

# 第 1 章

## 序論

### 1.1 脳波研究の歴史

脳や脊椎などの神経系には、 $10^{11}$ 個以上の神経細胞が存在する。人間を含めて動物が感覚し、行動できるのは、多数の神経細胞による神経回路網が複雑な情報を処理し、効率よく伝達しているからである。脳の神経機能発現ダイナミクスに関する研究は、Galvani(1791)の動物実験にまで遡ることができる。彼は、蛙の下肢に脊椎と脚の神経をつけたものを用い、脊椎に電気刺激を与えたときに脚の筋肉が収縮することを発見した。彼のこの生体における電気現象の発見は当時のヨーロッパの学会に大きな反響を呼び、後の神経系における電気生理学を発展させることとなる。しかし、神経細胞の興奮メカニズムが明らかにされたのは1950年代に入ってからである。HodgkinとHuxleyはヤリイカの巨大軸索に関する詳細な電気生理実験から、神経細胞膜における活動電位の発生機構を詳細に記述する非線形モデルを構築することに成功した(Hodgkin and Huxley, 1952a, b)。しかし、当時としてはHodgkin-Huxley(H-H)モデルは複雑で、その理解は容易ではなかった。そのため、神経機能における非線形ダイナミクスの有用性が広く認識されるのは、FitzHugh(1969)がH-Hモデルの力学構造を非線形力学の観点から明確に示してからである。現在では、神経細胞ダイナミクスのリミットサイクル振動(Adelman and FitzHugh, 1975)、周期的刺激に対する引き込み現象(Perkel *et al.*, 1964)、カオス放電パターン(Hayashi and Ishizuka, 1992)など多くの現象が非線形力学の枠組みで理解されている(Arbib, 1998)。

脳の電気活動をはじめて記録したのはCaton(1875)であるといわれている。彼は兎と猿の脳皮質表面に針電極を刺し直流電位と思われる電気活動を記録した。その後、19世紀末の高感度弦電流計の発明や20世紀前半の真空管増幅器の発達に伴い脳の微小な電位変動を記録することが可能になり、Pravicz-Neminskiは犬の脳で自発的な電位変動を観察することに成功した(1913)。しかし、人の脳の電気活動を最初に記録したのはBergerである。彼は1924年より着手した研究で、健康者の安静閉眼時に2種類の波が出現していることを明らかにし(1929)、10Hz前後の規則正しい波を $\alpha$ 波と、また20-30Hz前後の波を $\beta$ 波と命名した。そして、これら脳の電気活動を総称して脳波と名付けた。また、脳波が脳に

おける神経機能の随伴現象であり、そこでの病的変化を客観的に捉えることのできる手法となり得ることを示唆した。Bergerの研究が後にAdrian and Matthews(1934)によって追試確認されて以来、臨床像に対応して特異な脳波パターンが存在することが次々と明らかにされ、一層の臨床学的脳波研究が行われるようになった。臨床診断上特に重要な脳波に対しては $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\theta$ などのギリシャ文字を用いて命名された(Jasper and Andrews, 1938; Walter, 1936; Walter and Dovey, 1944)。現在ではこれらの流れを受け、脳波をその周波数によって大まかに以下の5つに分類している(Niedermeyer and Lopes da Silva, 1999; 大熊, 1991);

