

23. Brooks, A. I., *et al.* (2002). Functional correction of established central nervous system deficits in an animal model of lysosomal storage disease with feline immunodeficiency virus-based vectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 6216 - 6221.
24. Hayakawa, M., *et al.* (2002). Muscle-specific exonic splicing silencer for exon exclusion in human ATP synthase gamma-subunit pre-mRNA. *J. Biol. Chem.* 277: 6974 - 6984.
25. Ichida, M., *et al.* (2000). Differential regulation of exonic regulatory elements for muscle-specific alternative splicing during myogenesis and cardiogenesis. *J. Biol. Chem.* 275: 15992 - 16001.
26. Wolfe, J. H., and Sands, M. S. (1996). Murine mucopolysaccharidosis type VII: a model system for somatic gene therapy of the central nervous system. In *Gene Transfer into Neurons: Towards Gene Therapy of Neurological Disorders* (P. Lowenstein and L. Enquist, Eds.), Wiley, Essex.
27. Den Tandt, W. R., and Scharpe, S. (1991). Characteristics of hexosaminidase A in homogenates of white blood cells using methylumbelliferyl-N-acetyl- β -D-glucosaminide-6-sulphate as substrate. *Clin. Chim. Acta* 199: 231 - 236.
28. Willott, J. F., Turner, J. G., Carlson, S., Ding, D., Bross, L. S., and Falls, W. A. (1998). The BALB/c mouse as an animal model for progressive sensorineural hearing loss. *Hear. Res.* 115: 162 - 174.

= 原著論文 =

刺激モダリティ別事象関連電位 N400 の発達と読字障害における特徴

—意味カテゴリー一致判断課題による検討—

小穴 信吾^{1,2} 稲垣 真澄¹ 鈴木 聖子¹ 堀本れい子¹ 加我 牧子¹

要旨 6～30歳の健常例38名と10～14歳の発達性読み書き障害8例に対して事象関連電位N400の刺激モダリティ別特徴を検討した。10歳未満の健常年少群は聴覚性N400が広汎な脳部位で記録された。10歳以上では視覚モダリティと視聴覚モダリティによる波形がほぼ同じパターンを示したことから、小学校高学年以降に視覚的な意味処理が確立することがうかがわれた。読み書き障害では視覚提示のエラーが比較的目的立ち、N400波形が形成不良であった。一方、視聴覚モダリティではN400波形、潜時ともに正常化した。事象関連電位N400により、意味処理機構の刺激モダリティ別優位性や脆弱性を評価しうると考えた。

見出し語 事象関連電位, N400, 発達性読み書き障害, 意味処理, 発達の变化

はじめに

事象関連電位N400は通常、モニター画面上に逐語的に提示された文章を黙読する際に、文末の意味的逸脱語に対して約400 msec後に出現する陰性の脳波変動をさす¹⁾。単語の認知や意味処理に関わる事象関連電位として1980年に初めて報告²⁾されて以降、統合失調症など成人精神神経疾患に広く応用されてきた³⁾。一方、小児に適用可能なN400課題は、単語あるいは絵を視覚的に提示する「語彙判断課題」が主であり、これまで読字障害(dyslexia)例の解析が多い^{4)~6)}。

佐田らは本邦小児用N400課題として、単語を音声または文字で提示するという「意味カテゴリー一致判断課題」を提案した⁷⁾。本課題は比較的簡便なため、平仮名を読める年齢であれば施行可能であり、読字障害例のモダリティ別意味処理の検討も可能と思われる。そこで本研究ではまず、上記課題を用いて聴覚と視覚モダリティ単独と視聴覚同時刺激という3条件のN400波形における健常発達を明らかにして、(不一致判断時の反応時間やエラー率の発達の变化についても併せて検討した。次に、小学校高学年以降の発達性読み書き障害例で記録したN400や等電位分布から、単語認知や意味処理の障害に刺激モダリティによる共通点や特徴がみられるか

どうかについて検討を行った。

I 対象・方法

1. 対象

健常対象は神経学的異常を認めない6～30歳の38名で、小児が28名(男児8名)であり、6～9歳の18例(平均±1SD, 以下同じ; 7.3±1.1歳)と10～14歳の10例(11.6±1.3歳)の2群(以下年少群, 年長群とする)に分けた。成人は22～30歳の10例(26.6±2.7歳, 男性8名)に検査を行った。

症例は小学校4年から中学2年生までの8例(12±1.3歳, 男児7例)であった。全例幼児期の単語や二語文の出現に遅れはなかった。小学校入学後、平仮名と漢字の習得が困難であることを主訴に当センター武蔵病院を受診した。最重度の読み書き障害を示した1例(表1; 症例2)は11歳時点でも平仮名一文字の読みがほとんどできなかった。中学生の3例(症例6～8)は英語のアルファベット文字の読み書きにも困難がみられた。症例2を除く7例は拗音や促音を含む平仮名单語の音読に著明な異常はなかったが、「め」を「ぬ」や「ね」に書き間違えるなど仮名書字に誤りがみられた。そして、漢字の読み書きは-2～-3学年以下の水準であり、症例5は漢字書字が小学校1年生レベルにとどまっていた。

WISC-IIIによる平均FIQは87.8(標準偏差14.1)であった(VIQ=86.9±18.2, PIQ=89.8±10.8)。また、5例のK-ABCの習得度得点は90～111を示し、ことばの読みや文の理解が比較的得点であった。Raven Colored Progressive Matrices(RCPM)は全例で施行され、いずれも年齢相当であった。SLTA(標準失語症検査)の聞く、話すの項目に異常はなく、「漢字の書字」や「書き取り」の得点が低かった。書字の誤りとして、症例6は漢字(新聞, 鉛筆, 落ちる, 拾う)の書き取りを「親聞, 沿津, 降ちる, 投う」という音韻的あるいは形態的誤りを示した。症例2はFrostig視覚発達検査指数(PQ)が68と視覚認知機能の低下があり、Rey複雑図形の模写が健常例と比べて極めて拙劣であっ

¹ 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部² 東京医科大学小児科

連絡先 〒187-8553 小平市小川東町4-1-1

国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部
(稲垣真澄)

E-mail: inagaki@ncnp-k.go.jp

(受付日: 2005. 12. 22, 受理日: 2006. 2. 14)

表1 読字障害例の神経心理検査のまとめ

No. (性)	年齢 歳	WISC-III			K-ABC (平均得点)			SLTA (%)					RCPM 得点
		FIQ	VIQ	PIQ	ことばの読み	文の理解	習得度	漢字書字	仮名書字	漢字書取	仮名書取	単文書取	
1 (m)	10	85	81	94	60	68	74	未検査					28
2 (m)	11	63	61	72	45	56	56	0	0	0	0	0	27
3 (f)	11	93	91	97	未検査			60	100	60	100	100	33
4 (m)	12	103	110	94	103	104	111	60	80	80	100	40	36
5 (m)	12	76	80	76	61	76	67	40	80	60	100	80	30
6 (m)	13	90	85	86	65	90	94	40	80	40	100	40	34
7 (m)	13	107	115	96	117	119	127	100	100	100	100	100	36
8 (m)	14	85	72	103	65	73	73	80	100	100	100	80	36

SLTA (標準失語症検査) は5ないし10問正答の場合を100%とした

RCPM (Raven Colored Progressive Matrices) は3セットの総得点を示した (36点満点)

た。症例1と5は錯綜図の認知は可能であったが、標準高次視知覚検査 (VPTA) の複雑図形の模写に誤りがみられた。4例 (症例4, 5, 7, 8) は、ReyのAVLT (Auditory Verbal Learning Test) の音声言語の記憶力は良好であった。神経心理検査でもっともよい結果であった症例7も病歴上は漢字習得が不良で、中学入学後英単語の読みが全くできなかった。以上より、発達性読み書き障害と診断した。

なお、対象全例が右利きで、末梢の視聴覚機能に異常を認めなかった。検査にあたって本人あるいは親権者にその内容を説明し、本人からの同意、および、小児では親権者からの同意も得た。

2. 方法

課題は単語提示による意味カテゴリー一致判断課題⁷⁸⁾を行った。すなわち、刺激単語 (プライム: S1) として生物あるいは非生物の2カテゴリー名のいずれかを50%の確率で提示し、その後ターゲット (S2) として具体語を提示して、先行カテゴリーに属するか否かを判断させた。この際、不一致判断時には利き手の母指で、一致判断時には非利き手の母指でキー押し反応を求めた。

刺激提示は、①聴覚モダリティ条件 (スピーカーからの音声提示)、②視覚モダリティ条件 (モニター画面上の平仮名文字提示)、③視聴覚モダリティ条件 (音声と文字を同時に提示) の順で行う場合と②、①、③の順に行う場合を対象によってランダムに採用した。各刺激条件間に短時間の休憩を設けた。刺激はタキストスコープ (IS-702 system, 岩通アイセック社) で制御し、被検者は17インチのCRTモニターとスピーカーから1mの位置に配置された椅子に座った状態で記録を行った。

脳波はエレクトロキャップ (東機質) を使用し、国際10-20法に基づく頭皮上の19部位 (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz) から、デジタル脳波計 Alliance Works (VIASYS Healthcare 社) を用いて記録 (サンプリング周波数250 Hz) した。なお、基準電極は両耳朶連絡として各電極のインピーダンスは5~10 K Ω とした。

記録脳波は脳波判読プログラムソフトウェア INSIGHT (Persyst Development Corp., USA) によってテキスト変換され、EPLYZER II-A (キッセイコムテック社) により加算処理した。一致判断、不一致判断を各々30回提示し、おてつきエラー、無

反応および瞬目行動などのアーチファクトを除いた。解析脳波のバンドパスフィルターは0.05 Hz から50 Hz に設定し、解析区間はS2トリガー信号前100 ms から後1,100 ms までとした。基線はS2提示前100 msの平均電位とした。なお、読み書き障害の症例1と2はモニター上の平仮名単語を音読できず、視覚モダリティの加算処理から除外した。残りの6例は提示した平仮名単語60個すべて音読可能であった。

