

の磁場の不均一性に依存するので、臨床的には症状を伴わない微小な出血の同定に役立つとされている。

拡散強調画像

拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) は、強い双極傾斜磁場を付加して、水分子の拡散 (Brown 運動) を画像に反映する方法である。拡散が激しいほど信号強度は低く、拡散が低下した部分が高信号になる²⁾。DWI は T2WI での高信号の影響を受けるため (T2 shine through)、ADC (apparent diffusion coefficient ; 見かけの拡散係数) map を作製し、拡散低下を評価することが望ましい。

FLAIR 法

FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 法は、自由水 (細胞内外を自由に移動できる水) の信号を抑制する撮像方法で、T2WI では病変も脳脊髄液も高信号になり区別しがたいことが多いが、この撮像方法では脳脊髄液が低信号となるため、脳溝や脳室に接する病変の診断に有効である¹⁾。てんかん患者の検査では FLAIR 画像を撮影することが望ましい。

BOLD 法

BOLD (blood oxygenation level dependent) 法は、脳活動に伴う神経代謝や脳血流の変化を間接的にとらえる方法である。酸素が消費されると、酸素化ヘモグロビンが常磁性体である脱酸素化ヘモグロビンに変化する。脱酸素化ヘモグロビンは磁化率効果により局所の信号強度を低下させるが、脱酸素化ヘモグロビンの増加に比べ不相应な局所血流増加が生じるため、脱酸素化ヘモグロビン密度は低下し、結果として局所の信号強度が上昇する³⁾。つまり信号強度の上昇が脳の機能を反映することになる。図 1 に BOLD 法による fMRI 画像の一例を示す。

MRI の解析方法

MRI を含めた脳画像検査では、初期の病態になればなるほど画像上の変化は軽微であるため、画像の評価には一定の経験が必要なうえに、評価者の主観に左右されることがしばしばある。このような問題点を克服するために、画像統計解析法という手法をとることもある。MRI による脳構造解析では、主に statistical parametric mapping (SPM) で voxel-based morphometry (VBM) を用いて検索する方法と、手書きにより関心領域の体積を測定する方法がある。詳細は項末の Further reading を参照されたい。また、SPM や VBM を応用して、各患者個人の脳情報を正常データベースと比較する Alzheimer 型認知症の診断支援ソフト (VSRAD) も開発されてい

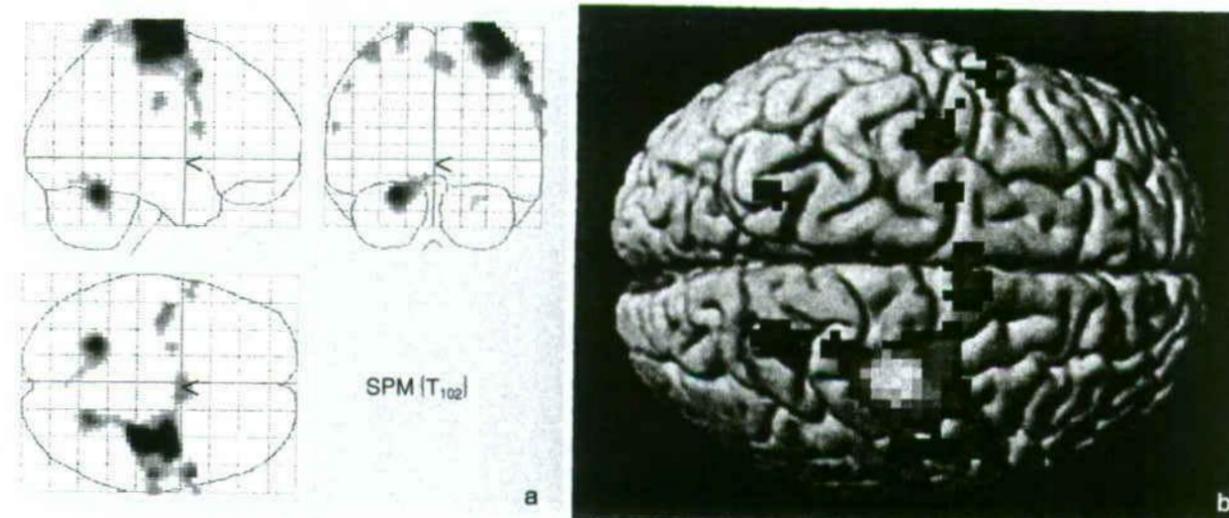


図 1 fMRI (24 歳、健常男性)

左手の複雑運動時記録から安静時記録を差し引いた信号を SPM にて処理 (a) した後に、標準脳 3D 画像にその信号を重ねて表示した (b)。

る⁴⁾。このような手法を用いることで、健常者と比較してどの部位がどの程度変化しているかが視覚的・客観的に判定可能となり、画像診断の豊富な経験をもっていなくても状態評価が可能となることが期待されている。

MRI 診断の実際

はじめに述べたように、一般診療においては、脳器質性疾患を見落とさないことが重要である。ここでは、脳器質性疾患を鑑別するにあたり参考となる症例の MRI 画像を列記する。

症例 1

56 歳、女性。

20 歳の頃、徐々にしゃべるのが遅くなり、上肢で何かしようとするときに手が震えるようになったため受診。臨床症状と採血結果から診断した。以後、30 年以上通院・服薬を行っている。

診断：Wilson 病 (図 2)。

解説：Wilson 病は銅輸送遺伝子異常のため銅が脳、角膜、肝臓などに沈着する。大脳基底核に銅が沈着するため、基底核障害としてパーキンソン症状が出現する。肝臓への沈着のため肝機能障害を、角膜への沈着のため Kayser-Fleischer 角膜輪を生じる。若年で、話が下手になってきた、動きが硬く表情が無くなってきた、振戦やジストニアなどの不随意運動が出てきたというパーキンソン症状を呈する場合には、Wilson 病を鑑別する必要がある。治療として銅キレート薬を投与するが、障害された脳組織が完全には回復しないこともあるので、早期発見、早期治療が重要である。



図2 症例1: Wilson病のT2WI

銅の沈着による基底核のT2短縮(低信号)と被殻の組織障害によるT2延長(高信号)を認める(矢印)。

症例2

71歳, 男性。

記憶力が低下して, 時に失禁をするようになった。半年前から歩幅が狭くなり, ころびやすくなっていた。

診断: 正常圧水頭症(図3)。

解説: 記憶障害や反応性の低下が主訴の場合には, 水頭症を鑑別しなければならない。髄液の吸収障害以外に, 中脳水道の狭窄が原因となることがあり, 画像で確かめる必要がある。この場合, 脳MRI矢状断撮影を行うことが望ましい。実際には水頭症と脳萎縮の鑑別が困難なことがあり, その場合は髄液の動きをとらえたシネMRIで髄液の流れを調べたり, 髄液を大量に排除して症状の改善があるかどうかCSFタップテストを行う必要がある。

症例3

34歳, 女性。

1か月前から不眠があり, 微熱と頭痛もあるため近医受診したが, 頭部CTで異常なく帰宅した。会話はできるが短期記憶が著明に障害されていたため, 精神科を受診。前夜以後の記憶がなくなっていた。ストレスによるものとして抗不安薬を処方されたが, 翌日, 不穏状態となった。

診断: 傍腫瘍性辺縁系脳炎(図4)。

解説: 辺縁系脳炎は記憶障害や精神症状を呈するため, 精神疾患との鑑別が困難なことが多い。画像や髄液検査をする必要があるが, それらの検査でも異常が出ないこともしばしばである。この症例では腫瘍を検索した結果, 卵巣腫瘍が見つかった。腫瘍, 特に乳腺腫瘍や卵巣腫瘍に起因する免

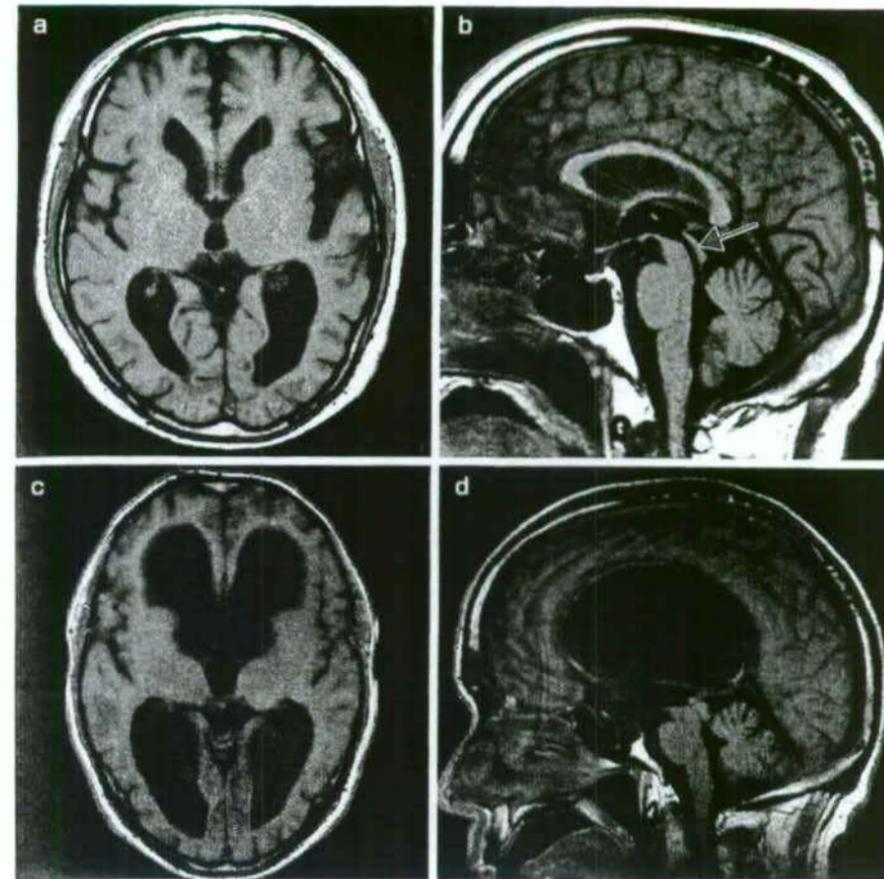


図3 正常圧水頭症のMRI

a, b: 症例2。脳室の拡大を認める。矢状断では中脳水道には狭窄がないことがわかる(矢印)。脳室以外にも Sylvius 裂の開大や軽度の脳溝の狭小化を認める。
c, d: 中脳水道の狭窄があり水頭症を呈している別の症例。側脳室, 第三脳室の著明な拡大を認める。

疫関連性の辺縁系脳炎を生じることがあり, 精神症状をきたす場合, 特にそれが女性の場合は腫瘍が潜在していることを知っておく必要がある。腫瘍を摘出しても, 脳に不可逆的な障害が残ることも多い。DWIで高信号であってもT2WIの高信号が透けて見える場合があり(T2 shine through), ADC mapで確かめる必要がある。ADCで高信号・等信号のときは血管性浮腫(vasogenic edema), 低信号のときは細胞毒性浮腫(cytotoxic edema)を示唆し, 前者の場合は可逆的であるが, 後者の場合は細胞破壊が起こっているため障害が不可逆になる可能性が高い。

症例4

50歳, 女性。

発熱と咳が出現し, その2日後に軽度意識障害, けいれんが出現し搬送された。30歳から全身性エリテマトーデス(SLE)の診断でステロイド内服を行っていたが, 自己中止することも多かった。