$\delta$ 波: 3.5Hz以下(通常0.1~3.5Hz),

$\theta$ 波: 4~7.5Hz,

$\alpha$ 波: 8~13Hz,

$\beta$ 波: 14~30Hz,

$\gamma$ 波: 30Hz以上(上限なし)。

脳波が脳機能の客観的診断指標として臨床診断に積極的に導入されていくと共に、これら脳波の示す不規則変動を客観的に理解するためにその発生機構を明らかにしようという試みも行われるようになった。特に脳波のダイナミクスに非線形性が関与していることを初めて示したのはWienerである。彼は $\alpha$ 波のスペクトル構造から $\alpha$ リズムの位相同調現象を見いだした(1958)。1964年にはDewanが、脳波の不規則変動を非線形振動論の立場から理解することの有用性を示し、また定性的に脳波の不規則変動を記述する1つの非線形モデルを考案した。1960年代の神経生理学的な神経細胞の機能研究により、神経細胞には興奮性と抑制性の2つの機能が存在すること、また神経細胞集団のフィードバックシステムの存在などが明らかになっていた(Freeman, 1968)。そこでWilson and Cowanは神経細胞集団のダイナミクスに興奮性と抑制性メカニズムを取り入れ、2成分の非線形連立積分方程式によってそれらを記述した(1972)。彼らのモデルにより神経細胞集団が実際にリミットサイクル振動を示すことが観測され、神経系の活動を非線形力学の対象として記述することの有用性を示した。それまで $\alpha$ 波の発生メカニズムについて最もよく研究されており、主として $\alpha$ 波の皮質-視床発生説(Andersen and Sears, 1964)と皮質内発生説(Lopes da Silva *et al.*, 1973)が考えられていた。Zetterberg(1973)はこれらの神経細胞ダイナミクスに制御理論における状態表現を適用し、 $\alpha$ リズムがフィードバックシステムを内在した1つの非線形システムの挙動として記述できることを提唱した。このモデルが実際に $\alpha$ 波のスペクトル構造をよく表現していることをLopes da Silva *et al.*(1974)が明らかにし、高次元状態表現を用いたシステム同定法が脳のダイナミクス解析に有用となることを認識させることとなった。このモデルは1978年にZetterberg *et al.*によって修正が加えられ、現在でも $\alpha$ リズムのダイナミクスを理解する上で有用なモデルとして用いられている。近年、Valdes *et al.*(1999)は修正Zetterbergモデルを用いた $\alpha$ リズムの解析を行い、 $\alpha$ リズムが点アトラクタとリミットサイクルアトラクタへ分類されることを示している。一方、1971年にKatchalskyにより明らかにされた神経細胞膜における高次元化学反応スキームの現象論的方程式を用いて、Freemanは前頭部嗅葉領域に見いだされる多様な脳

波描像を記述する高次元状態空間モデルを構築した(1975, 1979). 1987年には, Freeman 自身により彼のモデルにカオス現象が発見され(Freeman, 1987a, b), 脳の決定論的非線形ダイナミクスによる理解が進められるようになった.

## 1.2 脳波時系列

脳波は神経活動の随伴現象として大脳皮質表面に生じた微弱な電位変動を, 頭皮上に設置した電極間電位差として記録したものである. 一般的には, 脳表面の電位を記録する電極とは別に, 脳に対して電位が零と考えられうる基準電極を装着し, これらの電位差として脳波記録が行われる. この基準電極を用いた脳波導出法を基準電極導出法といい, 通常基準電極は両耳朶 (A1, A2) に置くことが多い. 脳に発生する電位変動は数十マイクロボルト程度とかなり微弱であり, 脳波計ではおよそ $10^6$ 倍に増幅している. そのため, 眼球運動や頸部筋電, 心電図など外部から混入する電位の影響や, また増幅周波数帯域に交流電源周波数を含むことから計測機械の熱雑音の影響などを受けやすく, これらの外部雑音に対する適切なフィルタ処理が必要とされる.

頭皮上に装着する電極の数とその位置は研究目的などによってかなり異なることが多く, 実際に様々な配置法が用いられていた. しかし, 1958年に Jasper が使用していた電極配置法が国際脳波学会連合標準電極配置法 (10-20 電極配置法) として承認され, 現在ではこの配置法を用いた脳波測定が世界各国で行われている. 国際脳波学会連合標準電極配置法は前後の基準点を鼻根部 (nasion) と後結節部 (inion), 左右では耳介前点とし, これらを基準として頭部を 10% と 20% に分割し前頭極部 (Fp1, Fp2), 前頭部 (F3, F4), 中心部 (C3, C4), 頭頂部 (P3, P4), 後頭部 (O1, O2), 前-側頭部 (F7, F8), 中-側頭部 (T3, T4), 後-側頭部 (T5, T6), 中心部 (Fz, Cz, Pz) と大脳を覆うように電極装着部位が決められる. 図 1.1 に国際脳波学会連合標準電極配置法を示す.

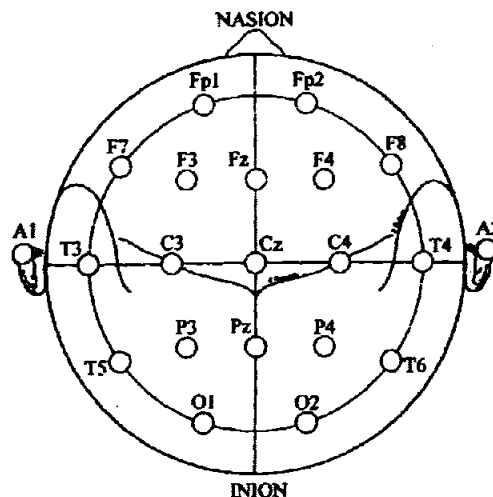


図 1.1: 国際脳波学会連合標準電極配置法; Jasper (1958) Fig. 6 より一部改変.

