

脳波の位相同期により推定された機能的結合の中心性に基づく アルツハイマー病の判別

Classification of Alzheimer's Disease based on the centrality of functional connectivity estimated by phase synchronization of Electroencephalography Signals

荒井 祐斗¹⁾ 信川 創¹⁾ 池田 尊司²⁾

Yuto Arai Sou Nobukawa Takashi Ikeda

長谷川 千秋²⁾ 菊知 充²⁾ 高橋 哲也²⁾³⁾⁴⁾

Chiaki Hasegawa Mitsuru Kikuchi Tetsuya Takahashi

1 序論

Alzheimer's disease (AD) は、認知症の全症例の約 65% を占めている最も一般的な形態であり、主に晩年に発症する進行性神経変性疾患である [1]. 世界保健機関によると、世界的な AD の有病率は 2019 年の 0.4% から 2030 年には 0.6% に増加し、2050 年には 1.2% に増加すると予想される [2]. そのため、超高齢化社会を迎える現代において AD 患者は年々増加していくと考えられる. AD には明確な治療法は見つかっていないが、近年では AD の進行を止める薬品が開発されている. そのため、AD の早期診断と早期介入の確立が重要視されている [1]. AD の発症前の症状として確認できるのが軽度の認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) である [3]. MCI から認知機能が正常な状態へと回復する確率は 16-41% なのに対し、AD への転換率は 2 年後には 64% となっている [4]. 現在、AD の早期発見可能な技術として PET や MRI があるが、これらは装置価格が高額でありすべての医療機関での導入は難しくなっている. 他にも神経活動の時間的挙動に基づく研究を EEG によって行われている [5, 6, 7]. EEG は認知症の補助診断にも使用されている. EEG は費用対効果が高く広く利用可能であり非侵略的であるため、臨床応用において非常に有効である. AD の病理学的進行は皮質断絶につながる. その結果、認知機能にかかわる脳領野間での大域的な相互作用の喪失につながる.

コヒーレンス解析は、古くから AD 患者の機能的結合を評価するために用いられ、機能的結合の帯域特異点の変化を明らかにしてきた [8, 9]. コヒーレンス解析を用いて AD 患者における α 波帯と β 波帯で安静時の機能的結合が減少することが報告されている [8]. また、Sankari らは、機能的結合の増強と減少の両方が、周波数帯域と空間依存性で観察されることを報告した [9]. しかし、コヒーレンス解析ではひとつの信号が複数の箇所にもたがって乗ってしまうボリュームコンダクションが起きてしまうため、脳波の位相同期の新たな指標として phase lag index (PLI) が提案されている [10]. PLI の特徴は優れた時間空間分解能をもつことであり、この特徴を生かして MEG のような時間空間分解能の高いニューロイメージングモダリティと組み合わせることによって、脳ネットワーク全体の機能的結合の交替が明らかとなった [11, 12, 13].

Stam らは、MEG 信号の PLI によって推定される AD 患者の α 波帯と β 波帯の機能的結合が減少し、さらに α 波帯で機能的結合のクラスタリング係数と経路長が減少する、すなわち AD 患者の脳ネットワークがランダムネットワークになることを報告した [11].

また、信川らは PLI 解析によって推定された機能的神経ネットワークを Node degree (ND) というハブ構造を捉える指標により評価を行い、 α 波帯と β 波帯、そして γ 波帯において AD 患者で減少することを報告した [7]. しかし、ND での評価は接続されているノード数に影響を受けやすいため、機能的神経ネットワークを局所的に捉えることとなっている. AD の認知機能低下は大域的な脳領野間での相互作用によって起こるものなので、機能的神経ネットワークを大域的に捉える必要がある. そのため、ND より大域的に捉えることができる媒介中心性 (Betweenness Centrality : BC) の方が AD の機能的神経ネットワークの大域的なハブ構造のトポロジーを捉えることができると仮説を立てた. そこで本研究では PLI 解析により推定された機能的神経ネットワークを BC により評価を行った.

2 手法

2.1 被験者

本研究を行うための被験者は、HC18 名と AD 患者 16 名である. HC は、非喫煙者であり投薬を行っていない. また本研究では過去に癲癇や頭部外傷を含む医学的または神経学的状態を有する被験者やアルコールや薬物依存の経歴がある被験者は除外した. AD 患者は、中枢神経系に作用する投薬を受けていない. 患者は NINCDS/ADRDA の診断基準を満たしている probable AD であり DSM=IV 基準の一次変性痴呆発症前の状態である. AD 患者を Function Assessment Stage (FAST) および Mini-Mental State Examination (MMSE) で評価を行った. その結果、軽度 (FAST3) の患者が 3 人、中程度 (FAST4) の患者が 7 人、軽度の認知症 (FAST5) の患者が 6 人であった. 被験者の詳細を表 1 に示す. すべての被験者は、研究に対する説明後インフォームドコンセントを得ている. また、本研究は金沢大学の倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言に従い行った.

