経学的検査、血液検査、頭部コンピュータ断層撮影 (computed tomography, CT) および頭部核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) を施行し、脳血管障害やその他の器質的疾患、中毒性疾患などによる症候性痴呆は除外した。全例とも向精神薬、脳循環代謝改善剤などの中枢神経系に影響を与える薬剤を服用していなかった。痴呆の重症度は機能評価段階 (functional assessment stages, FAST)⁴⁴により評価し、7 例は軽度痴呆 (FAST 4)、2 例は中等度痴呆 (FAST 5) と判定された。認知機能検査として、ミニ・メンタルステート・テスト (Mini-Mental State Examination, MMSE)⁴⁵を施行した。MMSE のスコアは 0 点から 30 点で評価されるが、今回の AD 群の平均スコアは 16 点 (10-22 点) であった。

対照群は健康成人 9 例 (男性 2 例、女性 7 例) で、神経精神医学的疾患の既往歴がなく、平均年齢は 59 歳 (56-63 歳) である。AD 群と比較して年齢と性に有意差はなかった。

AD 群、対照群ともに右利きを対象とした。なお、両群ともに研究の内容と意義を説明し、同意を得た後に脳波検査と MMSE を施行した。

II. 方法

1. 脳波記録

国際電極配置法 (10-20 法) に従って電極を装着し、両側耳朶の電極を連結して基準電極とした。脳波は多用途型脳波計

EEG-4418 (日本光電、東京) を用いて記録し、T3, T4, Cz を除く 16 部位 (Fp1, Fp2, F7, F8, F3, Fz, F4, C3, C4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1, O2) より導出した。両外眼角の 1cm 外方に眼球運動記録用の電極をおき、前額部にはアース用の電極をおいた。脳波の記録条件は、時定数を 0.1 秒、ハイカットフィルターを 60Hz に固定し、関電極の接地抵抗は 10K Ω 以下に保った。眼球運動は時定数を 1 秒として記録した。脳波検査は暗くしたシールドルーム内で臥位にて施行し、安静閉眼状態で 5-10 分間の脳波を記録した。被験者の状態はビデオモニターにより観察し、眠気がある場合には開眼させ覚醒を保つように指示した。

安静時脳波の記録後に光刺激を行った。光刺激には輝度 5023cd/m²、刺激頻度 5、10 および 15Hz の白色点減刺激を用い、眼前 25cm に設置したストロボスコープにより各刺激頻度ごとに 30 秒間閉眼時に呈示した。安静時脳波と同様に覚醒を保つように指示し、眠気がある場合には光刺激の再検査を行った。すべての脳波データを紙記録で保存するとともに、脳波ファイリングシステム EF1000 (NEC 三栄、東京) により光磁気ディスクに収録した。

2. 脳波定量分析

光磁気ディスクに収録した脳波を再生し、シグナル・プロセッサ 7T18A (NEC 三栄) を用いて解析処理を行った。この際、体動、眼球運動、筋電図などのアーチファクトの混入した部分および眠気のある部分を視察的に判定し、これらの部分を解析よりすべて除外した。脳波基礎活動すなわち安静時脳波については、5 秒間を 1 エポックとし、24 エポック (計 2 分間) の脳波記録を A/D 変換するとともに FFT を行い、0.2Hz 刻みにパワーを算出した。次いで、このパワーを δ 、2.0-3.8Hz; θ 、4.0-7.8Hz; $\alpha 1$ 、8.0-8.8Hz; $\alpha 2$ 、9.0-12.8Hz; $\beta 1$ 、13.0-19.8Hz; $\beta 2$ 、20.0-29.8Hz の 6 周波数帯域に区分し、各帯域ごとの絶対パワー値を求めた。

光刺激中脳波については、1 エポックを 5 秒間とし、4 エポック (計 20 秒間) の脳波記録から安静時脳波の解析と同様の方法でパワー値を算出した。アーチファクトや眠気のある部分は除外するとともに、光刺激直後の脳波記録には瞬きや皮膚電気反応が混入しやすいため、刺激開始後 2 秒間は解析より除外した。解析帯域の設定は既に報告されている方法^{30,31}に準じて行い、5Hz の光刺激中脳波については、刺激頻度を中心とした 4.8-5.2Hz の θ 帯域を解析した。同様に、10、15Hz の光刺激中脳波については、各々 9.8-10.2Hz の α 帯域、14.8-15.2Hz の β 帯域を解析し、各帯域ごとに絶対パワー値を求めた。

3. 脳波コヒーレンス

前述の定量分析と同様にシグナル・プロセッサ 7T18A を用いて解析した。今回は、大脳半球間コヒーレンスを検討し、F3/F4, F7/F8, C3/C4, P3/P4, T5/T6 および O1/O2 の 6 組の電極間のコヒーレンスを解析した。光磁気ディスクに収録した脳波記録から、視察によりアーチファクトや眠気のある部分を解析よりすべて除外した。安静時脳波コヒーレンスについては、2 秒間を 1 エポックとして 25 エポック (計 50 秒) を解析し、周波数分解能 0.5Hz で FFT を行った。

transformation; MMSE, Mini-Mental State Examination; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; rCBF, regional cerebral blood flow; SDAT, dementia of the Alzheimer type, senile onset; VEP, visual evoked potential

次いで、コヒーレンス値を δ , 2.0~3.5Hz; $\theta 1$, 4.0~5.5Hz; $\theta 2$, 6.0~7.5Hz; $\alpha 1$, 8.0~9.0Hz; $\alpha 2$, 9.5~10.5Hz; $\alpha 3$, 11.0~12.5Hz; $\beta 1$, 13.0~19.5Hz; $\beta 2$, 20.0~25.0Hz の 8 帯域に区分し、各帯域ごとの値を求めた。

光刺激中脳波のコヒーレンスについては、アーチファクトのない 2 秒間を 1 エポックとし、10 エポック (計 20 秒) を解析した。この際、光刺激開始直後の 2 秒間は解析より除外した。次いで、得られたコヒーレンス値を 5, 10 および 15 Hz の光刺激に対応する各々 θ , 4.5~5.5Hz; α , 9.5~10.5Hz; β , 14.5~15.5Hz の 3 帯域に区分した。

なお、コヒーレンス関数 $r_{xy}^2(f)$ は次の計算式より求めた²¹⁾。

$$r_{xy}^2(f) = |G_{xy}(f)|^2 / G_{xx}(f) \cdot G_{yy}(f)$$

ここで $G_{xx}(f)$, $G_{yy}(f)$ は信号 $x(t)$, $y(t)$ のオートパワースペクトルを、 $G_{xy}(f)$ は両信号 $x(t)$, $y(t)$ のクロスパワースペクトルを示す。 $x(t)$ と $y(t)$ が共通の信号であり、それ以外に何らの信号も含まなければコヒーレンス値は 1 となる。一方、両者の間に相関のない信号が独立に含まれていれば、1 から 0 までの種々のコヒーレンス値を示すことになる⁴⁶⁾。

4. 統計学的処理

安静時および光刺激中脳波の定量分析では、各周波数帯域ごとに算出した絶対パワー値を対数変換した。コヒーレンス分析では、Fisher の Z 変換を行った後、以下の統計学的検討を行った。

絶対パワー値とコヒーレンス値のいずれも各周波数帯域ごとに 2 元配置分散分析 (two-way analysis of variance, ANOVA) による検定を行い、危険率 5% 未満で有意差がみられた場合には、両側 t 検定により各部位別に両群を比較した。成績の数値は平均土標準誤差 (SEM) で表示した。絶対パワー値と MMSE スコアとの相関およびコヒーレンス値と MMSE スコアとの相関は、Spearman (Spearman rank correlation coefficient) 法を用いて検定した。