一方、脳波を用いた頭皮上電位分布測定やてんかん発作の焦点部位同定などでは詳細な表面電位分布を求める必要があり、国際脳波学会連合標準電極配置法では各電極間距離が広いと十分な解析が行えない。そこでこのような場合に対しては、国際脳波学会連合標準電極配置法で電極配置を決める際のすべての10%に相当する部位に電極を置いた10%電極配置法(Nuwer *et al.*, 1998)が用いられている。

脳波は脳機能の変化を客観的に捉える1つの手法であり、頭部外傷、脳腫瘍、脳血管障害、脳炎、脳症、睡眠障害、各種意識障害などの臨床診断における補助検査法の1つとして用いられている(Niedermeyer and Lopes da Silva, 1999; 大熊, 1991)。一般的に

(i) 健康成人の安静覚醒時閉眼状態での脳波は(i-a) ほとんど $\delta$ ,  $\theta$ 波を含まず, (i-b) 主に後頭部から頭頂部にかけて優勢に出現する10Hz前後の $\alpha$ 波と, (i-c) 時折見られる $\beta$ 波によって構成されている。 $\alpha$ 波及び $\beta$ 波は左右大脳半球でほぼ左右対称的で、その周波数、振幅、出現率、位相などが等しい場合が多い。しかし、 $\alpha$ 波については左より右側で振幅が高いという報告もされている(Aird and Gastaut, 1959)。

(ii) 加齢に従い(ii-a)  $\alpha$ 波の振幅が減少し、その周波数はやや遅くなる。一方(ii-b)  $\beta$ 波が目立つようになる。中高年になると $\beta$ 波が広汎性に多くなることが知られている。また(ii-c) 中高年者では健康者でも特に左前側頭部に $\theta$ 波や $\delta$ 波が見られることがある(Klass and Brenner, 1995)。

(iii) 老年期痴呆は脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆に大別され、脳疾患に依存して脳波像もある程度変化する。しかし、一般的に(iii-a)  $\alpha$ 波の振幅が減少し、その周波数が7-8Hzになる。また(iii-b)  $\beta$ 波は健康老年者に比べ出現率が低くなる。特に(iii-c)  $\theta$ 波や $\delta$ 波が増加する。アルツハイマー型老年期痴呆者では $\delta$ 波が非局在性に出現する。

このように脳波は年齢変化と共にその性状が変化し、またそこには個人差も存在する。そのため、脳波診断においてはどこまでが正常範囲であるのか、そしてどのように鑑別するのかという点について明確に設定することが必要である。

### 1.3 本研究の目的

脳の研究は神経生理学、物理学、工学など様々な分野から研究されている。特に近年、脳非線形現象が数多く観測され、非線形力学の枠組みからの脳研究は主要な研究主題の1つとなっている(Arbib, 1998)。脳に限らず自然界や社会を構成する多くの体系は自由度の非常に大きいいわゆる複雑系である。これら大自由度系の解析に当たっては何らかの粗視化によって体系を低次元化し、まずそこでのダイナミクスを明らかにし、それを高次元に拡張していくことが有効となるであろう。脳非線形ダイナミクスに関する研究でも(a) ミクロな観点に立ち個々の神経細胞のダイナミクスを非線形力学の観点から研究する(Adelman and FitzHugh, 1975; Perkel *et al.*, 1964; Hayashi and Ishizuka, 1992) 方法と、一方で(b) マクロな観点に立ち高次元の神経細胞集団としてのダイナミクスを非線形力学

学の観点から研究する (Lopes da Silva *et al.*, 1974; Zetterberg, 1978; Freeman, 1987a, b) 方法の2つに分類できよう。しかしどちらの観点であっても、実際に観測できるのは単一神経細胞であればその細胞膜電位、神経細胞集団であれば大脳皮質表面の瞬時電位変化(脳波)など一部の状態変数のみである。それゆえ、これらの観測量からどのようにして真の性質あるいはそれと等価な性質を見いだすかが重要である。これまでの研究の多くは、状態変数の長時間または統計的平均としての性質に注目している。しかし近年、揺らぎの重要性、すなわち体系外部からの擾乱に対する応答に揺らぎは密接に関わっていることが様々な研究で認識されるようになってきている。事実、脳は絶えず外部刺激によって動的に変動しており、自律的な機能を発現している。このようなことから本研究では、マクロな脳の不規則変動を記述する非線形性の揺らぎに注目し、脳機能をその揺らぎダイナミクスの観点から明らかにしていくことを目的とする。

