

脳波解析によるアルツハイマー病の特性に関する研究 Research of the Characteristics of Alzheimer's Disease Using EEG

上田 泰士¹, 武者 利光², 八木 透^{1,3}
Taishi UEDA¹, Toshimitsu MUSA², Tohru YAGI^{1,3}

¹ 東京工業大学, ² 脳機能研究所, ³ 理化学研究所
¹ Tokyo Institute of Technology, ² Brain Function Laboratory,
³ The Institute of Physical and Chemical Research

Abstract In this paper, we propose a new method for diagnosing Alzheimer's disease (AD) on the basis of electroencephalograms (EEG). The method, which is termed Power Variance Function (PVF) method, indicates the variance of the power at each frequency. By using the proposed method, the power of EEG at each frequency was calculated using Wavelet transform, and the corresponding variances were defined as PVF. After the PVF histogram of 42 healthy people was approximated as a Generalized Extreme Value (GEV) distribution, we evaluated the PVF of 10 patients with AD and 10 patients with mild cognitive impairment (MCI). As a result, the values for all AD and MCI subjects were abnormal. In particular, the PVF in the θ band for MCI patients was abnormally high, and the PVF in the α band for AD patients was low.

1. 緒言

認知症は多くの高齢者が抱える問題の一つである。認知症にはいくつかの原因があるが、その中でもアルツハイマー病(AD: Alzheimer's Disease)は最も多い認知症の原因である。ADは進行性の脳変性疾患であるが、早期に発見し、適切な治療を施すことでその進行を遅らせることが可能である[1]。そのため、ADの早期発見とその治療法の開発は認知症の研究において最も重要な課題である。

近年、ポジトロン断層法(PET)、単一光子放射断層撮影(SPECT)や機能的磁気共鳴画像(fMRI)などの機能的ニューロイメージング技術が発達し、ADの診断に広く利用されている。これらの技術はADの早期発見に役立つが、装置価格が非常に高価であったり、PET、SPECTでは放射性的追跡薬を利用するために被曝するといった問題がある。一方、脳波(EEG: Electroencephalography)は、測定装置が比較的安価で、低侵襲に測定できるため、新しいADの診断方法として期待されている。

AD患者の脳波研究においては、スペクトル解析が活発に行われ、またコヒーレンスやフラクタル次元に注目した研究もいくつか行われている[2][3]。しかし、多くの研究を総括してみても、脳波によるADの診断精度は80%程度であり、また軽度認知障害(MCI: Mild Cognitive Impairment)の判別は困難である[4]。そのため、ADの脳波研究において最も重要な課題は判別精度の向上である。そのような中で、脳波電位のパワーの分散(パワーバリエーション)に注目することで、MCI患者さえも高感度に検出できる可能性が示されている[5]。このことから、パワーバリエーションがADのニューロン異常の重要な指標となると考えられるが、従来は脳波電位の周波数については重視していなかった。

そこで本研究では、脳波のパワーバリエーションを各周波数成分毎に計算し、それをADの早期発見技術へ応用することを旨とする。今回はその途中経過として、連続ウェーブレット変換を利用したパワー変動特性の評価方法を提案し、AD、MCI、健常者について解析したので報告する。

2. 方法

2.1 各周波数成分の変動特性の計算

提案手法では脳波の各周波数成分の変動特性を、連続ウェーブレット変換(CWT: Continuance Wavelet Transform)によって計算する。CWTは次式で定義される[6]。

$$C(a, t) = CWT[x(t)] \\ = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) \overline{\psi\left(\frac{t-\tau}{a}\right)} d\tau, \quad (1)$$

ここで、 $CWT[x(t)]$ は $x(t)$ の連続ウェーブレット変換を表す。 $x(t)$ は解析信号、 $\psi(t)$ はマザーウェーブレット、 $\overline{\psi(t)}$ は $\psi(t)$ の複素共役を示す。本研究では、式(2)に示されるGaborのマザーウェーブレットを用いている。

$$\psi(t) = \frac{1}{2\sqrt{\pi}\sigma} e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}} e^{-j2\pi f_0 t} \quad (2)$$

