

てんかん脳波データと非線形時系列解析

行木孝夫^{1*}, 田所智¹, 津田一郎², 國枝武治³, 松橋眞生⁴, 松本理器⁵, 池田昭夫⁵

¹ 北海道大学大学院理学研究院数学部門, ² 中部大学創発学術院,

³ 愛媛大学大学院医学系研究科脳神経外科学,

⁴ 京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター,

⁵ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

概要

難治性てんかんの広域周波数帯域 ECoG 脳波データに対し時系列解析を適用した。てんかん焦点における発作時脳波のパワースペクトル解析およびカオス時系列解析の結果としてサークルマップ型の区間力学系を発見し、その分岐現象を観察した。また、発作間欠期てんかん性徐波の検出指標としてパワースペクトルの最小二乗残差が鋭敏に対応することを確認した。

1 背景と問題設定

てんかんは脳の電気活動の不調に起因する疾患である。人口の 1/80 程度が発症するものであり、発症しても抗てんかん薬の内服治療により通常は大過なく生活できる。一方、発作が起きるとけいれんを起こし命に関わることもある。小児あるいは高齢者の一部では症状だけでは発作が明らかでないことも多い。てんかんの原因は脳の一部の機能に問題が生じることにあり、脳波を測定することで確実な診断ができる。大部分の患者は適切に服薬することでてんかん発作を抑えられる一方、抗てんかん薬の効かない難治性の患者には外科的な治療によって改善をはかる。てんかん発作時には脳の一部に局在するてんかん焦点での異常な発振現象が波及して全領域での異常発振に至ると考えられており、脳波を精密に測定した後にてんかん焦点を定め切除する。

典型的な発作時脳波挙動を図 1 に示す。てんかん焦点に相当する電極での高周波発振現象が生じた後に全電極での発振が生じる。

本研究の問題設定は、発作時脳波と非発作時脳波の挙動を数理的に特徴付け、医学的な意味を与えることである。この問題に関し、2 症例について脳波の挙動に関する特徴付けを基本的な時系列解析によって与えた。本稿では主に 1 症例についての結果を紹介し、第 2 の症例については部分的に紹介する。時系列解析の手法としてはパワースペクトル解析と非線形時系列解析（カオス時系列解析）のみを用いている。

*nami@math.sci.hokudai.ac.jp 本研究は科学研究費補助金 新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマン・ネイチャーの理解（オシロロジー）」（研究領域番号 4703）による。

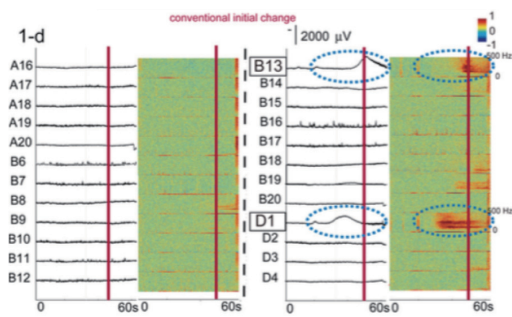


図 1: Pt1, ictal1 についての時間周波数解析 ([1], 図 1-d より引用)。

2 解析する脳波データ

本研究では、京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座において記録した広域周波数帯域脳波データを解析する。本稿では、患者 2 名のデータから患者 1(以下 Pt1) の発作 1 回分 (以下 Pt1,ictal1) および患者 2(以下 Pt2) の発作 1 回分 (以下 Pt2,ictal1) に関する解析結果を報告する。



図 2: 右: Pt1 電極配置 MRI 画像, 左: Pt1 電極配置およびてんかん焦点 (ともに京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座提供)

Pt1 においては 5 × 4 の電極シートを 2 枚 (grid A,B)、6 電極と 4 電極の strip を各 1 本 (strip C,D) 頭蓋内に埋め込んで 2 週間記録したデータである。発作時に特徴的な挙動の見られる電極は B13,D01 であり、この 2 電極周辺が患者 1 のてんかん焦点と考えられている。患者 2 については E02 がてんかん焦点の 1 つと考えられている。

- Pt1, ictal1
 - － 右側頭葉てんかん
 - － 50 electrodes, 5,563,000 time pts (2,768 sec)