2.2 脳波

脳波は、国際 10-20 法に従い 16 の電極 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, Fz, Pz, T5, T6) を用いた. これらの電極配置は両耳朶結合を参照結果として脳波活動の計測を行った. 国際 10-20 法は、脳波電極を配置し、その頭蓋骨の位置とその下の皮質領域との相関を用いら

1) 千葉工業大学 Chiba Institute of Technology

2) 金沢大学 Kanazawa University

3) 福井大学 University of Fukui

4) 魚津神経サナトリウム Uozu Shinkei Sanatorium

表 1 被験者の詳細情報

	HC participants	AD participants	<i>p</i> -values
Male/female	7/11	5/11	0.72
Age(year)	59.3 (5.3, 55-66)	57.5 (4.7, 43-64)	0.31
MMSE score	NA	15.5 (4.7, 10-26)	NA

れるものである。脳波測定には日本光電社の EEG-4518 を使用し、眼球運動は双極心電図 (EOG) を用いて観測を行った。サンプリング周波数は 200Hz とし、バンドパスフィルタを 2.0-60Hz とし記録を行った。電極/皮膚コンダクタンスインピーダンスは、各電極で 5kΩ 未満に制御した。被験者は防音の録音室に座り、部屋の照明が制御された場所で目を閉じた安静状態で 10-15 分間脳波の計測を行った。ビデオ監視システムを使用し、参加者の覚醒を視覚的に検査し、目を閉じて覚醒状態のエポックのみが測定されたことを確認した。

2.3 Phase Lag Index

脳波の位相同期を測定するためには、PLI を算出することにより、異なる検出点での同期信号の特性を定量的に推定することができる。はじめに、脳波信号を δ 波帯 (2-4Hz)、 θ 波帯 (4-8Hz)、 α 波帯 (8-13Hz)、 β 波帯 (13-30Hz)、 γ 波帯 (30-60Hz) の 5 つの周波数帯域に分ける。各周波数帯で分割された時間 t と点 α は、ヒルベルト変換を介してそれぞれ位相 $\phi_a(t)$ と振幅 $A_a(t)$ と表すことができる。次に時間 t_i でふたつの異なる検出点 α と β を持つ信号間で観察された位相差 $\Delta\phi_{ab}(t_i)$ は、(1) 式、(2) 式のようになる。

$$\Delta\phi_{ab}(t_i) = \phi_a(t_i) - \phi_b(t_i) \quad (1)$$

$$\Delta\phi_{mod}(t_i) = \Delta\phi_{ab}(t_i) \bmod 2\pi \quad (2)$$

式 (2) より $|\Delta\phi_{mod}(t_i)| \leq \pi$ 以上ということが得られた。信号の数に対する 2 つの観測点 α - β 間の PLI は (3) 式のように定義される。

$$PLI_{ab} = \frac{1}{T} \sum_{i=0}^T \text{sign}(\Delta\phi_{mod}(t_i)) \quad (3)$$

PLI 値の値は [0 1] の間であり、値が 1 付近であれば適度な同期を表すが、0 付近であればほとんど同期を示さない。(1)、(2) 式より共通ソースの信号が $\Delta\phi_{ab}(t_i)$ が 0 であり、 $\Delta\phi_{mod}(t_i)$ が 0 であるため異なる点では 0 となる。また、電気双極子の反対側に位置する点での観測は、双極子モデルに従う信号源と想定し、(1) 式において $\Delta\phi_{ab}(t_i) = \pi$ となる。この結果、 $PLI_{ab} = 0$ になるため PLI を省略する。

2.4 重み付き媒介中心性

媒介中心性とは、1977 年に Freeman によって提案されたグラフの特性を解析する指標であり、2 点のノード間の最短距離の組み合わせを取ったときに着目するノードがその経路上に含まれる割合を示したものである [14]。媒介中心性の特徴としては、ノードの位置取りが評価されるため、必ずしも次数が多いノードが高い評価になるとは限らない点があげられる。ノードが N 個あった場合の着目するノードにおける BC の式は (4) のように定義

される。

$$C_B(v) = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{s \neq v \neq t \in V} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}} \quad (4)$$