σ はウェーブレットのガウス窓の幅を決めるパラメータ、 f_0 は中心周波数である。今回は、 $\sigma=8$ 、 $f_0=1$ とした。

$CWT[x(t)]$ の絶対値は $x(t)$ の周波数 $f=f_0/a$ のパワー変動特性を表すことが知られている[7]。電極 i で測定された脳波電位を $x_i(t)$ とすると、式(1)で $x(t)=x_i(t)$ とし、その絶対値をとることで測定脳波の各周波数成分のパワー変動特性を得ることが可能である。しかし、脳波電位のレベルは個々の被験者によって異なる。この影響を取り除くために、 $x_i(t)$ の平均振幅で $x_i(t)$ を除いた信号に対してCWTを計算し、CWTの絶対値を規格化パワー変動 $P_i(f, t)$ と呼ぶことにする。

$$P_i(f, t) = \left\| CWT \left[\frac{x_i(t)}{\sqrt{\langle x_i^2(t) \rangle}} \right] \right\|^2, \quad (3)$$

ここで、 $\langle \rangle$ は時間平均を表す。

2.2 PVF: Power Variance Function

脳波のパワー変動の活発さを評価するために、式(3)で与えられた $P_i(f, t)$ の分散 $\sigma_i^2(f)$ を計算する。

$$\begin{aligned} \sigma_i^2(f) &= \langle (P_i(f, t) - \langle P_i(f, t) \rangle)^2 \rangle \\ &= \langle P_i^2(f, t) \rangle - \langle P_i(f, t) \rangle^2. \end{aligned} \quad (4)$$

$\sigma_i^2(f)$ は式(4)で示されるように周波数 f を変数とする関数になる。この $P_i(f, t)$ の分散 $\sigma_i^2(f)$ を、PVF (Power Variance Function) と定義する。

実際に 42 人の被験者の脳波から計算した PVF を Fig. 1 に示す。被験者は全員健常者で、電極位置は F3 である。それぞれの実線は、各被験者の PVF を示している。8~10[Hz] 付近のピークは、脳波のパワー変動が特に 8~10[Hz] 付近で活発であることを示している。

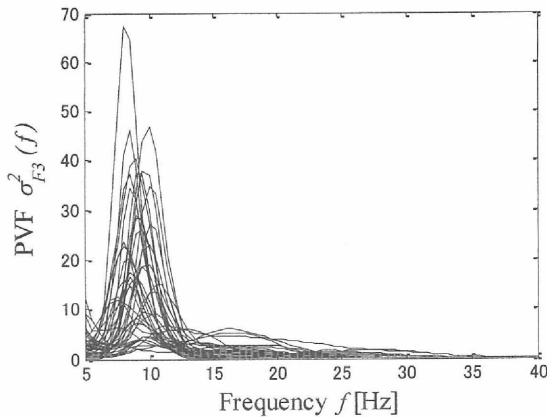


Fig. 1 Calculated PVF of healthy patients: each line shows the PVF of each subject. Their EEG was recorded on F3.

2.3 パラメトリック分布への近似

Fig. 1 で示したように、特定の電極および周波数における PVF は被験者ごとに異なる。そこでまず、健常者が各周波数でどのような PVF をとりやすいかを把握するために、横軸を PVF、縦軸を健常者の人数としたヒストグラムを各電極の各周波数について作成した。Fig. 2(a) の棒グラフは電極位置 F3、周波数 8.5[Hz] における健常者 42 人分のヒストグラムである。この図が示すように、健常者の PVF は正規分布をせず、左に歪んだ分布をしている。

次に、任意の PVF を健常者集団のうちの何%の被験者が取り得るかを推定するために、この分布をパラメトリック分布へ近似することを考えた。Fig. 2(a) のヒストグラムのように、正の値で歪みをもった分布に良く適合するパラメトリック分布に、一般化極値分布(GEV 分布: Generalized Extreme Value Distribution)がある[8]。GEV 分布は次式で定義される。