成 績

I. AD 群と正常対照群における脳波定量分析

1. 安静時脳波の絶対パワー

図 1 に安静覚醒時脳波における AD 群と正常対照群の対数変換した絶対パワーの平均値 (±SEM) を示す。各周波数帯域別

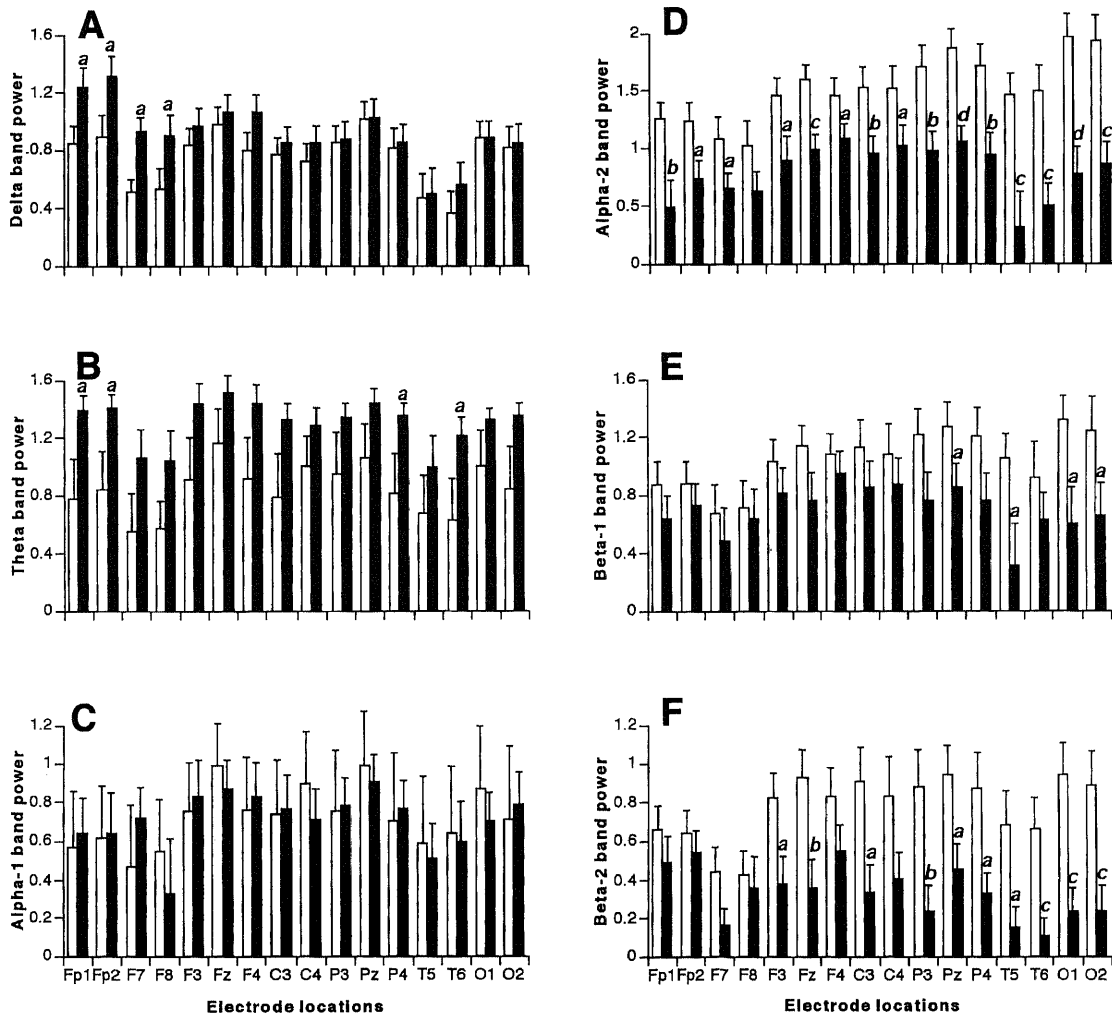


Fig. 1. Absolute power of electroencephalogram (EEG) in the resting state for 6 frequency bands in AD patients (■) and controls (□). (A) Delta (2.0~3.8 Hz). (B) Theta (4.0~7.8 Hz). (C) Alpha-1 (8.0~8.8 Hz). (D) Alpha-2 (9.0~12.8 Hz). (E) Beta-1 (13.0~19.8 Hz). (F) Beta-2 (14.0~29.8 Hz). Values are $\bar{x} \pm SEM$ of log-transformed absolute power values (n=9 in each group). Fp1, left frontal pole; Fp2, right frontal pole; F3, left frontal; Fz, midline frontal; F4, right frontal; F7, left anterior temporal; F8, right anterior temporal; C3, left central; C4, right central; P3, left parietal; Pz, midline parietal; P4, right parietal; T5, left temporal; T6, right temporal; O1, left occipital; O2, right occipital. a, $p < 0.05$; b, $p < 0.01$; c, $p < 0.005$; d, $p < 0.001$ compared with control group.

に行った ANOVA による統計学的検討の結果, δ , θ , $\alpha 2$, $\beta 1$ および $\beta 2$ 帯域で両群間に有意差を認めた (δ 帯域, $F=11.356$, $p=0.0009$; θ 帯域, $F=38.665$, $p=0.0001$; $\alpha 2$ 帯域, $F=118.698$, $p=0.0001$; $\beta 1$ 帯域, $F=25.763$, $p=0.0001$; $\beta 2$ 帯域, $F=74.193$, $p=0.0001$). 一方, $\alpha 1$ 帯域では両群間に有意差はなかった ($F=0.018$, $p=0.8948$). 次に各部位別に行った t -検定による検討では, AD 群のパワー値が δ 帯域では Fp1, Fp2, F7 および F8 で, θ 帯域では Fp1, Fp2, P4 および T6 で対照群と比較して有意に高かった. これに対して, $\alpha 2$ 帯域では F8 を除くすべての部位で AD 群が有意に低値を示した. 特に正常群では後方部での $\alpha 2$ パワー値が最も高値であったのに対し, AD 群ではこのような $\alpha 2$ パワーの後方部優位性が欠如していた. また $\beta 1$ 帯域では Pz, T5, O1 および O2 で, $\beta 2$ 帯域では F3, Fz, C3, P3, Pz, P4, T5, T6, O1 および O2 で AD 群が有意に低いパワー値を示した.

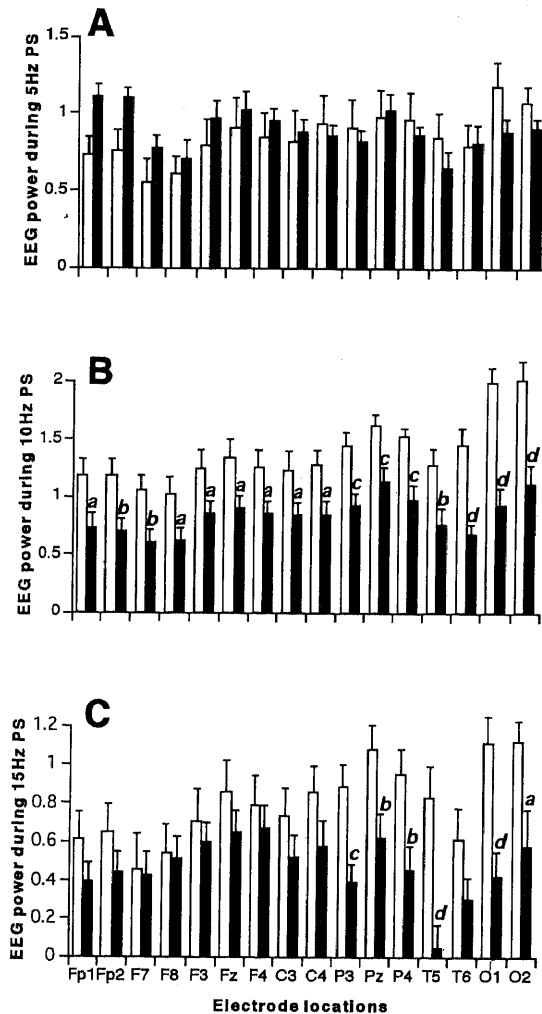


Fig. 2. Absolute power of EEG recorded during photic stimulation (PS) in AD patients (■) and controls (□). (A) Theta band power (4.8~5.2 Hz) corresponding to 5 Hz PS. (B) Alpha band power (9.8~10.2 Hz) corresponding to 10 Hz PS. (C) Beta band power (14.8~15.2 Hz) corresponding to 15 Hz PS. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ of log-transformed absolute power values ($n=9$ in each group). a, $p<0.05$; b, $p<0.01$; c, $p<0.005$; d, $p<0.001$ compared with control group.