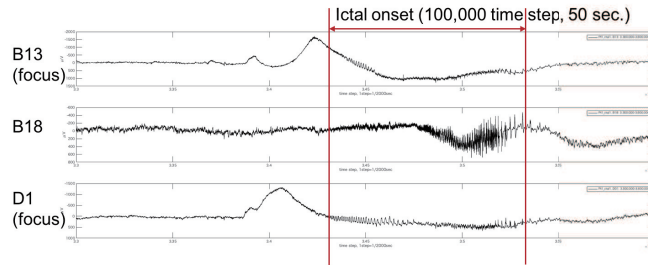


図 3: Pt1 の観測脳波電位図。上段：B13 電極 (焦点), 中段：B18 電極 (非焦点), 下段：D1 電極 (焦点)

- Seizure onset: 3,430,641 pts (1,715.3 sec)
- Seizure end: 3,536,244 pts (1,768.1 sec)
- Pt2, ictal1
 - 右頭頂葉てんかん
 - 55 electrodes, 6,086,000 pts (3,043 sec)
 - Seizure onset: 3,948,580 pts (1,974.2 sec)
 - Seizure end: 4,031,904 pts (2,015.9 sec)

サンプリング周波数は 2,000 Hz, 時定数は 10 秒, 600 Hz で高周波フィルターをかけたデータである。一般的な脳波データと比較すると、0.01Hz から 数百 Hz までの広域周波数帯域を同時に記録した、極めて高精度なデータである。

てんかん発作に際しては、図 3 に見られるように、発作開始数秒前に生起する低周波の大変位波形である DC shift と早期に生起する高周波発振 (HFO) が各焦点を決定し、焦点で生起した HFO が他の部位へ伝搬すると考えられている。DC shift の記録にはかつては多くの技術的困難があり、臨床的にはてんかん外科手術前の患者の脳内電極から池田らによって初めて観測された ([2],[3])。その後、デジタル脳波計を用いた広域周波数帯域記録 (wideband digital EEG) が可能となり、より確実に記録できるようになった。

前述の通り、今村、池田らの Pt1, ictal1 に関する時間周波数解析 (図 1) によれば、発作開始に先行しててんかん焦点 B13, D01 電極にて高周波発振を観測した後に全電極での高周波発振が生じている。

また、てんかん発作における脳波挙動に関する数理的な解析とモデル方程式は Jirsa らによる DC shift の生起モデルが提案されている ([4])。一方、高周波発振に関しては先行研究が存在しない。

本研究では主に Pt1, ictal1 のてんかん焦点 B13,D01 電極における発作時の挙動、特に高周波発振を中心に解析した。

3 主結果

前節に紹介した広域周波数帯域 ECoG によって記録されたてんかん脳波データについて、パワースペクトル解析から次の結果を与えた。

結果 1 $Pt1$, $Pt2$ ともにてんかん焦点における脳波データのパワースペクトルの主要項は指数 -2 のべき乗則に近い。また、発作時 $Pt1$ てんかん焦点における高周波発振の寄与が 150Hz 前後のピークとしてパワースペクトルに現れる。

次に、結果 1 における高周波発振の現れる発作時脳波データに関し、カオス時系列解析を適用することで結果 2 を与える。

結果 2 $Pt1$, $Pt2$ ともに、てんかん発作直前および発作中にてんかん焦点で生じる高周波発振 (HFO) 時にサークルマップ型の一次元力学系が見られる。

この結果は大自由度のダイナミクスであるはずの脳活動が高周波発振においてはダイナミクスの自由度が低次元に落ちている可能性を示唆している。

また、パワースペクトル解析の結果から、発作間てんかん性徐波 (red slow) に関して次の仮説を提案する。

結果 3 $Pt1$ ではてんかん焦点における発作間てんかん性徐波をパワースペクトルの最小二乗残差によって検出することができる。徐波の生起時間分布はべき乗則に従う。

これらの結果について以下に解析過程を示す。まず、パワースペクトル解析によって非発作時脳波データと発作時脳波データの相違を取り出した (3.1 節)。次に、発作時脳波データのパワースペクトルに見られる特徴的周波数のピークからカオス時系列解析の可能な箇所を見出した (3.2 節)。最後に、パワースペクトルの関数形から発作間てんかん性徐波とパワースペクトルの最小二乗残差との関係を仮説として与えた (3.5 節)。

