

Our findings indicate that N170 reflects the facial encoding of feature (HSF) information. Previous studies have reported face inversion effects, enlargement of N170 amplitudes and delay of N170 latencies (Eimer, 2000b; Rossion et al., 2000). These authors suggested that the face inversion effects were caused by loss of holistic and configural information of faces. If this is the case, humans would need to make an effort to recognize inverted faces with feature information and the N170 amplitude would be augmented. In accord with this assumption, the face inversion effects for N170 disappeared for HSF faces (Goffaux et al., 2003).

To date, previous studies have reported that HSF faces relatively attenuated, did not affect or increased the N170 amplitude compared with BSF faces (Goffaux et al., 2003; Holmes et al., 2005; Pourtois et al., 2005; Hsiao et al., 2005). In the present study, the N170 amplitude was clearly augmented by HSF faces. The discrepant results for N170 components among the present and previous ERP studies may arise from the SF cut-off values used to create the filtered faces or tasks during ERP recordings. First, the physical characteristics of the filtered photographs, such as luminance and contrast, were not strictly controlled in the previous studies. The HSF stimuli used in those studies seem to be lower contrast images than our stimuli (see Fig. 2C). Second, the subjects' task-relevant attention to faces can be a critical factor that affects the ERP components (Krolak-Salmon et al., 2001). Nevertheless, face-relevant attentive tasks, such as the gender decision task and face categorization task, have often been employed (Goffaux et al., 2003; Pourtois et al., 2005; Halit et al., 2006). Therefore, we employed a simple passive viewing task with a target stimulus to avoid task-relevant attention to faces. Third, the definitions of LSF and HSF have been quite different among previous studies, ranging from <5 to 8 cycles/face for LSF and >15 to 32 cycles/face for HSF (Goffaux et al., 2003; Pourtois et al., 2005; Holmes et al., 2005; Hsiao et al., 2005; Halit et al., 2006). These cut-off values have not taken into account whether the subjects can precisely distinguish between faces and objects under each SF condition. Therefore, we infer that the N170 amplitude may be decreased in the previous studies.

A recent fMRI study showed that HSF information of faces activated the FG to a much greater extent than BSF information (Vuilleumier et al., 2003a). Given that N170 is generated near the FG (Horowitz et al., 2004; Iidaka et al., 2006), these fMRI findings are consistent and linked with augmentation of the N170 amplitude. In addition, the amplitudes of N170 for HSF faces were much larger than those for HSF houses despite the fact that HSF faces contained less HSF information than HSF houses in the present study (Fig. 1). Taken together, we conclude that N170 reflects the encoding of facial features with right hemisphere predominance.

5. Conclusions

We found two face processing stages preceding the face-encoding N170 stage. P1 reflects face-selective holistic processing based on LSF information. The "P1 robustness" observed for PEL faces further assures this interpretation. N2, the "intermediator", relays facial information from P1 at the occipital region to N170 at the temporo-occipital region based on contrast information. N170 is related to the encoding of feature information of faces on the basis of HSF information. Spatially filtered and PEL images can be useful for studying the mechanisms of early processing for complex visual stimuli.

Acknowledgements

We thank Professor G.G. Celesia (Department of Neurology, Loyola University Medical Center, Maywood, IL) for his critical

comments regarding this manuscript. We thank Professor H. Sakamoto (Department of Visual Communication Design, Faculty of Design, Kyushu University, Fukuoka, Japan) for helpful advice regarding the image processing using MATLAB. We also thank Dr. N. Kinukawa (Department of Medical Informatics, Kyushu University, Fukuoka, Japan) for advice regarding the statistical analysis. This study was supported in part by The 2004 Satow's Research Fund for Behavioral Science, Kyushu University Foundation, Grants-in-Aid for Scientists (nos. 16390253 and 16200005) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan and Grants-in-Aid for the 21st Century COE Program and Kyushu University COE program.

References

- Adolphs, R., 2002. Neural systems for recognizing emotion. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 169–177.
- Allison, T., Ginter, H., McCarthy, G., Nobre, A.C., Puce, A., Luby, M., Spencer, D.D., 1994. Face recognition in human extrastriate cortex. *J. Neurophysiol.* 71, 821–825.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., McCarthy, G., 1996. Electrophysiological studies of face perception in humans. *Cogn. Neurosci.* 8, 551–565.
- Bruce, V., Young, A.W., 1986. Understanding face recognition. *Br. J. Psychol.* 77 (Pt 3), 305–327.
- Calder, A.J., Young, A.W., Keane, J., Dean, M., 2000. Configural information in facial expression perception. *Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 26, 527–551.
- Eimer, M., 2000a. The face-specific N170 component reflects late stages in the structural encoding of faces. *Neuroreport* 11, 2319–2324.
- Eimer, M., 2000b. Effects of face inversion on the structural encoding and recognition of faces. Evidence from event-related brain potentials. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 10, 145–158.
- Eimer, M., McCarthy, R.A., 1999. Prosopagnosia and structural encoding of faces: evidence from event-related potentials. *Neuroreport* 10, 255–259.
- Farah, M.J., Wilson, K.D., Drain, M., Tanaka, J.N., 1998. What is "special" about face perception? *Psychol. Rev.* 105, 482–498.
- Fiorentini, A., Maffei, L., Sandini, G., 1983. The role of high spatial frequencies in face perception. *Perception* 12, 195–201.
- Ginsburg, A.P., 1986. Spatial filtering and visual form perception. In: Boff, K.R., Kaufman, L., Thomas, J.P. (Eds.), *Handbook of Perception and Human Performance*. Wiley, New York.
- Goffaux, V., Gauthier, I., Rossion, B., 2003. Spatial scale contribution to early visual differences between face and object processing. *Cogn. Brain Res.* 16, 416–424.
- Goto, Y., Kinoe, H., Nakashima, T., Tobimatsu, S., 2005. Familiarity facilitates the corticocortical processing of face perception. *Neuroreport* 16, 1329–1334.
- Halit, H., de Haan, M., Schyns, P.G., Johnson, M.H., 2006. Is high-spatial frequency information used in the early stages of face detection? *Brain Res.* 1117, 154–161.
- Harmon, L.D., Julesz, B., 1973. Masking in visual recognition: effects of two-dimensional filtered noise. *Science* 180, 1194–1197.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I., 2000. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci.* 4, 223–233.
- Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Elgring, H., Fallgatter, A.J., 2004. Early stages (P100) of face perception in humans as measured with event-related potentials (ERPs). *J. Neural Transm.* 112, 1073–1081.
- Hjorth, B., 1975. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 39, 526–530.
- Holmes, A., Winston, J.S., Eimer, M., 2005. The role of spatial frequency information for ERP components sensitive to faces and emotional facial expression. *Cogn. Brain Res.* 25, 508–520.
- Horowitz, S.G., Rossion, B., Skudlarski, P., Gore, J.C., 2004. Parametric design and correlational analyses help integrating fMRI and electrophysiological data during face processing. *Neuroimage* 22, 1587–1595.
- Hsiao, F.J., Hsieh, J.C., Lin, Y.Y., Chang, Y., 2005. The effects of face spatial frequencies on cortical processing revealed by magnetoencephalography. *Neurosci. Lett.* 380, 54–59.
- Iidaka, T., Matsumoto, A., Haneda, K., Okada, T., Sadato, N., 2006. Hemodynamic and electrophysiological relationship involved in human face processing: evidence from a combined fMRI-ERP study. *Brain Cogn.* 60, 176–186.
- Itier, R.J., Taylor, M.J., 2002. Inversion and contrast polarity reversal affect both encoding and recognition processes of unfamiliar faces: a repetition study using ERPs. *Neuroimage* 15, 353–372.
- Jeffreys, D.A., Tukmachi, E.S., 1992. The vertex-positive scalp potential evoked by faces and by objects. *Exp. Brain Res.* 91, 340–350.
- Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M.M., 1997. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J. Neurosci.* 17, 4302–4311.
- Kobayashi, H., Kohshima, S., 1997. Unique morphology of the human eye. *Nature* 387, 767–768.
- Krolak-Salmon, P., Fischer, C., Vighetto, A., Mauguière, F., 2001. Processing of facial emotional expression: spatio-temporal data as assessed by scalp event-related potentials. *Eur. J. Neurosci.* 13, 987–994.