診断: CNS(中枢神経系)ループス(図5)。

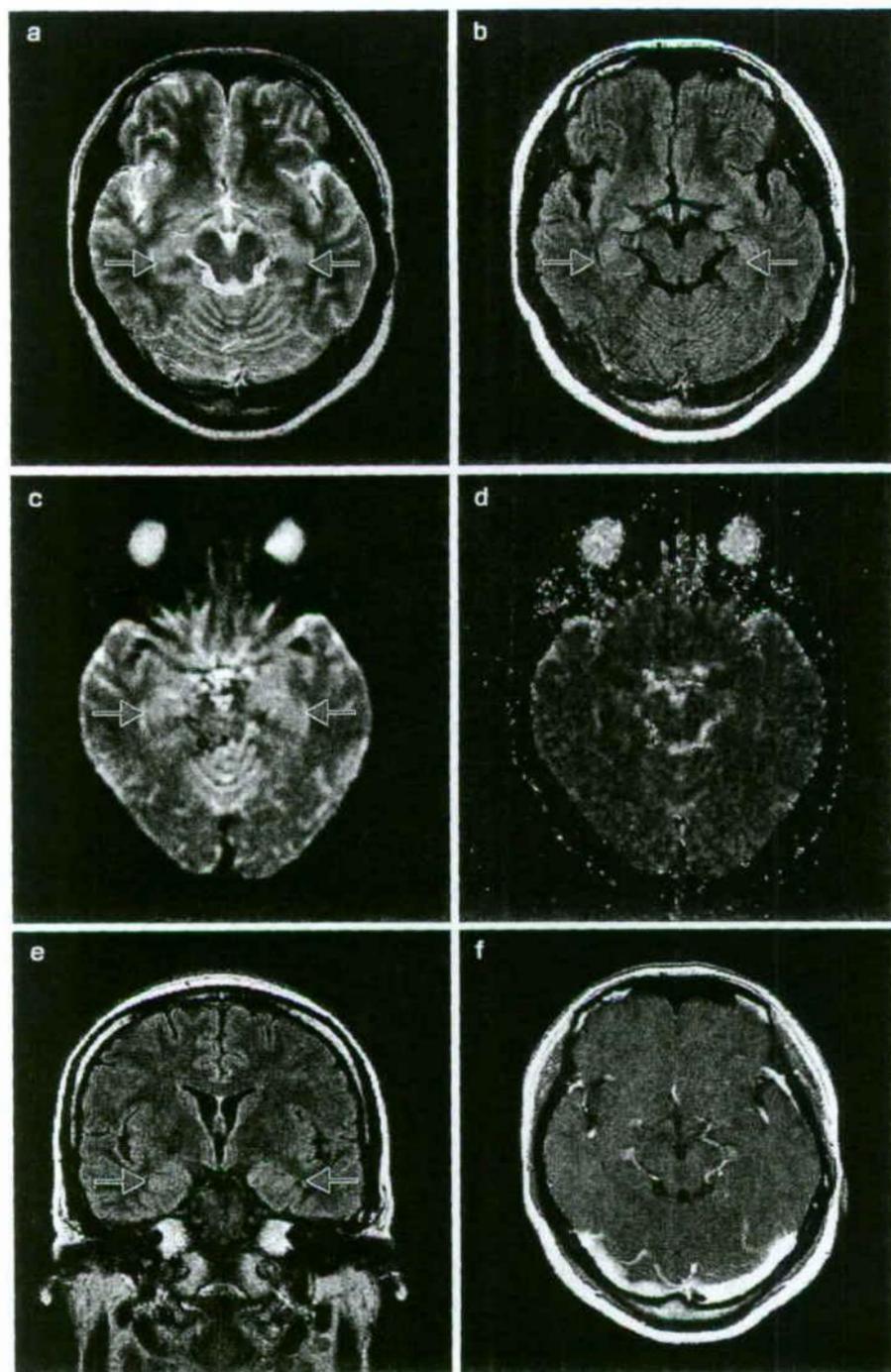


図4 症例3：傍腫瘍性辺縁系脳炎
 海馬が腫大し T2WI (a)、FLAIR 画像 (b) で高信号を呈する。DWI (c) では高信号だが、ADC (d) では信号低下はみられず、血管性浮腫であることを示唆する。海馬部冠状断像 (e)、造影効果はなかった (f)。

解説：脳炎の鑑別としては、ウイルス性、細菌性、結核性、自己免疫性、傍腫瘍性などがあげられる。辺縁系脳炎で発作が重積している場合は、海馬・辺縁系は DWI で高信号をきたすため、病変なのか、神経過剰興奮による二次的な変化なのか、鑑別困難な場合がある。

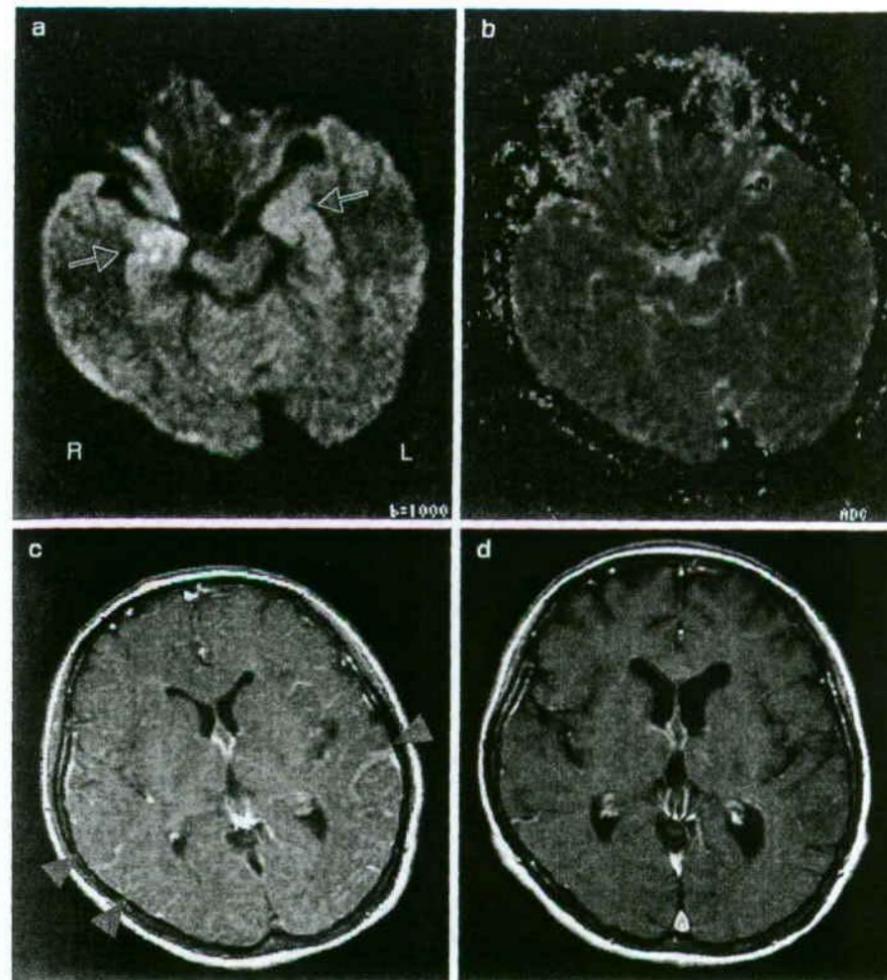


図5 症例4：CNS ループス
 a：海馬が右優位に DWI 高信号となっている (矢印)。
 b：同部は ADC では信号低下を認めない。
 c：造影では後頭葉脳表に異常な増強を認める (矢頭)。
 d：2か月後には異常な造影効果は消失した。

症例5

38歳、女性。

2歳半頃、けいれん初発。左手を伸展・強直させる数十秒の発作が一日に何度も起こり、特に夜間睡眠中や午前中に多い。発作時は意識が保たれていることがほとんどだが、時に運動発作後半で意識を消失する。抗てんかん薬の効果はあるが、けいれん発作を消失させるまでには至らない。

診断：局所皮質異形成、前頭葉てんかん (図6)。

解説：部分てんかんの原因として皮質異形成 (cortical dysplasia) は重要な病変であるが、CTやT1WI、T2WIでは見えにくかったものが、FLAIR画像や高磁場MRIの登場で発見されることが多くなった。てんかん患者の検査ではFLAIR画像を撮影することが望ましい。

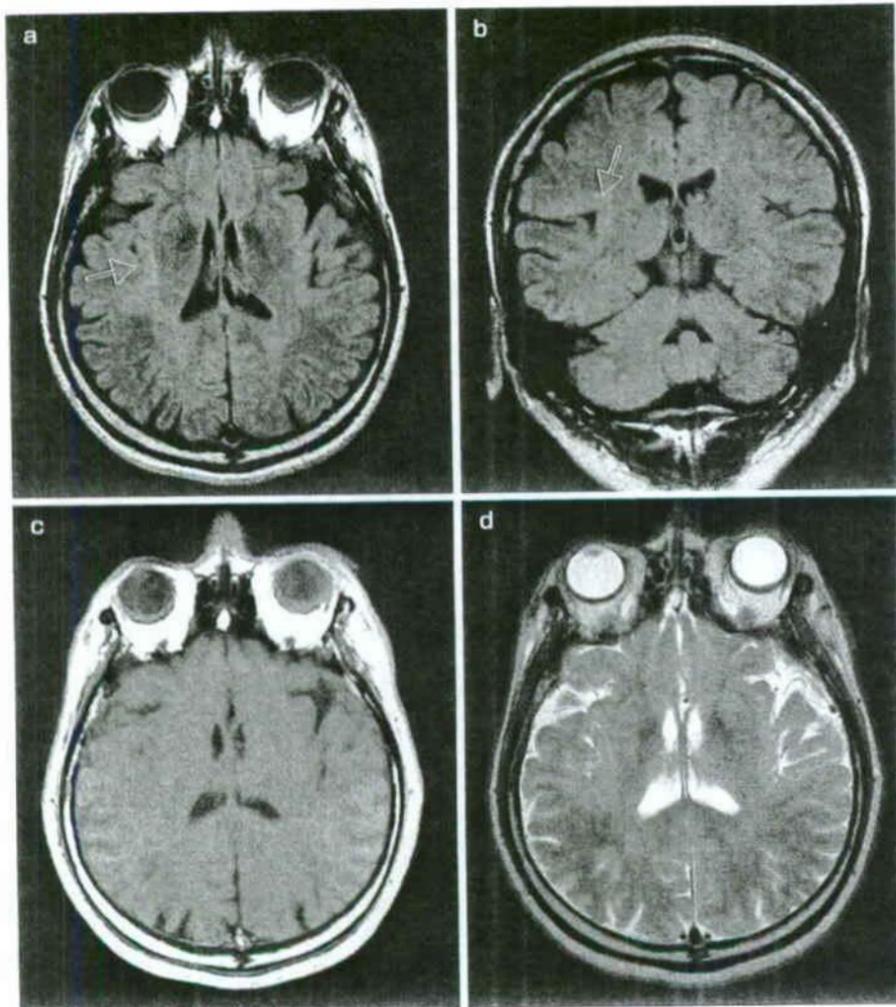


図6 症例5：局所皮質異形成，前頭葉てんかん
 a：右前頭葉～島皮質にFLAIR画像で高信号の病変を認める（矢印）。
 b：冠状断FLAIR画像。
 c, d：T1WI (c) およびT2WI (d) では病変を鑑別するのが難しい。

症例6

34歳，女性。

12歳時に意識消失発作初発。会話中に突然しゃべらなくなったり，そのあいだ口をもぐもぐとさせたり，つばを飲みこんだりする。発作の前に恐怖感が出現したり，急に鳥肌が立ったりする。多いときは一日に何度も起こる。

診断：海馬硬化，側頭葉てんかん（図7）。

解説：てんかんのなかには運動を伴わない発作も多い。側頭葉にてんかん性放電のある複雑部分発作では，前兆として恐怖（扁桃核）や上腹部不快感（島皮質）を伴った後，意識が減損し，自動症（口をもぐもぐさせたり，手遊びをしたりといった一見自然な動き）を呈することが多い。前兆だけしかないときは，精神疾患との鑑別が困難である。MRI画像ではどのような断面をとるかも重要で，側頭葉てんかんを疑う場合には海馬軸に平行

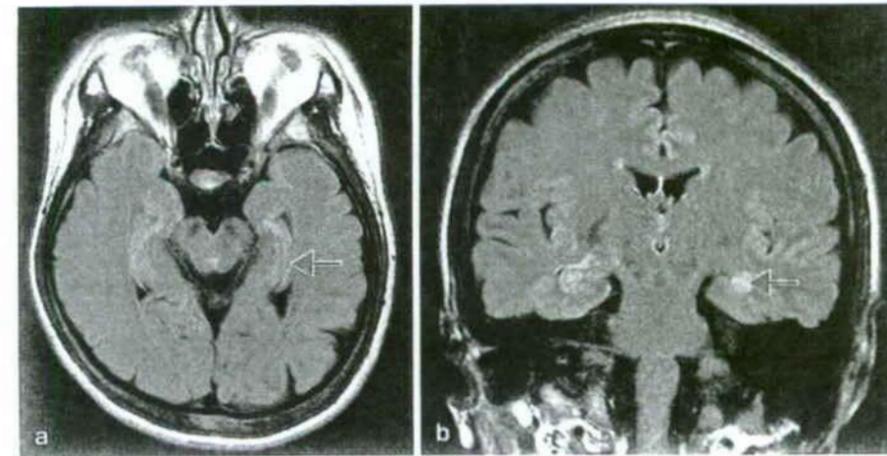


図7 症例6：海馬硬化，側頭葉てんかん
 a：海馬軸に平行に撮影された画像では左海馬が右に比べて小さく，FLAIR画像で高信号を呈しているのがわかる（矢印）。
 b：冠状断で左右の海馬を比較すると左海馬が高信号を呈していることがさらにわかりやすい（矢印）。

な断面と冠状断の撮影を行う必要がある。

症例7

54歳，男性。

1年前に交通事故で頭蓋骨骨折，硬膜外血腫，硬膜下血腫，くも膜下出血，左前頭葉・側頭葉脳挫傷を生じ，開頭血腫除去術を施行された。事故2か月後には麻痺・知能低下なく退院し，警備の仕事ができていた。しかし，処方されていた抗てんかん薬を服用しなかったり，アルコール多飲があったりして，てんかん重積を起こし，緊急入院，ICU管理となった。重積は終息したが，以後，自発語が少なくなり，つじつまの合わないことをしゃべるようになった。

診断：脳挫傷後遺症，けいれん重積後遺症（図8）。

解説：脳挫傷の既往がある人が，けいれん重積を契機に知能低下，失語をきたした症例である。もともと症候性てんかんをもつ人が精神症状をきたしたとき，それがてんかんの原因である原疾患によるものなのか，てんかん重積によるものなのか，新たに脳炎を生じたのか，鑑別困難なことがある。画像だけでなく脳波，髄液検査が必要となってくる。図8bに示したsuperficial siderosisは，外傷時に皮質出血を起こした痕跡と考えられる。