2. 光刺激中脳波の絶対パワー

図2に光刺激中脳波における対数変換した絶対パワーの平均値 ($\pm \text{SEM}$) を示す. 各帯域別の ANOVA による検討では, 10 および 15Hz の光刺激に対応する各々 α 帯域 (9.8~10.2Hz) と β 帯域 (14.8~15.2Hz) で両群間に有意差を認めた (α 帯域, $F=138.217$, $p=0.0001$; β 帯域, $F=46.897$, $p=0.0001$). 次に各部位別に行った t -検定では, AD 群のパワー値が α 帯域では16部位すべてで有意に低く, β 帯域では頭頂・後頭部 (P3, Pz, P4, T5, O1 および O2) で有意に低かった. 5Hz の光刺激に対応する θ 帯域 (4.8~5.2Hz) では両群間に有意差はなかった ($F=0.801$, $p=0.3716$).

3. 光刺激による脳波パワーの変化

本研究では, 光刺激中脳波の絶対パワー値から安静時脳波の絶対パワー値を引き算し, 光刺激による絶対パワーの変化を各周波数帯域ごとに求めた.

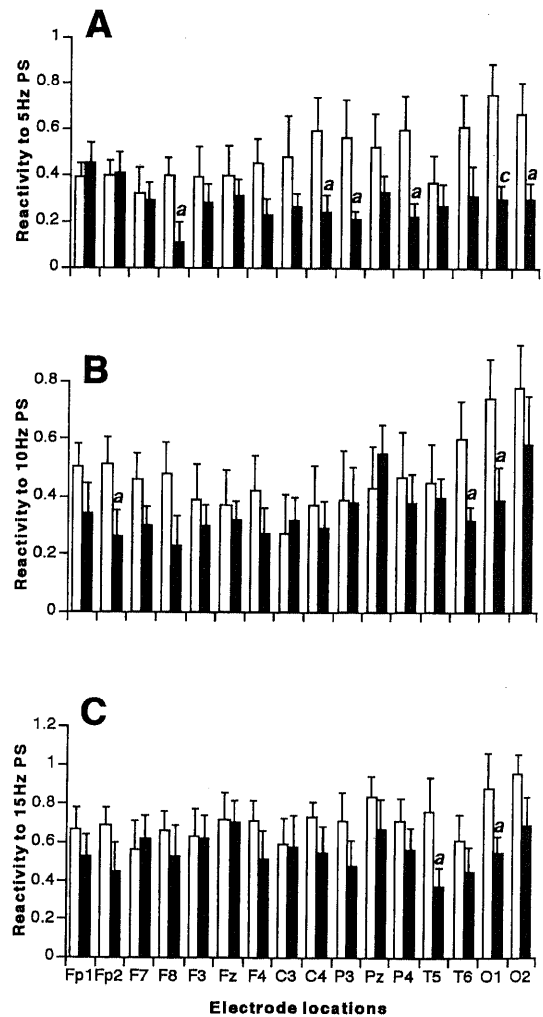


Fig. 3. Changes in absolute power between EEG activity during resting state and photic stimulation in AD patients (■) and controls (□). (A) EEG power change for theta band (4.8~5.2 Hz). (B) EEG power change for alpha band (9.8~10.2 Hz); (C) EEG power change for beta band (14.8~15.2 Hz). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ of log-transformed absolute power values ($n=9$ in each group). a, $p<0.05$; c, $p<0.005$ compared with control group.

Table 1. Rank correlations between Mini-Mental State Examination (MMSE) score and log-transformed band power of the resting EEG in patients (n=9)

Bands	Fp1	Fp2	F3	Fz	F4	F7	F8	C3	C4	P3	Pz	P4	T5	T6	O1	O2
Delta																
Theta																
Alpha 1														*	*	
Alpha 2	*	*	**		**	*	*	*	*		*			*	*	*
Beta 1			*		*		*	*	*			*		*		*
Beta 2			*													*

Significance was determined by Spearman rank correlation coefficient test.
 * p<0.05, ** p<0.01