- Liddell, B.J., Brown, K.J., Kemp, A.H., Barton, M.J., Das, P., Peduto, A., Gordone, E., Williams, L.M., 2005. A direct brainstem-amygdala-cortical 'alarm' system for subliminal signals of fear. *Neuroimage* 24, 235–243.
- Linkenkaer-Hansen, K., Palva, J.M., Sams, M., Hietanen, J.K., Aronen, H.J., Ilmoniemi, R.J., 1998. Face-selective processing in human extrastriate cortex around 120 ms after stimulus onset revealed by magneto- and electroencephalography. *Neurosci. Lett.* 253, 147–150.
- Liu, J., Harris, A., Kanwisher, N., 2002. Stages of processing in face perception: an MEG study. *Nat. Neurosci.* 5, 910–916.
- Livingstone, M., Hubel, D., 1988. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240, 740–749.
- Matsumoto, D., Ekman, D., 1988. Japanese and Caucasian Facial Expression of Emotion (JACFEE) and Neutral Faces (JACNeuF) [slides]. Human Interaction Laboratory, University of California, San Francisco, 401 Parmassus Avenue, San Francisco, CA, 94143.
- Nakashima, T., Goto, Y., Abe, T., Kaneko, K., Saito, T., Makinouchi, A., Tobimatsu, S., 2008. Electrophysiological evidence for sequential discrimination of positive and negative facial expressions. *Clin. Neurophysiol.* 119, 1803–1811.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Pourtois, G., Dan, E.S., Grandjean, D., Sander, D., Vuilleumier, P., 2005. Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: time course and topographic evoked-potentials mapping. *Hum. Brain Mapp.* 26, 65–79.
- Rossion, B., Gauthier, L., Tarr, M.J., Despland, P., Bruyer, R., Linotte, S., Crommelinck, M., 2000. The N170 occipito-temporal component is delayed and enhanced to inverted faces but not to inverted objects: an electrophysiological account of face-specific processes in the human brain. *Neuroreport* 11, 69–74.
- Sagiv, N., Bentin, S., 2001. Structural encoding of human and schematic faces: holistic and part-based processes. *J. Cog. Neurosci.* 13, 937–951.
- Schiller, P.H., Malpeli, J.G., Schein, S.J., 1979. Composition of geniculostriate input to superior colliculus of the rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 42, 1124–1133.
- Sugase, Y., Yamane, S., Ueno, S., Kawano, K., 1999. Global and fine information coded by single neurons in the temporal visual cortex. *Nature* 400, 869–873.
- Tanaka, J.W., Farah, M.J., 1993. Parts and wholes in face recognition. *Q. J. Exp. Psychol. A* 46, 225–245.
- Tanskanen, T., Nasanen, R., Montez, T., Paalysaho, J., Hari, R., 2005. Face recognition and cortical responses show similar sensitivity to noise spatial frequency. *Cereb. Cortex* 15, 526–534.
- Tsurusawa, R., Goto, Y., Mitsudome, A., Nakashima, T., Tobimatsu, S., 2008. Different perceptual sensitivities for Chernoff's face between child and adults. *Neurosci. Res.* 60, 176–183.
- Tobimatsu, S., Celesia, G.G., 2006. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin. Neurophysiol.* 117, 1414–1433.
- Vuilleumier, P., Armony, J.L., Driver, J., Dolan, R.J., 2003a. Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat. Neurosci.* 6, 624–631.
- Vuilleumier, P., Mohr, C., Valenza, N., Wetzell, C., Landis, T., 2003b. Hyperfamiliarity for unknown faces after left lateral temporo-occipital venous infarction: a double dissociation with prosopagnosia. *Brain* 126, 889–907.
- Yin, R.K., 1969. Looking at upside-down faces. *J. Exp. Psychol.* 81, 141–145.

Psychophysical and electrophysiological study on auditory temporal assimilation

Takako Mitsudo#¹, Yoshitaka Nakajima†², Gerard B. Remijn†³, Hiroshige Takeichi§⁴,
Yoshinobu Goto¶⁵, Shozo Tobimatsu#⁶

#Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8581, Japan.

† Department of Acoustic Design, Faculty of Design, Kyushu University, Shiobaru, Minami-ku, Fukuoka, Japan.

‡ Graduate School of Human and Socio-Environment Studies, Kanazawa University, Kanazawa, Japan.

§ Laboratory for Advanced Brain Signal Processing, Brain Science Institute, RIKEN

¶ Department of Occupational Therapy, Faculty of Rehabilitation, International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan

E-mail: ¹staka@neurophy.med.kyushu-u.ac.jp, ²nakajima@desgin.kuushu-u.ac.jp, ³remijn@staff.kanazawa-u.ac.jp, ⁴takeichi@riken.jp, ⁵ygoto@iuhw.ac.jp, ⁶tobi@neurophy.med.kyushu-u.ac.jp

Abstract We examined the mechanisms of human auditory temporal perception using an illusion called 'auditory assimilation' [1]. Despite the robustness of the phenomenon, its underlying neural mechanisms have not been yet clarified. We used a 2-alternative-forced-choice (2AFC) duration discrimination task, where we systematically changed two neighboring time intervals. A correlation between behavioral data and event-related potentials (ERPs) was analyzed. Behavioral results showed a bilateral temporal assimilation; the subjects judged the two neighboring intervals as equal when $-40 \leq T1-T2 \leq +40$ [ms]. Electrophysiological data showed a P300 component appeared in parietal area, and contingent negative variation (CNV)-like component emerged in the frontal area, at approximately 300 ms after T1. Human auditory temporal perception can be established by complex of several higher-order brain functions that are derived from broader brain areas.

Keywords Time perception, Assimilation, P300, CNV

1. Introduction

Our aim was to elucidate the mechanisms of human auditory temporal perception by taking up phenomena known as "auditory temporal assimilation" [1], [2]. In this study, we recorded event-related brain potentials (ERPs) while listeners judged the equality of two neighboring empty time intervals in various temporal patterns in order to examine the neural processing responsible for the temporal assimilation. Previous studies suggest that perceiving temporal intervals requires several brain functions such as working memory and attention [3]. ERP components related to those brain functions are often referred to CNV and P300. It enables us to know our cognitive temporal processing by examining how these components appear when the assimilation occurs.

2. Experiment

2.1. Participants

Eight healthy volunteers (aged 21-35 years, 2 males and 6 females) participated in the experiment. All of

them were right handed and had no reported hearing deficits. Informed consent was obtained from each participant after an explanation of the purpose and procedures of the experiment.

2.2. Apparatus and Stimuli

The experiment was conducted in an electrically shielded soundproof room (Yamaha Music Cabin, SC-3 and SC-5). The background noise was always kept below 30 dBA. Stimulus patterns were generated by J software (sampling frequency was 44.1 kHz) run on a Dell Dimension 4500C personal computer. Stimuli were presented by an AV Tachistoscope (Iwatsu, IS-703) diotically via headphones (Stax SR-303) to the participant through low-pass filters (NF DV8FL; cut-off frequency was 8 kHz) and a driver unit (Stax SRM-313). All stimulus patterns consisted of two neighboring time intervals marked by three successive 1-kHz tone bursts of 20 ms (5 ms rise/fall times and 10 ms plateau). The sound pressure level was 77 dBA (the level of a continuous tone

of the same amplitude). Levels were measured by a precision sound level meter (Node, type 2075), mounted with an artificial ear (Brüel and Kjær 4153). There were eleven stimuli: six standard stimuli where a first interval (T1) varied from 100 to 280 ms (i.e., 100, 120, 160, 200, 240, and 280 ms), and a second interval (T2) was fixed at 200 ms. There were two dummy stimuli (T1/T2: 240/240 and 200/100 ms) where the combinations of T1 and T2 differed from those of the standard stimuli (Fig. 1).

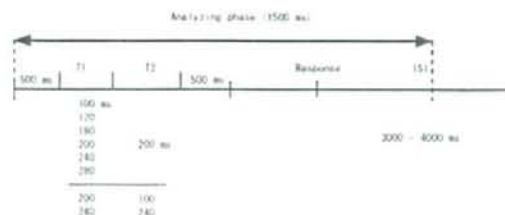


Fig. 1. Experimental procedures. Stimulus epochs began 500 ms prior to the stimulus and continued 1000.2 ms after the stimulus offset. Inter stimulus intervals (ISIs) were randomly varied from 3 to 5 seconds.

2.3. Procedure

The experiment consisted of two tasks. The experimental task was a 2-alternative-forced-choice (2AFC) duration discrimination. The participant judged whether the durations of T1 and T2 were the *same* or *different* by pressing a button as quickly as possible. The control task consisted of passive listening to the stimuli and pressing the button without making a judgment. For both the experimental and the control task, the standard and the dummy stimuli were presented about 96 times in pseudo-random order. The tasks were divided into 6 blocks of 60 trials (i.e., 8 stimuli \times 7 or 8 presentations \times 12 repetitions). Inter-stimulus intervals (ISIs) were randomly varied between 3 and 5 s. The allocation of button-pressing to the same or to the different was counterbalanced among participants. The participant first performed the control task and then the experimental task taking four separate days.

2.4. ERP recordings

ERPs were recorded by Electroencephalograph (EEG-1100 Neurofax, Nihon Kodan) from 11 scalp locations (Fz, F3, F4, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, T3 and T4, international 10-20 system) with reference to an electrode at the nose tip. Horizontal and vertical electro-oculograms (EOGs) were also recorded using four electrodes placed over the outer canthi and in the superior and inferior areas of the orbit. Electrode impedance was kept below 5

k Ω . The ERP and EOG data were filtered with a bandpass of 0.27-300 Hz and sampled at a rate of 0.68 kHz. For the ERP analysis, stimulus epochs began 500 ms prior to, and continued 1000.2 ms after the stimulus onset (Fig. 1). The participant was instructed to close his/her eyes yet to stay alert. Trials that included artifacts such as α waves, defined as waves for which the voltage exceeded $\pm 50 \mu$ V at any electrode, were excluded from the analysis.