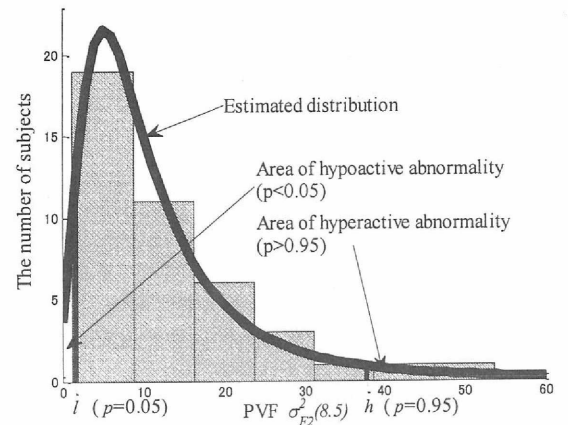
$$\begin{aligned} y &= f(x|\kappa, \mu, \sigma) \\ &= \frac{1}{\sigma} e^{-(1+\kappa \frac{x-\mu}{\sigma})^{-\frac{1}{\kappa}}} \left(1 + \kappa \frac{x-\mu}{\sigma}\right)^{\left(-1-\frac{1}{\kappa}\right)}. \end{aligned} \quad (5)$$

ここで、 κ は形状パラメータ、 μ は位置パラメータ、そして σ はスケールパラメータである。GEV 分布はパラメータ κ によって、3 種類に分類される。 $\kappa=0$ の時はタイプ I、または Gumbel 分布、 $\kappa>0$ の時はタイプ II、または Frechet 分布、 $\kappa<0$ の時はタイプ III、または Weibull 分布と呼ばれる。

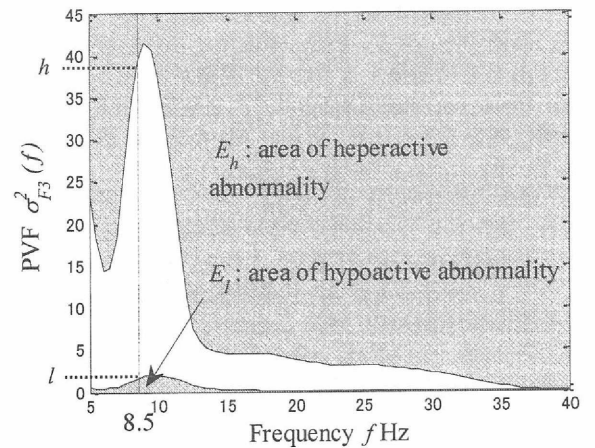
今回は、健常者の各周波数毎の PVF が GEV 分布に従うと

仮定し、健常者の各周波数毎の PVF を最尤推定により GEV 分布で近似した。その結果、ほとんどの分布がタイプ II (Frechet 分布) に適合した。Fig. 2(a) の実線はヒストグラムに適合した GEV 分布である。

Fig. 2(a) に示されるように、ある周波数での PVF のヒストグラムを近似した GEV 分布から、PVF の確率分布の上側 5% の領域 ($PVF>h$) と下側 5% の領域 ($PVF<l$) を推定することができる。これを全周波数について同様に計算し、横軸に周波数、縦軸に上下 5% となる PVF をとってプロットした結果が Fig. 2(b) である。 E_l と E_h はそれぞれ PVF の確率分布の下側 5% と上側 5% の領域を表している。被験者の PVF が E_l に含まれていれば、健常者よりも著しくパワー変動が小さい不活発性異常 (hypoactive abnormality)、 E_h に含まれていれば、健常者よりも著しくパワー変動が大きい不安定性異常 (hyperactive abnormality) と呼ぶこととし、AD、MCI、健常者の脳波を調べた。



(a) Histogram of PVF and estimated distribution on F3 at 8.5[Hz]