3.1 パワースペクトル解析

$Pt1$, ictal1 において、てんかん焦点 B13 電極の全脳波データに関し、非発作時のパワースペクトルを 10,000 ステップ (5 秒間) 毎に与えた。非発作時の典型的なパワースペクトルを図 4 (左) に示す。両対数プロットの結果は傾き約 -2.2 の直線で最小二乗近似でき、指数 -2.2 程度のべき乗則に近いことを示している。B13 電極に限らず、ほぼ全ての電極の脳波データは同様の挙動を見せている。

ランダムウォークもしくはブラウン運動のパワースペクトルは指数 -2 のべき乗則に従うことから、非発作時の脳波挙動がブラウン運動に近いと仮定する。この場合、何らかの決定論的ダイナミクスが背景に存在するならば、特定電極において観測された脳波を時系列 x_n とみなし、 x_n の時間差分 $y_n = x_n - x_{n-1}$ をとることで明らかになるはずである。この仮定のもと、 $Pt1$, ictal1, B13 電極の 3,150,000 ステップから 3,160,000 ステップ (1,575 秒—1,580 秒) における挙動を図 4 (右上段) に示した。この時系列がパワースペクトルから予想される通りブラウン運動に近ければ、差分の結果がホワイトノイズ的に振る舞うはずである。図 5 は上記時間における差分データのヒストグ

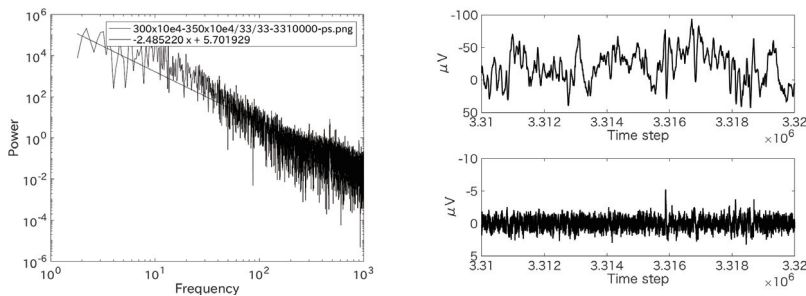


図 4: 左: Pt1, ictal1, B13 電極の 3,310,000 ステップから 3,320,000 ステップに関するパワースペクトルの両対数プロット, 右上: -100 から 150 μV まで揺らぐ脳波データ, 右下: -4 から 6 μV に留まる差分データ。

ラム (左) と片対数プロットの 2 次関数での補間 (右) である。本図は差分のヒストグラムがほぼ正規分布に従っており、もとの脳波データの波形はブラウン運動に近いことを示している。カオス力学系の立場からはここでのブラウン運動は単なるホワイトノイズ由来ではなく、大自由度カオスにおける中心極限定理の帰結として与えられる確率法則としての正規分布に由来するブラウン運動であると考えたい。

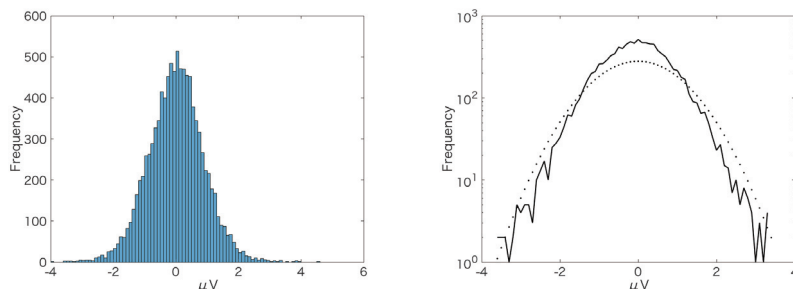


図 5: 左: 差分のヒストグラム。右: 片対数ではヒストグラム (実線) を二次関数 (点線) でよく近似できており、正規分布に近い。

次に、発作時の解析結果を示す。Pt1, ictal1, B13 電極 3,450,000 ステップから 3,460,000 ステップ (1,725 秒—1,730 秒) の脳波データについて、図 6 (左) に示すパワースペクトルが得られる。150Hz 付近に高周波発振 (HFO) に起因するピークが現れており、これを除くと非発作時と同様に両対数プロットで最小二乗近似すれば傾き -1.9 程度の直線によって近似できている。

つまり、発作時におけるパワースペクトル解析の結果からは指数 -2 程度のベキ乗則に加え、150Hz 前後の周波数を示す現象が生起していることが予想できる。非発作時と同様に時系列としての差分をとると、図 6 (右下段) に示すように間欠的なバーストが現れる。元の脳波データ図 6 (右上段) にも差分におけるバーストの影響は見てとれる。