症例8

50歳，女性。

17歳時の交通外傷で脳挫傷を起こした。軽度の運動失語と症候性てんかんはあるが，抗けいれん薬を服用し社会生活は比較的保たれている。

診断：脳挫傷後遺症，症候性てんかん（図9）。

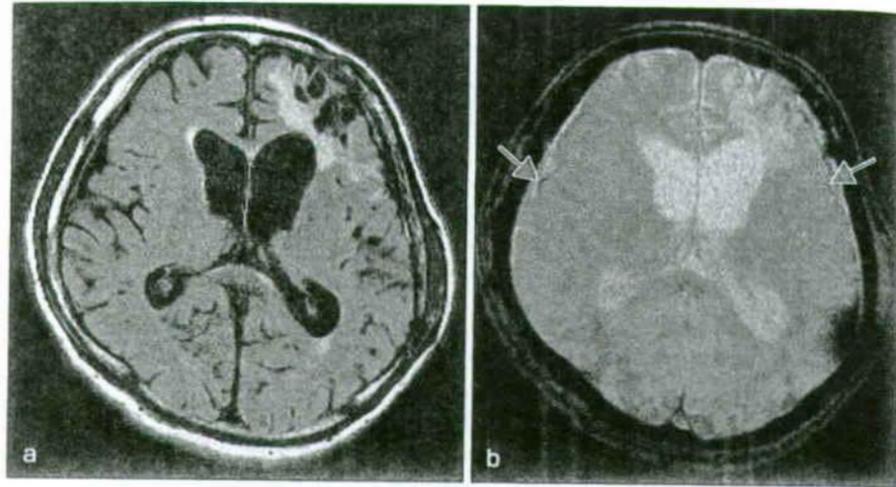


図 8 症例 7：脳挫傷後遺症，けいれん重積後遺症
 a：FLAIR 画像。左前頭葉に脳挫傷を認める。脳室拡大あり。
 b：T2* image。両側前頭葉に superficial siderosis を認める（矢印）。

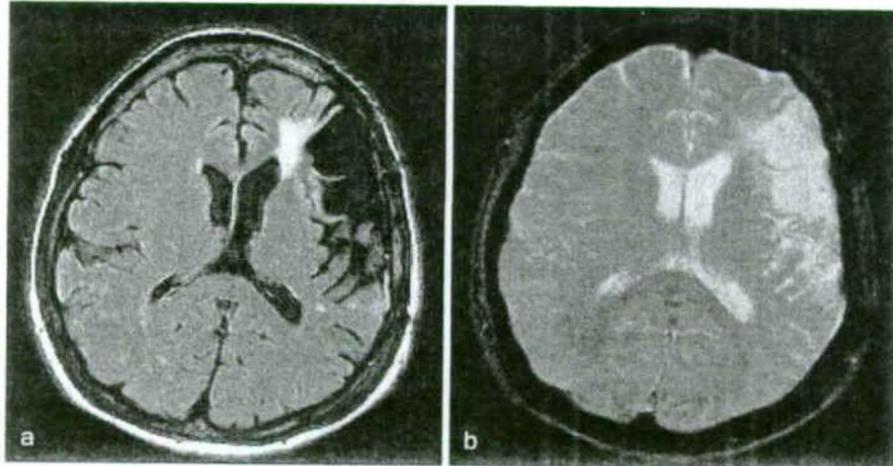


図 9 症例 8：脳挫傷後遺症，症候性てんかん
 a：FLAIR 画像。左前頭葉に脳挫傷を認める。
 b：T2* image。

解説：本症例は，症例 7 と同じような損傷であるが，日常生活・社会生活は可能である。

症例 9

61 歳，男性。

3 年前からふらつきを自覚。2 年前からは，ろれつが回りにくく，便秘や頻尿が出現してきた。

診断：多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）のオリブ橋小脳萎縮（olivopontocerebellar atrophy：OPCA）型（図 10）。

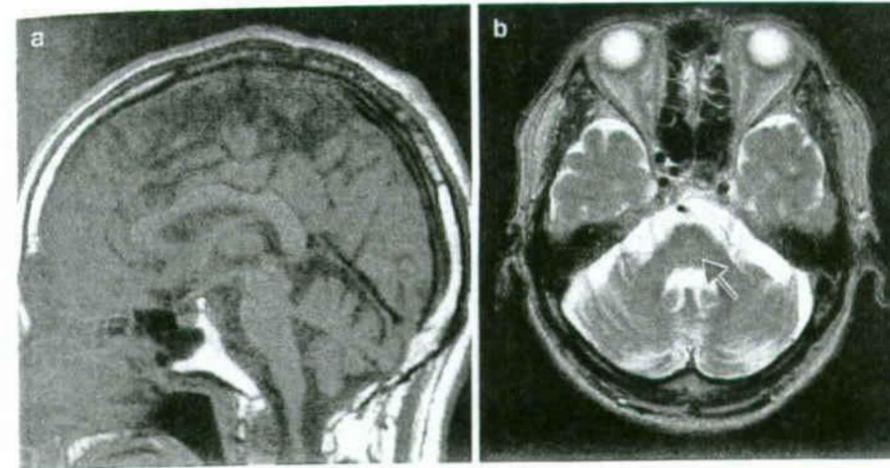


図 10 症例 9：多系統萎縮症
 a：橋の萎縮，小脳の萎縮を認める。
 b：軸位 T2WI では橋正中心を通り前後左右に走る十字型の高信号域が見られ（十字サイン，矢印），橋横走線維の線維化を示唆している。



図 11 症例 10：錐体外路症状の強い多系統萎縮症
 被殻部の T2WI で高信号を認める（矢頭）。

症例 10

48 歳，女性。

錐体外路症状の強い MSA 患者。

診断：MSA の線条体黒質変性（striatonigral degeneration：SND）型（図 11）。

解説：ふらつきやしゃべりにくさを訴える人のなかには，器質的に小脳・脳幹部が障害を受けている患者もいる。神経所見や画像診断にて器質的な異常を鑑別する必要がある。MSA は，小脳，錐体外路，自律神経などさまざまな系統が障害される。障害される部位や症状により，小脳症状が強い型は OPCA，錐体外路症状が強い型は SND，自律神経障害が強い型は SDS（Shy-Drager syndrome）に分類はされているが，小脳症状が強いものを MSA-C，錐体外路症状の強いものを MSA-P と分類することもある。

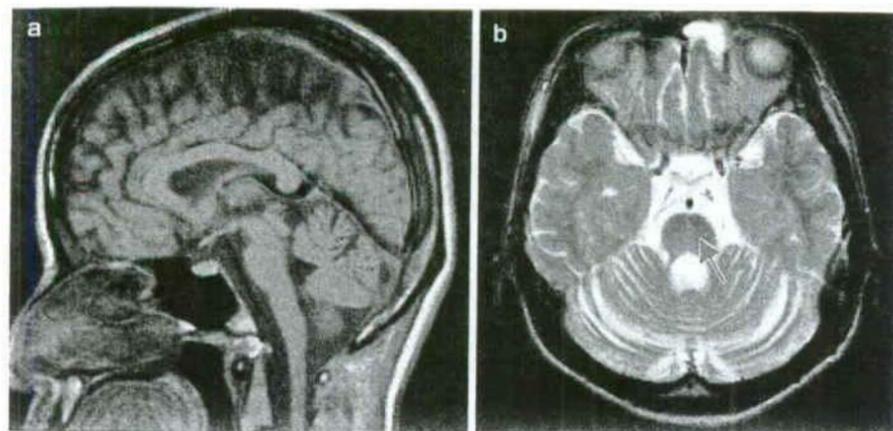


図 12 症例 11：遺伝性脊髄小脳変性症
脳幹・小脳の萎縮 (a) と T2WI で橋に十字サイン (b, 矢印) を認める。

症例 11

41 歳, 女性。

5 年前からふらつきがあり, 3 年前から複視の訴えがある。

診断：遺伝性脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia-3: SCA-3 <Machado-Joseph disease: MJD>) (図 12)。

解説：ふらつきを訴え, かつ家族歴のある場合は遺伝性脊髄小脳変性症である可能性を考えなければならない。ここに示した SCA-3 以外に日本では SCA-6, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy: DRPLA) が多い。

症例 12

32 歳, 男性。

ふらつきが 2 年前から出現し, 徐々に増悪している。ろれつが回りにくい。

診断：多発性硬化症 (図 13)。

解説：多発性硬化症は視力低下や脳脊髄の神経脱髄症状の再発・寛解を繰り返す脱髄疾患であるが, 視力低下を示さないものや, 寛解することなく徐々に進行する病型もあり, ふらつきを主訴に来院するものの鑑別として重要である。大脳脱髄病変は脳室周囲や脳梁に出現するので, それらを抽出しやすい断面を撮影することが重要である。

症例 13

20 歳, 男性。

18 歳で仕事を始めたときから夜尿あり。一時軽快したものの, 2 年後, 転勤後から再び夜尿出現。まっすぐ歩けていないと指摘されていた。中学生のときに口腔内アフタ, 高校生のときに陰部潰瘍を頻りに認めていた。

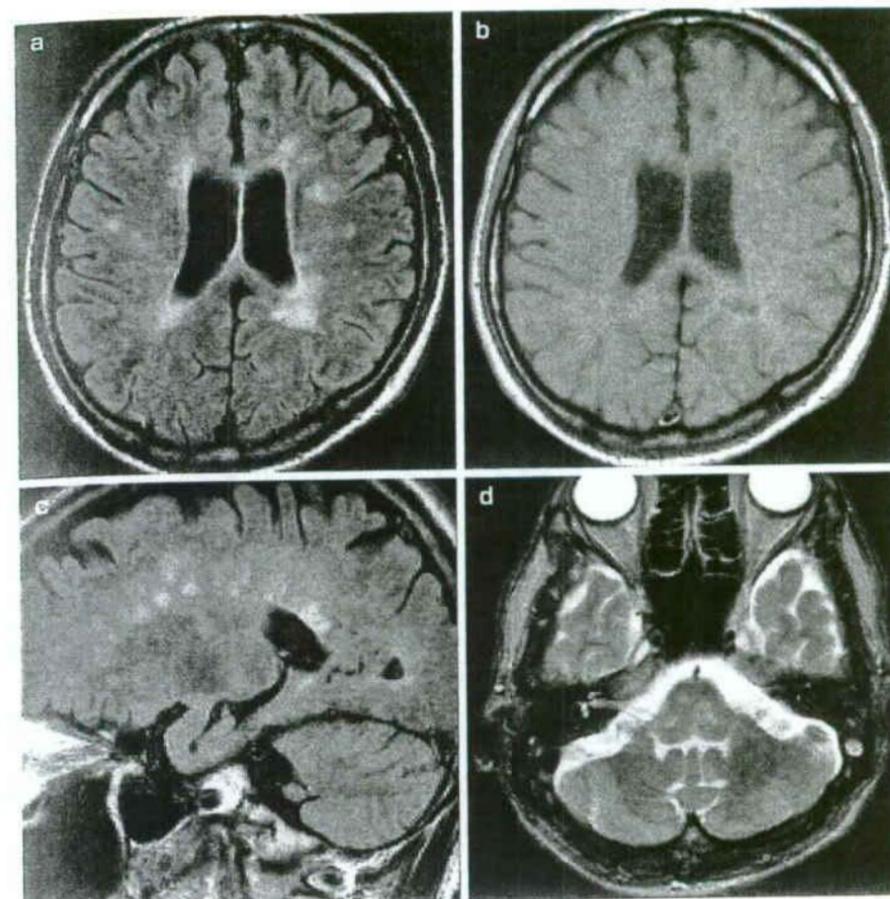


図 13 症例 12：多発性硬化症

a: 脳室周囲白質に FLAIR 画像で高信号。
b: 同部は T1WI で白質が脱落している部分もある。
c: 矢状断で脳室周囲に放射状に FLAIR 画像高信号。
d: 脳幹部にも病変を認める (T2WI)。

診断：Behçet 病 (図 14)。

解説：夜尿やふらつきは初期には心因性のものと診断されることがある。Behçet 病は若年者に多く, 日本人に多い。病理上は炎症であるが, 画像上では炎症はとらえられず, 萎縮としてしか出現しないことも多い。陰部潰瘍, 口腔内アフタなどの身体所見がないかを確認することが重要である。

症例 14

80 歳, 女性。

2 年前から同じことを何度も言うようになった。同じ食事ばかりつくり, 愛想はよいが, 部屋にこもってふさぎこむことが多い。

診断：Alzheimer 型老年認知症 (図 15)。

解説：Alzheimer 型老年認知症では, 記憶障害が中核となり, MRI では側頭葉の萎縮, 脳血流シンチグラムでは側頭・頭頂葉の血流低下がみられる。病理所見にて大脳皮質への β アミロイドの蓄積がみられる。

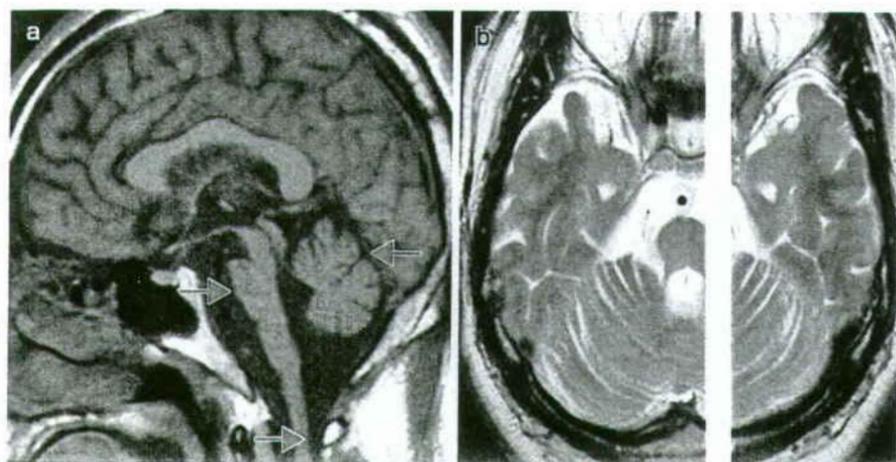


図 14 症例 13: Behçet 病
脳幹・小脳・頸髄の萎縮 (a, 矢印) に加え、大脳も軽度萎縮している (b).