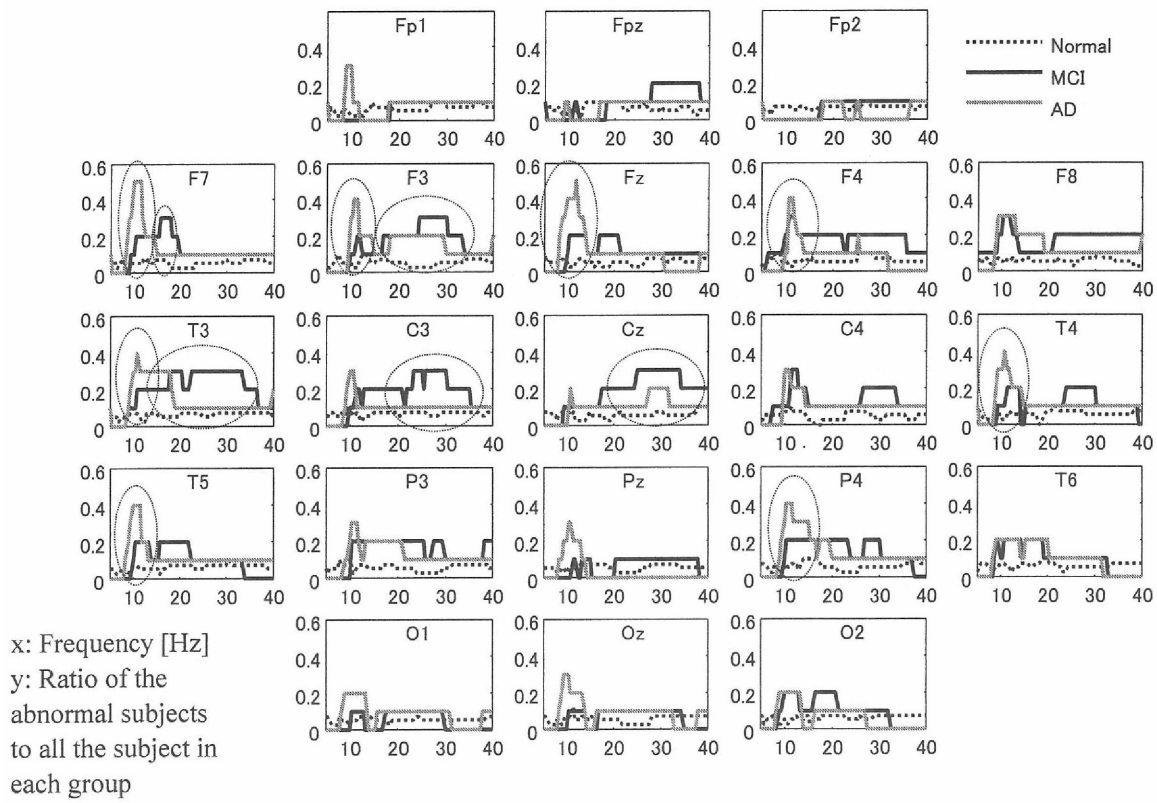
(b) Area of abnormality in F3

Fig. 2 Approximation to a general extreme distribution

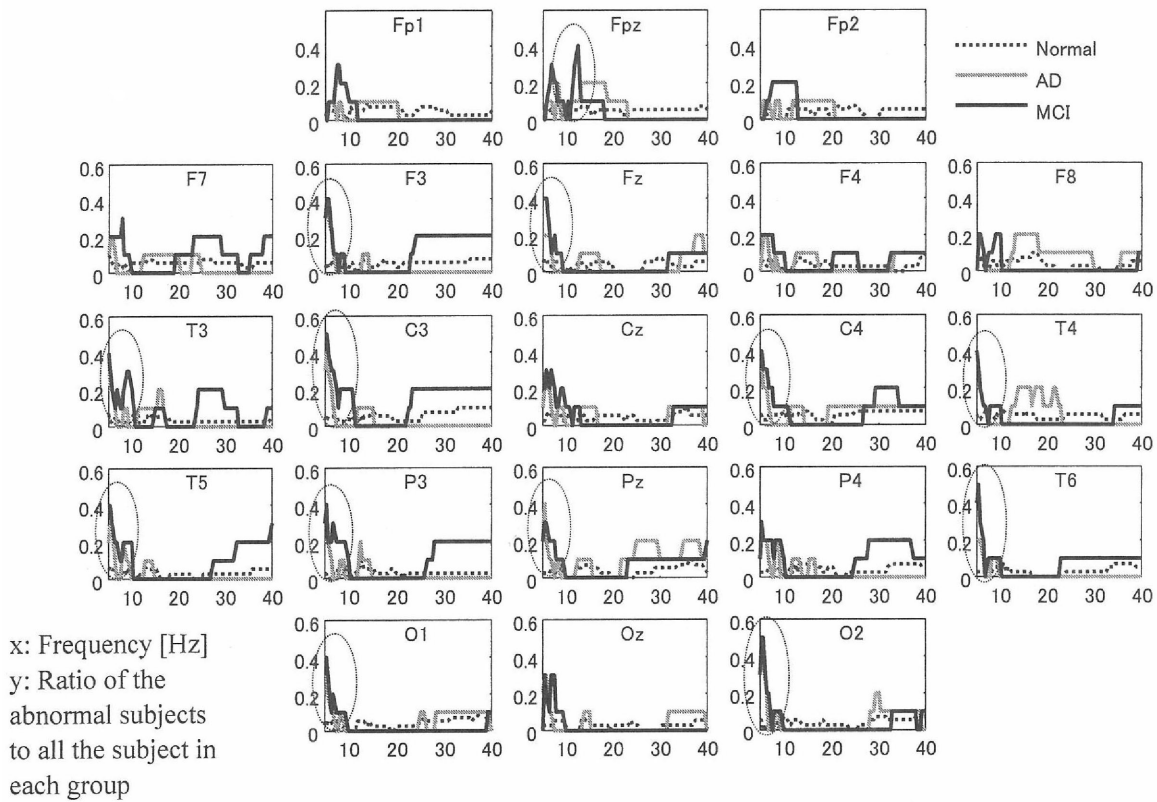
3. 結果

3.1 脳波データ

今回は、42 人の健常者 (57~89 歳) と、10 人の AD 患者 (68~88 歳、MMSE: Mini-Mental Status Exam が 6~23)、10 人の MCI 患者 (49~86 歳、MMSE は 24~30) の脳波を解析した。なお、MCI 患者は脳波測定後 12~18 ヶ月以内に probable または possible AD と診断された患者達で、本研究の計算で用いた脳波は初回の計測で得られたものである。全ての脳波データは脳機能研究所と国立精神神経センター武蔵



(a) Ratio of subjects with *hypoactive* abnormality ($p < 0.05$) to all subjects in each group



(b) Ratio of subjects with *hyperactive* abnormality ($p > 0.95$) to all subjects in each group

Fig. 3 Ratio of subjects with abnormality to all subjects in each group on the each electrode