これまでの成人および6~9歳健常小児のN400所見⁷⁸⁾から、ターゲット単語提示後300 ms から650 ms において前頭部から中心部にかけて陰性ピークを有する波をN400と判断した。N400に続く陽性電位を後期陽性成分 (LPC) とした。また、健常小児2群、成人群と症例群それぞれの総加算平均波形を作成し、関心領域の等電位分布図をATAMAP-II (キッセイコムテック社) とEP Map View Analysis 解析プログラム (NoruPro Light Systems) で解析、描出した。今回の検討では刺激モダリティごとの発達的变化や読字障害例の特徴を明らかにするために、不一致判断時のN400波形や分布について主に解析した。統計は統計解析ソフト Stat View ver4.5 (Abacus Concepts, CA, USA) を用いた。Mann-WhitneyのU test, ANOVAを用いてp値が0.05以下の場合、有意差ありと判断した。

II 結 果

1. N400の発達的变化

1) 聴覚モダリティ (図1a, d)

健常年少群18例の総加算波形では、単峰性のN400波形パターンを示し、不一致判断時のN400頂点は平均 (標準偏差) 511 (46.9) ms にあった (一致判断時は466.7 (44) ms, いずれもFz部)。N400振幅は-10~-15 μ V で、前頭から中心部、頭頂部にかけて広範囲に分布していた。LPCはピーク潜時がおおよそ900 ms であった (図1a, 上向き矢印)。

一方、年長群ではS2開始後120~140 ms に頂点を持つ陰性波に続き、二峰性N400波形を認めた。Fz部の不一致判断時N400ピーク潜時は302.4 (30.0) ms と436.4 (38.8) ms (一致判断: 294.2 (44.3) と478.6 (23.7)) であった。前頭部における二峰目の陰性ピーク振幅は不一致判断時に平均-

6.7 ~ 8.2 μV あり、一致判断時より振幅が高かった。このように前頭領域では比較的明瞭な二峰性N400波形を形成していたが、頭頂部では二峰目のN400ピーク振幅が低下すると同時に、LPCが目立ちその陽性頂点は748 ~ 784 msにみられた。

二峰性N400パターンは成人群の前頭部~中心部でも不明瞭ながら観察され、不一致判断時のN400平均ピーク潜時はそれぞれ292 ms, 416 msであった。なお、成人群でもS2後105 ~ 115 msに最初の陰性頂点を認めた。今回の成人の聴覚性N400ピークは以前の報告⁷⁾よりも若干潜時が短縮していた。

2) 視覚モダリティ (図1b, e)

年少群の総加算波形は聴覚モダリティによるN400波形とは異なり、二峰性の陰性頂点を示した。この二峰性陰性波は前頭部から中心部で明瞭であった。不一致判断時のピーク潜時(平均±標準偏差)はCz部でそれぞれ368.4 ± 31.4 msと491.6 ± 39.7 msであった。二峰目のピーク潜時は聴覚モダリティの単峰性N400ピークと有意な差はなかった($p = 0.1$)。LPCは中心部から頭頂部に認められ、650 ~ 720 msのピーク潜時であった(図1b, 上向き矢印)。

年長群では二峰目の頂点が不明瞭となり、中心部では単峰性波形を呈した。不一致判断時のピーク潜時は平均320 msであった。頭頂部から後頭部にかけての全体的な波形の陽性偏位が年少群よりも強くみられた。LPCはPz部に明瞭で、600 ~ 650 msに認められた。

成人群では全体的な陽性偏位を示し、N400は小さいノッチを含む単峰性ピークであり、320 ~ 370 msに小さい頂点を形成していた。なお、前頭部のN400は比較的早い潜時で得られ、中心から頭頂、そして後頭部にかけてそのピーク潜時は遅延していた。LPCは潜時およそ500 msに認めた。

3) 視聴覚モダリティ (図1c, f)

年少群総加算波形はS2後110 msに最初の陰性波を認めたが、聴覚モダリティによるN400波形と類似したパターンを示した。Fz, F3, F4にN400が明瞭であり、ピークは450 ~ 460 msにあった。Fz部でのピークは単独モダリティ時のN400ピークよりも有意に短縮していた($p < 0.05$)。LPCは頭頂部優位におよそ800 msのピークで認められた(図1c, 上向き矢印)。

一方、年長群では視覚モダリティ単独の波形と似たパターンを呈した。前頭部では二峰性ピークが確認されたが、中心部では単峰性のN400が認められ、そのピーク潜時は320 ~ 330 msであった。N400は前頭部が頭頂部より目立っていた。なお、波形の陽性偏位は視覚モダリティ単独と同様で、LPCが中心部から頭頂部にかけて550 ~ 600 msのピーク潜時でみられた。

成人群では、視聴覚同時刺激時の波形と視覚単独刺激の波形はほとんど同じであった。すなわち、波形の陽性偏位があり、ピークは潜時320 ~ 340 msに同定できたが、振幅は基

線から1 ~ 2 μV と軽度陽性電位を示した。LPCは視覚単独刺激よりも陽性度が乏しく、頭頂部優位にピーク潜時500 msを有していた。

2. 読み書き障害児のN400波形

加算処理が可能であった発達性読み書き障害児($n = 8$)のN400波形では、聴覚モダリティ単独刺激時には健常児群と同様の二峰性パターンを示した(図2a, 2b)。二峰目のピーク(463 ± 36.2 ms)はFz部で遅延していた(健常例430 ± 16.9 ms, $p = 0.041$)ものの、それ以外の18部位では健常児の潜時よりも遅延はなかった。

一方、視覚刺激によるN400($n = 6$)波形は健常児とは異なり、前頭部では二峰性波形(図2b, 黒色三角)を示した。ピーク潜時はそれぞれ平均(SD)が326 (27.6) msと458.7 (26.9) msであり、二峰目のピーク潜時には健常例よりも有意な遅延を認めた($p = 0.01 \sim 0.04$)。また、健常群の波形(図2a, 矢印)と比べてLPCが不明瞭な点が特徴で、頭頂部の陰性度が上昇していた(Pz部振幅は健常群6.1 μV , 読み書き障害群-4.9 μV , $p = 0.03$)。

読み書き障害例の視聴覚同時刺激時N400波形は前頭部で二峰性(ピーク潜時326 ± 45.8 msと426.5 ± 60.1 ms)、中心部で単峰性(416 ± 44.6 ms)のパターンであり、健常例の聴覚モダリティ刺激波形と似たパターンを示し、そのピーク潜時は健常例の聴覚モダリティ刺激とほぼ同じであった。

3. 等電位分布

年少児の聴覚刺激によりN400はS2後450 ~ 550 msまで中心部から右前頭部、頭頂部に陰性度の強い分布が広汎に認められた。視覚刺激では340 ~ 420 msに前頭部やや右側に強い陰性分布が得られた。視聴覚同時刺激に対しては400 ~ 500 msにかけて左右の前頭部優位な陰性分布があった。年長群における聴覚刺激等電位分布図(図2c)は、300 msで中心部優位、430 msで左右前頭部(F3, F4)に優位な陰性分布を認めた。600 ms以降頭頂後頭部にLPCの陽性分布を認めた。一方視覚刺激では不明瞭であるものの320 ~ 340 msに左前頭部に陰性ピークがあった。視聴覚同時刺激での等電位分布図は全体的に陽性度が強く、陰性成分の中心は不明瞭であった。LPCを頭頂後頭部に明瞭に認め、陽性成分のピークは550 ~ 700 msであった。成人の等電位分布は視覚刺激では陽性偏位が強かったが、聴覚刺激では中心部に軽度陰性分布が得られた。

読み書き障害例(図2d)の聴覚刺激時のN400は潜時およそ280 msと450 msに中心部から左右の前頭部に陰性度の強い分布を認めた。一方、視覚刺激では陰性成分が不明瞭で450 ~ 460 msに軽度の陰性分布があるのみであった。LPCの陽性成分の中心が頭頂部になく、前方に位置するという分布異常を示した。視聴覚同時刺激N400等電位分布はおよそ300 msの潜時にFz部を中心としたピークが認められ、明瞭となった。

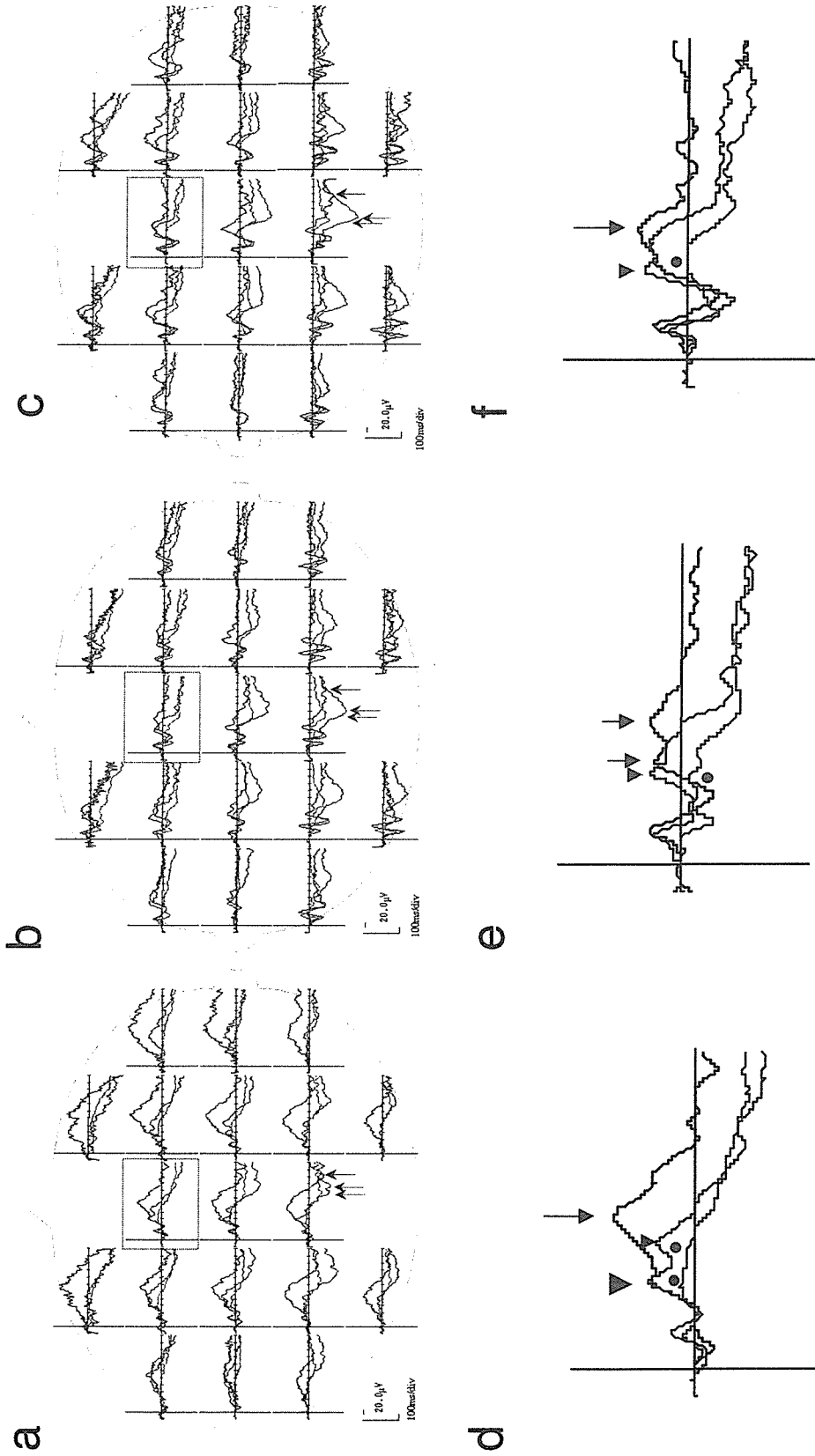


図1 N400 波形の発達の变化 (総加算平均波形)