図 15 症例 14: Alzheimer 型老年認知症
びまん性脳萎縮, 特に側頭葉の萎縮 (矢印) が目立つ。

症例 15

71 歳, 男性.

2 年前から表情がなくなり, 動きが遅くなった.

診断: Parkinson 病 (図 16).

解説: Parkinson 病は寡動, 筋強剛, 振戦, 姿勢反射障害: きたす変性疾患で, 中脳黒質のドーパミン細胞の減少と病理学的には同様に Lewy 小体がみられる疾患である. 振戦がみられず寡動が主症状である場合, うつ状態との鑑別が難しいことがある. また, 幻視を伴い, 無気力から興奮といった情動不安定を呈し, パーキンソン症状を伴い, 病理学的に大脳皮質にもびまん性に Lewy 小体を認める Lewy 小体型認知症との鑑別が必要である.



図 16 症例 15: Parkinson 病
大脳皮質, 脳幹部とも年齢相応で萎縮はみられない。

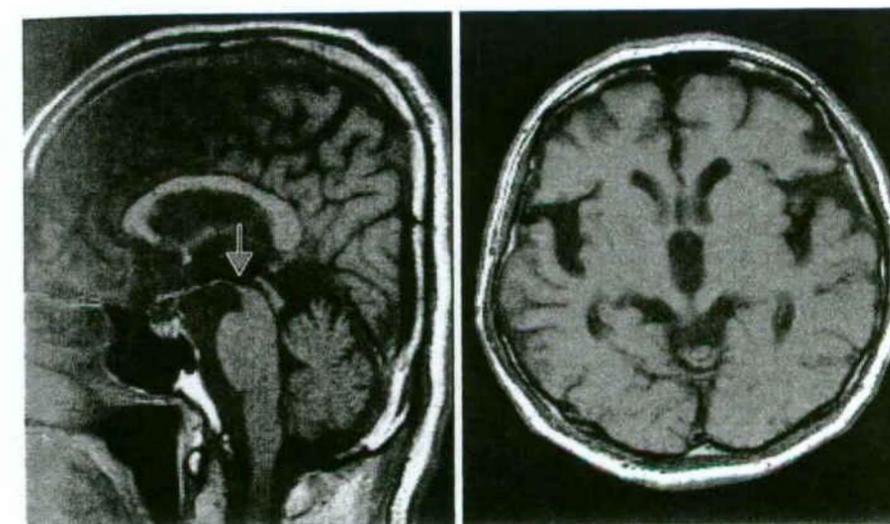


図 17 症例 16: 進行性核上性麻痺
びまん性の脳萎縮を認める. 特に中脳被蓋部・橋の萎縮が矢状断でみられ, その形が長くくちばしをもつ「はちどり」に似ているのでハミングバードサインといわれる (矢印).

症例 16

79 歳, 男性.

2 年前から聞き取りにくい言葉を話すようになったが, 原因がわからなかった. 1 年前から転倒しやすく, 下を向きにくくなってきた.

診断: 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) (図 17).

解説: PSP は, 構音障害, 体幹に強い筋強剛, 眼球運動障害をきたす疾患で, 思考緩慢や注意力低下といった前頭葉症状をきたす. 病理学的に神経細胞・グリア細胞にタウ蛋白の蓄積を認め, 次に述べる前頭側頭葉型認知症 (症例 17), 皮質基底核変性症などとともに病理学的側面からタウオ

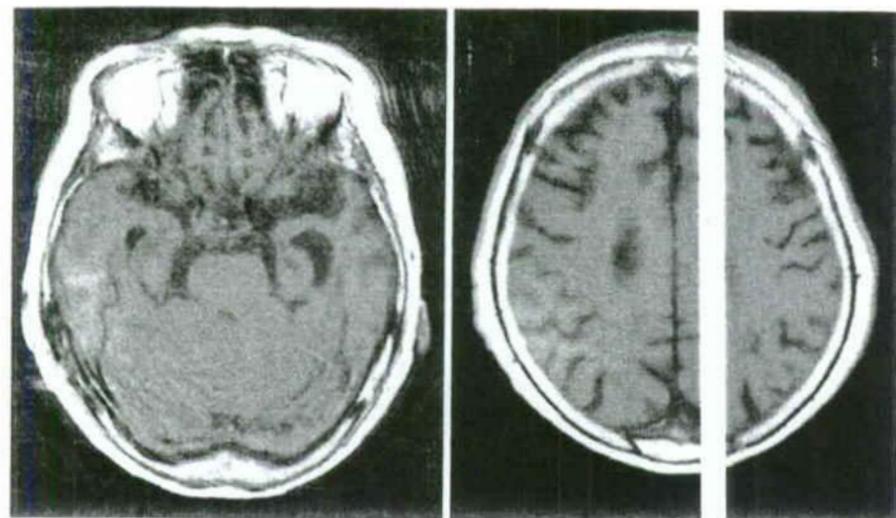


図 18 症例 17: 前頭側頭葉型認知症
左優位の側脳室下角の開大, 側頭葉の萎縮を認める。

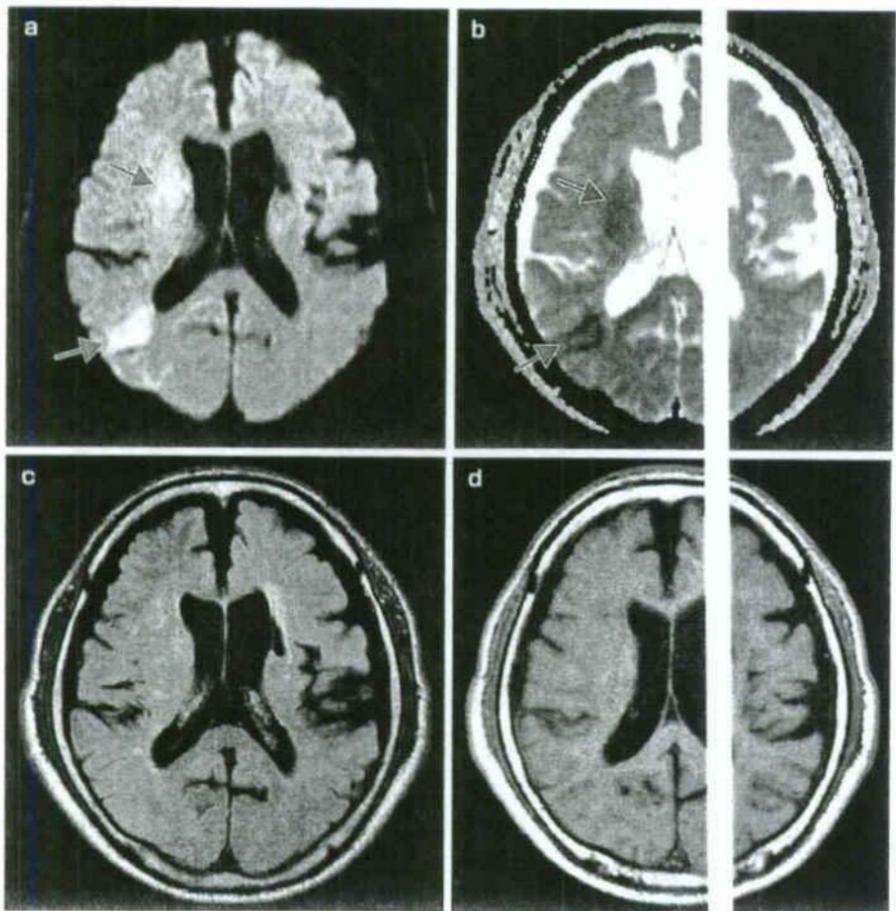


図 19 症例 18: 脳梗塞急性期, 右中大脳動脈領域
a: DWI では高信号 (矢印).
b: ADC map では低信号 (矢印).
c, d: FLAIR 画像 (c) や T1WI (d) では急性期脳梗塞ははっきりしな

パチーと称される。

症例 17

69 歳, 女性.

診断: 前頭側頭葉型認知症 (図 18).

症例 18

65 歳, 男性.

突然の意識障害と左片麻痺が出現. 47 歳時に麻痺はないものの右上下肢と口周囲にジンジン感が出現し, 脳梗塞と診断されたことがある.

診断: 脳梗塞急性期, 右中大脳動脈領域 (図 19).

解説: 脳梗塞急性期には CT, MRI では病変がはっきりしないことが多く, DWI 撮影を行う必要がある. この患者の場合, 今回の右半球病変以外にも FLAIR 画像で高信号の陳旧性脳梗塞があり, 運動症状がみられない感覚異常やめまいといった症状は CT, MRI 撮影を行ったとしても診断できず, 心因性と診断されるおそれもある.

本項では, MRI の原理および疾患の MRI 画像を示すことで, 精神科一般診療に役立つ内容を目指し, 解説を行った. 本項を参照することで, 神経疾患の診断までつけられなくとも, 精神科診療における脳器質性疾患の除外の参考となればさいわいである.

(鬼塚俊明, 重藤寛史)

参考文献

- 1) 片山 仁, ほか. MRI の ABC. 日本医師会雑誌特別号 1999; 121 (12).
- 2) 成瀬昭二, 田中忠蔵. 拡散強調画像の可能性. 最新医学 2005; 60 (5): 952-964.
- 3) 宮内 哲, 三崎将也. 機能的磁気共鳴画像の計測と解析. 最新医学 2005; 60 (5): 1025-1035.
- 4) 松田博史. MRI 標準データベースを使用したアルツハイマー型痴呆の早期診断を考える. 老年精神医学雑誌 2005; 16: 38-44.

Further reading

神経画像解析を学びたい人のために.

・鬼塚俊明, sMRI-ROI. 平安良雄, ほか (編). 精神疾患の脳画像解析・診断学. 東京: 南山堂; 印刷中.

精神疾患の 脳画像解析・診断学

横浜市立大学 平安良雄
東京大学 笠井清登 編

南山堂

I.

脳画像検査の実際

A.

検査機器・システム

1.

sMRI-ROI

はじめに

精神疾患においては、1980年代より統合失調症者において側脳室拡大があることが報告されてきたが、1990年代に入ると高解像度 magnetic resonance imaging (MRI) を使用が盛んになった。現在ではさまざまな精神疾患において、健常者との微細な脳構造の

MRIによる脳構造研究には主に voxel-based morphometry (VBM) を用いて検出され、手書きにより関心領域 region of interest (ROI) 体積を測定する方法とがある。手書きによる関心領域体積測定法 (sMRI-ROI) で検出された脳体積の違いが VBM 法で検出されない。VBM 法では検出されても sMRI-ROI では検出されないということもある。一見が見られているわけではないが、VBM 法は脳構造の違いがどこに見られるかというに役立つ方法であると考えられており (Giuliani ら, 2006)、脳構造研究においては、手書きによる関心領域体積を測定する方法は、熟練した研究者が行う必要がある、

多くの時間がかかるという欠点がある。しかし、VBM 法に比べ単純な方法であり、スタンダードな方法の一つであるといえる。本項では sMRI-ROI 研究をどのように進めか、具体的に説明する。

a. 研究デザイン

1) 被験者

横断的研究であれば、患者群は一定の期間に何名の者をリクルートし、何名が同意に参加したかを明示したほうがよい。バイアスが少なくなるようあらかじめリクルートを決めて研究を行うべきである。健常対照者には構造化面接を行い、精神疾患を除外し研究に参加してもらう。縦断的研究は横断的研究に比べ、被験者を集めることが難しいので、横断的研究の被験者をフォローアップするようなデザインが自然であろう。い

区し報
した研
が検

る方法
し、手
検出さ
した意
説生成
法で

計測に
でもス
ばよい

て研究
の期間
上で研
えられ
際には

何%の被験者がフォローアップできたかを明示したほうがよい。被験者数は無論多いほどよいが、手書きの時間を考慮すると ROI の大きさにもよるが、一群が 20~40 人程度となるデザインが現実的のように思われる。疾患群と健常対照群との脳構造の違いが MRI で検出できる閾値付近にある場合、研究対象者の偏りに結果 (有意差を認めるか否か) が大きく左右されるということ

2) サンプル評価

被験者の両親の社会経済状況 socioeconomic status (SES) は調べておくほうがよい。被験者の両親の SES がその被験者の脳発育に影響を及ぼす可能性があるためである。被験者の利き手も評価したほうがよい。特に言語野に関連した ROI の体積を調べる場合には必須であろう。