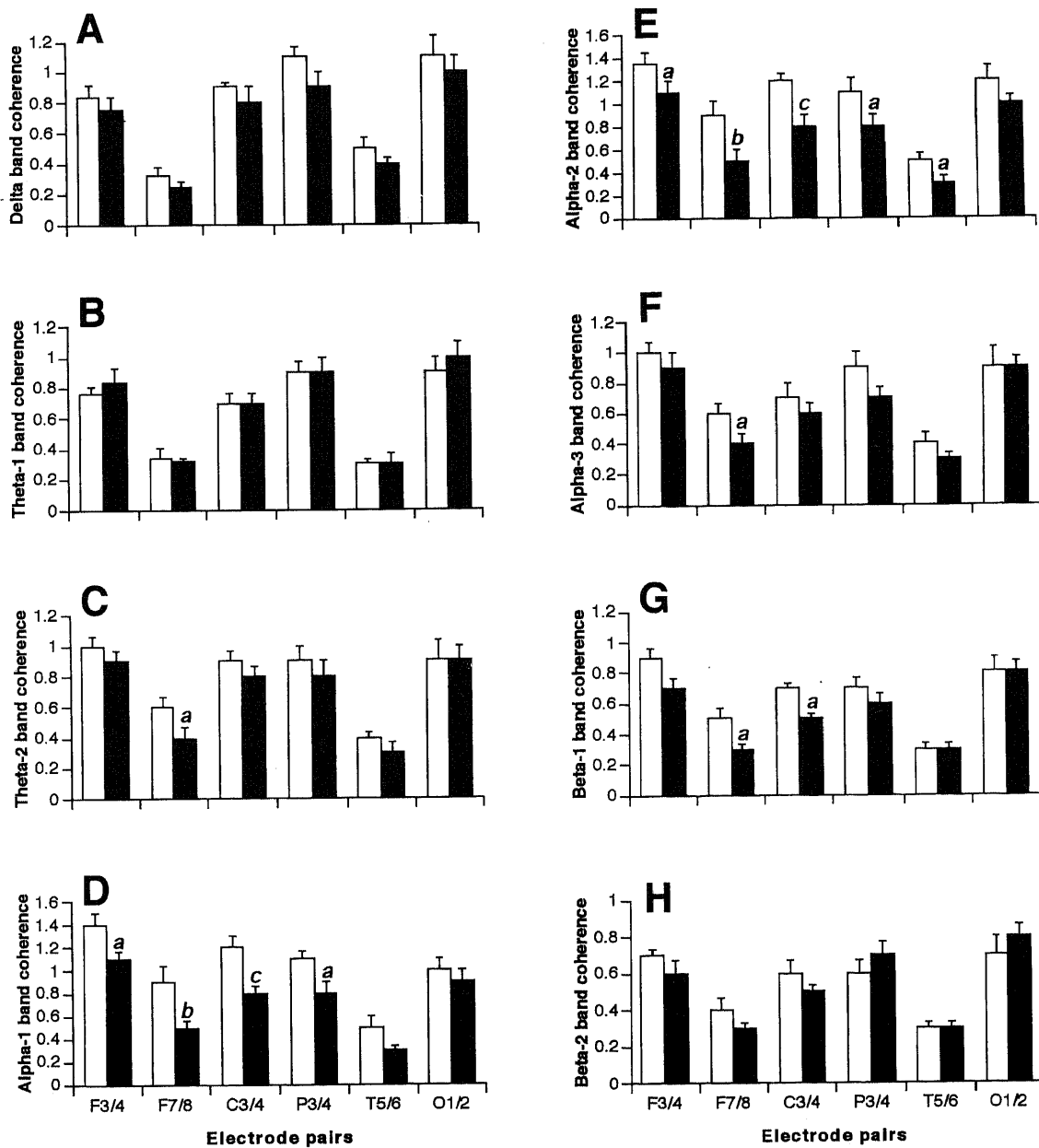


Fig. 4. Interhemispheric coherence in the resting state for 6 frequency bands in AD patients (■) and controls (□). (A) Delta (2.0~3.5 Hz). (B) Theta-1 (4.0~5.5 Hz). (C) Theta-2 (6.0~7.5 Hz). (D) Alpha-1 (8.0~9.0 Hz). (E) Alpha-2 (9.5~10.5 Hz). (F) Alpha-3 (11.0~12.5 Hz). (G) Beta-1 (13.0~19.5 Hz). (H) Beta-2 (20.0~25.0 Hz). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ of coherence values transformed to Fisher's Z scores (n=9 in each group). a, p<0.05; b, p<0.01; c, p<0.005 compared with control group.

図3に各帯域ごとの光刺激による絶対パワーの変化を示す。ANOVAによる検討では、5、10および15Hzの光刺激に対応する各々 θ 帯域(4.8~5.2Hz)、 α 帯域(9.8~10.2Hz)および β 帯域(14.8~15.2Hz)のいずれにおいても両群間に有意差を認められた(θ 帯域、 $F=31.617$, $p=0.0001$; α 帯域、 $F=9.693$, $p=0.0021$; β 帯域、 $F=12.008$, $p=0.0006$)。対照群では後方部を中心に光刺激によるパワー値が上昇したのに対して、AD群では後方部を中心にパワー値の変化が少なかった。各部位別のt検定ではAD群の絶対パワーの変化が、 θ 帯域ではF8, C4, P3, P4, O1およびO2で、 α 帯域ではFp2, T6およびO1で、 β 帯域ではT5およびO1で有意に低値を示した。

4. 脳波パワーと認知機能テストとの相関

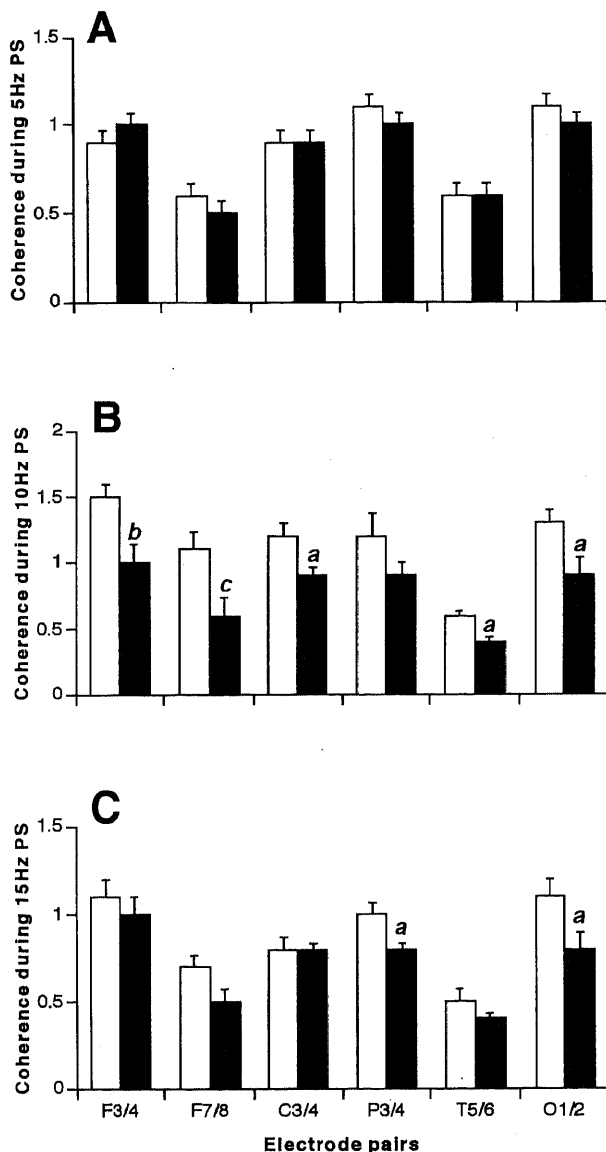


Fig. 5. Interhemispheric coherence of EEG recorded during photic stimulation in AD patients (■) and controls (□). (A) Theta band (4.5~5.5 Hz) corresponding to 5 Hz PS. (B) Alpha band (9.5~10.5 Hz) corresponding to 10 Hz PS. (C) Beta band power (14.5~15.5 Hz) corresponding to 15 Hz PS. Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ of coherence values transformed to Fisher's Z scores ($n=9$ in each group). a, $p<0.05$; b, $p<0.01$; c, $p<0.005$ compared with control group.

安静時脳波パワーと痴呆の重症度の指標であるMMSEスコアとの相関を表1に示す。 $\alpha 2$ 帯域では、ほとんどの導出部位でMMSEスコアと絶対パワー値との間に正の相関がみられた。同様に、 $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ 帯域についても、表1に示す部位でMMSEスコアとの間に正の相関がみられたが、 δ 帯域と θ 帯域での相関はなかった。

光刺激中脳波では、5Hzの光刺激に対応する θ 帯域においてFp1で負の相関($r=-0.767$, $p<0.05$)を示した。10Hzの光刺激に対応する α 帯域では、Fp1($r=0.696$, $p<0.05$), Fp2($r=0.7$, $p<0.05$), F7($r=0.883$, $p<0.05$), F8($r=0.773$, $p<0.05$)において正の相関がみられた。一方、15Hzの光刺激に対応する β 帯域では有意な相関はなかった。

II. AD群と正常対照群における大脳半球間コヒーレンス

1. 安静時脳波コヒーレンス

安静時脳波におけるZ変換した大脳半球間コヒーレンスの平均値($\pm \text{SEM}$)を図4に示す。各帯域別のANOVAによる検討では、 δ , $\theta 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ および $\beta 1$ 帯域で両群間に有意差を認められた(δ 帯域、 $F=7.142$, $p=0.0088$; $\theta 2$ 帯域、 $F=4.935$, $p=0.0287$; $\alpha 1$ 帯域、 $F=27.154$, $p=0.0001$; $\alpha 2$ 帯域、 $F=28.529$, $p=0.0001$; $\alpha 3$ 帯域、 $F=8.073$, $p=0.0055$; $\beta 1$ 帯域、 $F=6.708$, $p=0.0111$)。一方、 $\theta 1$ および $\beta 2$ 帯域では両群間に有意差はなかった($\theta 1$ 帯域、 $F=0.067$, $p=0.7962$; $\beta 2$ 帯域、 $F=0.1$, $p=0.7517$)。次いで各部位別に行ったt検定の結果、 $\theta 2$ 帯域ではF7/F8で、 $\alpha 1$ 帯域ではF3/F4, F7/F8, C3/C4およびP3/P4で、 $\alpha 2$ 帯域ではF3/F4, F7/F8, C3/C4, P3/P4およびT5/T6で、 $\alpha 3$ 帯域ではF7/F8で、AD群が対照群に比べて有意に低いコヒーレンス値を示した。同様に、 $\beta 1$ 帯域ではF7/F8およびC3/C4で、AD群のコヒーレンス値が有意に低かった。