a : 聴覚提示, b : 視覚提示, c : 視聴覚提示 (いずれも黒が年少群, 青が年長群, 赤が成人群を示す). d, e, f は各提示条件の Fz 部波形の拡大図.
 聴覚モダリティ (a) 時, 健常年少群は単峰性の N400 波形パターンを示し (d, ↓), 10 歳以上で二峰性波形に変化した (d, ▼). 成人波形は全体的に低振幅化を示した (d, ●). 視覚提示 (b) では, 年少群波形は二峰性の陰性頂点を示し (e, ↓), 前頭部から中心部で明瞭であった. 年長群, 成人群では単峰性に変化した (e, ▼と●). 視聴覚同時 (c) では, 年少群は聴覚モダリティによる N400 波形と類似したパターンを示し, 前頭部に明瞭であった (f, ↓). 一方, 年長群, 成人群では視覚モダリティ刺激時と似た波形を示した (f, ▼と●). Fz 部位の LPC のピークを上向き矢印で示す.

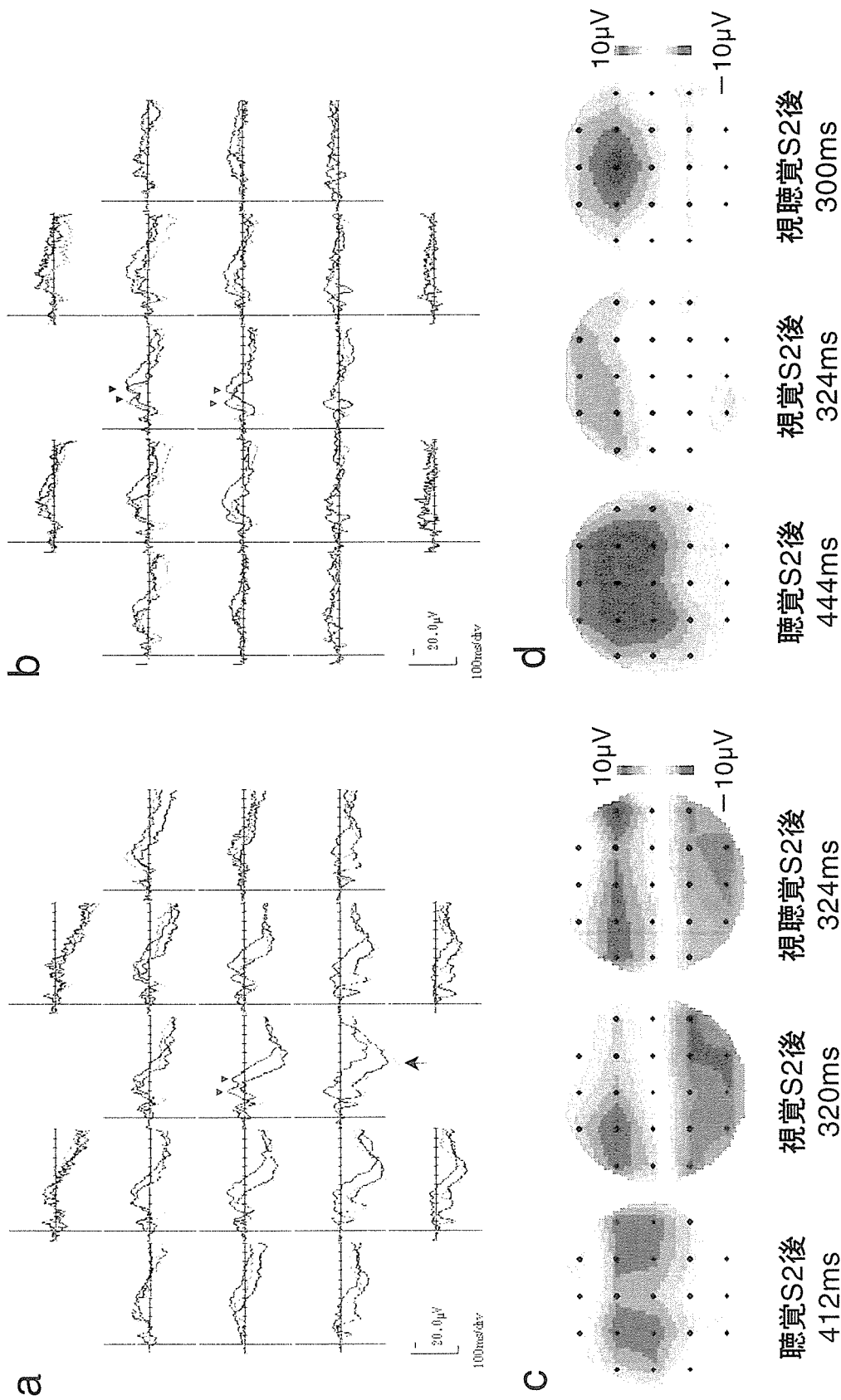


図2 年長群と読字障害群の総加算平均波形と等電位分布図
 a (健常年長群) と b (読字障害群) は3刺激条件の重ね書き波形 (青: 聴覚提示, 赤: 視覚提示, 黒: 聴覚提示) を、c と d は各群の等電位分布図を示す。
 読字障害群の N400 波形は、聴覚モダリティ単独刺激時には健常児と同様の「陰性パターン」を示した (a と b、青: 角, Cz 部)。視覚刺激による N400 は前頭部に2つのピークを示した (b、黒: 角, Fz 部)。
 なお、健常例は視覚単独、視聴覚同時刺激では左右の頭頂部から後頭部にかけて陽性成分が目立つ特徴があり (a、1), 等電位分布図 (c) でも確認された。読字障害群の等電位分布図 (d) では、N400 は健常群よりも陰性度が強く、視覚モダリティでは陰性分布が不明であった。一方、視聴覚同時提示の場合は陰性分布が明瞭化した。

4. 反応時間とエラー率

年少群は刺激モダリティにかかわらず年長群や成人よりも有意に反応時間が遅延していた。判断別では、一致判断に比べて不一致判断時の反応時間遅延が3刺激条件とも認められた(有意差はなし)。また、視聴覚同時刺激の際にもっとも反応時間が短縮していた。一方、10歳以上の年長群は成人群とほぼ同じ値を示した(視覚モダリティ不一致判断時反応時間は各々 902.5 ± 261.3 ms, 799 ± 168 ms)が、視覚単独刺激の場合に反応時間ももっとも短縮した。発達性読み書き障害では視覚単独刺激による反応時間短縮がみられず、逆にもっとも遅延する(1181.0 ± 569.5 ms)という特徴を示した。

エラー率は健常年少児では視覚刺激でもっとも高い傾向があり、聴覚、視聴覚同時刺激の順にエラー率が低くなった(有意差はなし)。年長群は成人群とほぼ同じエラー率を示した。読み書き障害児は視覚エラーが目立っており、成人群との間に有意差(ANOVA, $p < 0.05$)があった。

Ⅲ 考 察

1. 意味処理機構のモダリティ別発達について

事象関連電位 N400 は主に単語の意味判断(語彙判断)の際の脳活動に伴って出現する電位である。単語認知過程の中では特に、音韻など感覚入力分析(語彙処理前過程)や心内辞書における特定の単語同定(語彙処理過程)に引き続く、単語の持つ意味情報の選択、統合といった「語彙処理後過程」を反映するものとされている¹⁾。N400に関する研究は多いものの、同一の課題を同一人で刺激モダリティ別に比較したものやその発達の变化を検討した研究はこれまでほとんどみられていない。今回採用した「意味カテゴリー一致判断課題」は幼児の表現語彙集を基に作成されており、学童期における単語の意味理解の発達について検討できたとと思われる。

今回もっとも特徴的であった点は、刺激モダリティによって N400 波形が異なっていた点であった。特に聴覚刺激時、6~9歳児にみられた大きな N400 成分は前頭部から頭頂部の広い範囲に分布しており、成人の N400 波形や分布とは全く異なっていた。このことは小学校低学年では音韻処理と意味処理の際に広汎な脳部位の活動が必要なことを示唆し、そのエネルギーが大きいことを推測させた。文末の意味的逸脱語課題や単語の語彙判断課題を聴覚提示した際にも、小児(5~11歳)では成人と比べて広範囲に N400 が認められており⁹⁾¹⁰⁾、高振幅パターンは年少児での聴覚性 N400 の特徴のひとつと考えられる。一方10歳以上の聴覚性 N400 は成人群の二峰性パターン⁷⁾と類似し、ピーク潜時の差がない点からも音声による意味処理は10歳過ぎに成熟するものと推測された。

視覚性 N400 は年齢とともに二峰性から単峰性へと波形が変化した。7歳小児¹¹⁾や9~10歳小児¹²⁾の視覚性 N400 は二峰性ピークを持つと報告され、大きな矛盾はないと思われる。そして、二番目の陰性ピーク成分は単語がターゲットと合っ

ているのか、もしくは誤っているのか、という脳内過程を反映したものと考えられている¹³⁾。今回、年少群の二峰目のピーク潜時(平均 491 ms)は聴覚提示の単峰性ピーク潜時(平均 511 ms)とほぼ同じであった。このことは、年少例における単語の意味カテゴリーの認知、そして照合という語彙処理後過程はモダリティ間で時間的な差がほとんどなく進行することを示唆している。しかし、視聴覚モダリティ同時に単語を提示すると、N400 ピーク潜時は有意に短縮がみられた(Fz部; 450 ms, $p < 0.05$)。また、キー押し反応時間も同時提示がもっとも早いという結果であった。したがって、年少群では刺激情報が重複して与えられると、単語の意味処理過程が促進されることも推測される。