2.5. ERP analysis

For ERP analysis, we picked out frontal (Fz) central (Cz) and parietal (Pz) areas to check spatiotemporal characteristics of the ERP components related to the temporal judgment. We assumed that the differences in ERP components between the experimental task and the control task reflected the neural activities involved in the temporal judgments. Thus, for each standard stimulus, we compared the amplitudes and the latencies of CNV and P300 at the Fz and Pz electrodes, respectively.

3. Results

3.1. Behavioral data

3.1.1. Response ratio

Fig. 2 shows the results of the same-different judgments. Participants judged the two neighboring time intervals as equal when $-40 \leq T1-T2 \leq +40$ [ms]. The data from the experimental task were subjected to a one-way analysis of variance (ANOVA). There was a significant main effect of stimulus pattern [$F(7, 49) = 42.5, p < .001$]. Dunnett's post-hoc *t*-tests revealed that the response ratios differed significantly from that obtained for the stimulus where $T1=T2$ (200/200), when T1 was 100, 120, 280, or a dummy stimulus of 200/100.

This can be connected to our prediction that T1 should be perceived as equal to T2 when T1 is 120, 160, and 240 ms. The asymmetrical temporal assimilation indeed took place. This result confirmed the robustness of temporal assimilation and also proved that this illusion was not restricted to the experimental paradigms such as the method of adjustment employed in most of the previous psychophysical studies.

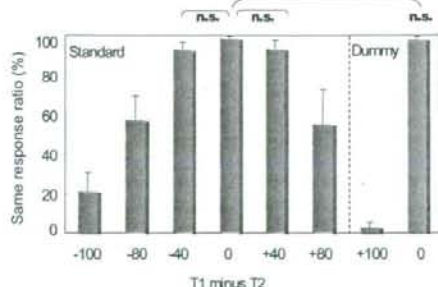


Fig. 2. Results of similarity judgments. Bar graphs show the ratio of similar judgments (i.e., T1 and T2 were perceived as having the same duration). The duration of T1 was perceived as equal when T1-T2 was -40 to +40 ms. The results indicate that bilateral temporal assimilation took place between T1 and T2.

3.2. ERP data

Electrophysiological data showed that the component related to judgment task was reflected on the front-central slow negative component and parietal positive component around 300 ms after T1 (Fig. 3). Each component can be defined as CNV and P300. In this experiment, the relative timing of the auditory ERPs was sensitive to the timing at which the second sound markers were presented; they emerged corresponding to the differences of T1.

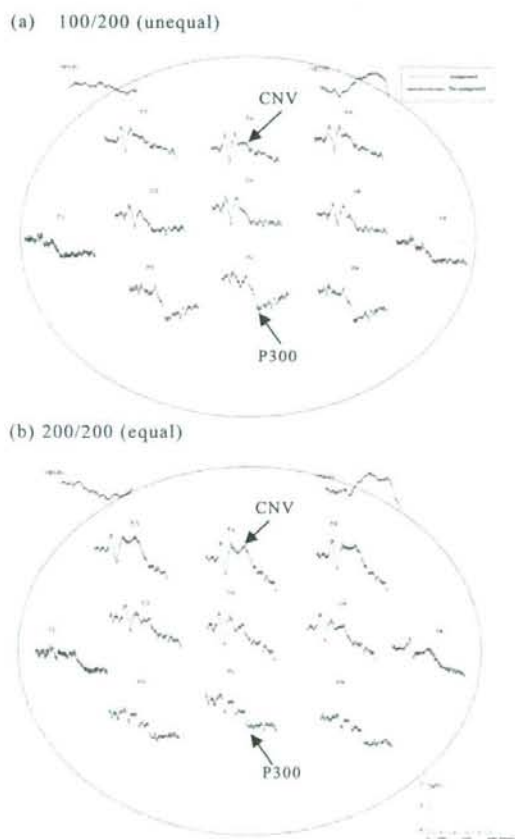


Fig. 3. Grand averaged ERP responses in 8 subjects that were elicited in a condition in which T1 minus T2 were -100 ms and 0 ms. (a) The two neighboring time intervals were perceived as

unequal. (a) The two neighboring time intervals were physically as well as perceptually as unequal. Solid lines represent the ERPs when participants made temporal judgments, while the red lines represent the control task, in which they listened to the stimuli passively. The CNV and P300 emerged in front central and parietal areas.

4. Discussion

The present experiment examined the neural processing of auditory temporal assimilation. Behavioral results showed a clearly bilateral temporal assimilation: participants judged the two neighboring time intervals as equal when $-40 \leq T1-T2 \leq +40$ [ms]. This is in accordance with previous psychophysical findings showing that the temporal assimilation takes place when $-80 \leq T1-T2 \leq +50$ [ms] [1]. In ERPs, two components such as CNV and P300 appeared in responding to the temporal judgment. Because CNV has been associated with "expectancy" [4] for the next stimulus, it emerged when participants attended to the first interval (T1) to compare it to the second interval (T2). P300 is widely known as the index of "attention". In our experiments, P300 latencies to the perceptually unequal stimuli were earlier than those to the perceptually equal stimuli. Moreover, its amplitude tended to be augmented in the perceptually unequal ones. These results suggested that participants took more cost when they judged the two neighboring intervals as unequal. The results could reflect the effect of attention on the judgment task, rather than the temporal judgment processing itself. Participants could discriminate the differences among stimuli only attending to the first and second marker (i.e., T1); it was unnecessary for the participants to attend to the whole pattern of the stimulus. This strategy may result in the difficulty of occurrence of auditory asymmetrical assimilation [5], expected to take place in this temporal range.

5. Acknowledgement

We are grateful to Sachiko Koyama and Hiroyuki Mitsudo for their helpful comments on this research. T.M. was supported by the JSPS Research Fellowships for Young Scientists. This study was supported in part by the Grant-in-aid for the 21st century COE program and Grants-in-aid for Scientists, No 16390253 and No 16200005 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan, and the 2008 Support Program for Research Activity from the Yamaha Music Foundation.

References

- [1] R. Miyauchi, Y. Nakajima, Bilateral assimilation of two neighboring empty time intervals. *Music Perception*, vol.22, pp.411-424, 2005.
- [2] G. ten Hoopen, T. Sasaki, Y. Nakajima, G.B. Remijn, B. Massier, K.S. Rhebergen, W. Holleman, Time-shrinking and categorical temporal ratio perception: evidence for a 1:1 temporal category. *Music Perception*, vol.24, pp.1-22, 2006.
- [3] K. Rubia and A. Smith, The neural correlates of cognitive time management: a review. *Acta Neurobiol Exp*, vol. 64, pp. 329-340, 2004.
- [4] W.G. Walter, R. Cooper, V.J. Aldridge, W.C. McCallum, A.L. Winter, Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature*, vol.203, pp.380-384, 1964.
- [5] Y. Nakajima, G. ten Hoopen, T. Sasaki, K. Yamamoto, M. Kadota, M. Simons, and D. Suetomi Time-shrinking: the process of unilateral temporal assimilation. *Perception*, vol.33, pp.1061-1079, 2004.

ミスマッチ陰性電位を用いた統合失調症 の視覚情報自動処理過程の検討

A study on automatic visual information processing in schizophrenia using mismatch negativity

前川 敏彦 平野 昭吾 大林 長二 平野 羊嗣
MAEKAWA Toshihiko HIRANO Shogo OBAYASHI Choji HIRANO Yoji

鬼塚 俊明 飛松 省三** 神庭 重信*
ONITSUKA Toshiaki TOBIMATSU Shozo KANBA Shigenobu

今月のテーマ 統合失調症の事象関連電位



ミスマッチ陰性電位を用いた統合失調症の視覚情報自動処理過程の検討

A study on automatic visual information processing in schizophrenia using mismatch negativity

前川 敏彦 平野 昭吾 大林 長二 平野 羊嗣
MAEKAWA Toshihiko HIRANO Shogo OBAYASHI Chaji HIRANO Yoji

鬼塚 俊明 飛松 省三** 神庭 重信*
ONITSUKA Toshiaki TOBIMATSU Shozo KANBA Shigenobu

- ・統合失調症 (SZ) における視覚性ミスマッチ陰性電位 (v-MMN) と P300 の特徴を分析した。
- ・v-MMN は早期成分 (MMN1) と後期成分 (MMN2) に分離された。健常対照群と比較して有意に MMN1 と P300 潜時が延長していた。
- ・MMN1/P300 潜時は年齢・服薬量と相関があり、P300 潜時は精神症状と相関を認めた。
- ・SZ の視覚情報処理過程の前注意 (自動) 処理過程と注意処理過程両方の異常が示唆された。