2. 光刺激中脳波コヒーレンス

光刺激中脳波におけるZ変換した大脳半球間コヒーレンスの平均値($\pm \text{SEM}$)を図5に示す。各帯域別のANOVAによる検討では、 α 帯域(9.5~10.5Hz)と β 帯域(14.5~15.5Hz)において両群間に有意差を認められた(α 帯域、 $F=29.51$, $p=0.0001$; β 帯域、 $F=11.589$, $p=0.0011$)。次いで行ったt検定の結果、AD群のコヒーレンス値は、 α 帯域ではF3/F4, F7/F8, C3/C4, T5/T6およびO1/O2で有意に対照群と比較して低値であり、 β 帯域ではP3/P4およびO1/O2で有意に低かった。一方、 θ 帯域(4.5~5.5Hz)では両群間に有意差はなかった($F=0.252$, $p=0.6169$)。

3. 光刺激によるコヒーレンスの変化

定量分析と同様に、光刺激中脳波のコヒーレンス値から安静時脳波のコヒーレンス値を引き算し、光刺激によるコヒーレンスの変化を求めた。その結果、 θ , α および β の各帯域ともに光刺激による有意なコヒーレンス値の変化はなかった(θ 帯域、 $F=0.0005$, $p=0.983$; α 帯域、 $F=0.1706$, $p=0.6805$; β 帯域、 $F=3.25$, $p=0.0744$)。

4. コヒーレンスと認知機能テストとの相関

安静時および光刺激中脳波のコヒーレンスとMMSEスコアとの相関について、帯域別に各部位ごとの検討を行ったが、有意な相関はなかった。

考 察

脳波基礎活動は、個人差があるものの、加齢に伴い生理的な

変化を示すことが知られている。正常老年者における安静覚醒時の脳波パターンとして、視察法による研究^{47)~50)}では、 α 波の周波数の減少に加えて、 α 波の出現量の減少や振幅の低下、 θ 波などの徐波の増加が報告されている。最近の定量分析による研究⁵¹⁾⁵²⁾でも、正常若年成人と比較して、正常老年者では α 波の出現量や優位周波数が減少することが示されている。ADとSDATの異同については、臨床像や神経病理学的所見からは区別できないことから、両者を同一の疾患単位とする立場が一般的であり、脳波学的研究でも両者をまとめて、DATとして報告されることが多い^{53)~55)}。一方、ADとSDATは発症年齢、臨床経過、神経心理学的症状、病状の進行度、あるいは神経病理学的異常の程度や病変の局在性に差異を認めること⁹⁾¹⁰⁾より同一の疾患とみなすべきではないとする見解もある。これまでの脳波学的研究^{7)~10)56)}においても、ADでの徐波化の程度がSDATに比べてより高度であり、脳波異常の局在性も異なるなどの相違があることから、脳波学的に両者を区別して論じることの必要性が指摘されている。

本研究ではAD患者を対象に、まず安静時の脳波基礎活動を定量的に分析し、絶対パワーによる検討を行った。その結果、年齢・性をマッチさせた正常対照群と比較して、AD群では δ と θ 帯域における脳波パワーが有意に高値である一方、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 帯域での脳波パワーは有意に低値であり、これまでに報告されたADでの安静時脳波の異常所見⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾、すなわち α 波と速波の減少および徐波の増加と同様の結果が示された。Miyachiら⁹⁾はADとSDATの脳波を比較し、ADでは β パワーが低値であるのに対して、SDATでは β 帯域の変化が少ないこと報告し、ADがより重篤な皮質ニューロンの障害を呈している可能性を示唆している。Horieら¹⁰⁾は、波形認識法による脳波の定量解析を行った結果、ADの徐波化はSDATと比較して高度で、特に側頭部での異常が著明であることを示し、大脳辺縁系の障害がADでより重篤であることが示唆されると述べている。梶原⁷⁾による視察的検討では、ADの発症から比較的早い時期に脳波基礎律動の崩れが出現することが指摘されているが、今回のAD患者9例のうち7例がFASTによる評価で軽度痴呆と判定されたことより、ADでは背景脳波の異常が発症早期の段階から出現する可能性がさらに支持された。

本研究では16部位より記録された脳波を解析し、安静時脳波の局在性異常についても併せて検討した。その結果、AD群は対照群と比較して、Fp1、Fp2での δ 帯域のパワーが有意に高値であり、前頭部での δ 波の増加を示した視察法⁵⁷⁾⁵⁸⁾および有意差マッピング法⁵⁹⁾による従来の研究と類似の結果がえられた。 θ 帯域については、AD群で一般的にパワー値が高く、特に前頭部および右半球の頭頂・側頭部でのパワーが有意に増加していた。Duffyら⁵⁶⁾によるADを対象とした定量分析の研究では、右半球の後側頭部領域での θ パワーの増加が報告され、さらにKossら⁵⁹⁾のポジトロン断層法 (positron emission tomography, PET) による研究でもADでの糖代謝が右半球で低下していることが報告されている。したがって、ADでは右半球により強い機能不全の存在が示唆されるが、左半球を中心とした脳波異常も報告されており⁹⁾、徐波化の側性を含めた局在性異常についてはさらに検討が必要である。 α 帯域については、対照群の $\alpha 2$ パワーが後方部を中心に高値であるのに対し、AD群では特に後方部での $\alpha 2$ パワーの低下が著明であった。これまでの研究⁹⁾¹⁰⁾でも同様の所見が示されていることから、

α 波の後方部優位性の欠如がADの特徴的な脳波パターンのひとつと考えられた。

光刺激中脳波を定量分析した結果、AD群が10Hzおよび15Hzの光刺激に対応する各々 α 帯域(9.8~10.2Hz)および β 帯域(14.8~15.2Hz)において有意に低いパワー値を示した。ADを対象とした光駆動反応の研究はないが、今回の結果はSDATにおける光駆動反応の抑制あるいは欠如を示した視察法による研究結果⁹⁾と同様であった。最近の定量分析による研究⁶⁰⁾でも、 α 帯域に限定した光駆動反応の低下がSDAT患者で示されているが、この研究では右後頭部から導出した脳波記録のみを解析の対象としており、局在性の検討はされていない。今回の研究では、16部位より記録した脳波に基づいて、光刺激による脳波パワーの変化を検討した。その結果、対照群では後方部を中心に絶対パワーの変化が高値であるのに対し、AD群ではこのような局在性を示さず、後方部での絶対パワーの変化が有意に低かった。これまでの研究でも、逆唱や暗算などの課題⁶¹⁾および開眼⁶²⁾に伴う脳波変化がDAT患者では少なく、また心理検査に伴う局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) の増加率もAD患者で少なく、逆にrCBFの低下を示す例のあることが報告されている⁶³⁾。さらに最近のPETを用いた研究⁶⁴⁾でも、光刺激によって生じるrCBFの変化がAD患者では有意に低下していることが示されていることから、今回の光刺激による絶対パワーの変化の異常を覚知刺激や精神課題に対応する機能変化の障害としてとらえることも可能であり、さらにAD患者における視覚系の機能障害を反映していることが考えられる。