ここで、 σ_{st} は任意のノード s から任意のノード t までの最短経路の数であり、 $\sigma_{st}(v)$ はそのうち着目しているノード v を通る数である。また、 n は電極数を示している。着目しているノードを通った割合を $(n-1)(n-2)$ で割ることにより、BC の値を [0 1] で正規化を行っている。

媒介中心性の入力行列は距離行列にしなければならない。そのため、本研究では PLI 解析によって推定された機能的神経ネットワークの値の逆数をとることにより距離行列を表している。

2.5 統計解析

健康な高齢者と AD に有意差があるかを判断するために、反復測定分散分析 (repeated measure analysis of variance: ANOVA) を行った。被験者間要因としてグループを健康な高齢者と AD に分け、被験者内要因として 16 電極を使用して各バンド帯での群間差の検定を行った。そして、事後 t 検定を使用し、健康な高齢者と AD、電極ごとの評価を行った。統計的に有意な水準として、 α 両側レベル 0.05 を用いた。また、多重比較の t 値に False Discovery Rate (FDR) 補正を適用した。

3 結果

本研究では、健康な高齢者と AD に対して PLI 解析を行い、それにより推定された機能的神経ネットワークを中心性尺度のひとつである BC により評価を行った。表 3 に健康な高齢者と AD 患者の各バンドの ANOVA 解析結果を示す。太字のところは ANOVA 解析の結果 $p = 0.05$ 以下を示している。

ANOVA 解析の結果、 α 波帯と β 波帯で相互作用が見られ、 γ 波帯で主効果が確認できた。事後 t 検定の結果を図 1 に示す。図 1 の各電極における t 値の変化の赤のアスタリスクは、FDR 補正を通過している電極を示している。事後 t 検定より、 θ 波帯では $Fp2$ 、 α 波帯では $F4$ 、 β 波帯では Fz 、 $C4$ 、 $P4$ 、 Pz 、 $O2$ 、 γ 波帯では、 Fz 、 $P4$ 、 Pz 、 $O1$ 、 $O2$ で BC の結果に有意差が得られた。

4 考察

AD の機能的結合は、 α 波帯と β 波帯、そして γ 波帯で減少すると報告されている [8, 11, 15]。また、PLI により推定された神経ネットワークを Minimum spanning tree (MST) を用いて BC で評価を行った結果、低 α 波帯では、前頭部、高 α 波帯では前頭部と中央部で BC の増加が報告され、 β 波帯では前頭部では BC の値が AD の病的進行に伴い増加するのに対し、後脳領域では AD の病的進行に伴い低下していることが報告された [16]。

本研究では θ 波帯の $Fp2$ と β 波帯、 γ 波帯の前頭部の中心の電極 Fz と頭頂部の中心の電極 Pz で値が減少した。近年の AD に関する研究では、機能的神経ネットワークの低下は、神経炎症とアミロイド β およびタウタンパク質の蓄積によって引き起こされていることが報告され

表 2 健康な高齢者と AD の BC における反復測定分散分析 (repeated measures ANOVA) の結果. 太字は反復測定分散分析 (repeated measures ANOVA) の結果 $p=0.05$ 以下を示している.

Frequency band	Group effect	Group \times node
delta	$F = 1.307(p = 0.261)$	$F = 1.736(p = 0.085)$
theta	$F = 0.592(p = 0.447)$	$F = 2.14(p = 0.024)$
alpha	$F = 9.021(p = 0.005)$	$F = 8.040(p < 0.001)$
beta	$F = 2.430(p = 0.129)$	$F = 14.961(p < 0.001)$
gamma	$F = 13.618(p < 0.001)$	$F = 1.629(p = 0.108)$