10歳以上の年長群と成人群の視覚モダリティ N400 は Cz 部ではほぼ同じ波形を示し、ピーク潜時もほぼ同じであった。すなわち、視覚モダリティにおいても聴覚モダリティと同様に10歳以降で意味処理が成熟化することが推測された。さらに、10歳以上の場合は視聴覚同時提示と視覚単独提示における N400 波形パターンがほぼ同じとなっており、意味処理における視覚優位性がうかがえる結果でもあった。視覚単独の場合に反応時間ももっとも短縮していたことも読字における聴覚情報非依存性処理を示唆している。LPCについても視覚提示の際10歳以上群のピークは明瞭であり、意味処理の成熟化がうかがえた。Robinsonら、Napolitanoらの報告¹³⁾¹⁴⁾によると、4歳までの乳幼児は一般に、画像と音を同時刺激すると聴覚モダリティへの注目が優勢であり、年齢とともに徐々に視覚モダリティ優位となり、成人では完全に視覚モダリティ優位となるとしている。つまり、言語の習得のため発達初期には一過性に聴覚優位の時期があると考えると理解しやすい。

2. 発達性読み書き障害の N400 異常について

発達期に生じる読み書き障害機序として、①言語音想起の発達の遅れや偏倚、②文字の形の視覚的認知や文字列の位置情報についての視空間認知障害など複数の説が呈示されている¹⁵⁾¹⁶⁾。平仮名は音と文字とが1対1に対応し、対応が複雑なアルファベットに比べて通常、その学習が容易であると考えられる。しかし、就学後に学習する漢字は読みが音読み、訓読みなど複数あり、文字と音の対応がアルファベットよりむしろ複雑になっているともいえる。すなわち、今回の8例のように平仮名の習得がcausingてできてきた読み書き障害児が漢字の学習でつまづくことや、中学校以降に英語学習の際、困難度が増すことは充分考えられる。そして、読みの障害があれば意味の把握が不良となりやすく、N400 異常が出現することも当然予想される。

これまで、dyslexia の N400 異常は適用課題や刺激モダリティによって異なるものの、波形消失あるいは逆に振幅増加といった相反する結果が示されている⁵⁾⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。Bonteらはプライミングを含めた音韻処理の異常を指摘している¹⁰⁾が、今回の発達性読み書き障害児における聴覚性 N400 は健常群と同

様に二峰性を示した。Fz部のみでピーク潜時が有意 ($P < 0.05$) に遅延したものの、等電位分布図からも聴覚モダリティによる N400 には明らかな異常がないものと考えられた。一方、視覚モダリティでは健常群と比較すると二峰目の N400 潜時の有意な遅延が認められた。N400, LPC の等電位分布も健常児のパターンとは異なり、行動的な指標でも視覚モダリティでの異常が強かった。

しかしながら、視聴覚同時刺激によって N400 は明瞭化し、ピーク潜時の短縮がみられ改善した。漢字の読みと書きは、文字形態に音を想起して意味が結びつく「音韻処理過程」と文字と意味とが直接結びつく「視覚的意味処理過程」が脳内で並列して進行すると考えられている¹⁹⁾。つまり今回の読み書き障害群は、神経心理検査上、1例(症例2)を除いて視覚認知機能の著明な障害は確認できなかったものの、文字認知以降の視覚的意味処理過程になんらかの機能障害があり、聴覚情報処理が比較的優位となっているものと思われた。そして、二つのモダリティを使って刺激量を増加した場合には、健常年少群でみられるような意味処理の促進効果が生じていることも考えられた。

今回の対象例は少ないため、得られた N400 結果が発達性読み書き障害のすべてにあてはまるとはいえず、漢字の書字機構の異常を直接的に反映するものではないとも考えられる。しかしながら、読み書き障害例に対して刺激モダリティを工夫した指導法の開発によって、読みの能力改善、さらには意味理解力の獲得、そして書字の能力改善につながることも報告されており²⁰⁾、モダリティ別 N400 検査が読み書き障害の背景病態の一部を反映する可能性も考えられる。今後は、神経心理検査所見と事象関連電位との詳細な対応、評価を個々の症例で進めていく必要があると思われる。

本研究の一部は、精神・神経疾患研究委託「16指5 精神遅滞症候群の認知・行動特徴に関する総合的研究」(主任研究者:加我牧子)の援助を受けて行われた。図表の作成に当たり、知的障害部秘書の田村祐子さん、中村紀子さんのご協力をいただきました。記して感謝します。

文 献

- 1) 小山紗智子, 柿木隆介. 単語認知と事象関連電位. 丹羽真一, 鶴 紀子, 編. 事象関連電位—事象関連電位と神経情報科学の発展—. 東京: 新興医学出版社, 1997; 82-95.
- 2) Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980; **207**: 203-5.
- 3) Koyama S, Nageishi Y, Shimokochi M, et al. The N400 component of event-related potentials in schizophrenic patients: a preliminary study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; **78**: 124-32.
- 4) Stelmack RM, Saxe BJ, Noldy-Cullum N, Campbell KB, Armitage R. Recognition memory for words and event-related potentials: a comparison of normal and disabled readers. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; **10**: 185-200.
- 5) Stelmack RM, Miles J. The effect of picture priming on event-related potentials of normal and disabled readers during a word recognition memory task. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; **12**: 887-903.
- 6) Brandeis D, Vitacco D, Steinhausen HC. Mapping brain electric micro-states in dyslexic children during reading. *Acta Paedopsychiatr* 1994; **56**: 239-47.
- 7) 佐田佳美, 稲垣真澄, 矢野岳美, 堀本れい子, 加我牧子. 意味カテゴリー一致判断課題における事象関連電位 N400 の特徴—等電位分布図 (topography) による検討—臨床神経生理学 2001; **29**: 342-51.
- 8) 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子. 言語性意味理解障害児にみられた事象関連電位 N400 の異常について. *脳と発達* 2003; **35**: 167-70.
- 9) Juottonen K, Revonsuo A, Lang H. Dissimilar age influences on two ERP waveforms (LPC and N400) reflecting semantic context effect. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996; **4**: 99-107.
- 10) Bonte M, Blomert L. Developmental changes in ERP correlates of spoken word recognition during early school years: a phonological priming study. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**: 409-23.
- 11) Coch D, Holcomb PJ. The N400 in beginning readers. *Dev Psychobiol* 2003; **43**: 146-66.
- 12) Silva-Pereyra J, Rivera-Gaxiola M, Fernandez T, et al. Are poor readers semantically challenged? An event-related brain potential assessment. *Int J Psychophysiol* 2003; **49**: 187-99.
- 13) Robinson CW, Sloutsky VM. Auditory dominance and its change in the course of development. *Child Dev* 2004; **75**: 1387-401.
- 14) Napolitano AC, Sloutsky VM. Is a picture worth a thousand words? The flexible nature of modality dominance in young children. *Child Dev* 2004; **75**: 1850-70.
- 15) Valdois S, Bosse ML, Tainturier MJ. The cognitive deficits responsible for developmental dyslexia: review of evidence for a selective visual attentional disorder. *Dyslexia* 2004; **10**: 339-63.
- 16) Shaywitz SE, Shaywitz BA. Dyslexia (specific reading disability). *Biol Psychiatry* 2005; **57**: 1301-9.
- 17) Dykman RA, Ackerman PT, Loizou PC, Casey PH. An event-related potential study of older children with an early history of failure to thrive. *Dev Neuropsychol* 2000; **18**: 187-212.
- 18) Robichon F, Besson M, Habib M. An electrophysiological study of dyslexic and control adults in a sentence reading task. *Biol Psychol* 2002; **59**: 29-53.
- 19) 佐藤睦子. 失読と失書. 宇野 彰, 編著. 高次神経機能障害の臨床 実践入門. 東京: 新興医学出版社, 2002: 16-9.
- 20) 宇野 彰, 春原則子, 金子真人. 発達性読み書き障害への訓練と訓練効果—バイパス法—. 原 仁, 編. 発達障害医学の進歩 17. 東京: 診断と治療社, 2005: 35-47.

Developmental Changes of N400 Event Related Potential of a Semantic Category Decision Task and Modality Specific Findings in Patients with Developmental Dyslexia

Shingo Oana, MD, Masumi Inagaki, MD, Seiko Suzuki, MD, Reiko Horimoto MD and Makiko Kaga, MD

*Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Kodaira, Tokyo (SO, MI, SS, RH, MK) ;
Department of Pediatrics, School of Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo (SO)*

We investigated modality-specific changes in N400 event related potential using a semantic category decision task in 38 control subjects and 8 patients with developmental dyslexia. In control children under 10 years old, auditory N400 showed a negative deflection over the fronto-centro-parietal areas with substantial amplitude. Control children over 10 years old showed a similar pattern of N400 waves in a visual and an auditory-visual modality, suggesting that the visual modality becomes dominant in the late teens. Dyslexic children showed more errors on a visual than auditory modality task with poorer N400 waves for visual stimuli. However, peak latencies of N400 in an auditory-visual modality were almost the same for auditory stimuli in control children. Differences in the N400 pattern in children might reflect the fragility and reversibility of the semantic processes through stimulus modalities.