DATは大脳皮質、海馬、マイネルト基底核を含む広範な脳領域においてコリン作動系の障害を呈することが知られており、これまでの研究で、抗コリン薬の投与やマイネルト基底核の破壊によって背景脳波が徐波化することが知られている⁹⁾。さらにアセチルコリンの前駆物質やアセチルコリン分解酵素阻害薬の投与によりコリン作動系を賦活すると、DAT患者の δ パワーが減少し、 α パワーが増加する⁶⁵⁾。このように背景脳波活動の徐波化をもたらす要因のひとつにコリン作動系の異常が想定されている。一方、光駆動反応の神経機構については不明な点が多い。Sillitoら⁶⁶⁾はネコの外側膝状体におけるニューロン活動の視覚刺激に対する反応を検討し、アセチルコリンが興奮性に作用することを示しており、Satoら⁶⁷⁾も光刺激に対するネコの視覚皮質のニューロン活動がマイネルト基底核の破壊後に減弱することを報告している。さらに健常成人への抗コリン薬投与後にフラッシュVEPの潜時が延長すること⁶⁸⁾を併せ考えると、脳波基礎活動の徐波化と同様、光駆動反応の低下をもたらす神経機構にコリン作動系の障害が関与している可能性が推定される。

本研究では痴呆の重症度と脳波背景活動との関連を調べるために、脳波パワーとMMSEスコアとの相関を検討した。その結果、安静時脳波の α および β 帯域におけるパワー値とMMSEスコアとが有意な正の相関を示し、これらの帯域でのパワー値が高いほど、痴呆が軽度なことが示唆された。これに対して、 δ および θ 帯域のパワー値とMMSEスコアとの間には有意な相関はみられず、AD患者での徐波成分と痴呆の重症度とは相関がないとするCoblentzらの報告⁶⁹⁾と一致する結果がえられた。光刺激中脳波では、AD群が θ 帯域でのパワー値とMMSEスコアとの間で有意な負の相関を示し、 α 帯域では有意な正の相関がみられたことから、安静時脳波の α 、 β パワーに加えて、光駆動反応が痴呆の程度を反映する指標になりうる

可能性が示唆される。一方、安静時脳波の δ パワーとMMSEスコアとの負の相関など脳波の徐波化と認知機能障害との関連を示す報告⁷⁰⁾もあり、痴呆の程度と脳波背景活動との関連をさらに明らかにするためには、多数例を対象とした縦断的な検討が必要である。

本研究では、大脳半球間コヒーレンスについても検討した。その結果、安静時脳波では対照群と比較してAD患者でのコヒーレンスは全般的に低値であったが、このうち $\alpha 1$ と $\alpha 2$ 帯域での有意差が著明であり、部位別の検討では主に前頭部間と中心部間でのコヒーレンスが低かった。痴呆患者を対象としたコヒーレンス研究は少なく、半球間コヒーレンスに関する報告はほとんどない。繁田ら⁷¹⁾は、DAT患者では半球間コヒーレンスが低下していることを報告し、前頭部間と中心部間における α 、 β 帯域での異常がDATの診断指標として有用なことを示した。またSloanら⁷²⁾は、うつ病患者と比較してDAT患者では主に α 帯域での半球間コヒーレンスが低下していたといい、いずれの研究も今回の結果と類似した所見であった。

光刺激中脳波のコヒーレンスについては、 α および β 帯域でAD患者のコヒーレンス値が有意に低かった。特に安静時脳波では異常がなかった後頭部間(O1/O2)におけるコヒーレンスの低下がみられたことより、光刺激中脳波のコヒーレンス解析が視覚系の機能異常を同定するための鋭敏な指標となりうることが示唆される。

コヒーレンス異常の基盤にある神経機構については十分に検討されていないが、これまでの神経薬理学的研究では、健康成人に抗コリン薬を投与すると半球間コヒーレンスが低下するという報告があり⁷³⁾、さらに、ラットの海馬 θ 波のコヒーレンス値は抗コリン薬の投与後に低下し、逆にアセチルコリン分解酵素阻害薬の投与後に上昇すること⁷⁴⁾から、今回の結果は前述のようなADにおける脳内コリン作動系の障害を反映している可能性が想定される。

大脳半球間の脳波活動の同期化あるいは伝播における脳梁の重要性が指摘されている。脳梁欠損症では半球間コヒーレンスが低く⁷⁵⁾、てんかん患者に脳梁切断術を施行すると、手術前と比較して半球間コヒーレンス値が低下することが報告されている⁷⁶⁾。したがって、半球間コヒーレンスの異常を生じる神経生理学的基盤のひとつに脳梁における障害が関与している可能性が推測され、DATにおける脳梁の萎縮を示した最近の神経病理学的所見⁷⁷⁾と符合するものと思われる。コヒーレンス異常をもたらす神経機構については、脳幹部あるいは皮質-皮質下の相互作用など多様な病態を考慮する必要があるが、コヒーレンスが電極下の2つの脳部位の機能的な結合の度合を反映する指標であることから、今回の結果はADにおける大脳半球間機能結合の障害を示唆する所見と考えられる。

以上、本研究での定量分析およびコヒーレンスによる検討から、AD患者が安静時脳波に加えて、光刺激中脳波においても異常を示すことが明らかとなった。脳波異常と知的機能などの臨床症状との関連については、多数の症例に基づく縦断的研究が必要であり、またADとSDATとの異同、うつ病など機能性障害や脳血管性痴呆との比較・検討は、今後に残された重要な課題と考えられる。

結 論

初老期アルツハイマー型痴呆 (AD) と診断された9例の安静

時および光刺激中脳波をFFT法によりパワースペクトル解析し、定量分析と大脳半球間コヒーレンスについて年齢・性をマッチさせた正常対照群9例と比較した。

1. 安静時脳波の定量分析では、対照群と比較してAD群の $\delta \cdot \theta$ パワーが有意に低く、 $\alpha 2 \cdot \beta$ パワーは有意に高値を示した。局在性異常では、前頭部でAD群の δ パワーが有意に高く、前頭部および右頭頂・側頭部で θ パワーが有意に高かった。またAD群では α 波の後方部優位性が欠如していた。

2. 光刺激中脳波の定量分析では、AD群が10および15Hzの光刺激に対応する各々 α と β 帯域において有意に低パワー値を示した。

3. 光刺激による脳波パワーの変化では、AD群が各刺激強度に対して低値を示し、後方部を中心に有意に低かった。

4. 安静時脳波の $\alpha \cdot \beta$ パワーとMMSEスコアとの間に有意な正の相関を認められたが、 $\delta \cdot \theta$ 帯域での相関はなかった。光刺激中脳波の α 帯域のパワー値とMMSEスコアとの間にも有意な正の相関がみられた。

5. 安静時脳波のコヒーレンスでは、AD群が全般性に低値を示した。特に $\alpha 1 \cdot \alpha 2$ 帯域での有意差が著明で、部位別の検討では主に前頭部間と中心部間で低下していた。

6. 光刺激中脳波のコヒーレンスでは、AD群が $\alpha \cdot \beta$ 帯域で有意な低値を示し、安静時脳波では異常がなかった後頭部間でも有意に低下していた。

AD患者は、安静時脳波に加えて光刺激中脳波でもパワーおよびコヒーレンスの異常を示し、ADにおける視覚系の機能障害を反映する所見と考えられた。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導・御校閲を賜りました越野好文教授、御指導を賜りました金沢大学名誉教授、松原病院院長山口成良先生に心から感謝の意を表します。また終始直接の御指導と御鞭撻をいただきました和田有司講師に深く感謝いたします。御協力をいただいた金沢大学医学部神経精神医学教室の諸先生方ならびに金沢大学医学部附属病院検査部の南部裕子技師をはじめ各位に心からお礼申し上げます。

なお本論文の一部はThe Asian Symposium on Clinical Neurophysiology (Beijing, 1996)において発表した。