病院との共同研究[9]で得られたデータベースからランダムに選ばれたものである。計測は全て閉眼安静状態で5分間行った。電極は国際10-20法に従い21箇所に取り付け、リファレンスは右耳朶とした。サンプリング周波数は200[Hz]であり、測定終了後のデータに対し、2~40[Hz]のバンドパスフィルタを施した。ウェーブレット変換はマザーウェーブレットの中心周波数が0.5[Hz]刻み5~40[Hz]の間で行った。

3.2 不活発性異常

Fig. 3(a)は、各グループ(健常者, AD, MCI)の中で、不活発性異常と分類された人数の割合を各電極、各周波数毎に示した図である。この図から、ADのグループでは大半の電極において10~13[Hz]の α 帯域で不活発性異常をとる人数が多いことが分かる。特にFzと側頭部では異常となる割合が高く、FzとF7では5割、F3, T3, C3, T4, P4では4割のAD被験者が α 帯域で不活発性異常と分類された(図中丸囲い部分)。MCI患者は15~30[Hz]の β 帯域で不活発性異常となる人数が多く、左側頭部のF7, F3, T3, C3とCzの β 帯域で3割のMCI被験者が不活発性異常となった。健常者は、全チャンネルの全帯域において異常値をとった被験者の割合は1割未満であった。

3.3 不安定性異常

Fig. 3(b)は、不安定性異常と分類された被験者の割合をFig. 3(a)と同様に示している。この図から、大半の電極において5~10[Hz]の θ 帯域で不安定性異常をとるMCI被験者の人数が多いことが分かる。特に頭頂部以外で異常となる割合が高く、C3とT6, O2では5割、T3, T5, F3, P3, O1, Fpz, Fz, C4, T4, T6では4割のMCI被験者が θ 帯域で不安定性異常と分類された(図中丸囲い部分)。AD患者は側頭部の θ 帯域で不安定性異常の割合が高く、T3, C3, O2で4割のAD被験者が不安定性異常と分類された。異常値をとった健常者の被験者の割合は、不活発性異常と同様に全チャンネル全帯域において1割未満であった。