KEY WORDS ■ 視覚情報自動処理, ミスマッチ陰性電位, 統合失調症

はじめに

統合失調症 (Schizophrenia, SZ) は、双極性障害 (Bipolar disorder, BP) とならんで、現在でも原因不明の内因性精神疾患である。SZ に関する長年の研究にもかかわらず、臨床現場では症候学的診断にとどまり、客観指標に乏しい。恐らく SZ は生物学的に多様な集団で構成されていると考えられるので、SZ から生物学的に一様な群 (エンドフェノタイプ) を抽出するために、客観的な診断・治療マーカーを開発することは非常に重要である。事象関連電位 (ERP) は非侵襲かつ簡便なうえ、安価であるため日常臨床検査に適した手法である。かつて、自発脳波検査の進歩によっててんかんが SZ から分離されたように、ERP 異常に

よって特徴づけられる一群が SZ の中から分離されるかもしれない。本稿では特に、視覚刺激を用いた P300、ミスマッチ陰性電位 (MMN) による SZ の ERP 反応の特徴を述べる。

SZ の聴覚性 P300、聴覚性 MMN (a-MMN)、視覚性 P300 は対象群 (NC) と比較するとどれも潜時は遅れ振幅も減衰している¹⁾²⁾。一方、視覚性 MMN についてはこれまでその存在自体に議論があったため、SZ での記録はない。しかし、これらの電位が感覚情報処理のなかでも比較的後期の処理を反映していることを考えると、聴覚特異的というよりもさらに上位の認知機能メカニズム (トップダウン処理) に関連して誘発されており、他の感覚モダリティー刺激でも誘発できると考えられる³⁾⁴⁾。われわれは先行研究において厳密な意味での v-MMN を誘発し、健常人における機能

特性を明らかにした⁵⁾。その機能特性は、注意非依存性、内因性、感覚モダリティーに一致した発生源、逸脱度依存性、感覚記憶関連電位、注意シフト関連電位などを含んでいた。また、a-MMN と同様に前注意刺激情報処理を反映するという特徴とともに a-MMN では分離しづらい、刺激性状処理関連電位と注意シフト関連電位が二つピークをなして明瞭に分離されていた。これらの健常人の成績を基に同じ実験条件で SZ を対象に視覚性 P300 と v-MMN を計測し、比較した。

方法

1. 対象

九州大学病院精神科神経科にて治療中の SZ 患者 18 人 (男性 15 人、左利き 1 人、21~54 (平均 35.8) 歳)。診断は構造化面接を行い、精神疾患の分類と診断の手引き (DSM-IV) に基づき診断した。九州大学病院臨床研究等倫理委員会にて承認を得た手続きにより、文書および口頭でインフォームドコンセントを行い、本人かつ主治医の同意が得られたものを対象とした。

2. 患者評価

患者評価項目は、年齢、性別、利き手、発症年齢、罹病期間、服薬量 (chlorpromazine 換算)、精神症状 (Positive and negative syndrome scale: PANSS を用いた) であった。検者側のバイアスを最小にするため評価は脳波解析には関与しない 2 名の精神科医によって行われた。

3. 実験条件

被験者には防音された暗室の中の安楽椅子に座り、イヤホンからの物語に注意集中しながら前方の 20-inch モニタ画面中心を固視するように指示した。正面のモニタ画面中心には視角 5.8 度の 2 種類のウインドミルボタン (標準刺激、逸脱刺激) と同じ大きさの白色円形刺激 (標的刺激) を刺激呈示時間 200ms、刺激間隔 800ms、8:1:1 の割合でランダムに呈示し、標的刺激でボタン

を押すように指示した (図 1)。行動指標として、標的刺激に対するボタン押しの正答率、反応時間を計測し、実験終了時に物語の内容に関する質問紙 (4 者択一、10 問) により被験者の注意が物語の内容と標的刺激の同定に向いていたことを確認した。実験中は持続して脳波を記録した。

4. 記録と解析

国際 10-20 法に従って、頭皮上 10 箇所 (Fz, Cz, Pz, Oz, P3, P4, O1, O2, T5, T6) に記録電極を配置し、サンプリング周波数 833Hz、周波数帯域 0.05~200Hz で ERP を測定した。基準電極は鼻尖部に置いた。得られたデータはオフライン処理し、刺激ごとに加算平均を行い、逸脱刺激に対する ERP から標準刺激に対する ERP を引算して v-MMN を抽出し、標的刺激に対する反応から P300 を同定した。SZ 群の v-MMN、P300 の大きさ、潜時を以前に行った 9 人の NC 群 (男性 4 人、左利き 1 人、19~31 (平均 24) 歳) と比較検討し、群間で有意差を認めた場合は、SZ 群内で患者評価項目との相関を検定した。

結果

患者評価結果は表 1 のとおりであった。18 例中 1 例 (患者 No.18) は気分不良により脳波実験を最後まで遂行できなかった。1 例 (患者 No.9) は α 波の混入が多量で平均波形から N1 が同定できなかったため解析から除外した。残りの 16 人のうち P300 は全員誘発されたが、4 人 (No.1, 3, 5, 10) は v-MMN が誘発されなかった。

1. 行動指標

物語質問紙の正答率は NC 群と比較して SZ 群で有意に低下していた (0.97 ± 0.04 vs. 0.70 ± 0.31 , $P = 0.002$)。ボタン押しの正答率も SZ 群の方が低下していたが、有意差はなかった (0.97 ± 0.05 vs. 0.93 ± 0.10)。反応時間は SZ 群の方が有意に遅かった (385.6 ± 24.7 vs. 451.8 ± 85.9 ms, $P = 0.016$)。

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 教授 **同 脳神経病研究施設臨床神経生理学 教授
Address/MAEKAWA T: Dept. of Neuropsychiatry and Clinical Neurophysiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, FUKUOKA 812-8582

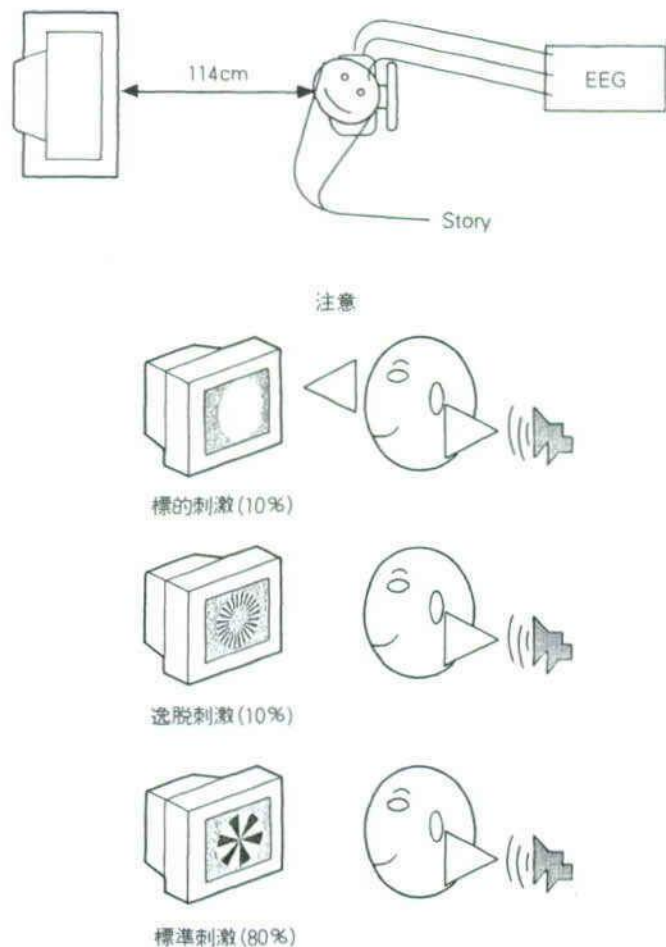


図1 実験条件

被験者には防音された暗室の中の安楽椅子に座りイヤホンからの物語に注意集中しながら前方の20-inch モニタ画面中心を固視するように指示した(上図)。正面のモニタ画面中心には視角5.8度の2種類の白黒円形ウィンドミルパタン [標準刺激(S)、逸脱刺激(D)] と同じ大きさの白色円形刺激 [標的刺激(T)] を刺激呈示時間200ms、刺激間隔800ms、8:1:1の割合でランダムに呈示し、Tでボタンを押すように指示した。行動指標として、Tに対するボタン押しの正答率、反応時間を計測し、実験終了時に物語の内容に関する質問紙(4者択一、10問)により被験者の注意が物語の内容とTの同定に向いていたことを確認した。実験中は持続して脳波を記録した。

表 1

患者No	性別	年齢(歳)	罹病期間(年)	服薬量(CP換算, mg)	PANSS		
					P	N	G
1	M	21	1	80	18	22	47
2	F	22	1	400	29	27	61
3	F	26	10	235	15	32	40
4	M	26	9	555	37	42	83
5	M	27	7	175	18	21	50
6	M	28	9	85.5	30	17	68
7	M	29	1	262.5	10	36	46
8	M	31	6	1211.1	35	21	65
9	F	32	9	80	24	40	75
10	M	33	7	450	15	41	60
11	M	36	11	972.5	18	18	41
12	M	43	14	1200	23	37	9
13	M	44	22	500.7	9	14	25
14	M	44	22	390	24	35	62
15	M	46	20	515.9	41	38	74
16	M	48	12	80	16	31	49
17	M	54	19	1022.4	35	39	79
18	M	54	39	862.5	33	40	77