なお本研究は松原三郎記念精神医学育成基金ならびに厚生省長寿科学総合研究費の援助を受けたもので、付記して謝意を表する。

文 献

- 1) Soininen H, Riekkinen P, Partanen VJ, Paakkonen A, Helkala E-L, Laulumaa V. EEG in the diagnosis of early Alzheimer disease. In RE Becker, E Giacobini (eds), Alzheimer Disease, Current Research and Early Diagnosis, p159-169, Taylor and Francis, New York, 1990
- 2) Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. J Clin Neurophysiol 12: 116-131, 1995
- 3) 中川啓子. アルツハイマー型痴呆における覚醒期およびレム睡眠期脳波の定量分析—正常対照群との比較およびコリン作動性薬物の効果について—。十全医会誌 103: 2-16, 1994
- 4) Prohovnik I, Smith G, Sackeim HA, Mayeux R, Stern Y. Gray-matter degeneration in presenile Alzheimer's disease. Ann Neurol 25: 117-124, 1989
- 5) Seltzer B, Sherwin I. A comparison of clinical features in early-and late-onset primary degenerative dementia. Arch Neurol 40: 143-146, 1983

- 6) Todorov AB, Go RCP, Constantidinis J, Elston RC. Specificity of the clinical diagnosis of dementia. *J Neurol Sci* 26: 81-98, 1975
- 7) 梶原 晃. 初老期および老年期における脳器質性疾患の臨床脳波学的検討. *精神経誌* 70: 277-301, 1968
- 8) 宮内利郎, 萩元 浩, 斎藤庸男, 遠藤桂子, 石井みゆき, 山口哲顕, 梶原 晃, 松下正明. アルツハイマー型痴呆患者の脳波基礎活動—アルツハイマー病と老年痴呆のSPMによる検討—. *精神経誌* 91: 244-259, 1989
- 9) Miyauchi T, Hagimoto H, Ishii M, Endo S, Tanaka K, Kajiwara S, Endo K, Kajiwara A, Kosaka K. Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 89: 56-64, 1994
- 10) Horie T, Koshino Y, Murata T, Omori M, Isaki K. EEG analysis in patients with senile dementia and Alzheimer's disease. *Jpn J Psychiatr Neurol* 44: 91-98, 1990
- 11) Tucker DM, Roth DL, Bair TB. Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63: 242-250, 1986
- 12) Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64: 123-143, 1986
- 13) Beaumont JG, Mayes AR, Rugg MD. Asymmetry in EEG alpha coherence and power: effects of task and sex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45: 393-401, 1978
- 14) Marosi E, Harmony T, Becker J, Bernal J, Reyes A, Rodriguez M, Fernandez T. Sex differences in EEG coherence in normal children. *Int J Neurosci* 72: 115-121, 1993
- 15) Wada Y, Nanbu Y, Kadoshima R, Jiang ZY, Koshino Y, Hashimoto T. Interhemispheric EEG coherence during photic stimulation: sex differences in normal young adults. *Int J Psychophysiol* 22: 45-51, 1996
- 16) 小林勝弘. 大脳半球間脳波コヒーレンスの発達に関する研究. *脳波と筋電図* 15: 211-222, 1987
- 17) O'Connor KP, Shaw JC, Ongley CO. The EEG and differential diagnosis in psychogeriatrics. *Br J Psychiatry* 135: 156-162, 1979
- 18) 市橋欣哉, 片山宗一. 脳血管障害患者の脳波コヒーレンス. *臨床脳波* 32: 1-4, 1990
- 19) Dunkin JJ, Leuchter AF, Newton TF, Cook IA. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? *Biol Psychiatry* 35: 870-879, 1994
- 20) 山本紀子, 松浦雅人, 小島卓也. 注意欠陥障害児の脳波コヒーレンス. *臨床脳波* 32: 285-290, 1990
- 21) 藤井英雄. コヒーレンス関数によるうつ病患者脳波の定量的分析に関する研究. *九神精医* 33: 126-141, 1987
- 22) Merrin EL, Floyd TC, Fein G. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 25: 60-66, 1989
- 23) Michelogiannis S, Paritsis N, Trikas P. EEG coherence during hemispheric activation in schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241: 31-34, 1991
- 24) 長瀬泰子, 大久保善郎, 松浦雅人, 小島卓也, 融 道男. 精神分裂病患者の脳波コヒーレンスについて—未投薬例についての検討—. *臨床脳波* 34: 373-379, 1992
- 25) Nagase Y, Okubo Y, Matsuura M, Kojima T, Toru M. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol Psychiatry* 32: 1028-1034, 1992
- 26) Besthorn C, Geiger-Kabisch HFC, Sattel H, Gasser T, Schreiter-Gasser U. EEG coherence in Alzheimer disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90: 242-245, 1994
- 27) 繁田雅弘, 西川嘉伸, 森 温理. Alzheimer型老年痴呆の脳波半球間コヒーレンス. *臨床脳波* 32: 357-361, 1990
- 28) Dunkin JJ, Osato S, Leuchter AF. Relationships between EEG coherence and neuropsychological tests in dementia. *Clin Electroencephalogr* 26: 47-59, 1995
- 29) Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, Lachenbruch PA. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and Multi-infarct dementia. *Brain* 115: 1543-1561, 1992
- 30) Wada Y, Takizawa Y, Jiang ZY, Yamaguchi N. Gender differences in quantitative EEG at rest and during photic stimulation in normal young adults. *Clin Electroencephalogr* 25: 81-85, 1994
- 31) Wada Y, Takizawa Y, Kitazawa S, Jiang ZY, Yamaguchi N. Quantitative EEG analysis at rest and during photic stimulation in drug-naive patients with first-episode paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 247-251, 1994
- 32) Takahashi T. Activation methods. *In* E Niedermeyer, F Lopes da Silva (eds), *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 1st ed. p209-227, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1987
- 33) Jin Y, Sandman CA, Wu JC, Bernat J, Potkin SG. Topographic analysis of EEG photic driving in normal and schizophrenic subjects. *Clin Electroencephalogr* 26: 102-107, 1995
- 34) Rice DM, Potkin SG, Jin Y, Isenhardt R, Chris Heh CW, Sramek J, Costa J, Sandman CA. EEG alpha photic driving abnormalities in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 30: 313-324, 1989
- 35) Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 315: 485-487, 1986
- 36) Beach TG, Walker R, McGeer EG. Lamina-selective A68 immunoreactivity in primary visual cortex of Alzheimer's disease patients. *Brain Res* 501: 171-174, 1989
- 37) Mendez MF, Mendez MA, Martin R, Smyth KA, Whitehouse PJ. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* 40: 439-443, 1990
- 38) Coben LA, Danziger WL, Hughes CP. Visual evoked potentials in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55: 121-130, 1983
- 39) Orwin A, Wright CE, Harding GFA, Rowan DC, Rolfe EB. Serial visual evoked potential recordings in Alzheimer's disease. *BMJ (LONDON)* 293: 9-10, 1986
- 40) Philpot MP, Amin D, Levy R. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity.