No To Hattatsu 2006;38:431-8

神経学の散歩道(52)

Apgar の寸鉄詩

1949年以前は米国でも、新生児の状態を判断するのに、呼吸開発までの時間や、産ぶ声をあげるまでの時間が用いられてきた。

しかし、その後、Virginia Apgarによって開発されたApgar採点法が開発され、全世界で広く用いられるようになった。Apgarの採点法は、皮膚色、心拍数、反射亢奮性、筋トーン、呼吸努力の5項目の各々に、0, 1, 2のいずれかの点数を与え、合計点によって新生児の状態を判断する方法である。その1分値は新生児の生命予後と、5分値は後遺症の予後と密接に関連すると考えられている。

Apgarの採点法は、方法自体は簡単であるが、観察項目を暗記するのは面倒である。この点についてButterfield JとCovey MJは、記憶のためのEpigram(寸鉄詩)を提唱した。JAMA 1962;181:353。Colorの代わりにappearance, hertrateの代わりにpulse, reflex irritabilityの代わりにgrimace, muscle toneに代えてactivity, respiratory effortの代わりにrespirationを置き換えて見れば、頭文字をつなぐとAPGARとなり、たやすく記憶することがと主張している。

(馬場 一雄)

Chapter 34

Multimodal evoked potentials in patients with pediatric leukodystrophy

Masumi Inagaki^{a,*}, Yoshimi Kaga^a, Makiko Kaga^a and Kenji Nihei^b

^a*National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP),
1-7-3 Kohnodai, Ichikawa, Chiba 272-0827 (Japan)*

^b*National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Tokyo 157-8535 (Japan)*

1. Introduction

Leukodystrophies comprise a group of inherited white matter degenerating disorders characterized by demyelination and/or dysmyelination in the central and/or peripheral nervous systems. In almost all early onset disease phenotypes, symptom progression is fairly rapid and death usually occurs within a few years. Recent studies have revealed their etiologies through genetics and metabology, and the pathophysiological findings through pathology, radiology, and neurophysiology. In short, X-linked adrenoleukodystrophy has two distinct neurological phenotypes: adrenomyeloneuropathy (AMN), a non-inflammatory axonopathy found mostly in adults, and an intensely inflammatory cerebral myelinopathy found mostly in children. A great number of mutations in the defective gene (ATP-binding cassette, subfamily D, member 1; ABCD1) has been identified (Kemp et al., 2001;

Moser et al., 2004), but there is no obvious correlation between the phenotypes of adrenoleukodystrophy (ALD) patients and their genotypes (Takano et al., 1999). In the 1980s, some families with Pelizaeus–Merzbacher disease (PMD) were reported as having a point mutation of the proteolipid protein (PLP) gene, which results in PLP deficiency. Metachromatic leukodystrophy (MLD) is caused by arylsulfatase A (ASA) deficiency in early life, and the ASA gene was found to be localized to the chromosome 22q13 area. Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy (GLD)) is a progressive disorder of the central and peripheral nervous system transmitted through autosomal-recessive inheritance and caused by deficient activity of β -galactocyl ceramidase, the gene localized to the chromosome 14q31 area. However, in most of these diseases, the mechanisms and serial physiological changes during development of the pathological lesion, especially in the same patients, have not yet been established.

During recent years, several non-invasive procedures for the evaluation of different afferent pathways from the peripheral nerves to the cerebral cortex, such as somatosensory evoked potentials (SEPs), auditory brainstem responses (ABRs), and visual evoked responses (VEPs), have been widely applied for the

*Correspondence to: Masumi Inagaki, M.D., Division of Diagnostic Research, Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), 1-7-3 Kohnodai, Ichikawa 272-0827, Japan.

Tel: +81-47-375-4742, ext. 1321; Fax: +81-47-371-2900;

E-mail: inagaki@ncnp-k.go.jp

detection of clinical or subclinical lesions in diseases of the nervous system. De Meirleir et al. (1988) reported that multimodal evoked potentials (EPs) are useful for establishing the diagnosis of degeneration in the central nervous system in leukodystrophy. However, specific serial EP profiles of different leukodystrophies at each stage have not yet been established. Although clinical and neuroradiological examinations are obviously significant, the diagnosis and determination of the stage are important to both exclude other treatable diseases, and assess the prognosis of each patient. In addition, recent studies have shown effective intervention by means of bone marrow transplantation (BMT) or hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) in ALD, MLD, and GLD, and gene therapy with several mutant mice (Krivit et al., 1999; Maria et al., 2003; Peters et al., 2003). Serial EP findings will be helpful to evaluate the effect of transplantation or future gene therapy. In this study, we present the characteristic electrophysiological findings and their serial progress in patients with 5 different leukodystrophies.

2. Methods

2.1. Patients

Twenty-four children, diagnosed with leukodystrophy, were selected for a serial study of multimodal EPs. They comprised 8 patients with ALD, 5 with PMD, 4 with Alexander's disease (ALX), 4 with MLD, and 3 with GLD. Their clinical profiles are listed in Table 1.

The average onset age was 8.6 years old (range, 6–11 years old). The chief complaints at onset were visual abnormality in 5 and gait disturbance in 2. One boy showed behavioral abnormalities such as attention-deficit disorder. The previous and developmental histories before onset were both normal. Three patients had a family history; a sister of patient no. 1 was a carrier, and the mother and grandmother of patient no. 4 had AMN. The elder brother of patient no. 7 also had ALD symptoms and their mother was determined to be an ALD carrier. The diagnosis of ALD was confirmed by a lack of response to ACTH, the presence of very long chain fatty acids (VLCFA) (C26) in urine and fibroblasts, and abnormal findings of white matter on cranial

CT and/or MRI. Demyelination in the occipital subcortical area occurred in 7 patients, whereas patient no. 8 was a non-typical type ALD case whose central nervous system (CNS) lesion started from the frontal subcortical white matter. No treatment was effective (3 underwent glyceryltriolate oil (GTO) dietary therapy, 3 underwent VLCFA elimination therapy, and 2 received γ -globulin). All showed progressive deterioration such as a bedridden state in 1, the need for mechanical ventilation in 2, and death in one for whom the cause was respiratory disturbance at 16 years of age.

Four patients with the connatal form had typical clinical features consisting of nystagmus and delayed development appearing in the first few months of life, while one patient with the classical form (no. 5) showed psychomotor retardation at the age of around one year. The results of a cranial MRI study on 2 patients (no. 3 and no. 4) suggested dysmyelination in the white matter of both the cerebrum and cerebellum at 4 and 7 months of age, respectively. The diagnosis of PMD was established from the clinical findings and the results of a typical neuroradiological study. One patient (no. 4) had a mutation of the PLP gene, identical to the *jimpy^{msd}* mouse mutation (Yamamoto et al., 1998). Two patients were bedridden during the observation periods and one patient (no. 4) died suddenly at 8 months of age, an autopsy study (Komaki et al., 1999) revealing diffuse scant myelination in the cerebral white matter but preserved peripheral nerve myelin.

In ALX patients, the head circumference increased and motor developmental delay was observed during early childhood. Cranial CT or MRI demonstrated a low density area or high signal intensity lesions on T2-weighted imaging in the cerebral white matter. Disease progression was slower in 3 patients (no. 1, no. 3, and no. 4), however, patient no. 2 died of convulsion and pneumonia at 10 years of age. No autopsy was performed.

The MLD patients consisted of 3 males and one female. The mean age at onset was one year in 2 with the infantile type, 4 years in one with the late infantile type, and 6 years in one with the juvenile type. Developmental milestones were almost normal before onset. The chief complaints at onset were

TABLE 1

INFORMATION ON THE PATIENTS WITH LEUKODYSTROPHY

Patient no.	Sex	Age	Chief complaint at onset	Observation periods	ABR occasions	f-VEP	(S)/SEP	Outcome	Classification
ALD 1	M	6 y 2 m	Visual abnormality	6 y 10 m-8 y 11 m	6	4	0	Unknown	
2	M	6 y 4 m	Strabismus	9 y 11 m-16 y 1 m	3	2	0	Death at 16 year onwards	
3	M	6 y 6 m	Visual abnormality	7 y 1 m-15 y 5 m	6	1	0	Respiration from 11 year onwards	
4	M	7 y 10	Visual abnormality after seizure	9 y 11 m-16 y 11 m	17	12	10	Respiration from 19 year onwards	
5	M	8 y 1 m	Visual field defect	8 y 11 m-11 y 2 m	7	7	0	Unknown	
6	M	11 y 3 m	Gait disturbance, visual abnormality	21 y 10 m	1	0	0	Unknown	
7	M	11 y 7 m	Gait disturbance	12 y-14 y 6 m	8	5	2	Unknown	Frontal lesion
8	M	11 y	Behavioral abnormality	20 y	1	1	0	Bedridden	
PMD 1	M	1 w	Nystagmus, seizure	4 m-6 m	2	0	0	Bedridden	Connatal form
2	M	1 w	Nystagmus, seizure	11 m	1	0	0	Unknown	Connatal form
3	M	3 m	Nystagmus, seizure	4 m-3 y 7 m	6	4	4	Bedridden	Connatal form
4	M	4 m	Developmental delay, nystagmus	7 m	1	1	1	Death at 8 m	Connatal form
5	M	1 y	Developmental delay	2 y 4 m-2 y 7 m	2	0	0	Unknown	Classical form
ALX 1	M	1 y	Motor developmental delay	1 y 2 m-2 y 10 m	2	1	0	Unknown	
2	F	1 y	Motor developmental delay	3 y 9 m-7 y 6 m	1	3	0	Death at 10 year onwards	
3	F	1 y 2 m	Developmental deterioration, macrocephaly, seizure	1 y 4 m	1	1	1		
4	F	2 y 7 m	Seizure, gait disturbance, macrocephaly	9 y 6 m-17 y 4 m	5	4	0	Unknown	

(Continued)

TABLE 1
 INFORMATION ON THE PATIENTS WITH LEUKODYSTROPHY—Cont'd

Patient no.	Sex	Age	Chief complaint at onset	Observation periods	ABR occasions	f-VEP	(S)SEP	Outcome	Classification
MLD 1	M	1 y 7 m	Developmental delay, seizure	2 y 4 m-4 y 3 m	3	2	0	Bedridden	Late infantile type (LI)
2	M	1 y 8 m	Developmental deterioration	1 y 11 m-9 y 5 m	4	2	1	Unknown	LI
3	M	4 y 4 m	Seizure, gait disturbance	4 y 7 m-8 y 2 m	2	1	0	Unknown	LI or juvenile type
4	F	6 y 6 m	Developmental deterioration	17 y 3 m-17 y 4 m	2	1	2	Bedridden	Juvenile type
GLD 1	F	3 m	Developmental deterioration	5 m-5 y	3	1	1	Respirator from 6 year onwards	Infantile form
2	F	6 m	Developmental deterioration	11 m-15 y 3 m	8	2	2	Respirator from 2 year onwards	Infantile form
3	F	11 m	Developmental deterioration after varicella	4 m-3 y 6 m	6	2	1	Bedridden	Late infantile form

developmental deterioration in 2 patients, seizure in 2, and gait disturbance in one. Patient no. 1 had a dead sister with MLD. The diagnosis of MLD was confirmed by the absence of ASA activity in lymphocytes or fibroblasts, and delayed motor nerve conduction velocity (NCV) of the peripheral nerves. CT showed a low density area in the white matter and diffuse atrophy in the cortex. Patient no. 4 underwent amniotic tissue transplantation and granulocyte transfusion, but they had little effect. All patients finally became bedridden.