本論文では、健康高齢者2名(*hana, imam*)と老年期痴呆者2名(*hira, hiro*)の国際脳波学会連合標準電極配置法によってサンプリング周波数  $f=200\text{Hz}$  で150秒間記録された総サンプル数  $N_0=30000$  点の右頭部位(O2)脳波時系列を用いて解析を行う。図 1.2には *hana, imam, hira, hiro* の脳波時系列を示す。ここでO2部位脳波時系列を用いた理由は、脳波を特徴付ける最も基礎的な律動パターンである $\alpha$ 波の非線形特性を明らかにすることが脳波ダイナミクスを理解する上でも有用となるはずであり、それゆえ $\alpha$ 波が最も優勢に検出されるO2部位脳波時系列を解析対象とした。

本稿の構成は以下の通りである。2章では、ウェーブレット解析を用いて脳波の局所的なスペクトル構造を明らかにする。ここでウェーブレットスペクトルに対する統計的検定により抽出されたスペクトル構造が時系列の定性的な特徴を把握するのに有効であることを示す。またウェーブレット解析におけるアナライジングウェーブレットの機能的役割を、2つのアナライジングウェーブレットを用いてそのスペクトル揺らぎと不確定性関係式の両側面から考察し明らかにする。3章では、脳波の局所非線形特性の揺らぎダイナミクスについて考察する。すなわち、脳波の局所非線形変換により再構成された確率過程の動的特性解析を行い、老年期痴呆者脳波が局所揺らぎダイナミクスの非定常性によって特徴付けられることを明確に示し、一方、局所非線形特性に統計的普遍法則が見いだされることを確率分布関数同定を通して明らかにする。またウェーブレット解析との比較により、局所揺らぎのダイナミクスの脳機能診断への応用可能性について考察する。4章では実際に、局所揺らぎ量を2次元相空間内において定量化し、局所揺らぎが老年期痴呆者脳波を特徴付けるのに有効であることを明確に示す。また、本解析手法の有用性を他の脳波を用いた痴呆診断法と比較しながら検討する。5章では本研究のまとめと結論を述べる。

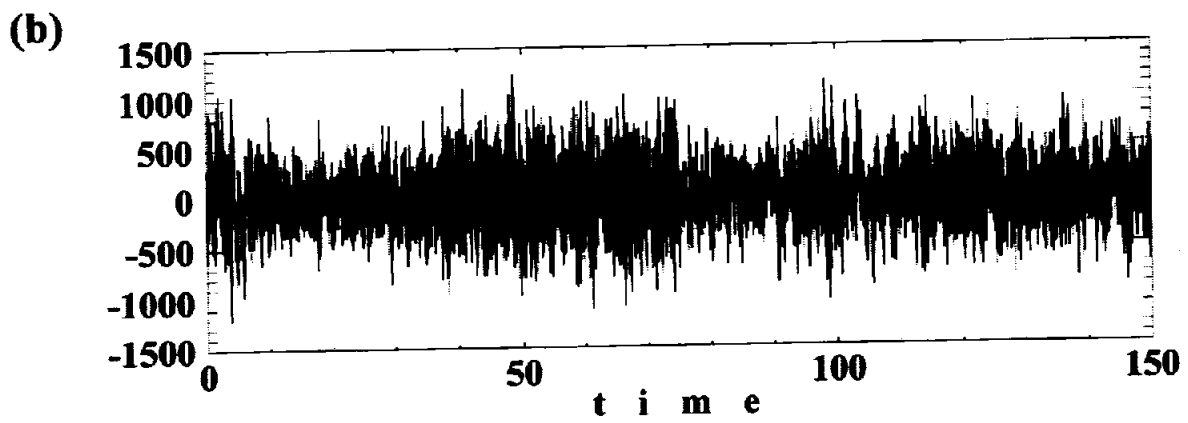
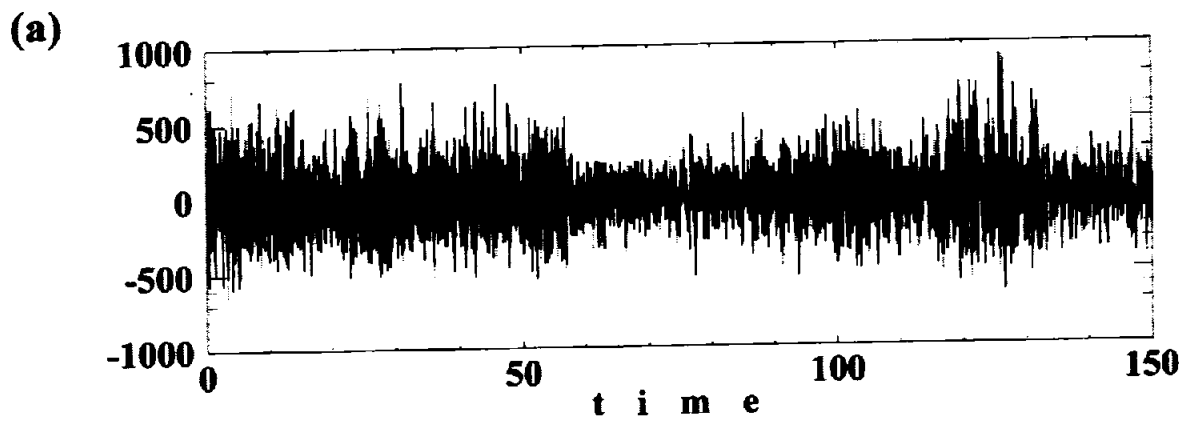