3) 仮説

研究を始める前に仮説を立てておく必要がある。MRI 研究の場合、先行 MRI 研究や脳機能研究により、その疾患において、どの ROI に注目するかを決定する。その ROI に注目する必然性を明らかにしておけば、その後の論文作成に役立つ。また ROI と症状/神経心理の相関研究、ROI と脳機能の相関研究でも、どのような相関に注目するかを決めておくべきである。また、先行研究から疾患群と健常対照群の差異が比較的小さいと予想される場合には、被験者数を多くしたデザインを組む必要があるかもしれない。どのような仮説を立てて研究を進めるかは、後の項で述べるが、どのような統計解析モデルを用いるかにも関わってくるので、慎重に決めたほうがよい。

b. 撮像条件

1) T1 強調撮像

それぞれの施設により、設定条件が異なると思われるが、1.5T の MRI であれば、1.5mm スライス、ギャップなしで撮像することが望ましい。無論スライス幅は小さいほどよい。General Electric 製スキャナの場合 SPGR で撮像する。その後、各 MRI 機器にて設定されているフィルタをかける。本項以降の項で述べられると思うが、撮像方向・各種パラメータは VBM、多施設研究も行うことを考慮して決めたほうがよいかもしれない。

2) T2 強調撮像

sMRI 研究では intracranial volume (ICV) を算出するために撮像することが多い。撮像しておけば、脳脊髄液・脳実質の体積を評価するような研究にもデータを使用できる。以降の項で述べるが、ROI の体積を ICV、全脳、全灰白質体積などで補正する必要があるため、そのためにわれわれの施設では T2 撮像を行っている。

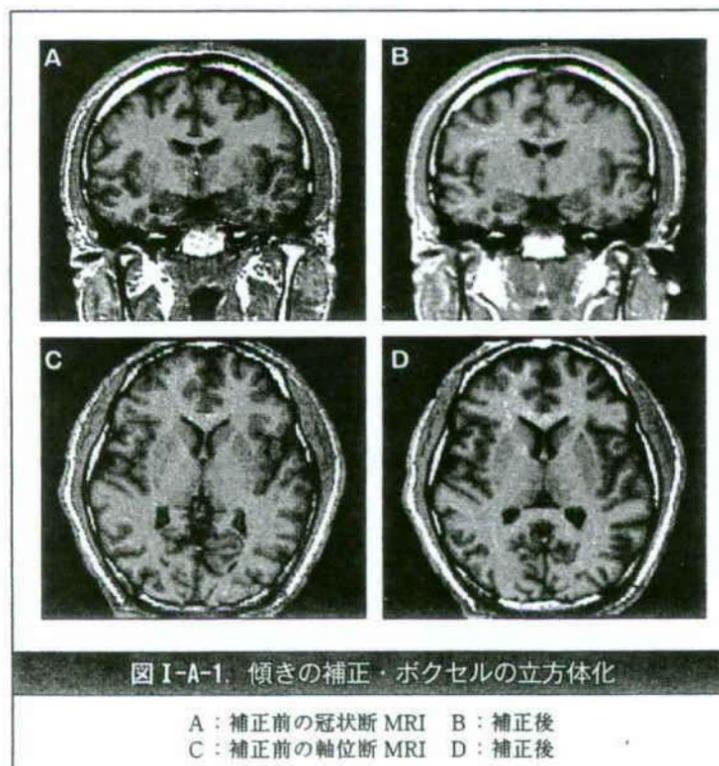
c. 撮像画像処理

1) 傾きの補正

特に体積の小さな ROI (例えば扁桃体) を計測する際には、大脳の傾きにより大きく見え方が変わることが多く、手書きでトレースを行う前に傾きを補正する必要がある。また、縦断的研究のように、微小な体積変化を捉えたいという研究デザインであれば、傾きの補正は必須であるし、補正とともにボクセルを立方体にしておくとよい。図 I-A-1 に MRI の傾き補正の例を示す。冠状面で手書きを行う場合には AC-PC line、大脳縦裂をもとに傾きを補正する。

2) 灰白質・白質の分離

手書きを行う前に、大脳における基本的な組織である灰白質・白質の分離をしておくといふ。例えば、統合失調症の白質体積には変化がないという報告が多く (例えば, Kasai ら, 2003), そのような疾患の場合、灰白質・白質を混在させた ROI 定義を行うと群間体積有意差の検出力が低下する。手書きにより分離することに多くの時間がかかる場合には、ある程度自動的に分離を行い、その後手書きにて補正を行うこともある。また、当初より灰白質のみを手書きで計測してもよい。白質体積には有意差がなく、灰白質体積に特異的に有意差があるという仮説を立てて研究を行う場合 (例えば、前頭前野や側頭極を ROI とする場合など)、分離は重要である。



d. 関心領域の計測

1) 関心領域の定義

sMRI-ROI 研究においては、関心領域の定義は非常に重要である。多くの研究者がその定義をみて妥当であると判断し、かつ定義がわかりやすく、追試ができる必要がある。神経解剖学的に信頼できるランドマークを選ぶ必要があり、できれば ROI の中にそのランドマークが含まれるほうがよい (例えば、ランドマークが ROI 外にあり、ROI との距離が離れている場合、ROI の開始・終了スライスが頭の傾きによる影響を受けやすい)。また、できる限り、ROI は機能と関連するように定義したほうがよい (例えば、ヘシュル回は主に聴覚一次野、側頭平面は主に聴覚連合野に相当するし、側頭葉は脳回ごとにその機能がある程度分かれている)。例として、表 I-A-1 に筆者らが行った sMRI-ROI 研究でのランドマークを示す。

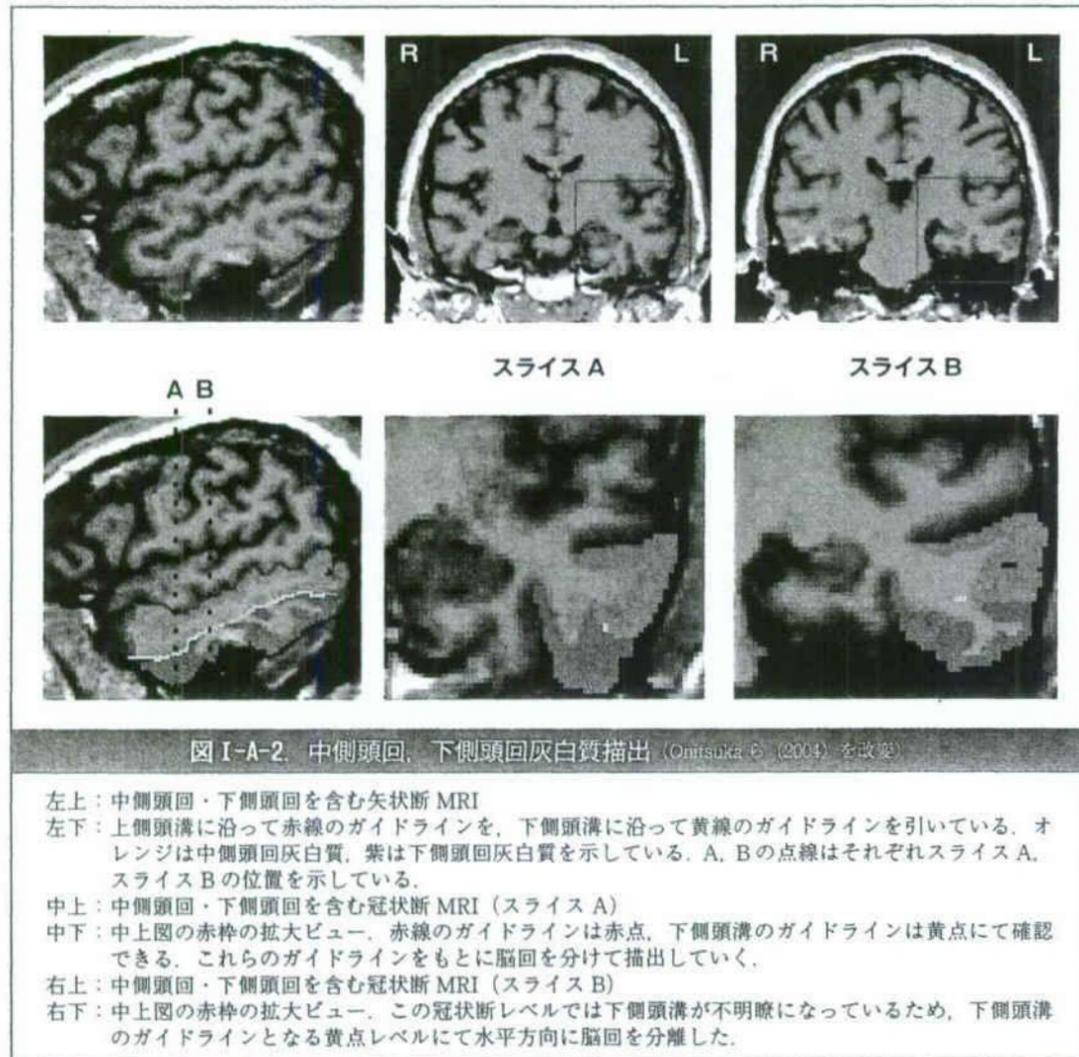
2) ソフトウェア

筆者らはハーバード大学とマサチューセッツ工科大学の研究室で共同開発され無料で提供されている 3D slicer (<http://www.slicer.org/>) を用いて、矢状面・軸位面を参考にしながら、冠状面の MRI 上に ROI を描いている。他の代表的なソフトウェアとしては、MRIcro, ANALYZE, BRAINS などがある。ROI の描出には 3 次元の情報が必要なので、冠状面だけでなく、矢状面・軸位面も同時に表示できるソフトウェアが望ましい。

表 I-A-1. sMRI-ROI 研究のランドマーク

ROI	前側境界 (冠状断)	後側境界 (冠状断)	下側 (または内側) 境界	上側 (または外側) 境界
superior temporal gyrus	temporal stem が認められる最初のスライス	crux of fornix を認める最後のスライス	superior temporal sulcus	lateral sulcus
middle temporal gyrus	temporal stem が認められる最初のスライス	parietooccipital sulcus の先端を含むスライス	inferior temporal sulcus	superior temporal sulcus
inferior temporal gyrus	temporal stem が認められる最初のスライス	parietooccipital sulcus の先端を含むスライス	occipitotemporal sulcus	inferior temporal sulcus
fusiform gyrus	mamillary body より 1 スライス後ろのスライス	parietooccipital sulcus の先端を含むスライス	collateral sulcus	occipitotemporal sulcus
anterior amygdala-hippocampal complex (mainly amygdala)*	temporal stem が認められる最初のスライス	mamillary body が出現する 1 スライス前	スライスごとに描出	スライスごとに描出
posterior amygdala-hippocampal complex (mainly hippocampus)*	mamillary body が出現するスライス	crux of fornix を認める最後のスライス	スライスごとに描出	スライスごとに描出

*詳細は Shenton ら (1992) を参照



3) ROI 描出

ROI 描出をする検査者は、診断についてブラインドでなければならない。筆者らが行った、統合失調症の中側頭・下側頭回灰白質描出の例を示す(図 I-A-2)。実際の脳では脳溝は複雑なパターンを示していることも多いので、われわれは矢状面にて ROI を分けるためのガイドラインを引いた上で、冠状面に ROI を描出した。このような方法をとることで、後述の検査者の信頼性を高めることができる。

4) 信頼性の検討

検査者の信頼性 inter-rater reliability が高いほうがよい。一般的には inter-rater reliability は 0.85 以上であるべきと考えられる。できれば、0.9 以上が望ましい。体積値が検査間で近ければよいというわけではなく、検査者の傾向が一定であれば inter-rater reliability は高くなる(例えば、大きく ROI を描きやすい検査者がいたとしても、一定に大きければよい)。また、同一検査者が

ある期間において再度 ROI を描くような場合、検査者内での信頼性 intra-rater reliability も調べたほうがよい。フォローアップ研究において、同一検査者がある期間において再度 ROI を描くような場合、一定期間においても体積値が近くならなければならない。

e. 統計解析

1) ROI の有意差検定

一般線形モデルを用いた繰り返しのある分散分析により検定することがスタンダードとなっている。例えば、「海馬と扁桃体の体積を調べ、疾患群において、特異的に左側の海馬のみが有意に小さい」という仮説をもって研究を行ったのであれば、ROI (海馬・扁桃体)、半球 (左・右) を被験者内要因とし、群 (罹患群・健常群) を被験者間要因、ICV を共変数とした共分散分析 analysis of covariance (ANCOVA) を施行することが一般的である。その解析で、ROI—半球—群の交互作用が有意で、その後各 ROI ごとに 2 群の t 検定を行い、左海馬の体積のみで有意に罹患群が小さい体積を示すという結果が得られれば、「海馬と扁桃体の体積を調べ、疾患群において、特異的に左側の海馬のみが有意に小さい」という結果を示しているといえるであろう。ROI を被験者内要因とした場合で、非常に小さい体積の ROI と大きい ROI が混在している場合には、以下の式を用いて ROI の体積値を Z スコアに変換して分散分析を行うほうがよい (個人の Z スコア = [個人の ROI 値 - 健常対照者の平均 ROI 値] / 健常対照者の ROI 値の標準偏差)。またある灰白質 (ROI) が全脳灰白質の中で、特異的に減少 (あるいは増大) していることを調べるためには、全脳灰白質体積を共変数とした ANCOVA を施行する必要があるだろう。

2 群以上の群を比較する場合には、その統計手法はより複雑になる。また、縦断的研究 (フォローアップ研究、例えば time 1 の時点と time 2 の時点での体積の比較) では、時間 (time 1・time 2) を被験者内要因に加えて分散分析を行うか、時間という要因はなくして、time 1, time 2 の体積変化率に関して分散分析を行うようである。