The 3 GLD patients were noticed to have developmental deterioration from three months to 11 months of age. Their previous history was normal before onset. Patient no. 1 had a dead brother with GLD. All patients exhibited increased CSF protein, decreased NCV of the peripheral nerves, diffuse low density areas on cranial CT, and β -galactocerebrosidase deficiency in fibroblasts or lymphocytes. Two patients (no. 1 and no. 3) were treated with dietary dimethyl sulfoxide and the irritability in 1 patient was slightly decreased. The deterioration was rapid and two patients needed mechanical ventilation.

2.2. Procedures

EPs were recorded on silver–silver chloride disk electrodes and amplified. They were summated with MEB-7202, MEM-4104, and MEB-4208 (Nihon Kohden Co., Ltd., Japan), and obtained during sleep stage I or II, during natural sleep or sleep induced by the oral administration of trichlor ethylphosphate. Individual runs were repeated more than twice to establish the reproducibility of record potentials. The electrode impedance was maintained lower than 5 k Ω .

Auditory brainstem response (ABR): The method for obtaining ABR was reported previously (Kaga et al., 1982). The latency of waves I, III, and V, the I–V interval, and the V/I amplitude ratio were measured to evaluate the brainstem auditory pathways.

Flash visual evoked potential (f-VEP): The methods used to record the f-VEP were reported elsewhere (Yamanouchi et al., 1993). The latency of the major positive peak (wave IV; P100) and its amplitude were measured.

Somatosensory evoked potential (SEP)/short latency SEP (SSEP): Parameter settings have been described in a previous article (Ozawa et al., 1998). The latencies of the negative peak at Erb's point (N9), the negative peak of the response record over the cervical spine (N13), the negative peak of the scalp SEP (N20), and the N13–N20 interval were measured. SEPs were obtained in response to stimulation of the contralateral median nerve at the wrist. SEPs were recorded so that relative negativity at the recording electrodes resulted in an upgoing waveform. The latencies of the first negative peak (N20) were measured.

Multimodal EP findings were evaluated from 5 months to 10 years after onset in ALD patients, 1 month to 3 years in PMD patients, 2 months to 15 years in ALX patients, 3 months to 10 years in MLD patients, and 2 months to 14 years in GLD patients (Table 1). Different investigators evaluated them blindly. Informed consent was obtained from all parents or guardians before electrophysiological examinations.

3. Results

3.1. ALD

Serial changes of the ABR waveform in patient no. 5 are illustrated in Fig. 1A. At one year from onset, the latencies and amplitudes of waves I, III, and V were normal, however, the I–V interpeak latencies became increasingly prolonged and the amplitudes of all waves decreased gradually. At 2–3 years from onset, most ALD patients exhibited an abnormal ABR with prolonged I–V interpeak latencies (Fig. 2) and a decreased V/I amplitudes ratio (0.87 ± 0.76). At 2–4 years from onset, the later components of ABR became prolonged and disappeared in three patients (no. 2, no. 3, and no. 4); however, the latencies of waves I and II were within the normal limits for a relatively long time.

In the early stages, prolonged IV latencies of f-VEP were observed within one year from onset in 3 patients (no. 1, no. 5, and no. 7). There was fluctuation of the wave IV latency in patient no. 5 for several years (Fig. 3A). In the advanced stage (after 3 years from onset), wave IV of f-VEP disappeared in no. 2, no. 4, and no. 5. On the other hand, although SEP and SSEP

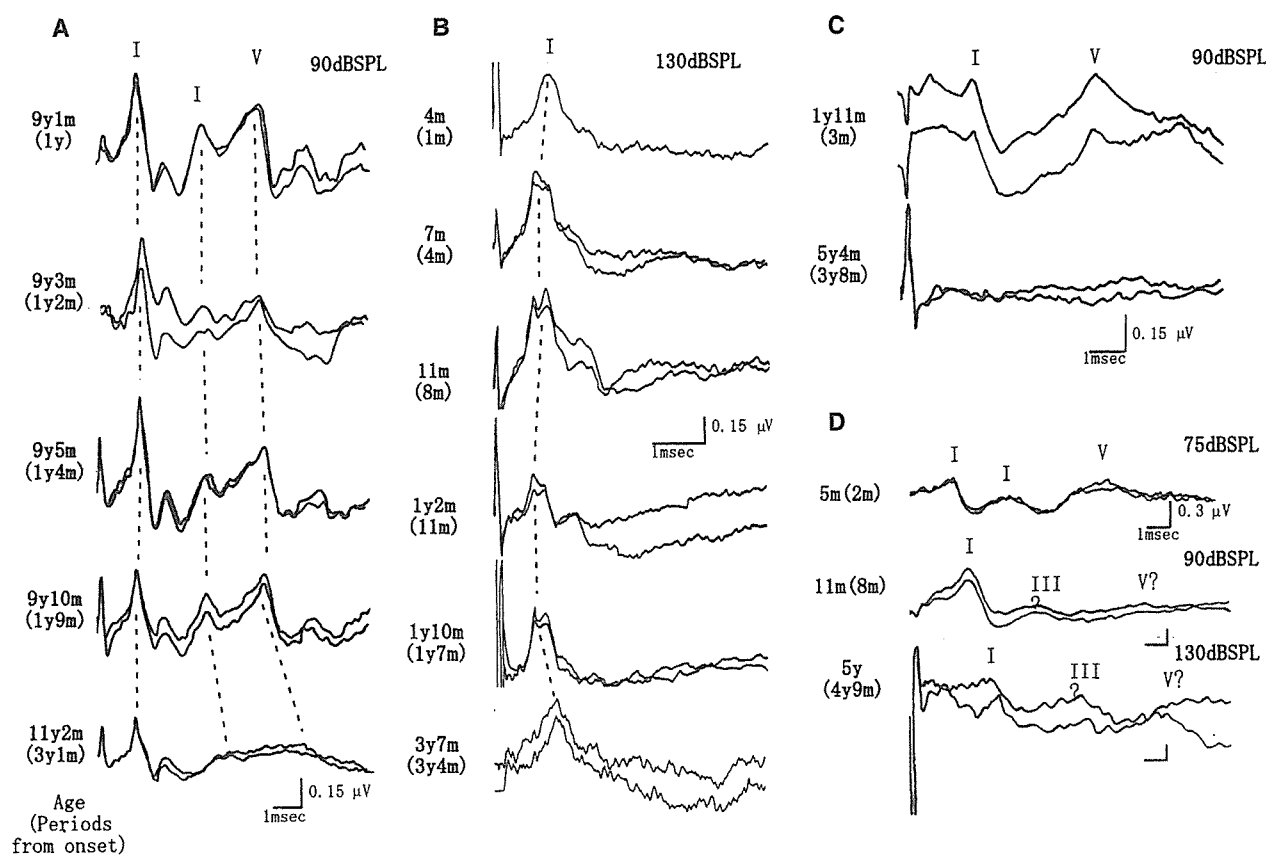


Fig. 1. Serial ABR waveforms in leukodystrophy. In ALD patient no. 5, the latencies and amplitudes of all waves were normal at 1 year from onset, however, the I–V interpeak latencies gradually became prolonged and the amplitudes of all waves were small, and finally, at 3 years and 1 month from onset, wave V was absent (A). It was most characteristic in ABR that only wave I was recorded, a few weeks after onset in PMD patient no. 3 (B). The wave I latency in that patient was prolonged in the advanced stage (at 3 years and 4 months from onset). Prolonged I–V interpeak latency and an absent wave III were already observed in MLD patient no. 2 at 3 months from onset (C), and all waves became absent at 3–4 years from onset. Wave V disappeared at 8 months from onset and a distorted waveform pattern with a severely delayed wave I (peak latency of 2.4–2.6 ms) was observed at the age of 5 years in GLD patient no. 1 (D).

were only evaluated in 2 patients, all the peripheral responses were found to be normal ($N9 = 9.81 \pm 0.56$ ms, $N13 = 11.81 \pm 0.79$ ms). However, one patient (no. 4) showed an almost total absence of cortical responses at 5 years and 8 months from onset (Fig. 4A), and another (no. 7) showed delayed latency of N20 (27.4 ms) at 7 months from onset. Table 2 is a summary of the serial EP findings in ALD with each modality.

3.2. PMD

The ABR findings in PMD were most characteristic a few weeks after onset. Only the wave I pattern, two peaks of waves I and II, or the broad wave I pattern

were observed in all 5 patients. In patient no. 3, the latency of wave I was decreased in the early stage and wave II was evident in the late infantile period. Wave I latency was prolonged in the advanced stage (at 3.3 years from onset) (Fig. 1B). A delayed wave IV of f-VEP was observed a month after onset, and these latencies gradually prolonged and the amplitudes decreased (Fig. 3B). In the advanced stage, patient no. 3 showed absent waves in f-VEP. The peripheral components of SSEP were within normal limits, however, cortical components such as wave N20 had already disappeared one month after onset (Fig. 4B). The late components of ABR and cortical components of SEP/SSEP were absent at onset and were observed earlier than f-VEP abnormalities (Table 2).