略語: M: Male, F: Female, CP: chlorpromazine, PANSS: Positive and negative syndrome scale, P: 陽性尺度, N: 陰性尺度, G: 総合精神病理尺度

2. ERP

1) P300の潜時と振幅

各群のP300全平均波形(Pz)と、各人のP300潜時、振幅の散布図を図2に示す。NC群と比較してSZ群は有意に潜時が延長し(376.4±27.4 vs. 422.2±48.6 ms, P=0.007)、振幅が低下していた(20.6±8.0 vs. 13.2±4.8 μV, P=0.01)。

2) v-MMNの潜時と振幅

各群のv-MMN全平均波形(Oz)を図3に示す。SZ群では4人でv-MMNが誘発されなかったため誘発群(12人)と非誘発群(4人)に分けて平均した。誘発群ではNC群と同様にv-MMNに2つのピークを認めたため、刺激呈示後140~240msに頂点がある早期成分をMMN1、刺激呈示後240~340msに頂点がある後期成分をMMN2と名づけて別々に潜時、平均振幅を計測した。MMN1の平均振幅、MMN2の潜時・平均振幅には両群で有意差はなかったが、MMN1潜時はNC群よりもSZ群では有意に遅れていた(200.4±7.3 vs. 214±13.8ms, P=0.05)。

3) MMN1/P300と患者評価項目との相関

両群を比較して有意差があった成分は、P300潜時・平均振幅、MMN1潜時であったので、これらと患者評価項目(年齢、服薬量、精神症状)と

の相関をSZ群内で検討した。

年齢が高いほど、MMN1潜時/P300潜時は延長していた(図4, MMN1: r=0.587, P=0.045, P300: r=0.777, P=0.000)。さらに、服薬量が多いほどMMN1潜時は延長していた(図4, MMN1: r=0.776, P=0.003)。その他は、相関はなかった。

陰性尺度とP300潜時に相関があった(P300: r=0.504, P=0.039)が、その他は、相関はなかった。

考 察

1. 注意資源容量仮説と注意配分

行動指標ではSZ群の物語正答率(聴覚注意配分)は有意に低下しており、標的刺激に対するボタン押しの反応時間(視覚注意配分)は有意に延長していた。一方、ERPでは、P300の潜時が延長し、振幅が低下していた。またv-MMNのうち、MMN1平均振幅とMMN2潜時・平均振幅はNC群と有意差はなかったが、MMN1潜時は有意に延長していた。Kahnemanの注意容量モデル(capacity model)⁶⁾によると、ヒトは処理資源である注意の心的エネルギーを配分することで認知処理を実現しているが、この処理資源は有限なので

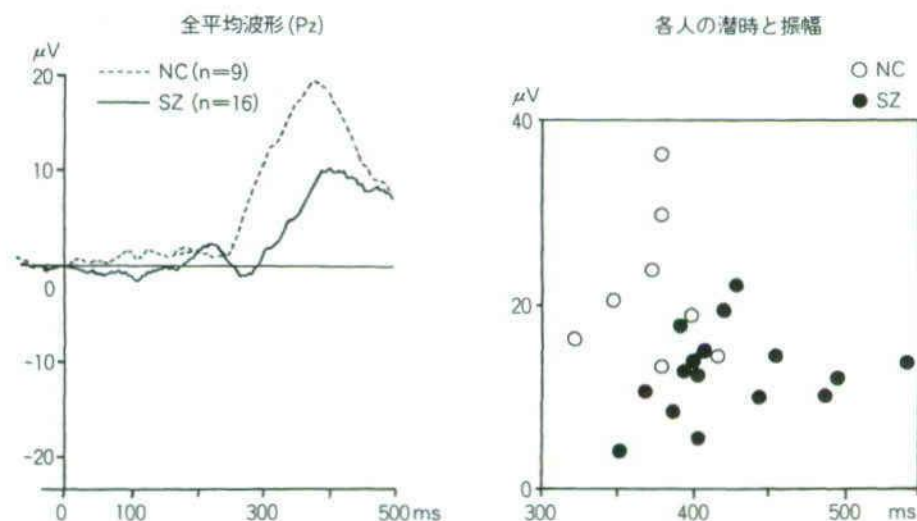


図2 各群のP300全平均波形(Pz)と、各人のP300潜時、振幅の散布図
NC群と比較してSZ群は有意に潜時が延長し(376.4±27.4 vs. 422.2±48.6ms)、振幅が低下していた(20.6±8.0 vs. 13.2±4.8 μV)。

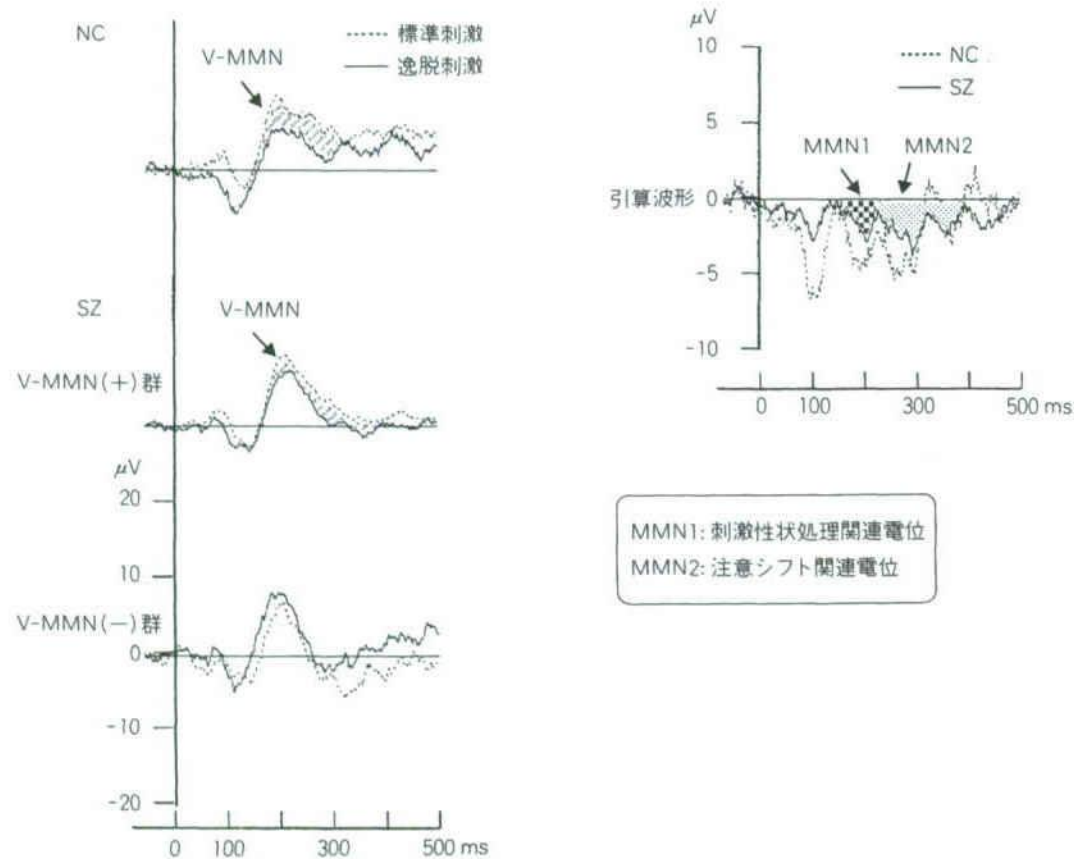


図3 v-MMNの全平均波形

左上段;NC群の全平均波形。150~300ms間で、逸脱刺激に対する反応(実線)は、標準刺激に対する反応(点線)より陰性にシフトしており、先行研究では、このシフト(斜線部)はa-MMNと同様の特性を有していた²⁾。

左中段;SZ群のうちv-MMNが誘発された12人の全平均波形。150~400ms間で、v-MMNが誘発された。

左下段;SZ群のうちv-MMNが誘発されなかった4人の全平均波形。

右図;各群の引算波形。NC群(点線)、SZ群(実線)とも150~350ms間で二つのピークをもつv-MMNを認めたが、SZ群の方が減衰していた。先行研究から、早期成分(MMN1)は、刺激性状処理関連電位であり、後期成分(MMN2)は、注意シフト関連電位であることが示唆された²⁾。

一度に遂行できる認知課題や認知処理速度(効率性)には限界があり、容量以上の注意が要求される課題では効率が低下する。

また、AtkinsonとShiffrinの二重貯蔵モデル(dual storage model)²⁾によれば、外界から入力された情報(刺激)は、最初に自動的に感覚登録器(sensory registers)に入力され、その情報は感覚記憶(sensory memory)としてごく短時間(視覚であれば500ms程度)保持される。感覚登録器に自動的に入力された情報の中で、選択的注意(selective attention)を向けられた情報は、短期貯蔵庫(short-term store)に格納されて情報