不安定性異常と不活発性異常両方を合わせると、全てのAD, MCI被験者が、少なくとも1つの電極位置でどちらかの異常性を持つと分類された。

4. 考察

これまでAD患者の脳波のスペクトル解析が数多く行われてきた。その中で報告されているのが、特に側頭部において α , β 成分が減少し、 δ , θ 成分が増大する徐波化である[10][11]。本研究でも側頭部においてADの α 成分の不活発性異常が観察された。このことから、PVFはスペクトルの情報も反映していると考えられる。しかし、PVFはその計算方法から、一定振幅で変化する成分は0となるため、周期的な定常雑音にも堅牢な指標と言える。さらにウェーブレット変換の性質によってPVFを滑らかな曲線で表現することが可能であり、これにより全帯域にわたる連続的な観察が可能となった。

AD患者が α 帯域で不活発性異常をとる、MCI患者が θ 帯域で不安定性異常をとることが示されたこと、そして、異常値をとる電極位置はAD患者とMCI患者で若干異なることは注目すべき事実である。第一に、MCIとADが異なる異常性を示しており、健常者との判別には、それぞれ異なる判断基準を利用する必要があるからである。第二に、本手法によれば、不安定性、不活発性両方を評価することによってMCI患者でさえも全員が異常と分類できたからである。このことから、用いる脳波の周波数帯域、電極位置、注目する異常性(不安定か不活発か)を適切に選択することで、MCI患者も

AD発病前の段階で判別することが可能になると考えられる。

全てのAD, MCI患者が異常性を示した一方で、電極位置と周波数帯域によっては、健常者もその1割程度が異常性を示すことがあった。この原因としては、PVFの分布の近似に用いたGEV分布が十分に適合していなかったことが考えられる。特に左側頭部の25[Hz]以上の帯域においてGEV分布が有意に適合していなかった。これは健常者のデータが不十分でヒストグラムが多峰となったことが原因である。今後さらにデータを増やし、より適切な分布への適合を目指す。

5. 結論と今後の展望

本論文では脳波の各周波数成分のパワー変動をPVFによって評価する手法を提案した。AD, MCI, 健常者の脳波を提案手法で評価したところ、AD患者は α 帯域で不活発性異常を、MCI患者は θ 帯域で不安定性異常をとりやすく、MCIでも脳波によって高感度に判別できる可能性が示された。今後、注目すべき電極位置や、周波数帯域、不活発性異常と不安定性異常どちらの異常性であるのかを考慮し、MCIも高感度に判別できる適切な判別アルゴリズムを開発する予定である。

参考文献

- [1] H. Matsuda and T. Asada : *Diagnostic Imaging learned by watching and diagnosis*. Bookstore Nagai, Osaka, 2004.
- [2] C. Besthorn, H. Sattel, C. Geiger-Kabisch, R. Zerfass, and H. F"orstl : Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 95, no. 2, pp. 84-89, 1995.
- [3] T. Locatelli, M. Cursi, D. Liberati, M. Franceschi, and G. Comi : EEG coherence in Alzheimer's disease, *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 106, no. 3, pp. 229-237, 1998.
- [4] J. Jeong : EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease, *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, no. 7, pp. 1490-1505, 2004.
- [5] H. Matsuzaki and M. T. : A new tool for estimating abnormal neurona activity of Alzheimer's disease, *L-DIMENSION*, 2008, vol. 36, no. 4.
- [6] K. Gurley, T. Kijewski, and A. Kareem : First-and higher-order correlation detection using wavelet transforms, *Journal of Engineering Mechanics*, vol. 129, no. 2, p. 188, 2003.
- [7] C. Torrence and G. Compo : A practical guide to wavelet analysis, *Bulletin of the American Meteorological Society*, vol. 79, no. 1, pp. 61-78, 1998.
- [8] S. Kotz and S. Nadarajah : *Extreme value distributions: theory and applications*. World Scientific, 2000.
- [9] T. Musha, T. Asada, F. Yamashita, et al : A new EEG method for estimateing cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* vol 113, pp. 1052-1058, 2002.
- [10] J. Breslau, A. Starr, N. Sicotte, J. Higa, and M. Buchsbaum : Topographic EEG changes with normal aging and SDAT, *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 72, no. 4, pp. 281-289, 1989.
- [11] L. Streletz, P. Reyes, M. Zalewska, L. Katz, and R. Fariello : Computer analysis of EEG activity in dementia of the Alzheimer's type and Huntington's disease, *Neurobiology of Aging*, vol. 11, no. 1, pp. 15-20, 1990.