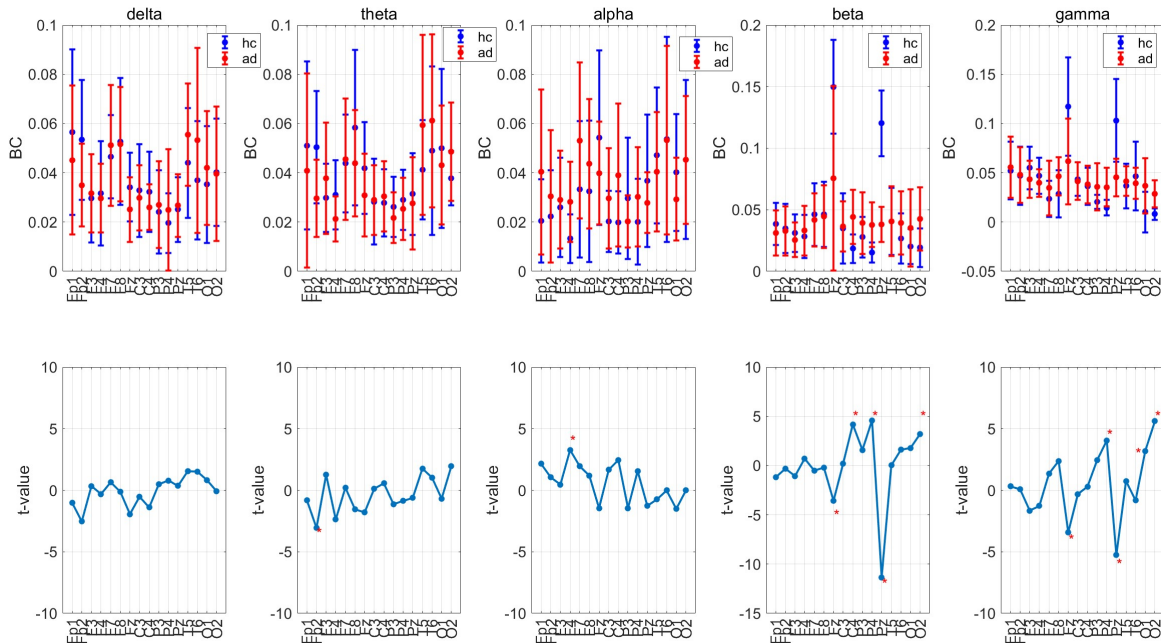


図 1 健康な高齢者と AD の各電極の BC の値と t 値, 上段の plot している点は健康な高齢者と AD の BC の平均値, 誤差棒は標準偏差を示している. 下段の赤のアスタリスクは False Discovery Rate (FDR) ($q=0.05$) を通過した電極を示している. 正の t 値は AD の BC の値が健康な高齢者に比べ高く, 負の t 値は AD の BC の値が健康な高齢者に比べ低いことを示している.

ている [17, 18, 19]. タウタンパク質はアミロイド β に比べて直接的にニューロンの死を引き起こしている. タウタンパク質は AD の病的進行に伴い, 海馬付近から大脳皮質の広い範囲へと領域拡大する. 本研究の結果より, 大脳皮質の中でも頭頂葉と前頭葉の正中部にタウタンパク質が溜まりやすく, ネットワークの断絶を引き起こしている可能性がある.

α 波帯の F4, β 波帯の C4 および P4, γ 波帯の P4, O1, O2 において健康な高齢者に比べて AD の BC の値が増加した理由については, AD の神経回路と健康な高齢者の神経回路が変わっている可能性が挙げられる. AD では正中部の電極で機能的結合が下がっているため, 健康な高齢者とは異なるパスを通していている可能性があると考えられる.

本研究と MST を用いた BC の結果に違いが出た理由としては, MST を用いると, 本来存在する最短経路が削除されてしまう可能性が考えられる [16]. そのため, MST を用いて BC の評価を行った場合, トポロジーの変質を局所的に捉えてしまうことがある. 一方, 全ての経路から BC を用いた場合, 全ノード間の最短経路が削除されないため, MST を用いた場合に比べて大域的にトポロジーの変質を捉えることができると考えた. そのため,

MST では捉えることのできなかった値の差を捉えることができたと考える.

5 結論

本研究では, PLI により推定された機能的神経ネットワークをハブ構造を捉える指標のひとつである BC を用いることにより, AD の大域的なトポロジーの変質を捉えることができるという仮説を基に研究を行った. その結果, θ 波帯, α 波帯, β 波帯, γ 波帯の電極において健康な高齢者と AD の有意差が得られた. その中でも β 波帯, γ 波帯の電極 Pz, Fz において BC の値が減少し, 複数の電極で BC の値が増加した. そのため, AD の神経回路が健康な高齢者と比べて異なるパスを使っている可能性があると考えられる.

謝辞

本研究は JSPS 科研費基盤研究 (C) Grant Number: 22K12183 の助成を受けたものである (信川).