の保持はさらに数十秒延長され、その間に意図的な情報処理選択を行える。つまり、このモデルでは、注意は感覚登録器からの入力情報の取捨選択を行う制御過程と定義される。

Baddeleyの作業記憶モデル³⁾ではさらに発展して、短期記憶(短期貯蔵庫)をさらに複雑で機能分担的な作業記憶システムの下位システムと定義し直した。このモデルでは、音韻ループ(phonological loop)・視空間的記録メモ(visuo-spatial sketchpad)・中央実行系(central executive)の3つのシステムで構成され、音韻ループと視空間記録メモは中央実行系によって制御・統合される従

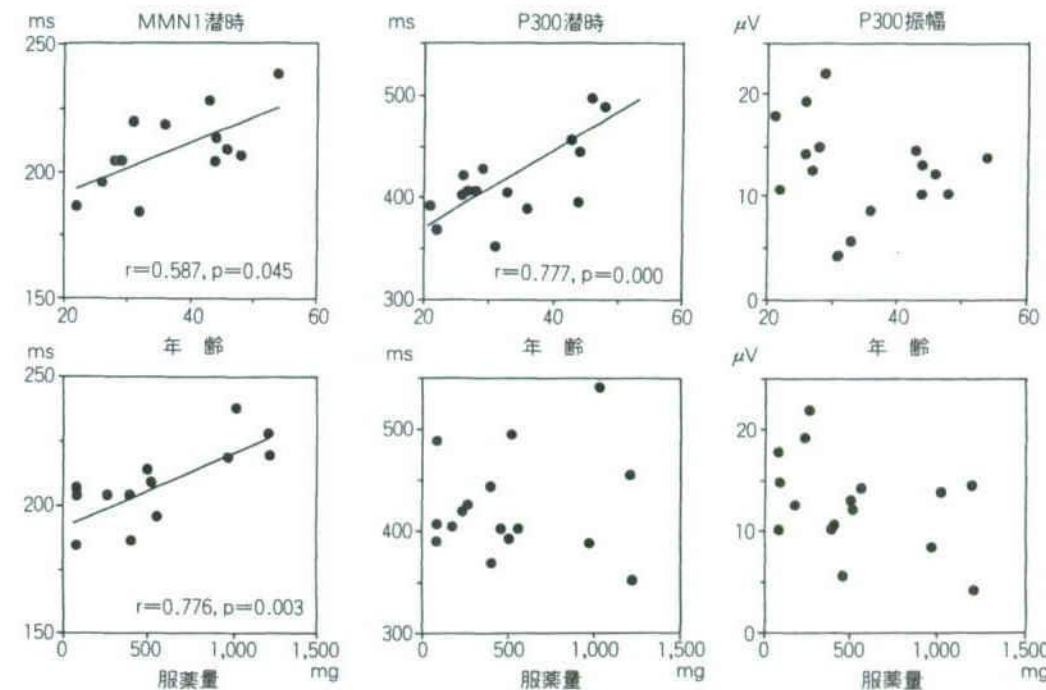


図4 SZ群内でのv-MMN/P300と年齢、服薬量との相関

年齢が高いほど、MMN1潜時/P300潜時は延長していた(上図左、中央;MMN1: $r=0.587$, $P=0.045$, P300: $r=0.777$, $P=0.000$)。服薬量が多いほどMMN1潜時は延長していた(下図左、MMN1: $r=0.776$, $P=0.003$)。その他は、相関はなかった。

属システムとして位置づけられた。

MMNは感覚記憶や短期記憶を反映し、P300は中央実行系に関連していると考えられているので²⁾、SZでは、a-MMNと聴覚・視覚P300が減衰していることは、Baddeleyの作業記憶モデルの短期記憶の中で音韻ループ、中央実行系に異常があることを示唆しており、今回のMMN1の潜時延長から視空間記録メモにも異常が示唆されたことになる。

本研究においてもP300は減衰しているが、本研究では課題中に物語を聞きながら視覚標的刺激に対してボタンを押すので聴覚と視覚に注意を分割した課題となっている。Baddeleyの二重課題法(dual-task method)で確認されるように、音韻ループの処理資源を超えた認知課題を課されると、中央実行系の処理資源が音韻ループに動員されて、視覚課題の成績が低下すると考えられるので、この課題条件下で、聴覚・視覚の行動パフォーマンスが低下し、視覚P300が減衰してい

る原因が、音韻ループの資源容量が減少しているために、中央実行系の資源が聴覚に動員された結果か、あるいはもともと中央実行系の資源容量が低下していたためかは明らかでない。

2. 視覚情報自動処理過程とv-MMN

本研究の実験条件で、NCでは標的刺激以外の視覚刺激(標準刺激と逸脱刺激)に注意を向けない無視条件であったが(あるいは少量の注意の漏れがあったとしてもほぼ同量の漏れであるため、ERPを引算する過程で相殺される)、SZは注意配分がうまくなされているか不明であるので、この課題で無視条件であったかどうかは厳密には不明である。しかし、元来注意資源が減少しているうえに、聴覚にも注意が分散することを考慮すると、恐らく視覚に向けた注意のうち標準刺激、逸脱刺激に漏れた量はNCよりも少量であったと考えられる。

全平均波形でSZ群のv-MMNはNC群よりも減

衰しているようであったが、実際に有意差があったのはMMN1潜時だけであった。このことは、SZでは、刺激性状に関する前注意処理が遅れているか、あるいは処理時間が延長している可能性を示唆する。その後の注意シフトあるいは転導に関連するMMN2の潜時は個人差が大きく、有意差がないにもかかわらず、さらに処理が進行していると考えられるP300潜時帯では再びSZ群では潜時が遅れることは興味深い。

4人の被験者では、v-MMNが誘発されなかった。この原因がSZでは刺激情報処理の時間同期性が悪く、加算平均によっても十分なSN比が得られなかったのか、あるいはミスマッチ反応を起こす細胞群自体が減少して十分な電位を発生できない一群が存在しているかは不明であり、総数も少ないことから患者評価情報から特徴を抽出できなかった。

3. 患者評価情報とERP

SZ群内では、年齢が高いほどMMN1潜時とP300潜時が延長しており、服薬量が多いほどMMN1潜時が延長していた。精神症状では陰性症状が強いほどP300潜時が延長していた。健常者においてもP300は年齢・罹病期間依存性に延長するという報告があり⁹⁾¹⁰⁾、今回の結果も同様であるが、今回のNC群とは年齢が統制されていないので、SZがNCと同程度の潜時延長を示すかさ

らに検討が必要である。一方、服薬量とP300、MMNとの相関はないという報告が多いが⁹⁾¹⁰⁾、今回の結果は定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬を合わせて換算してしまったことによるのかもしれない。また、陰性症状はP300潜時と相関があり、MMN1潜時とは関連がなかったが、特に認知機能に絞った下位項目で検討したほうが良かったかもしれない。今後は服薬量と年齢を考慮して研究を進める必要があると考えられた。

結 語

■ ■ おわりに

■

以上、現時点で得られたP300とv-MMNを用いた統合失調症の視覚情報処理過程の特徴を述べた。統合失調症は、聴覚性MMN/P300と同様に視覚性MMN/P300も減衰しており、このことはMMN/P300が感覚モダリティー特異的なボトムアップ処理を反映している一方で、さらに上位の脳活動からのトップダウン調整の影響を受けていることを示唆しているのかもしれない。

謝 辞

本研究は、厚生労働省「こころの健康科学研究事業」、文部科学省「科学研究費」、科学技術振興機構（JST）「脳科学と教育タイプII」より研究助成を受けた。

本研究の一部は第37回日本臨床神経生理学会学術大会にて発表した。

文 献

- 1) Umbricht D, Bates JA, Lieberman JA et al: Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59: 762-772, 2006.
- 2) Stelt O, Frye J, Lieberman JA et al: Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 61: 237-248, 2004.
- 3) 前川敏彦, 飛松省三: 早わかり誘発電位 (4) 事象関連電位とミスマッチ陰性電位. *臨床脳波* 47: 775-787, 2005.
- 4) 矢部博興, 松岡貴志, 朝井 廉, ほか: ミスマッチ陰性電位研究における二つの重要課題. *臨床脳波* 49: 735-739, 2007.
- 5) Maekawa T, Goto Y, Kinukawa N et al: Functional characterization of mismatch negativity to a visual stimulus. *Clin Neurophysiol* 116: 2392-2402, 2005.
- 6) Kahneman D, Treisman A, Gibbs BJ: The reviewing of object files: Object-specific integration of information. *Cognit Psychol* 24: 175-219, 1992.
- 7) Atkinson RC, Shiffrin RM: The control of short-term memory. *Sci Am* 225: 82-90, 1971.
- 8) Baddeley AD: Is working memory still working? *Am Psychol* 56: 851-864, 2001.
- 9) 松岡洋夫, 中村真樹: 統合失調症の認知障害と脳波. *精神神経学雑誌* 107: 307-322, 2005.
- 10) 黒須貞利, 森由紀子, 田子久夫, ほか: 非認知症高齢者と比較した認知症患者のERP所見. *臨床脳波* 47: 768-774, 2005.

ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた双極性障害の
視覚情報自動処理過程の検討

角田智哉 前川敏彦 織部直弥 鬼塚俊明 平野羊嗣
平野昭吾 大林長二 飛松省三 神庭重信

ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた双極性障害の 視覚情報自動処理過程の検討

角田 智哉¹⁾ 前川 敏彦¹⁾ 織部 直弥¹⁾ 鬼塚 俊明¹⁾ 平野 羊嗣¹⁾
平野 昭吾¹⁾ 大林 長二¹⁾ 飛松 省三²⁾ 神庭 重信¹⁾

要旨

目的 ミスマッチ陰性電位と P300 (MMN/P300) は短期記憶、注意といったヒトの認知機能を非侵襲的に客観的に評価するのに適した ERP 成分である。ウインドミル視覚刺激を用いて双極性障害 (BP) の病態解明のために MMN/P300 を計測し、BP の認知機能の客観的な評価を試みた。

方法 被験者は健康成人 14 人、BP 患者 11 人。被験者には物語を聞きながら、正面モニタにランダム呈示される 3 種類の視覚刺激 (標準刺激 (S)、逸脱刺激 (D)、標的刺激 (T)) のうち T でボタンを押し残りの S と D は無視するように指示した。128ch 高密度刺激脳波計を用いて刺激ごとに脳波を加算平均し、T の反応から P300 を、D と S の反応の引算波形から MMN を抽出した。

結果 両群とも指示通り課題を行えたが、MMN/P300 は BP では減衰していた。

考察 行動指標、ERP の結果から BP の短期記憶や注意の異常が示唆された。また、統合失調症の結果 (前川ら, 2008) と同様の傾向であったことから共通の脳内基盤が存在する可能性が示唆された。

はじめに

双極性障害 (bipolar disorder; BP) は統合失調症 (schizophrenia; SZ) と共に、原因不明の内因性精神疾患の一群である。クレペリンが躁うつ病を疾患単位として確立した以降も多角的なアプローチによって研究は続けられているが、発症原因を特定するには至らず、診断面接以外に診断を確定する術がない。しかし、実際の臨床場面では、初発症状がうつ病相であれば、その時点ではうつ病性障害と、あるいは妄想気分が顕著である場合は SZ との鑑別が困難であったりする。このような状況から BP を客観的に評価・診断することは非常に有用である。

事象関連電位 (ERP) は非侵襲かつ簡便な上、安価であるため、BP を含めた記憶や注意など認知機能に障害をもつ患者の日常臨床検査に適した手法である。特に ERP の一つであるミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN) は、刺激に対して注意を向けている場合だけでなく、刺激に注意を向けていない条件でも出現することから、無意識的な感覚情報自動処理過程を反映する指標であるといわれている^{1,2)}。MMN は主に聴覚刺激によって特性が調べられてきたが、われわれは先行研究において厳密な意味での視覚性 MMN (vMMN) を記録し、健康人における機能特性を明らかにした³⁾。その機能特性は、注意非依存性、内因性、感覚モダリティーに一致した発生源、逸脱度依存性、感覚記憶関連電位、注意シフト関連電位などを含んでいた。

1) 九州大学大学院医学研究院精神病学

2) 九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理

受付日: 2008 年 4 月 15 日

採択日: 2008 年 10 月 15 日

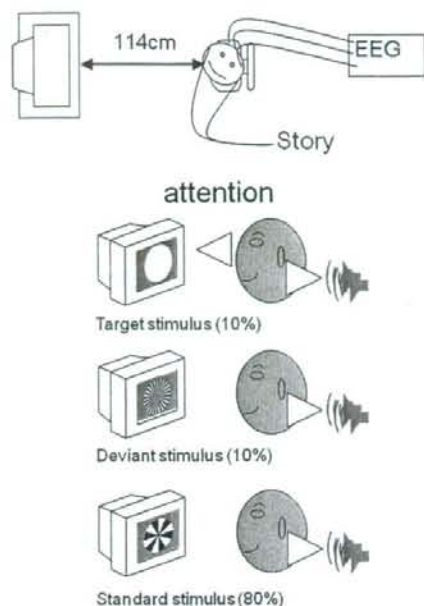


Fig. 1 Experimental procedures. Subjects were seated on a comfortable seat in a dark room and were instructed to listen to a story through earphones and to also pay attention to a visual target stimulus. Windmill patterns consisting of a standard (S), a deviant (D), and a target (T) stimulus whose ratio was 8:1:1 were presented on a 20-inch monitor in front of the subjects randomly. The difference in the three stimuli was the number of vanes.

BPでは、SZに比べてERPの研究報告が少ない上、vMMNは存在自体の議論があったためBPでのvMMN記録は報告されていない。われわれは、BPの病態解明と臨床応用をめざして、vMMNとP300を計測した。

方法

1. 対象

九州大学病院精神神経科にて治療中のBP患者11人（女性5人、男性6人、全員右利き、21～57（平均40.9）歳）。診断は構造化面接を行い、精神疾患の分類と診断の手引き（DSM-IV）に基づき診断した。また、対照（NC）群は同年代の健康成人14人（女性12人、男性2人、全員右利き、20～51（平均37.5）歳）とし

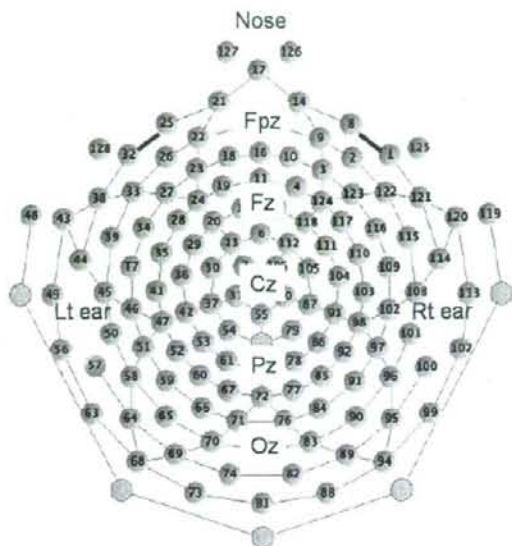


Fig. 2 Electrode arrangement of a 128-ch high density EEG. EEG was continuously recorded from the scalp, using a 128-ch EEG sensor net with a reference at Cz. EEG was acquired using EGI 200 Netstation System (Electrical Geodesics Inc.) with an acquisition rate of 500 Hz at 0.10 high pass and 200 Hz low pass settings. EEG was segmented into 600 ms, with 100 ms pre-stimulus baseline. A low filter of 30 Hz was applied to the waveform of each epoch. Epochs were averaged separately for the S, D and T. Peak latency and amplitude of P300 were measured from the response of the T at Pz where the component had the largest amplitude. Peak latency and mean amplitude of vMMN were calculated by subtracting the response of the S to that of the D at Oz.

た。健康成人には性差があったが、MMNとP300成分の性差は一定の見解は得られていない⁴⁻⁷⁾。九州大学病院臨床研究等倫理委員会で承認を得た手続きにより、文書及び口頭でインフォームドコンセントを行い、本人かつ主治医の同意が得られたものを対象者とした。

2. 患者評価

患者評価項目は、年齢、性別、発症年齢、精神症状（Young Mania Rating Scale; YMRS, structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale; SIGH-D）、服薬量であった。検者側のバイアスを最小にするため評価は脳波解析には関与しない2名の精神

Table 1 Patients' profiles

Pat. No.	Sex	Age	Onset age	YMRS	SIGH-D	Medication (mg)
1	M	21	17	2	0	VPA 800, QTP 275
2	F	25	25	4	0	LTM 1000, QTP 150, TZD 50
3	F	27	26	2	0	LTM 600, VPA 600
4	M	33	29	0	0	LTM 400
5	M	33	25	0	0	LTM 1000, LPZ 50
6	F	36	23	3	5	LTM 400, QTP 700, CBZ 600
7	F	49	48	0	5	VPA 800, QTP 100, TZD 50, PXT 40, AXP 25
8	M	56	28	10	0	VPA 800
9	M	56	43	2	0	LTM 800, PXT 20, TZD 50
10	F	57	19	3	3	LTM 800, ZTP 50, OZP 20
11	F	57	50	3	3	LTM 200, VPA 600, CBZ 600, OZP 20, CPZ 50

Abbreviations: F; female, M; male, YMRS; Young Mania Rating Scale, SIGH-D; structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, LTM; Lithium carbonate, QTP; quetiapine, TZD; trazodone hydrochloride, LPZ; levomepromazine, CBZ; carbamazepine, VPA; sodium valproate, PXT; paroxetine, AXP; amoxapine, OZP; olanzapine, CPZ; chlorpromazine hydrochloride.