2) ROI と臨床指標の相関

疾患群で ROI の体積が健常対照者と比べて有意に小さい (大きい場合もある) という結果が得られても、それが臨床的にどのような意義があるか不明である。あくまで、有意に相関するか否かを調べるのみであるが、有意差の意義を解釈するには ROI と臨床指標の相関を調べる必要がある。また、相関解析は、前述のように仮説を立ててから行うべきである。ROI と症状・神経心理検査の相関などがよく調べられている。

3) ROI と脳機能の相関

さらに ROI の体積の相違と脳機能の関連を調べることも有用である。例えば、誘発電位の振幅と ROI 体積との相関を調べることで、科学的な解釈を多少加えることができる。そのような研究デザインの場合、できる限り誘発電位の発生源を ROI として定義すべきである (聴覚誘発 P50 や聴覚誘発 mismatch negativity はヘシユル由来の神経活動を反映していると考えられる)。聴

覚 P300 などいくつかの発生源が関与していると考えられている成分については、発を ROI として計測する必要があるかもしれない。近年では、誘発脳磁図との関連を調散見される。

4) その他の解析

いくつかの ROI の相関解析をする場合がある。いくつかの ROI が神経解剖学的に強いと考えられる部位であれば、相関解析には意味があると考えられる。疾患群では ROI 体積が対照者に比べ有意に小さくなっており、ROI の体積間に有意な相関が認められ、健常対照群では、有意な相関が認められないという場合には、「疾患群において、その含む神経ネットワークの障害がある」と解釈できるかもしれない。この場合健常対照群のそれぞれの相関係数が有意に異なるか否かを検討する必要があるだろう。

また、尾状核や海馬、扁桃体などの形体 (shape) を解析する研究もある。この場合曲率をパラメータとして、左右、疾患群と健常対照者とで比較し、shape analysis を場合には解析を行うプログラマーの協力が必須であろう。別のアプローチとして透明無を調べた MRI 研究もある。透明中隔腔が疾患群において有意に多く認められるとい疾患において脳の発達障害を示唆する可能性があるといわれている。さらには sMRI の相関解析も盛んになってきている。例えば、遺伝子型を被験者間要因としたデルを用いた繰り返しのある分散分析を行って、遺伝子型の効果を検討した研究も行

原すべて
た研究も

づつきが
れぞれの
れるが、
この ROI
群・疾患

ROI の
う。この
隔腔の有
場合、そ
遺伝子と
投線形モ
ている。

f. 解釈

MRI 研究はその所見の積み重ねが重要である。追試として、同じ疾患群の同じ R も、必ずしも positive な所見が出るわけではなく、negative となることもある。特に常対照者との脳構造の違いが現在の MRI で検出できる閾値付近にある場合には、どを被験者としたかという研究対象者の偏りに大きく結果が左右されると考えられる重要なこととは、脳の傾きの補正や、緻密な ROI 定義、検者間の信頼性の向上を図った上で、MRI 研究を進め、その所見を積み重ねていくことである。

を調べて
患群と健
うサンプ
重要なこ
MRI 研究を

表 I-A-2. 統合失調症の病態解明の手がかりとなる問題

1. 統合失調症において、どの脳部位に変化・障害が認められるか
2. どのライフステージで脳構造異常が生じるか、その異常は進行性か否か
3. 脳構造異常の原因
4. 脳構造異常と臨床症状の関連
5. 統合失調症の構造 MRI 所見と精神症状を伴う感情障害での所見の違い
6. どのような治療が効果的か、治療は神経保護的に作用するか

McCarley ら (1999) の表をもとに作成

疾患群で ROI の体積が健常対照者と比べて有意に異なるという結果が得られた場合、それが病態・臨床的にどのような意義があるかを考察するためには臨床指標などとの関連を調べる必要がある。前述のように、症状、認知機能、脳機能、遺伝子型などとの関連を調べることで、精神疾患の病態、予後、さらにはヒトの脳と機能の関連まで sMRI 研究で明らかになる可能性がある。McCarley ら (1999) が統合失調症の MRI 研究にてどのようなことが明らかになり得るかを総説で述べているので、そのポイントを表 I-A-2 に示す。このような観点から、MRI 研究は統合失調症のみならずさまざまな精神疾患の病態解明に役立つ可能性があると思われる。

■ おわりに

本項では手書き法による MRI 研究をどのように進めればよいか、研究デザインから解釈までなるべく具体的に説明した。sMRI 研究に限らず研究という性質上、positive study が多く公表されやすいというバイアスがあるということに留意しておく必要があるが、正確かつ緻密な ROI 計測を行いその所見を積み重ねていくことで、精神疾患の病態解明、さらにはヒトの脳の機能局在までが MRI 研究で明らかになる可能性がある。今後、一人でも多くの研究者が MRI 研究に興味をもち、多くの施設からの所見が蓄積されることを期待して本項の結びとする。

参考文献

- 1) Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW: Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 74, 135-147, 2005.
- 2) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Onitsuka T, Toner SK, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis: differences and similarities. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1069-1077, 2003.
- 3) McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 45, 1099-1119, 1999.
- 4) Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI study. *Am J Psychiatry* 161, 1603-1611, 2004.
- 5) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative MRI study. *N Engl J Med*. 327, 604-612, 1992.

(鬼塚俊明)

Neural basis of photo/chromatic sensitivity in adolescence

*Takao Yamasaki, *†Yoshinobu Goto, ‡Naoko Kinukawa, and *Shozo Tobimatsu

*Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; †Department of Occupational Therapy, Faculty of Rehabilitation, International University of Health and Welfare, Okawa, Japan; and ‡Department of Medical Information Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

SUMMARY

Purpose: To determine a psychophysiological basis for age visual sensitivity to chromatic and achromatic stimuli.

Methods: We investigated the effects of achromatic and four isoluminant color combinations (blue/red, blue/green, green/red, and blue/yellow), luminance ratio changes in color combinations (blue/red; 1:1, 3:4, 4:3) and contrast changes (3 to 100%) on steady-state electroretinograms (ERGs) and visual evoked potentials (VEPs) in 32 healthy teenagers and 30 young adults.

Results: We found that (1) dual peaks at 9 and 18 Hz with a dip at 12 Hz were observed in VEPs with all isoluminant color combinations, (2) VEP responses were significantly enhanced and the 12-Hz

dip became unclear with luminance ratio changes between two colors with a nonantagonistic relationship (blue/red), and (3) VEP amplitudes were significantly increased when the contrast was increased. These characteristics were more evident in teenagers than young adults; however, ERGs were qualitatively similar between the two groups.

Discussion: The visual cortex is differently modulated by different color-luminance combinations, and higher sensitivity to color-luminance combinations in the visual cortex in teenagers is responsible for the high prevalence of photo/chromatic sensitivity in adolescence.

KEY WORDS: Adolescence, Photo/chromatic sensitivity, Color-luminance combination, Visual evoked potentials, Visual cortex.

Photosensitive epilepsy (PSE) is a well-known condition characterized by seizures in patients who show photoparoxysmal responses (PPRs) on EEG elicited by intermittent photic stimulation (Harding & Jeavons, 1994; Kasteleijn-Nolst Trenité, 1998). On the other hand, photosensitivity is defined by abnormal EEG responses to light or pattern stimulation, and consisting of a PPR (Fisher et al., 2005). The estimated prevalence of seizures from light stimuli is ~1 per 10,000, or 1 per 4,000 individuals age 5–24 years, while photosensitivity occurs in ~0.3–

3% of the population (Fisher et al., 2005). Television (TV) is the most common provocative stimulus for PSE (Parra et al., 2005). For example, a UK TV commercial film precipitated epileptic seizures in three viewers in 1993 (Fisher et al., 2005). In 1997, 685 Japanese children suffered epileptic seizures while watching a popular animated TV program (Pocket Monsters: Pokemon) (Harding, 1998; Hayashi et al., 1998; Tobimatsu et al., 1999). The key scenes in that program consisted of rapid blue/red (B/R) frame changes (temporal frequency, 12 Hz; luminance ratio, B:R = 4:3) (Harding, 1998; Tobimatsu et al., 1999). Interestingly, 76% of patients having "Pokemon seizures" had no previous history of epilepsy (Fisher et al., 2005), and 81% of these had no recurrence of epileptic seizures in a 5-year follow-up study (Okumura et al., 2004). Thus, healthy people can suffer from seizures induced by visual images. Therefore, it is important to examine the neural basis of latent color-luminance sensitivity in healthy people to prevent epileptic seizures occurring when watching TV.

Accepted March 4, 2008; Early View publication April 10, 2008.

Address correspondence to Takao Yamasaki, M.D., Ph.D., Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. E-mail: yamasaki@neurophy.med.kyushu-u.ac.jp

Takao Yamasaki and Yoshinobu Goto contributed equally to the present paper.

Wiley Periodicals, Inc.

© 2008 International League Against Epilepsy

Several lines of evidence suggest that photosensitivity (Jeavons et al., 1972; Panayiotopoulos et al., 1972; Harding et al., 1975), pattern sensitivity (Wilkins et al., 1979; Harding et al., 1994; Fylan & Harding, 1997; Funatsuka et al., 2001) and temporal frequency dependence (Harding et al., 1994; Harding & Harding, 1999) play important roles in the generation of PSE. Our previous study (Tobimatsu et al., 1999) demonstrated that PPR is more frequently observed in response to rapid B/R frame changes (temporal frequency, 12 Hz) compared with monochromatic changes in the patients with "Pokemon seizure." No antagonistic relation exists between red and blue cone impulses in the primary visual cortex (V1) (Livingstone & Hubel, 1984), so B/R inputs result in maximal stimulation of the visual cortex. Therefore, we proposed chromatic sensitive epilepsy as a variant of PSE (Tobimatsu et al., 1999). However, it remains unknown how the visual cortex in healthy people responds to color-luminance stimuli.

In the present study, we focused on the neural basis of color-luminance sensitivity in healthy people; therefore, we investigated the effects of isoluminant color combinations, luminance ratio changes in color combinations and contrast changes on steady-state electroretinograms (ERGs) and visual evoked potentials (VEPs) in healthy teenagers and young adults. EEG was also monitored during the ERG and VEP recordings.

METHODS

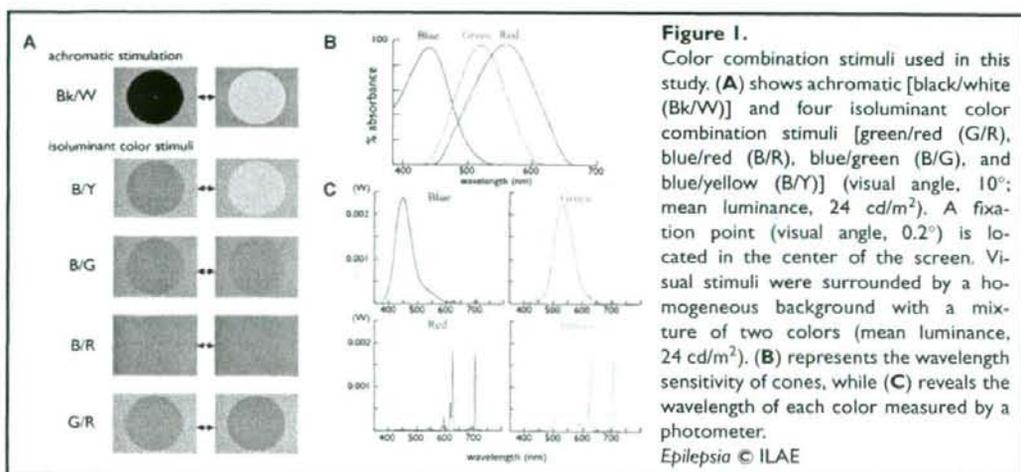
Subjects

Thirty-two healthy teenagers (17 males and 15 females, aged 12–16 years) and 30 healthy young adults (18 males and 12 females, aged 23–40 years) were studied in different

combinations in the four experiments. We defined healthy subjects as those with no color blindness by Ishihara color plates (Ishihara, 1997), no loss of visual acuity, no family history of epilepsy, no history of a febrile convulsion, and no neurological disorders. Informed consent was obtained after the nature of the experiment had been fully explained. The experimental procedures were approved by the ethics committee of the Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

Visual stimuli

The stimuli were generated by a VSG Three (Cambridge Research Systems, Cambridge, U.K.) and displayed on a gamma-corrected color monitor with a frame rate of 100 Hz (GDM-17SE2T, SONY, Tokyo, Japan). We used achromatic (black/white, Bk/W) stimulation and four isoluminant color combination stimuli [no antagonistic color (blue/red, B/R and blue/green, B/G), and antagonistic color (green/red, G/R and blue/yellow, B/Y)] with a circular field of 10° at a viewing distance of 114 cm (Fig. 1A). CIE coordinates (measured by a Chromameter CS 100, Konica, Minolta, Tokyo, Japan) were $x = 0.391$, $y = 0.347$ (black); $x = 0.308$, $y = 0.342$ (white); $x = 0.290$, $y = 0.621$ (green); $x = 0.620$, $y = 0.353$ (red); $x = 0.166$, $y = 0.162$ (blue); $x = 0.422$, $y = 0.510$ (yellow). Figure 1B shows the wavelength sensitivity of cones, while Fig. 1C reveals the wavelength of each color in our stimuli measured by a photometer (Colormeter III F, KONICA MINOLTA, Tokyo, Japan), demonstrating that the wavelengths of B, G, and R were fitted to the peak spectral sensitivity of each cone. Visual stimuli were surrounded by a homogeneous background containing a mixture of color combinations (Fig. 1A). The mean luminance of the visual stimuli and



homogeneous background was 24 cd/m². Before the experiment, subjects viewed each color combination stimulus alternating at 15 Hz to establish psychophysical isoluminance, and adjusted the relative luminance to minimize perception of flicker.