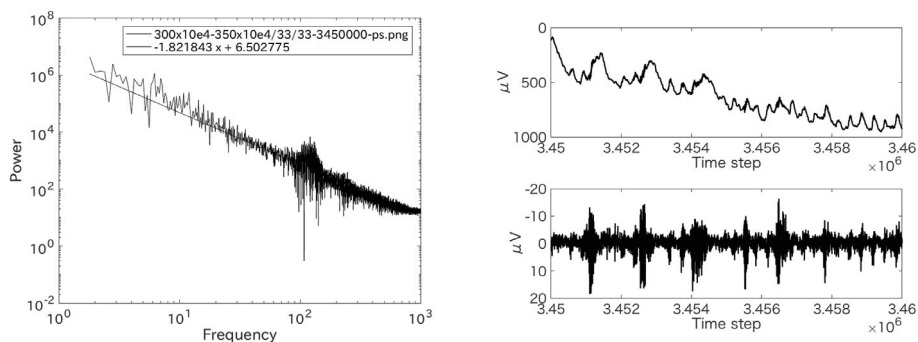


図 6: 左 : Pt1, ictal1, B13 電極にて短時間の HFO が発生する 3,450,000-3,460,000 ステップでのパワースペクトルを両対数プロット, 右上 : 0 から 1000 μV まで大きく揺らぐ脳波データ, 右下 : -20 から 20 μV に留まる差分データ。

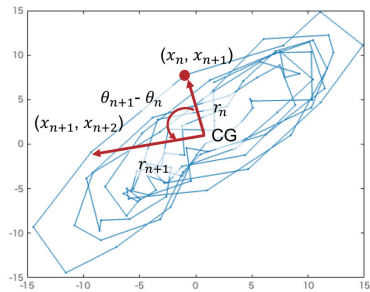


図 7: 約 0.25sec のトーラス的軌道と変数変換

3.2 カオス時系列解析

発作時脳波のパワースペクトル解析において特徴的なピークを発見した。このピークはデルタ関数的なピークではなく、ある程度の幅を持っている。ここにカオス的力学系の存在を仮定し、カオス時系列解析を適用する。脳疾患に関するカオス時系列解析の有効性については脈波に関する津田らの結果があり、無理な仮定ではない ([5])。

まず、図 6（右下段）における個々のバースト領域が 150Hz のピークに相当すると予想し、時系列を詳細に観察する。バースト領域の一つである Pt1, ictal1, B13 電極の 3,422,500 ステップから 3,423,000 ステップ (0.25 秒) の脳波データの差分は比較的美しい振動に見える。この時系列に関する遅延時間 1 の埋め込みからトーラス的な軌道を得る。さらにトーラス的な軌道を重心を中心とする角度方向と動径方向に分解する。図 7 にトーラス的軌道と変数変換の概要を示した。

通常は埋め込みの結果として連続な力学系を復元するが、それはバーストの生じる時間間隔が短いために難しい。以下、角度方向のみを取り上げてさらに遅延時間 1 の埋め込みを与える。

3.3 角度方向に関する埋め込み

Pt1, ictal1, B13 電極のバースト部分である 3,422,500 ステップから 3,423,000 ステップの 0.25 秒間の振舞いについて、遅延時間 1 の埋め込みを与えた。この時間間隔は DC shift の頂点付近に存在する。図 8 に示すように、差分データの埋め込みの後、角度方向を取り出し、さらに埋め込みから一次元写像を得る。

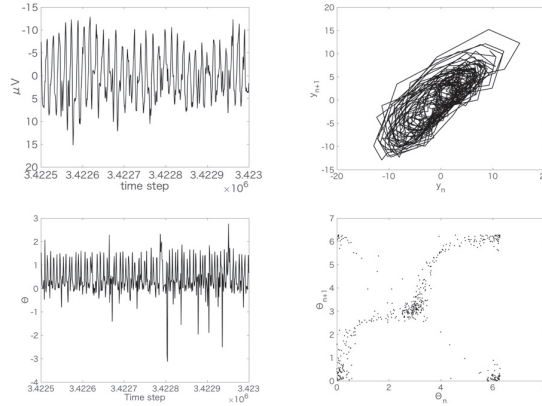


図 8: 左上: 差分データ, 右上: 差分 y_n の埋め込みによるトーラス状軌道, 左下: 角度方向時系列 θ_n , 右下: θ_n の埋め込みによって得られる力学系