图 1.2: 解析脑波时系列 (a) 健康高龄者 *hana*, (b) 健康高龄者 *imam*.

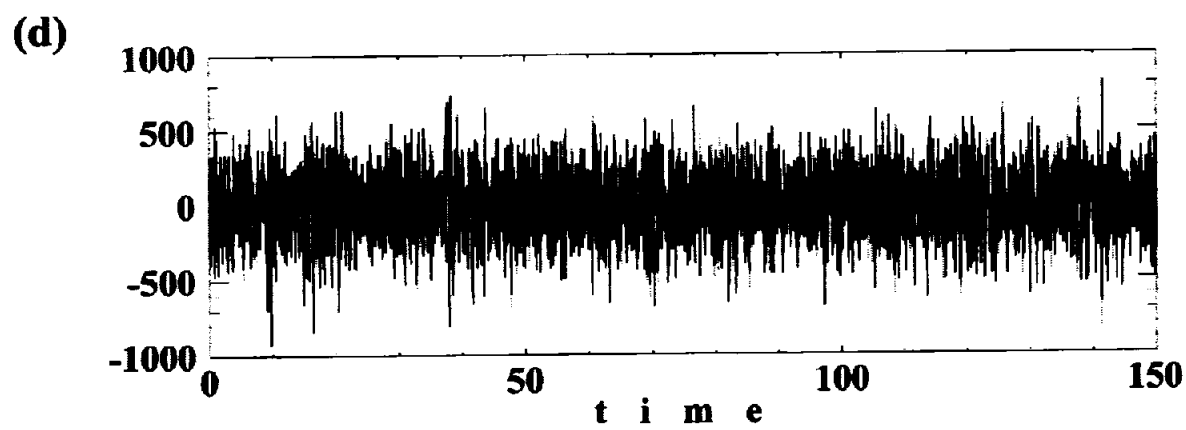
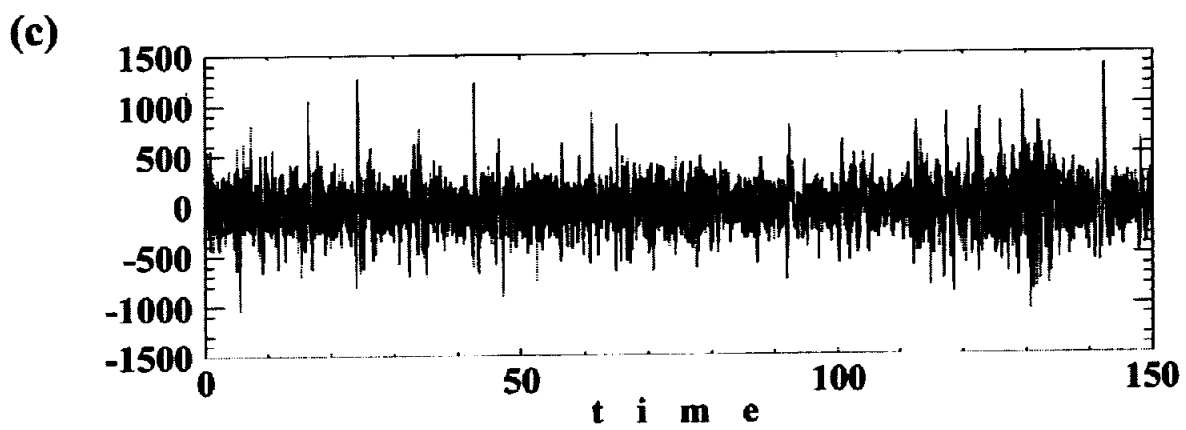


图 1.2: 解析腦波時系列 (c) 老年期痴呆者 *hira*, (d) 老年期痴呆者 *hiro*.