All visual stimuli were presented for 30 s. First, the temporal frequency was varied from 3 to 24 Hz in 3-Hz steps to elucidate the temporal frequency characteristics of VEPs in response to achromatic and isoluminant chromatic stimulation. Second, the contrast of the stimuli was varied to study the effects of contrast changes. Bk/W and B/R stimuli were used and the temporal frequency was held constant at 12 Hz. Contrast was varied as follows: 3%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 80%, 90%, and 100%, with the mean luminance held constant at 24 cd/m². Achromatic contrast was defined as the Michelson contrast: $(L_{\max} - L_{\min}) / (L_{\max} + L_{\min})$, where L_{\max} is the maximum luminance and L_{\min} is the minimum luminance. Chromatic contrast was defined as $|r1 - r2| / (r1 + r2) = |b1 - b2| / (b1 + b2)$, and $C1 = (r1, g1, b1)$ and $C2 = (r2, g2, b2)$, where $C1$ and $C2$ represent each color in color combinations, and r, g, b are the elements of color. Third, the luminance ratio of the stimuli was varied to study the effect of luminance changes on color combinations. B/R and G/R stimuli were used, and their ratios were as follows: B (or G):R = 1:1, 4:3, 3:4. Subjects sat on a chair in a dark room, and fixated on a fixation point (visual angle 0.2°) in the center of the monitor. To prevent the triggering of a PPR during the experiment, only one eye was stimulated (Harding & Jeavons, 1994; Takahashi, 2002).

ERG, VEP, and EEG recordings

Steady-state ERGs were recorded from a surface skin electrode under the stimulated eye, referring to the electrode of the lateral orbital rim on the stimulated eye (Marmor et al., 2004). Pupils were not dilated. ERG recording was performed following the method of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (Marmor et al., 2004). Steady-state VEPs were recorded from scalp electrodes placed over Oz, O1 and O2, referring to an electrode at Cz (International 10–20 system). The ground electrode was placed at Fz. Electrode impedance was maintained below 5 Kohm. The EEG signals were analog filtered between 0.5 and 200 Hz. EEG was also monitored during the ERG and VEP recordings using Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan).

Data analysis

The analog data were digitized at a sampling rate of 1000 Hz/channel and 15 samples of 2000 ms epoch were averaged using customized software (ERP average, Medical Try System, Tokyo, Japan). Epochs containing EEG deviations from the baseline greater than 100 μ V were automat-

ically rejected. The averaged responses were subjected to fast Fourier transform (FFT). The FFTs yielded the amplitude (square root of the power) of several harmonic components, but the first harmonic response (1F) was the most predominant. Thus, we mainly analyzed the 1F component. A three-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures was performed. Multiple comparisons with Bonferroni correction were also conducted for paired comparisons. For the contrast changes, analysis of covariance was performed.

RESULTS

EEG monitoring

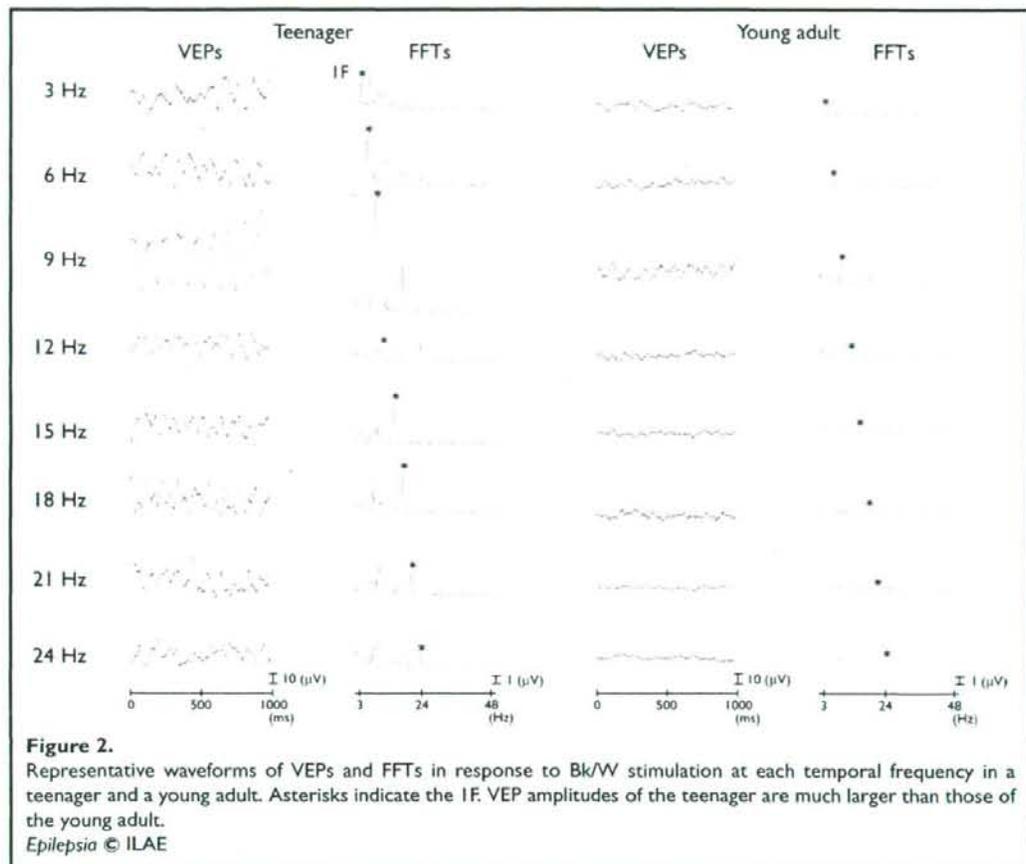
In both groups, EEG showed well-organized posterior dominant alpha activity (9–13 Hz) and no asymmetry in background activity. No spontaneous paroxysmal activity was observed. EEG showed photic-driving responses time-locked to the visual stimuli, however, no PPRs were found.

Different sensitivities to isoluminant color combinations in teenagers

Fig. 2 shows representative waveforms of VEPs to Bk/W stimulation from a teenager and a young adult, and their FFTs at each temporal frequency. VEPs were characterized by quasisinusoidal waveforms that corresponded to each temporal frequency. FFTs revealed that the first harmonic component (1F) was predominant. Fig. 3 shows the temporal frequency characteristics of the 1F amplitude to achromatic and color combination stimuli with no antagonistic relation (Fig. 3A, B) and with an antagonistic relation (Figs. 3C, D). Mean 1F amplitude in the teenagers was larger than that in young adults at all temporal frequencies in any color combination [$F(1,18) = 7.82, p < 0.01$]. The main effect of color combination stimuli was determined [$F(4,72) = 2.51, p < 0.05$]. In the teenagers, two amplitude peaks at 9 and 18 Hz with a dip at 12 Hz were observed in all color combinations (Figs. 3A, C). The amplitude of the 9-Hz peak was different among VEPs to color combinations ($p < 0.01$). The peak amplitude of Bk/W stimulation was the greatest and those of B/R and G/R were the lowest among the five color combinations. The 18-Hz peak of Bk/W and B/G stimuli tended to be larger than that of the other color combinations ($p = 0.061$). In contrast, young adults showed a 9-Hz peak, with a less defined 18-Hz peak due to low amplitudes (Figs. 3B, D). At the 9-Hz peak, the amplitude was greater with Bk/W stimulation than with the other color combinations ($p < 0.01$).

Higher sensitivities to contrast changes in teenagers

Fig. 4 shows the contrast modulation functions of VEP amplitudes to B/R and Bk/W stimuli in teenagers (Fig. 4A) and young adults (Fig. 4B). In both groups, VEPs showed a gradual increase in amplitude as a function of contrast in both stimuli [$F(1,396) = 112.2, p < 0.001$]; however,



their slopes were much steeper in teenagers [$F(1,396) = 84.2, p < 0.001$]. These slopes tended to be saturated at about 40% with Bk/W stimulation and at about 80% with B/R stimulation in both groups. There was no significant difference in VEP amplitudes between the two stimuli in either group.

Luminance ratio changes in color combinations alter visual cortical responses

Figs. 5A and B show the response characteristics of VEP amplitudes to isoluminant and anisoluminant B/R stimuli. Mean VEP amplitude in teenagers was larger than that in young adults at all temporal frequencies of any color combination stimuli [$F(1,21) = 16.51, p < 0.005$]. Surprisingly, B/R with a low luminance of red ($B > R$) stimulation resulted in a larger amplitude and a less marked dip at 12 Hz compared with isoluminant B/R ($B = R$) stimulation in both teenagers ($p < 0.05$) and young adults ($p < 0.05$). In contrast, the VEP response to B/R with a

high luminance of red ($B < R$) stimulation was lower than that of $B = R$ stimulation in teenagers ($p < 0.005$). In young adults, there was no difference in the VEP amplitude between $B < R$ and $B = R$ stimuli.

Figures 5C and D show the temporal frequency characteristics of VEP amplitudes to isoluminant and anisoluminant G/R stimuli. Mean VEP amplitude in teenagers was larger than that of young adults at all temporal frequencies of all color combinations [$F(1,21) = 11.07, p < 0.005$]. In the isoluminant G/R ($G = R$) condition, the dip at 12 Hz was less marked in both groups compared with the isoluminant B/R condition. In teenagers, G/R with a low luminance of red ($G > R$) stimulation resulted in a larger amplitude ($p < 0.005$) and no dip at 12 Hz compared with $G = R$ stimulation, while there were no differences in amplitude between $G > R$ and $G = R$ stimuli in young adults. In contrast, there were no differences in amplitude between G/R with a high luminance of red ($G < R$) and $G = R$ stimuli in both teenagers and young adults.

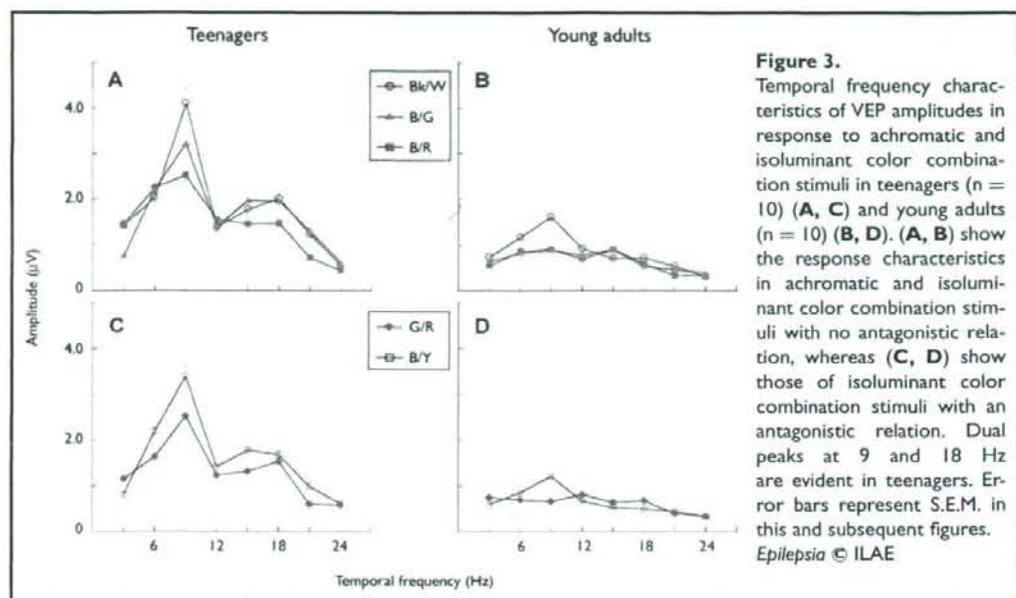


Figure 3.

Temporal frequency characteristics of VEP amplitudes in response to achromatic and isoluminant color combination stimuli in teenagers ($n = 10$) (A, C) and young adults ($n = 10$) (B, D). (A, B) show the response characteristics in achromatic and isoluminant color combination stimuli with no antagonistic relation, whereas (C, D) show those of isoluminant color combination stimuli with an antagonistic relation. Dual peaks at 9 and 18 Hz are evident in teenagers. Error bars represent S.E.M. in this and subsequent figures. *Epilepsia* © ILAE

Differential effects of isoluminant color combinations on the retina and visual cortex

Mean IF amplitudes of VEPs at 9 Hz were significantly larger than those of ERGs in both teenagers ($n = 9$) and young adults ($n = 10$) [$F(1,17) = 144.2$, $p < 0.001$]. VEP amplitudes in teenagers were again larger than those of young adults in any color combination ($p < 0.001$). The difference in VEP magnitude between color combinations was also found in teenagers ($p < 0.01$) and showed a trend in young adults ($p = 0.07$). In contrast, the difference in ERG amplitudes between teenagers and young adults was not significant. Furthermore, there was no difference in the

order of ERG magnitude between color combinations in either teenagers or young adults.