高周波発振 (HFO) の出現しない場合は埋め込みによっても力学系が観測できない。この例として、Pt1, ictal1, B13 電極における、バーストの出ていない 3,404,500 ステップから 3,405,000 ステップに関して、差分から角度方向の埋め込みを行う。9 のように力学系の形は判然としない。トーラス型の挙動がなく原点付近に集積しており、角度方向を取り出しても力学系は出現しない。これが一般的な挙動であり、力学系の出現するような HFO は例外的である。

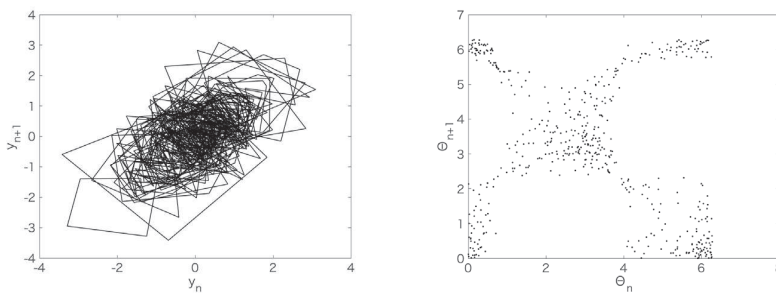


図 9: Pt1, ictal1, B13 電極, 3404500-3405000 ステップにおける差分データ y_n の埋め込み結果 (左) と角度方向の埋め込みの結果 (右)。トーラス型の挙動がなく原点付近に集積し、角度方向の力学系は出現しない。

以上は Pt1, ictal1 におけるてんかん焦点の一つ B13 電極における脳波データの振る舞いであるが、もう一つのてんかん焦点 D01 電極における脳波データに関しても同様の結果を得ている。これは B13 と同様であるため、省略する。

Pt2, ictal1, E02 電極（焦点）における 3,940,000 ステップから 3,950,000 ステップでのパワースペクトルを見ると図 10（左）のようにベキ乗則とピークとが観測できる。3,948,500 ステップから

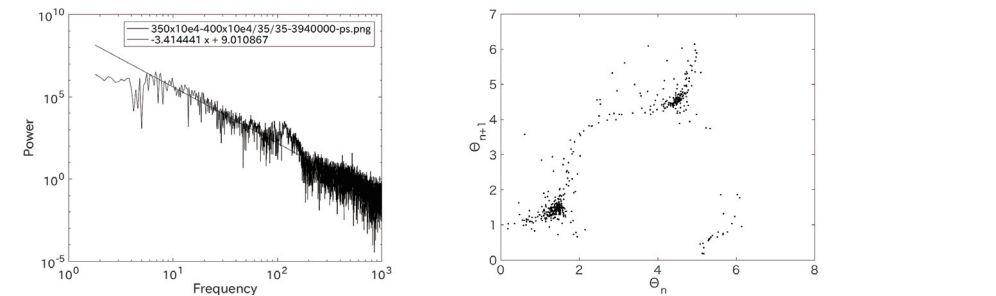


図 10: 左 : Pt2, ictal1, E02 電極における 3,940,000 ステップから 3,950,000 ステップでのパワースペクトル。右 : 3,948,500 ステップから 3,949,000 ステップ (0.25 秒) での角度方向の埋め込み結果

3,949,000 ステップ (0.25 秒) での角度方向の埋め込み結果は図 10（左）の通り一次元写像が観測できる。

3.4 力学系の解析

角度方向に関するカオス時系列解析の結果として現れた力学系について、定義域は $[0, 2\pi)$ である。この関数形は $[0, \pi)$ と $[\pi, 2\pi)$ でほぼ周期的に見える。この周期に着目して単純な関数形を与えるために 2π 周期を π 周期へ変換する。図 11 に示す操作による。