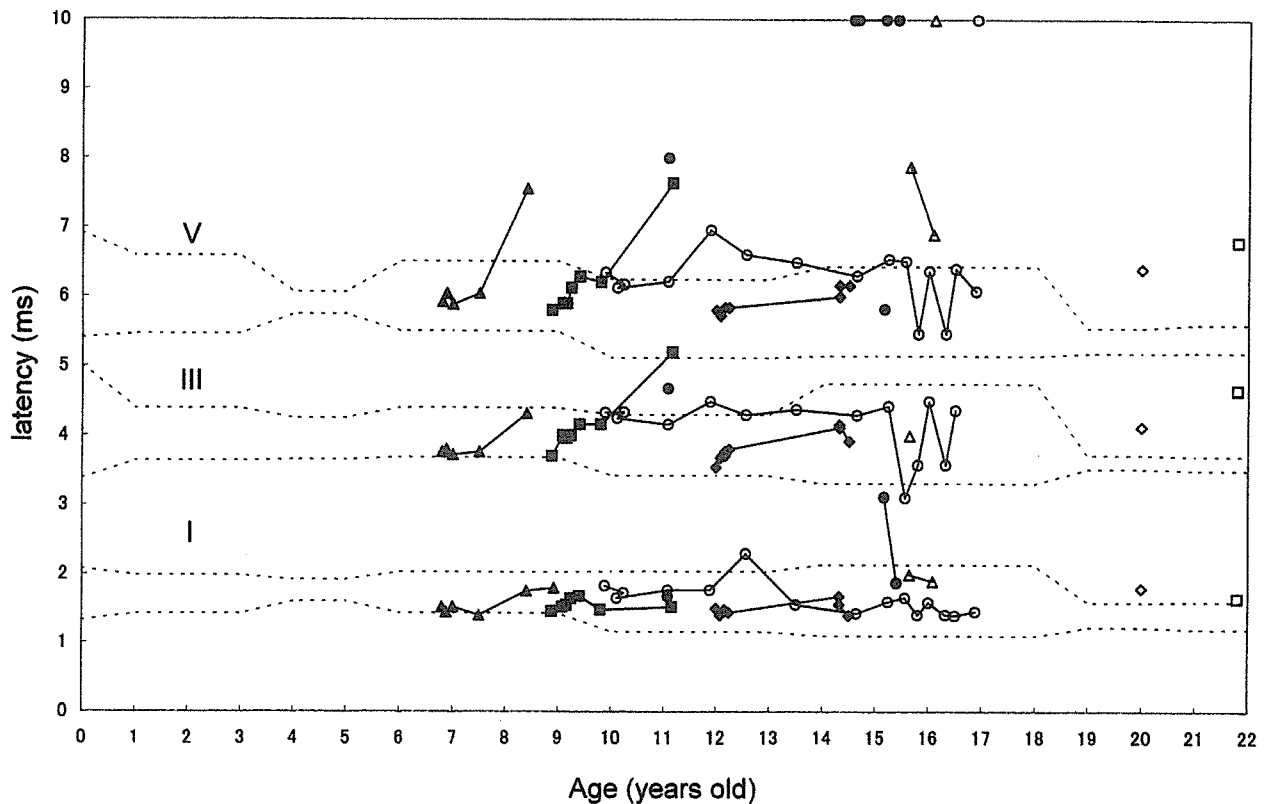


Fig. 2. Serial changes of ABR wave latencies in all ALD patients. Most patients had prolonged wave III and V latencies or an absent wave V in the advanced stage; however, in the early stage, all waves were almost within normal limits. Dotted lines indicate the range of ± 1 SD of the average value. \blacktriangle – Pt.1, \triangle – Pt.2, \bullet – Pt.3, \circ – Pt.4, \blacksquare – Pt.5, \square – Pt.6, \blacklozenge – Pt.7, \diamond – Pt.8.

3.3. ALX

Patients no. 1 and no. 4 with ALX showed normal ABR even in the advanced stage. There was slight prolongation of I–V latency in patient no. 3 at 2 months from onset (I–V interpeak latency = 5.05 ms (i.e. + 2.9 SD)). In patient no. 2, later components of ABR were not observed following hypoxic episodes. Almost normal f-VEP findings were observed during the observation periods in 3 out of 4 patients. The peripheral components of SSEP were within normal limits, however, the cortical N20 latency was already prolonged at 2 months from onset (N20 = 20.95 ms; i.e. + 8.8 SD) (see Fig. 4C and Table 2).

3.4. MLD

All patients had abnormal ABR findings. In 2 patients with the late infantile type, prolonged I–V interpeak latency and the absence of wave III were already

observed at 3 months from onset, and wave V disappeared at 1–2 years from onset (Fig. 1C). In the advanced stage, all ABR waves were absent (Table 2). One patient with the late infantile type or juvenile type (no. 3), whose onset was delayed until 4 years of age, showed abnormal ABR with increased I–V latencies and decreased V/I amplitude ratio at 3 years from onset. On the other hand, a patient with the definite juvenile type had all ABR waves bilaterally at 17 years old. Three patients (no. 1, no. 2, no. 3) had abnormal f-VEP with prolonged latency of wave IV at 1.5 years from onset, the amplitude of which decreased gradually thereafter (Fig. 3C). Two patients (no. 2 and no. 4) examined had delayed N9 and N13 latencies (ms) of SSEP (N9 = 15.6 ± 3.3 , N13 = 22.53 ± 1.9) with prolonged N20 latencies (N20 = 29.33 ± 5.3). However, even in the advanced stage, these waves were present (Fig. 4D). Peripheral and central somatosensory components were also abnormally delayed in both the late infantile and juvenile types of MLD.

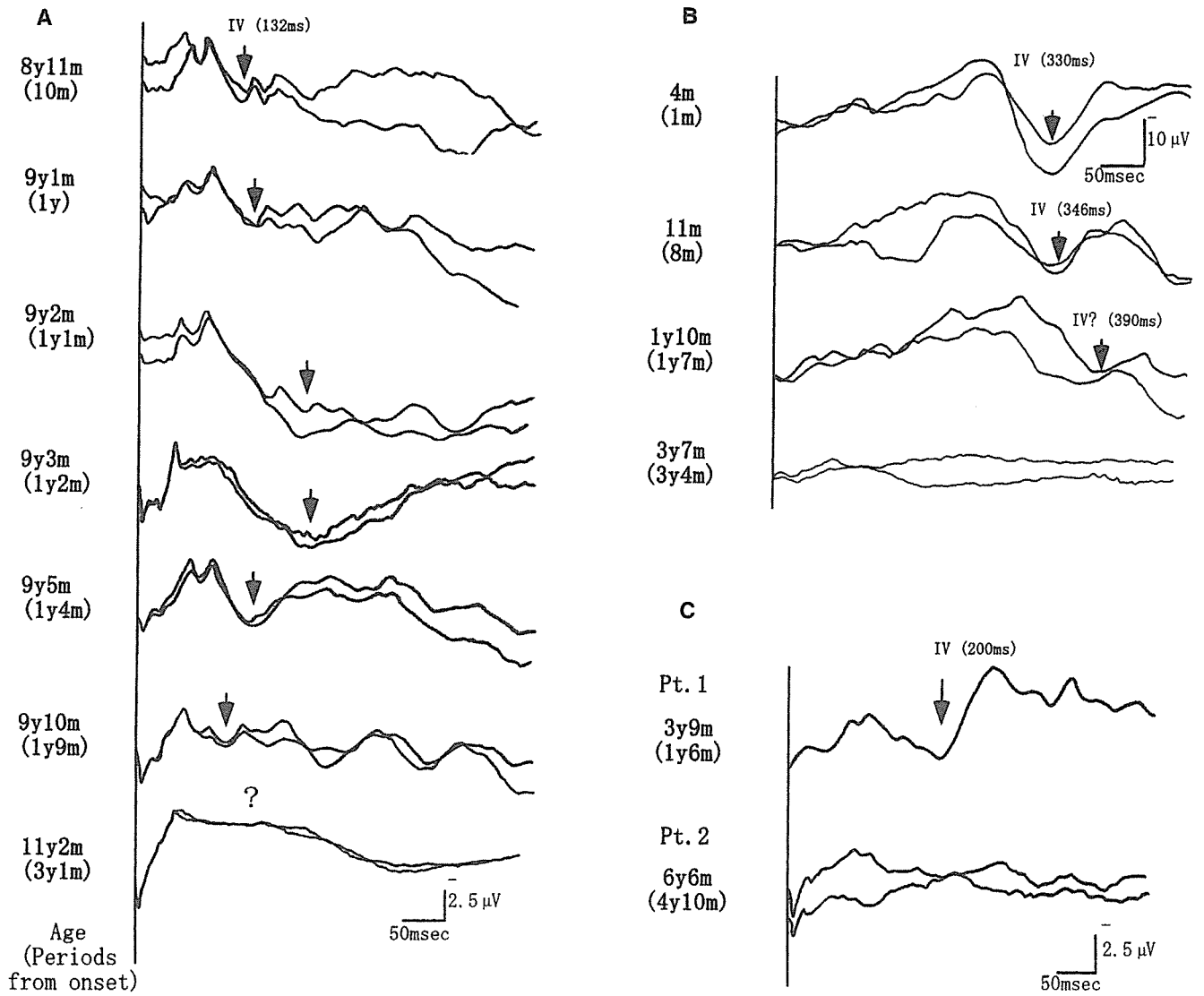


Fig. 3. Serial f-VEP findings in leukodystrophy. The wave IV (P100) latency of f-VEP was already prolonged at 10 months from onset in one ALD patient (no. 5), and wave IV could not be recorded at three years from onset (A). Prolonged f-VEP was recorded 1 month after onset, and wave IV decreased and finally disappeared at 3 years from onset in a PMD patient (B). In MLD patients, a prolonged wave IV was observed in the early stage. These findings became worse and there was no response at 4 and 10–12 years from onset in patient no. 2 (C).

3.5. GLD

In patient no. 1, prolonged I–V latency of ABR was observed at 2 months from onset, and the wave V amplitude was decreased at 8 months from onset (Fig. 1D). In all patients with GLD, the later components of ABR, such as waves III and V, disappeared after 1–3 years from onset. However, wave I of ABR was preserved in all patients for a relatively long time (4–13 years of age). These waveforms were

disorganized and broad with severely prolonged peak latencies (2–2.8 ms). After 1 year and 7 months from onset, a prolonged IV wave of f-VEP was observed, which disappeared after 5 years (Table 2). Peripheral components (N9 and N13) of SSEP could not be elicited at 1.3 years in patient no. 3, at 4.8 years in patient no. 2, or 12.5 years from onset in patient no. 1. There was a defective cortical N20 component in all patients. In GLD patients, almost all ABR, f-VEP, and SEP/SSEP findings were abnormal in the initial stage,