DISCUSSION

The visual sensitivities to color combinations, luminance ratio changes, and contrast changes are drastically changed around the age of 20 years. VEP differences were most pronounced in the isoluminant condition at 9 Hz, while there was no difference in ERG amplitudes in any color combinations between the two groups. It is likely that distinct visual sensitivities in teenagers are mainly related

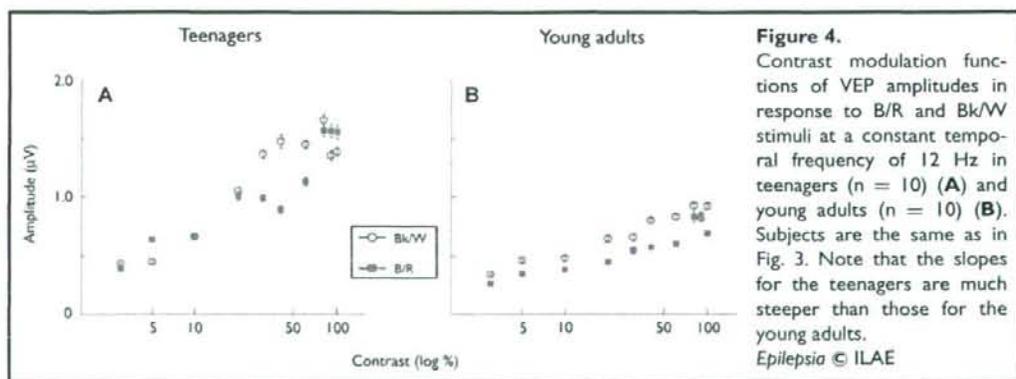


Figure 4.

Contrast modulation functions of VEP amplitudes in response to B/R and Bk/W stimuli at a constant temporal frequency of 12 Hz in teenagers ($n = 10$) (A) and young adults ($n = 10$) (B). Subjects are the same as in Fig. 3. Note that the slopes for the teenagers are much steeper than those for the young adults. *Epilepsia* © ILAE

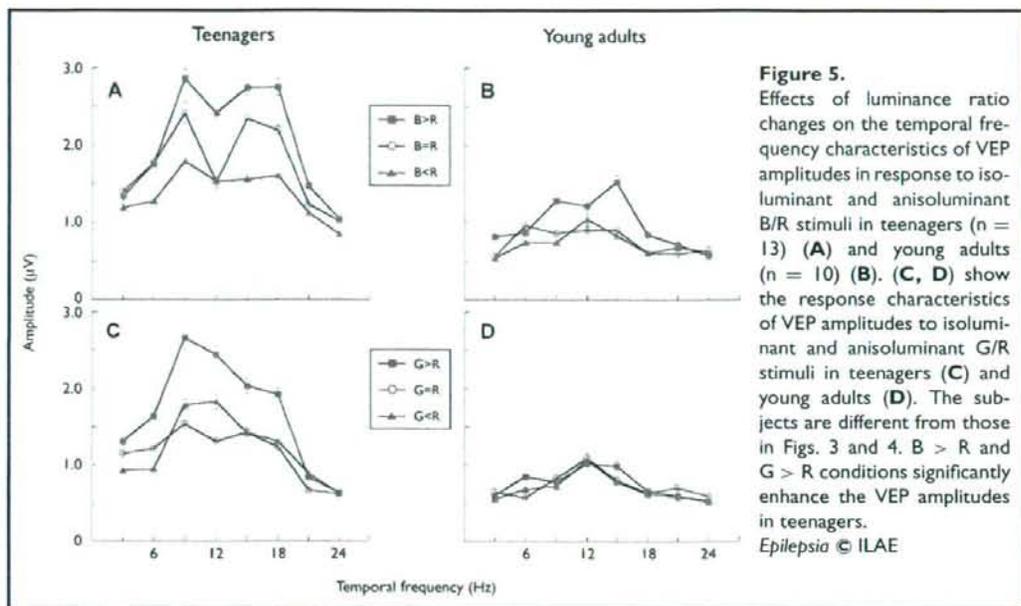


Figure 5. Effects of luminance ratio changes on the temporal frequency characteristics of VEP amplitudes in response to isoluminant and anisoluminant B/R stimuli in teenagers ($n = 13$) (A) and young adults ($n = 10$) (B). (C, D) show the response characteristics of VEP amplitudes to isoluminant and anisoluminant G/R stimuli in teenagers (C) and young adults (D). The subjects are different from those in Figs. 3 and 4. B > R and G > R conditions significantly enhance the VEP amplitudes in teenagers. *Epilepsia* © ILAE

to the activities of the visual cortex but not the retinal cells. Although the lateral geniculate nucleus (LGN) also plays an important role in color processing (Derrington et al., 1984; Horwitz et al., 2005), LGN neurons integrate cone inputs linearly, while the responses of neurons in the visual cortex are nonlinear (Horwitz et al., 2005). Thus, the LGN may not contribute to VEP differences under the isoluminant condition.

Our results raise an important question about the mechanism of the significant changes in photo/chromatic sensitivity around the age of 20 years. There is a significant relationship between the development and aging of the visual cortex and visual function. In the visual cortex, the synaptic density is greatest at 8 months (Regan, 1988), and myelination is complete before 6 years (Benes, 1989; Sowell et al., 2003). Moreover, cell loss is not massive and does not occur rapidly with aging (Spear, 1993; Sowell et al., 2003). Psychophysical and electrophysiological studies also show a gradual decline of visual abilities with aging (Porciatti et al., 1992; Spear, 1993; Fiorentini et al., 1996; Knoblauch et al., 2001; Crognale, 2002). Thus, a drastic change in photo/chromatic sensitivity at around 20 years of age cannot be explained by either continued development or the sudden aging of the visual cortex. On the other hand, lower levels of inhibitory amino acids (GABA, taurine) and higher levels of excitatory amino acids in the cerebrospinal fluid are correlated with increased photosensitivity in photosensitive baboons (Lloyd et al., 1986), and saturation of VEP responses to contrast changes are abol-

ished by local application of bicuculline to the cat visual cortex (Morrone et al., 1987). Considering these results together, we hypothesized that the functional development of inhibitory and excitatory neural networks in the visual cortex may suppress photo/chromatic sensitivity after 20 years of age.

Surprisingly, when the luminance ratio in B/R or G/R stimulation was changed, VEP amplitudes were significantly modulated and the 12-Hz dip became unclear (Fig. 5). These findings suggest that a difference in the luminance of the two colors can influence the activating effect for V1. Color information is perceived by three types of cone in the retina: long (L or red), middle (M or green), and short (S or blue) wavelength-sensitive cones. In monkeys, the color tuning of a population of S cone-driven V1 neurons has been studied (Horwitz et al., 2005). The study suggested the presence of color-luminance interaction in V1; blue (S-cone)-yellow (a combination of L and M cones) color opponent signals are enhanced by a nonopponent signal nonlinearly. Therefore, our finding that VEP amplitudes were modulated by luminance ratio changes may be related to a color-luminance interaction. Moreover, responses to the B/R combination were more enhanced than the G/R combination by luminance contrast in this study. This difference probably results from the absence of an antagonistic effect with B/R but not with G/R stimulation (Livingstone & Hubel, 1984).

VEP amplitudes in both B/R and Bk/W stimuli were significantly increased when contrast was increased. This

result suggests that the responses of the visual cortex to achromatic and chromatic stimuli are modulated by contrast change, and contrast gain control (Spekreijse et al., 1973; Porciatti et al., 2000) is driven in both stimuli. Interestingly, the slopes for teenagers were much steeper than those for the young adults. Thus, achromatic and chromatic contrast sensitivities are higher in teenagers.

Overall, our results suggested latent photo/chromatic sensitivity in adolescence. Is there any link between our findings and PSE? Recent studies (Porciatti et al., 2000; Parra et al., 2003) suggest that there are different mechanisms active in PSE patients compared to healthy subjects, although color sensitivity is an important factor in the generation of PSE (Harding, 1998; Tobimatsu et al., 1999; Parra et al., 2007). Therefore, our results in healthy subjects may not fully explain the neural mechanism of PSE. However, many of those with "Pokemon seizures" had no previous history of epilepsy, and had no recurrence of epileptic seizures in a 5-year follow-up study (Okumura et al., 2004). These facts suggest that the 12-Hz B/R stimulation (luminance ratio; B:R = 4:3) may be a provocative stimulus for the visual cortex to induce seizures in healthy teenagers. This hypersensitivity of the visual cortex to 12-Hz B/R stimulation (luminance ratio; B:R = 4:3) may explain the VEP response characteristics (an unclear 12-Hz dip in the 12 Hz B > R stimulation) in healthy teenagers (Fig. 5).

In conclusion, color-luminance combinations can significantly influence the excitability of the visual cortex. In particular, higher sensitivities to these visual stimuli in teenagers play an important role in photo/chromatic sensitivity in adolescence.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by a grant from the Japan Epilepsy Research Foundation. This study was also supported in part by Grant-in-Aid for the 21st Century COE Program and Grant-in-Aid for Scientists, No. 16390253 and No. 16200005 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan.

Conflict of interest: We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines. None of the authors has any conflict of interest to declare.

REFERENCES

Benes FM. (1989) Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophr Bull* 15:585-593.
 Crognalet MA. (2002) Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results. *J Vis* 2:438-450.
 Derrington AM, Krauskopf J, Lennie P. (1984) Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 357:241-265.
 Fiorentini A, Porciatti V, Morrone MC, Burr DC. (1996) Visual ageing: unspecific decline of the responses to luminance and colour. *Vision Res* 36:3557-3566.

Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. (2005) Photoc- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America working group. *Epilepsia* 46:1426-1441.
 Funatsuka M, Fujita M, Shirakawa S, Ogumi H, Osawa M. (2001) Study on photo-pattern sensitivity in patients with electronic screen game-induced seizures (ESGS): effects of spatial resolution, brightness, and pattern movement. *Epilepsia* 42:1185-1197.
 Pylan F, Harding GFA. (1997) The effect of television frame rate on EEG abnormalities in photosensitive and pattern-sensitive epilepsy. *Epilepsia* 38:1124-1131.
 Harding GFA, Pearce K, Dimitrakoudi M, Jeavons PM. (1975) The effect of coloured intermittent photic stimulation (IPS) on the photoconvulsive response (PCR). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39:428.
 Harding GFA, Jeavons PM. (1994) *Photosensitive epilepsy*, new ed. Mac Keith Press, London.
 Harding GFA, Jeavons PM, Edson AS. (1994) Video material and epilepsy. *Epilepsia* 35:1208-1216.
 Harding GFA. (1998) TV can be bad for your health. *Nat Med* 4:265-267.
 Harding GFA, Harding PF. (1999) Televised material and photosensitive epilepsy. *Epilepsia* 40:65-69.
 Hayashi T, Ichihama T, Nishikawa M, Isumi H, Furukawa S. (1998) Pocket Monsters, a popular television cartoon, attacks Japanese children. *Ann Neurol* 44:427-428.
 Horwitz GD, Chichilnisky EJ, Albright TD. (2005) Blue-yellow signals are enhanced by spatiotemporal luminance contrast in macaque V1. *J Neurophysiol* 93:2263-2278.
 Ishihara S. (1997) *Tests for colour-deficiency*. Kanehara, Tokyo.
 Jeavons PM, Harding GFA, Panayiotopoulos CP, Drasdo N. (1972) The effect of geometric patterns combined with intermittent photic stimulation in photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 33:221-224.
 Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. (1998) Reflex seizures induced by intermittent light stimulation. In Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ (Eds) *Reflex epilepsies and reflex seizures: Advances in neurology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 99-121.
 Knoblauch K, Vital-Durand F, Barbur JL. (2001) Variation of chromatic sensitivity across the life span. *Vision Res* 41:23-36.
 Livingstone MS, Hubel DH. (1984) Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci* 4:309-356.
 Lloyd KG, Scatton B, Voltz C, Bryere P, Valin A, Naquet R. (1986) Cerebrospinal fluid amino acid and monoamine metabolite levels of Papio papio: correlation with photosensitivity. *Brain Res* 363:390-394.
 Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S. (2004) Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol* 108:107-114.
 Morrone MC, Burr DC, Speed HD. (1987) Cross-orientation inhibition in cat is GABA mediated. *Exp Brain Res* 67:635-644.
 Okumura A, Watanabe K, Ishikawa T. (2004) Five years after the "Pocket Monster" seizures. *N Engl J Med* 351:403-404.
 Panayiotopoulos CP, Jeavons PM, Harding GFA. (1972) Occipital spikes and their relation to visual evoked responses in epilepsy, with particular reference to photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 32:179-190.
 Parra J, Kalitzin SN, Iriarte J, Blanes W, Velis DN, Lopes da Silva FH. (2003) Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? *Brain* 126:1164-1172.
 Parra J, Kalitzin SN, Stroink H, Dekker E, de Wit C, Lopes da Silva FH. (2005) Removal of epileptogenic sequences from video material: the role of color. *Neurology* 64:787-791.
 Parra J, Lopes da Silva FH, Stroink H, Kalitzin S. (2007) Is colour modulation an independent factor in human visual photosensitivity? *Brain* 130:1679-1689.
 Porciatti V, Burr DC, Morrone MC, Fiorentini A. (1992) The effects of ageing on the pattern electroretinogram and visual evoked potential in humans. *Vision Res* 32:1199-1209.
 Porciatti V, Bonanni P, Fiorentini A, Guerrini R. (2000) Lack of cortical contrast gain control in human photosensitive epilepsy. *Nat Neurosci* 3:259-263.
 Regan D. (1988) *Human brain electrophysiology. Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. Elsevier, New York.