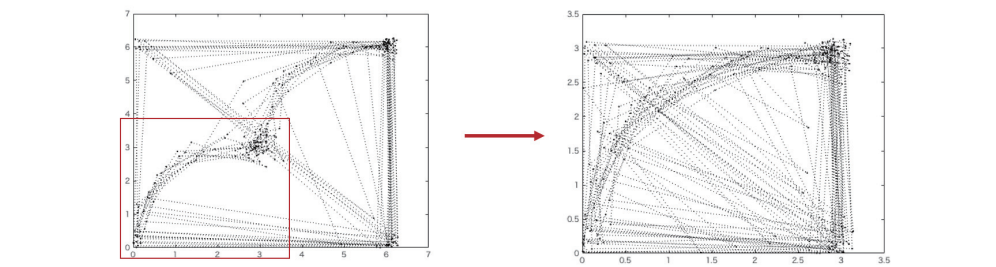


図 11: 周期 2π を周期 π へ変換

その結果、関数形 (1) を直観的に与えることができる。関数形 (1) の区間力学系として r, c を分

岐パラメータとする分岐現象を解析する。

$$T(x) = x + c + r \sin^2(\pi\sqrt{x}) \mod 1 \tag{1}$$

$c = 0.17, r = 0.41$ として (1) における $T(x)$ のグラフの概形を図 12 (左) に示す。ほぼ埋め込みの結果を近似していることに注意する。パラメータ $c = 0.25$ を固定し、 r を分岐パラメータとして変化させた時の分岐図を図 12 (右) に示す (本図は修士課程の佐藤康太郎による)。分岐図左側の縦線は単調性がなくなる r に相当し、右側の縦線は $T(x)$ の頂点が 1 を超える r の値に相当する。 r を変化させることで準周期軌道、安定周期軌道およびカオス軌道が現れる。

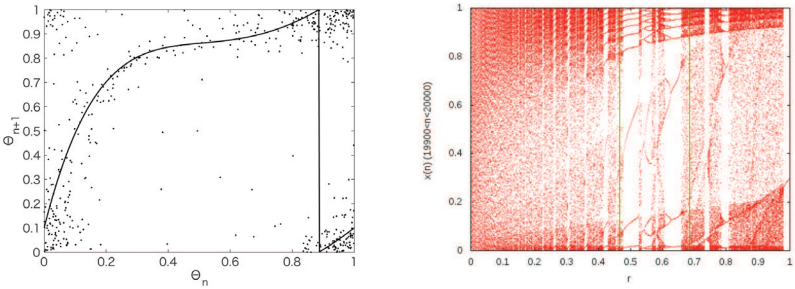


図 12: 左 : 埋め込み結果の初等関数による近似から得る力学系の関数形。右 : $c = 0.25$ における分岐図。

3.5 発作間欠期てんかん性徐波とパワースペクトル

Pt1,ictall,B13 電極の脳波データにおいてパワースペクトルを 10,000 ステップごとに構成し、脳波データの波形と比較すると、図 13 に示すようにパワースペクトルの関数形が脳波挙動の特徴に対応して変化することが観察できる。

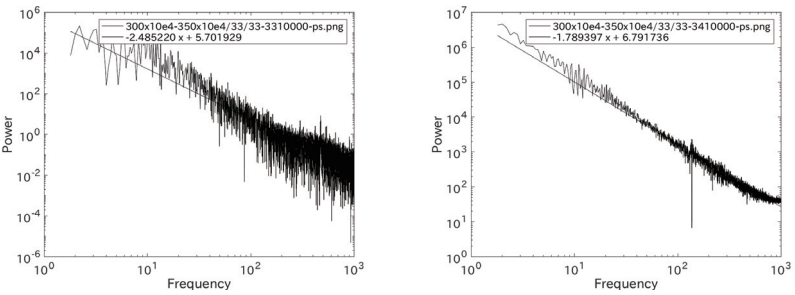


図 13: 左 : Pt1, ictall, B13 電極 3,310,000-3,320,000 ステップ (5 秒間), DC shift の直前に相当する。右 : Pt1, ictall, B13 電極 3,410,000-3,420,000 ステップ (5 秒間), DC shift の頂点に相当する。

この関数形を定量的に評価しよう。 a, b を最小二乗法から得られる直線 $y = ax + b$ の各係数とし、パワースペクトル $\{(x_k, y_k)\}$ の両対数における最小二乗残差を (2) で与える。

$$\sum_{k=1}^N ((b + a \log x_k) - \log y_k)^2 \tag{2}$$

高周波域の残差が大きく寄与し、図 13 に示すように、左のようなパワースペクトルは最小二乗残差が大きく、右は小さい。

4096 ステップごとにパワースペクトルと最小二乗残差を求め、脳波挙動と比較する。図 14 に示すように、下段の脳波挙動における小規模な徐波の発生と、上段の最小二乗残差の落ち込みが極めてよく対応する。