- Electroencephalogr Clin Neurophysiol 77: 323-329, 1990
- 41) Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann Neurol* 26: 221-225, 1989
 - 42) Trick GL, Barris MC, Bickler-Bluth M. Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 26: 226-231, 1989
 - 43) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. revised (DSM-III-R), p119-121, APA Washington DC, 1987
 - 44) Reisberg B, Ferris SH, Anand R, Leon MJ, Schneck MK, Buttinger C, Borenstein J. Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* 435: 481-483, 1984
 - 45) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198, 1975
 - 46) 寿原健吉, 鈴木宏哉. 脳波の自己・相互相関とスペクトル. *神経進歩* 19: 1047-1060, 1975
 - 47) 柄澤昭秀, 川島寛司, 篠原宏之. 正常老人脳波の特徴. *臨床脳波* 18: 109-115, 1976
 - 48) 大友英一. 老人の脳波—内科領域—. *臨床脳波* 13: 551-558, 1971
 - 49) Obrist WD. The electroencephalogram of normal aged adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 6: 235-244, 1954
 - 50) Mankovsky NB, Belonog RP. Aging of the human nervous system in the electroencephalographic aspect. *Geriatrics* 26: 100-116, 1971
 - 51) 中野隆史, 宮坂松衛, 山本紘世, 島園安雄, 福沢 等. コンピュータ解析からみた老人脳波の特徴. —一般成人群との比較において—. *脳波と筋電図* 7: 267-275, 1979
 - 52) Duffy FH, Albert MS, McAnulty G, Garvey AJ. Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann Neurol* 16: 430-438, 1984
 - 53) Watanabe H, Koike Y, Takahashi A, Iguchi H. EEG changes during mental calculation, reverse recitation and association exercises in patients with dementia of the Alzheimer type. *Intern Med* 32: 87-93, 1993
 - 54) Coben LA, Danziger WL, Berg L. Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55: 372-380, 1983
 - 55) 東谷慶昭, 篠原正夫, 川勝 忍, 十束支朗. アルツハイマー型老年痴呆患者の脳波定量分析. *臨床脳波* 32: 362-367, 1990
 - 56) Duffy FH, Albert MS, McAnulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 16: 439-448, 1984
 - 57) Liddle DW. Investigations of EEG findings in presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 21: 173-176, 1958
 - 58) Swain JM. Electroencephalographic abnormalities in presenile atrophy. *Neurology* 9: 722-727, 1959
 - 59) Koss E, Friedland RP, Ober BA, Jagust WJ. Differences in lateral hemispheric asymmetries of glucose utilization between early- and late-onset Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry* 142: 638-640, 1985
 - 60) Politoff AL, Monson N, Hass P, Stadter R. Decreased alpha bandwidth responsiveness to photic driving in Alzheimer disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82: 45-52, 1992
 - 61) Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Van Birgelen JH, Slaets JPJ. Diagnostic usefulness of linear and nonlinear quantitative EEG analysis in Alzheimer's disease. *Clin Electroencephalogr* 27: 69-77, 1996
 - 62) Ingvar DH, Risberg J, Schwartz MS. Evidence of subnormal function of association cortex in presenile dementia. *Neurology* 25: 964-974, 1975
 - 63) Mentis MJ, Horwitz B, Grady CL, Alexander GE, VanMeter JW, Maisog JM, Pietrini P, Schapiro MB, Rapoport SI. Visual cortical dysfunction in Alzheimer's disease evaluated with a temporally graded "stress test" during PET. *Am J Psychiatry* 153: 32-40, 1996
 - 64) Gustafson L, Edvinsson L, Dahlgren N, Hagberg B, Risberg J, Rosen I, Ferno H. Intravenous physostigmine treatment of Alzheimer's disease evaluated by psychometric testing, regional cerebral blood flow (rCBF) measurement, and EEG. *Psychopharmacology (Berl)* 93: 31-35, 1987
 - 65) Sillito AM, Kemp JA, Berardi N. The cholinergic influence on the function of the cat dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN). *Brain Res* 380: 299-307, 1983
 - 66) Sato H, Hata Y, Hagihara K, Tsumoto T. Effects of cholinergic depletion on neuron activities in the cat visual cortex. *J Neurophysiol* 58: 781-794, 1987
 - 67) Bajalan AAA, Wright CE, Van Der Vliet VJ. Changes in the human visual evoked potential caused by the anticholinergic agent hyoscine hydrobromide: comparison with results in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 175-182, 1986
 - 68) Coblenz JM, Mattis S, Zingesser LH, Kasoff SS, Wisniewski HM, Katzman R. Presenile Dementia. Clinical aspects and evaluation of cerebrospinal fluid dynamics. *Arch Neurol* 29: 299-308, 1973
 - 69) Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: correlations with severity, clinical characteristics, visual EEG and CCT. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90: 267-272, 1994
 - 70) Sloan EP, Fenton GW, Kennedy NSJ, MacLennan JM. Neurophysiology and SPECT cerebral blood flow patterns in dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 163-170, 1994
 - 71) Sloan EP, Fenton GW, Standage KP. Anticholinergic drug effects on quantitative electroencephalogram, visual evoked potential, and verbal memory. *Biol Psychiatry* 31: 600-606, 1992
 - 72) Leung LS. Spectral analysis of hippocampal EEG in the freely moving rat: effects of centrally active drugs, and relations to evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60: 65-77, 1985
 - 73) Koeda T, Knyazeva M, Njiokiktjien C, Jonkman EJ, De Sonneville L, Vildavsky V. The EEG in acallosal children. Coherence values in the resting state: left hemisphere compensatory mechanism? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95: 397-407, 1995

- 74) 後藤 守. 難治性てんかんの脳梁切断例に関する電気生理学的検討. 阪大医誌 47: 119-136, 1995
- 75) 吉井文均, Duara R. 健常者およびアルツハイマー病患者の脳梁の大きさについて—磁気共鳴画像法による検討—. 臨床神経 29: 1-7, 1989

Electroencephalographic Studies in Patients with Presenile Dementia of the Alzheimer Type: Quantitative Analysis and Coherence in the Resting State and During Photic Stimulation Zheng-Yan Jiang, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., **105**, 755—765 (1996)

Key words Alzheimer's disease, electroencephalogram, photic stimulation, quantitative analysis, interhemispheric coherence

Abstract

We computed power and coherence spectra of electroencephalogram (EEG) recorded at rest and during photic stimulation in patients with presenile dementia of the Alzheimer type (AD). The subjects were 9 patients (2 males, 7 females; 52-64 years) and 9 sex- and age-matched controls (2 males, 7 females; 56-63 years). According to the functional assessment stages (FAST), 7 patients had mild (FAST 4), and 2 had moderate dementia (FAST 5). Absolute power and interhemispheric coherence were examined on EEG activity with eyes closed, from the 16 channels sampled using the fast Fourier transformation. The frequencies of photic stimulation were 5, 10 and 15 Hz. In the resting EEG, the AD patients had a significant increase in delta and theta band power as well as a significant reduction in alpha-2 and beta band power compared with the normal controls. The AD patients showed a topographic EEG profile which was characterized by an elevation in the delta and theta band power over the anterior regions and a significant decrease in the alpha band power over the parieto-occipital regions. EEG analysis during photic stimulation demonstrated that the AD patients had a significantly lower power in the alpha and beta bands corresponding to photic stimulation at 10 and 15 Hz, respectively. EEG changes from rest to the stimulus condition were also calculated; the AD patients had significantly smaller changes in EEG power, mainly over the posterior regions, irrespective of the stimulus frequency. In the patient group, there was significant positive correlation between alpha and beta band power of the resting EEG and the severity of dementia estimated by the Mini-Mental State Examination (MMSE). No significant correlation was found, however, in the delta or theta band power. Alpha band power during photic stimulation showed significant positive correlation with the MMSE score. In interhemispheric coherence of the resting EEG, the AD patients generally showed a lower value, with most striking differences observed in the alpha-1 and alpha-2 bands, mainly over the frontal and central regions. Coherence analysis during photic stimulation showed that the AD patients had lower value in the alpha and beta bands over the posterior regions. These findings provide evidence that AD patients have EEG abnormalities both at rest and during photic stimulation, and suggest an impairment of visual functioning in AD. Considering that most of our patients had mild dementia, these EEG abnormalities may appear in the early stage of AD.