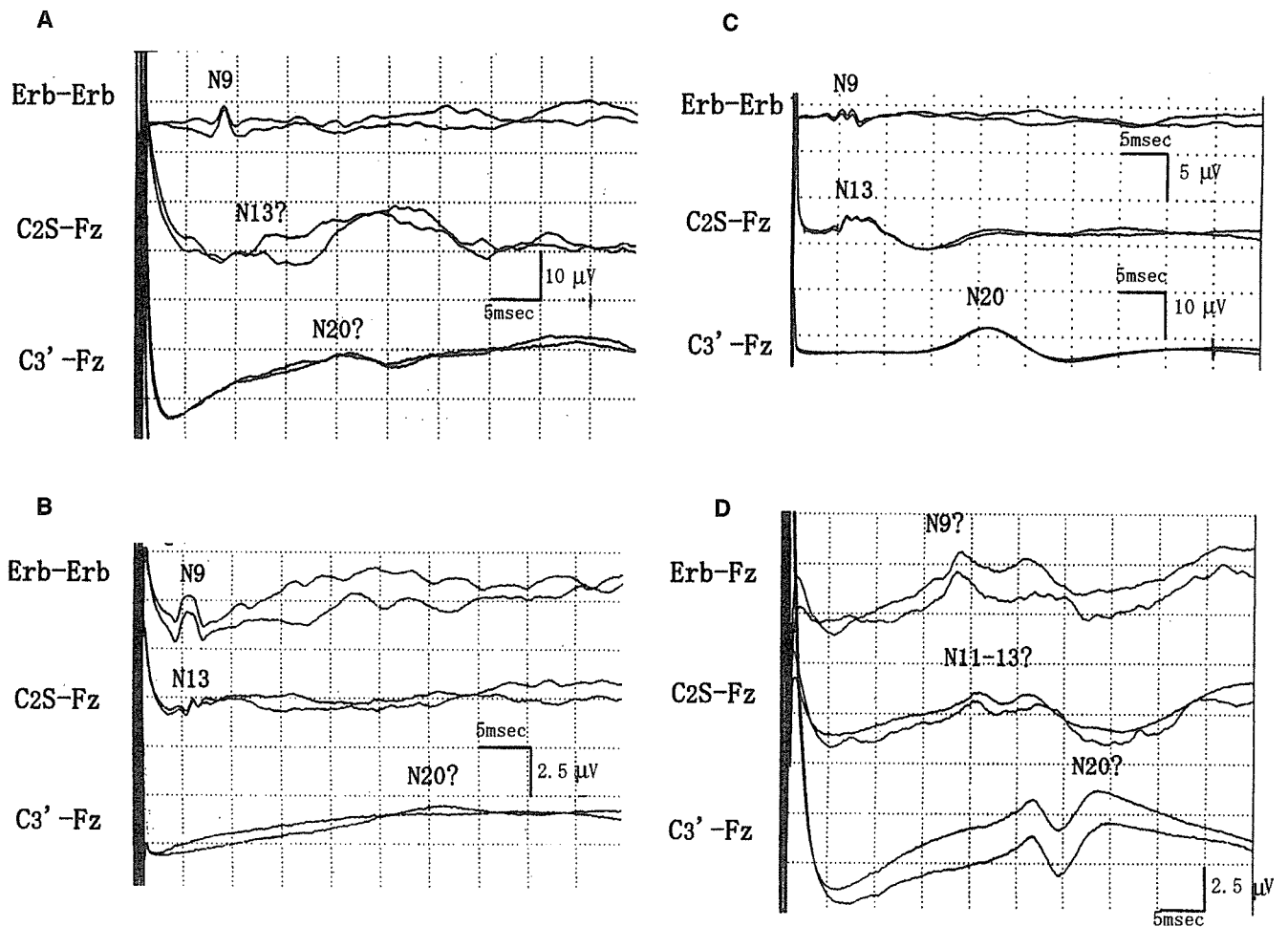


Fig. 4. Somatosensory evoked potentials (SEPs) in leukodystrophy. One patient (ALD no. 4) had normal peripheral nerve findings (N9 and N13), but the cortical wave (N20) was absent at 5 years and 8 months from onset (A). In PMD (no. 3), peripheral components (N9 and N13) were also positive; however, the cortical component (N20) was almost completely absent at one month after onset (B). On the other hand, the cortical component (N20) was evident but prolonged in ALX patient no. 3 at 2 months from onset (C). Both peripheral and cortical components (negativity of 33 ms peak latency) of SSEP were prolonged at 10 years and 10 months from onset in MLD patient no. 4 (D).

these changes being observed earlier than in MLD patients.

4. Discussion

In this study, multimodal EPs were serially evaluated in each patient in five different leukodystrophy groups. Most ALD patients initially exhibited visual and somatosensory evoked potential abnormalities, followed by prolonged I-V interpeak latencies of ABR. It has been suggested that degeneration of the brainstem in

ALD occurs in the rostral to caudal direction based on the results of a comparative study on brainstem EPs and histology (Kaga et al., 1980). Other investigators also claimed that ABR in ALD is normal or subnormal in the early stage and I-V interpeak latencies increased in the advanced disease (Ochs et al., 1979; Markand et al., 1982; Tobimatsu et al., 1985). Our finding of ABR deterioration in each ALD case, i.e. delayed and decreased waves III and V in the advanced stage, coincides with serial observations in a typical patient as well as other studies (Kaga et al., 1980; De Meirleir et al., 1988),

TABLE 2

SUMMARY OF EVOKED POTENTIAL FINDINGS IN THE PRESENT LEUKODYSTROPHIES

Type of leukodystrophy	Stage	ABR	f-VEP	Peripheral SEP	Central SEP
ALD	Early	I, III, V: normal I-V, I-III latencies: normal	Prolonged IV latency, often fluctuated	N9, N13: normal	Prolonged N20 latency and low amplitude
	↓	Prolonged I-V latencies, low V/I amplitude			
	Advanced	Absent III, V	Absent IV	N9, N13: normal	Absent N20
PMD	Early	Typical I, II wave, absent III, V	Prolonged IV latency and normal amplitude	N9, N13: normal	Absent N20
	↓		Gradually prolonged IV latency with decreased amplitude		
	Advanced	Prolonged I latency, absent III, V	All waves absent	N9, N13: normal	Absent N20
ALX	Early	I-V latencies: normal or slightly prolonged	Almost normal	N9, N13: normal	Prolonged N20 latency
	↓	I-V, I-III latencies: normal or slightly prolonged	Almost normal		
	Advanced	Absent III, prolonged I-V latencies, low V/I amplitude			
MLD	Early	Absent III, V	Prolonged IV latency and normal amplitude	Prolonged N9, N13 latencies	Prolonged N20 latency
	↓	Absent III, V	Prolonged IV latency and low amplitude		
	Advanced	Absent all waves	All waves absent	Prolonged N9, N13 latencies	Prolonged N20 latency
GLD	Early	Prolonged I-V latencies	Prolonged IV latency	Prolonged N9, N13 latencies	Prolonged N20 latency
	↓	Absent III, V			
	Advanced	Absent III, V	All waves absent	Absent N9, N13 Absent N9, N13	Absent N20

although conduction of the auditory nerve seemed to be preserved even in the final stage in our patients.

All 5 PMD patients exhibited a loss of later ABR waves, consistent with the previous studies (Ochs et al., 1979; Markand et al., 1982; Nezu, 1995). In addition, there were slight waveform and latency changes of ABR wave I in patient no. 3 for 3 years from onset. The outer hair cell function in the cochlea of PMD patients was found to be normal in an otoacoustic emission study (Kon et al., 2000). The preservation of peripheral nerve myelin was confirmed histologically in another patient (no. 4) of 8 months of age (Komaki et al., 1999). The fluctuation of ABR wave I in the infantile period might therefore reflect the coexistence of myelinating and demyelinating processes at the type 1 cochlear nerve level in this disorder. With flash VEP, a severely prolonged wave IV or P100 was recorded in the early stage and gradually disappeared thereafter in one patient, confirming previous reports suggesting VEP deterioration in PMD (Markand et al., 1982; De Meirleir et al., 1988; Hayashi et al., 1990). Moreover, the absence of cortical SEP and delayed VEP in the same patient suggests that central conduction in congenital type PMD varies with each modality despite diffuse dysmyelination, whereas EPs in PMD have been reported as relatively stable over the pediatric age range (Taylor, 1993).

Although there have been few reports on EPs findings in ALX, 3 patients aged 6, 12, and 13 years, respectively, had normal f-VEP with absent cortical responses of SSEP (De Meirleir et al., 1988; Ichiyama et al., 1993). In an infantile case of Arend et al. (1991), VEP was of normal latency but reduced amplitude. The present 3 patients also showed almost normal VEP findings. ALX patients could therefore have normal ABR and VEP findings even in the advanced stage. On the other hand, the N20 component of SSEP was observed in the youngest patient (no. 3), although the latency was delayed. Therefore, neuron myelination from the thalamus to the sensory cortex might be preserved in the early stage and damaged thereafter in this type of leukodystrophy.

Several investigators have described marked abnormalities of EPs in MLD and GLD patients (Brown et al., 1981; Markand et al., 1982; Darras et al., 1986;

De Meirleir et al., 1988; Yamanouchi et al., 1993). However, there have been few reports on repeat recordings of multimodal EPs in the same patients. Takakura et al. (1985) described the deterioration of EPs over 2 months in a 2 years 3 months-old girl with the late infantile form of MLD, which consisted of decreased f-VEP, a severely prolonged I-V interval of ABR, and delayed peak latencies of SSEP. Zafeiriou et al. (1999) also noticed that ABR wave V disappeared more than 1.5 years after onset and VEP could not be recorded at 2 years from onset in one patient with the same type of MLD. In our patients with the late infantile form of MLD, the auditory and then visual evoked response seemed to disappear 2–4 years from the onset. Autopsy studies on the late infantile form of MLD (Takashima et al., 1981) revealed that myelin sheath loss was apparent in the entire central nervous system including the brainstem and cranial nerves. D'Hooge et al. (1999) described a parallel relationship between the decline of the ABR waveform and the decrease of spiral ganglion cells in ASA-deficient mice. ABR change in the late infantile form of MLD, in which all waves finally vanish, might therefore be produced through both cochlear and brainstem pathology. On the other hand, ABR wave I in our GLD patients was present even in the advanced stage. Other investigators also noted that ABR wave I could be recorded during the infantile period in Krabbe disease (Darras et al., 1986; De Meirleir et al., 1988; Zafeiriou et al., 1997). Kurokawa et al. (1987) reported ABR changes in a girl with the late infantile form of Krabbe disease from the normal configuration to prolonged interpeak latencies in one month. It is suggested that the rapid deterioration of EPs, especially of ABR, in GLD is caused by disease progression in a rostro-caudal direction in the central nervous system; however, the VIII cranial nerve and cochlear function would be preserved. In conclusion, the order of combined EP changes in pediatric leukodystrophy might differ with the disease type and reflect underlying pathological alterations. These electrophysiological findings might be useful in determining the effectiveness of the intervention such as BMT or gene therapy for individual patients at each disease stage.