図 14 下段に見られるような小規模な徐波は発作間欠期てんかん性徐波 (interictal epileptic slow, red slow) とよぶ。

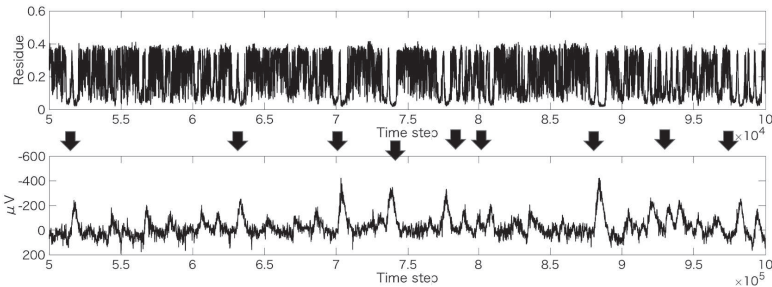


図 14: Pt1, ictal1, B13 電極, 500,000-1,000,000 ステップ (250 秒) におけるパワースペクトルの最小二乗残差 (上) と発作間欠期てんかん性徐波 (下) の対応。矢印で示すように対応がつく。

パワースペクトルの最小二乗残差によって、発作間欠期てんかん性徐波を脳波データ自体を用いる判定よりも効果的に判定することができる可能性がある。これによって得た発作間欠期てんかん性徐波の発生時間間隔の分布を図 15 に示す。ほぼ指数 -1 のべき乗則に従っている。

4 結論

特定症例のてんかん脳波について、パワースペクトルにおける特徴を抽出し (結果 1)、てんかん焦点における発作時の HFO に対しカオス時系列解析から力学系を導出した (結果 2)。これらの結果は、てんかん発作時に脳活動の自由度が低次元のダイナミクスに縮退することを示唆するものである。また、非発作時に特徴的なパワースペクトルの関数形から、最小二乗残差による発作間欠期てんかん性徐波の解析が可能と考えられる (結果 3)。

臨床的には、DC 電位がグリアの活動指標、HFO を神経細胞の活動指標と捉えることができ、発作間欠期と発作時における、てんかん焦点におけるグリアと神経細胞の経時的相互関連、さらには、発作間欠期から発作時での意向における、状態の遷移過程を明らかににすることが期待される。

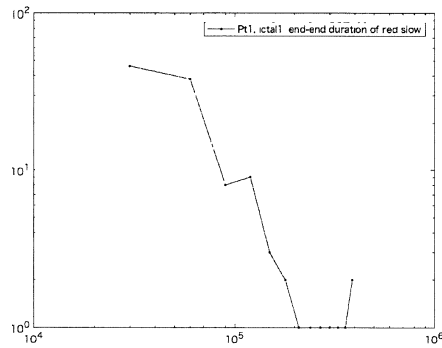


図 15: Pt1 ictal1, B13, red slow の生起間隔分布

参考文献

- [1] Hisaji Imamura, Riki Matsumoto, Morito Inouchi, Masao Matsuhashi, Nobuhiro Mikuni, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, "Ictal wideband ECoG: Direct comparison between ictal slow shifts and high frequency oscillations", *Clinical Neurophysiology*, 122 (2011) 1500-1504
- [2] Ikeda A, Terada K, Mikuni N, Burgess R, Comair Y, Taki W, Hamano T, Kimura J, Lders HO, Shibasaki H, "Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in human". *Epilepsia*, 37 (1996) 662-674
- [3] Ikeda A, Taki W, Kunieda T, Terada K, Mikuni N, Nagamine T, et al., "Focal ictal direct current shifts in human epilepsy as studied by subdural and scalp recording", *Brain*, 122 (1999) 827-838
- [4] Viktor K. Jirsa, William C. Stacey, Pascale P. Quilichini, Anton I. Ivanov and Christophe Bernard, "On the nature of seizure dynamics", *Brain*, 137 (2014) 2210-2230
- [5] Ichiro Tsuda, Takashi Tahara and Hiroaki Iwanaga, "Chaotic pulsation in human capillary vessels and its dependence on mental and physical conditions", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2 (1992) 313-324