参考文献

- [1] Siqi Liu, Sidong Liu, Weidong Cai, Sonia Pujol, Ron Kikinis, and Dagan Feng. Early diagnosis of alzheimer's disease with deep learning. In *2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 1015–1018, 2014.
- [2] Todd Zorick, Jordan Landers, Andrew Leuchter, and Mark A. Mandelkern. Eeg multifractal analysis correlates with cognitive

- testing scores and clinical staging in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neuroscience*, 76:195–200, 2020.
- [3] Serge Gauthier, Barry Reisberg, Michael Zaudig, Ronald C Petersen, Karen Ritchie, Karl Broich, Sylvie Belleville, Henry Brodaty, David Bennett, Howard Chertkow, Jeffrey L Cummings, Mory de Leon, Howard Feldman, Mary Ganguli, Harald Hampel, Philip Scheltens, Mary C Tierney, Peter Whitehouse, and Bengt Winblad. Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518):1262–1270, 2006.
- [4] Rosebud O. Roberts and David S. Knopman. Classification and epidemiology of mci. *Clinics in geriatric medicine*, 29 4:753–72, 2013.
- [5] Jaeseung Jeong. Eeg dynamics in patients with alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(7):1490–1505, 2004.
- [6] C.J. Stam. Nonlinear dynamical analysis of eeg and meg: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, 116(10):2266–2301, 2005.
- [7] Sou Nobukawa, Teruya Yamanishi, Shinya Kasakawa, Haruhiko Nishimura, Mitsuru Kikuchi, and Tetsuya Takahashi. Classification methods based on complexity and synchronization of electroencephalography signals in alzheimer’s disease. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 2020.
- [8] Y Wada, Y Nanbu, M Kikuchi, Y Koshino, T Hashimoto, and N Yamaguchi. Abnormal functional connectivity in alzheimer’s disease: intrahemispheric eeg coherence during rest and photic stimulation. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 248(4):203–208, 1998.
- [9] Ziad Sankari, Hojjat Adeli, and Anahita Adeli. Intrahemispheric, interhemispheric, and distal eeg coherence in alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 122(5):897–906, 2011.
- [10] Cornelis J Stam, Guido Nolte, and Andreas Daffertshofer. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel eeg and meg with diminished bias from common sources. *Human brain mapping*, 28(11):1178–1193, November 2007.
- [11] C. J. Stam, W. de Haan, A. Daffertshofer, B. F. Jones, I. Manshanden, A. M. van Cappellen van Walsum, T. Montez, J. P. A. Verbunt, J. C. de Munck, B. W. van Dijk, H. W. Berendse, and P. Scheltens. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Brain*, 132(1):213–224, 10 2008.
- [12] Marjolein Engels, Cornelis Stam, Wiesje Flier, Ph Scheltens, Hanneke de Waal, and Elisabeth Straaten. Declining functional connectivity and changing hub locations in alzheimer’s disease: An eeg study. *BMC neurology*, 15:145, 08 2015.
- [13] Meichen Yu, Alida A. Gouw, Arjan Hillebrand, Betty M. Tijms, Cornelis Jan Stam, Elisabeth C.W. van Straaten, and Yolande A.L. Pijnenburg. Different functional connectivity and network topology in behavioral variant of frontotemporal dementia and alzheimer’s disease: an eeg study. *Neurobiology of Aging*, 42:150–162, 2016.
- [14] Ulrik Brandes. A faster algorithm for betweenness centrality. *Journal of mathematical sociology*, 25(2):163–177, 2001.
- [15] Seung-Hwan Lee, Young-Min Park, Do-Won Kim, and Chang-Hwan Im. Global synchronization index as a biological correlate of cognitive decline in alzheimer’s disease. *Neuroscience research*, 66(4):333–339, 2010.
- [16] Marjolein Engels, Cornelis J Stam, Wiesje M van der Flier, Philip Scheltens, Hanneke de Waal, and Elisabeth CW van Straaten. Declining functional connectivity and changing hub locations in alzheimer’s disease: an eeg study. *BMC neurology*, 15(1):1–8, 2015.
- [17] William J. Jagust. Imaging the evolution and pathophysiology of alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19:687–700, 2018.
- [18] Luca Passamonti, Kamen A Tsvetanov, PS Jones, WR Bevan-Jones, R Arnold, RJ Borchert, Elijah Mak, Li Su, JT O’Brien, and JB Rowe. Neuroinflammation and functional connectivity in alzheimer’s disease: interactive influences on cognitive performance. *Journal of Neuroscience*, 39(36):7218–7226, 2019.
- [19] Joey Annette Contreras, Vahan Aslanyan, Melanie D. Sweeney, Lianne M.J. Sanders, Abhay P. Sagare, Berislav V. Zlokovic, Arthur W. Toga, S. Duke Han, John C. Morris, Anne Fagan, Parinaz Massoumzadeh, Tammie L. Benzinger, and Judy Pa. Functional connectivity among brain regions affected in alzheimer’s disease is associated with csf tnf- α in apoe4 carriers. *Neurobiology of Aging*, 86:112–122, 2020.