Table 2 Accuracy of questionnaire and button press, and response time for target detection

Group	Accuracy of questionnaire (Mean \pm SD (%))	Accuracy of button press (Mean \pm SD (%))	Response time (Mean \pm SD (ms))
NC (n=14)	96.4 \pm 10.3	93.4 \pm 3.6	393.6 \pm 40.9
BP (n=9)	83.4 \pm 19.7 *	91.6 \pm 5.9	429.3 \pm 75.8

* $P < 0.05$

科医によって行われた。

3. 実験条件

被験者には防音された暗室の中の安楽椅子に座り、イヤホンからの物語に注意を集中しながら前方の20インチモニタ画面の中心を固視するように指示した。正面のモニタ画面の中心には視角5.8度の2種類のウインドミルボタン（標準刺激；standard stimulus (S)、逸脱刺激；deviant stimulus (D)）と同じ大きさの白色円形刺激（標的刺激；target stimulus (T)）を刺激呈示時間200ms、刺激間隔800ms、8:1:1の割合でランダムに呈示し、Tでボタンを押すように指示した（Fig. 1）。行動指標として、Tに対するボタン押しの正答率、反応時間を計測し、実験終了時に物語の内容に関する質問紙（4者択一、10問）により被験者の注意が物語の内容とTの同定に向いていたことを確認した。また、被験者の正面には観察用モニタカメラを設置し、被験者が課題に注意集中していることを確認した。実験中は持続して脳波を記録した。

4. 記録と解析

高密度脳波計（Netstation system 200, Electrical-Geodesics, Inc, USA）を用いて、脳波センサーを頭皮上128ヶ所に配置し、サンプリング周波数500Hz、周波数帯域0.05~200HzでERPを測定した。基準電極はCzとし、得られたデータはオフライン処理し、刺激ごとに加算平均を行い、Dに対するERPからSに対するERPを引算してvMMNを抽出し、Tに対する反応からP300を同定した。先行研究と比較するため、全記録部位の電位は鼻尖部付近の二つのセンサー（No.126と127）の平均を基準として再計算した（Fig. 2）。P300はPzが、vMMNはOzが最大振幅であったので、P300はPzでの頂点潜時と頂点振幅を計測し、vMMNはOzでの頂点潜時と刺激呈示後140~340msの平均振幅を計測した。

行動指標（質問紙の正答率、ボタン押しの正答率と反応時間）の結果は、NC群とBP群間で一元配置分散分析（ANOVA）を行った。vMMNとP300の潜時と振

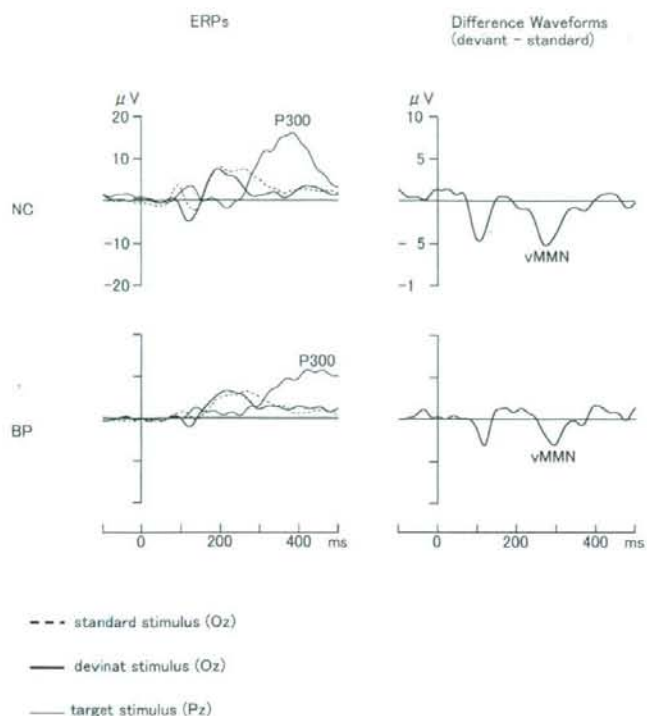


Fig. 3 Grand averaged and difference waveforms of ERPs. Upper left: ERPs from each stimulus of NC group. A clear P300 is only present in response to the T stimulus, but not S and D stimuli. Upper right: Difference waveform from the response of the S to that of the D stimulus in NC group. A profound vMMN was obtained between 140 and 340 ms after the stimulus onset. Lower left: ERPs from each stimulus in the BP group. Again, P300 was only evoked by the T stimulus, but not S and D. However, it was smaller than that of the NC group. Lower right: Difference waveform from the response of the S stimulus to that of the D stimulus in the BP group. Although vMMN was also evoked in this group, it was decreased compared with that of NC group.

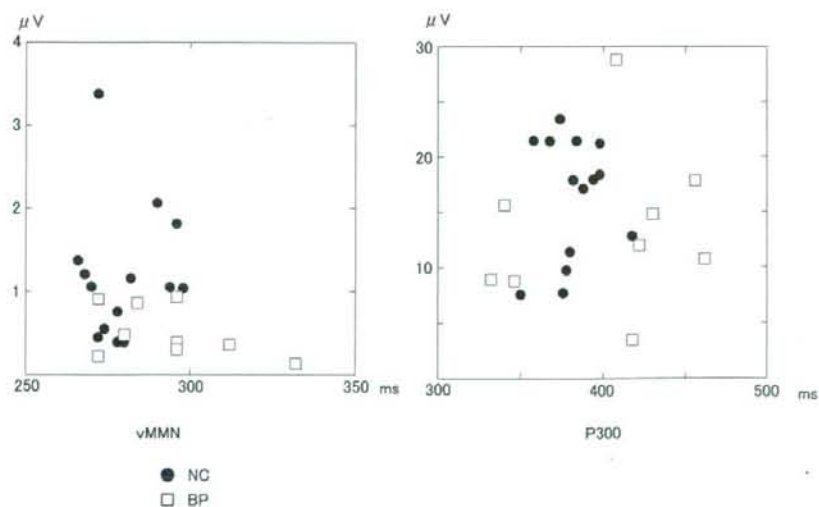


Fig. 4 Scatter plots of vMMN and P300. Left: Peak latencies of vMMN in the BP group (\square), were prolonged and amplitudes of vMMN were decreased compared with those of the NC group (\bullet). Right: Although P300 peak latencies were prolonged in the BP group compared with the NC group, there was no statistical difference in peak amplitudes of P300 between groups.

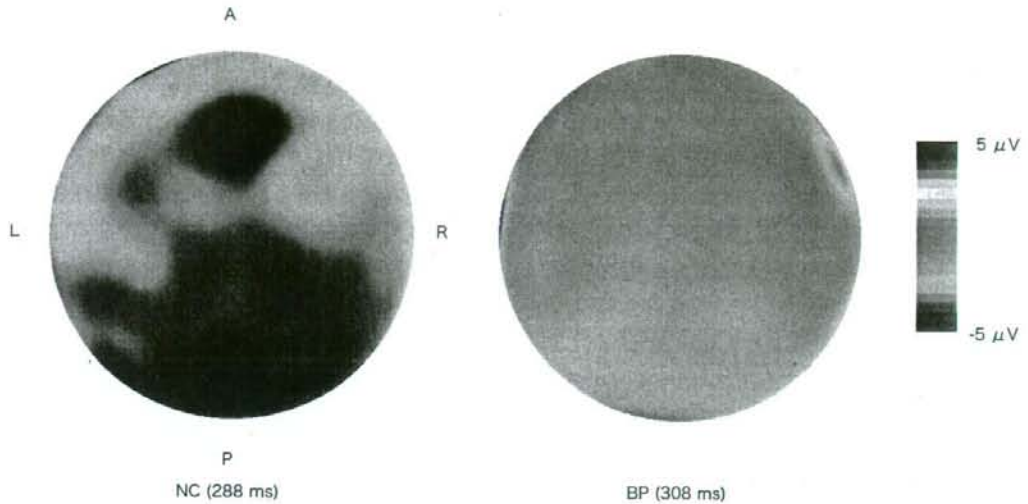


Fig. 5 Electrical voltage maps of vMMN over the scalp. Although there were two negative peaks which show anterior and posterior foci in the NC group (left), there was no distinct peak in the BP group (right).

幅は、それぞれ NC 群と BP 群間で one-way ANOVA を行った。統計解析には JMP 6.03 (SAS Institute, Inc., 2006) を用いた。

結果

患者評価結果は Table 1 の通りであった。BP 群の参加者のうち 2 名は (患者 No. 1 と 3) は脳波記録に瞬目アーチファクトが大量に混入していたため、解析から除外した。

1. 行動指標

物語の質問紙の正答率は NC 群と比較して BP 群では有意に低下していた (96.4 vs. 83.7%, $P < 0.046$)。ボタン押しの正答率も BP 群の方が低下していたが、有意差はなかった (93.4 vs. 91.6%, $P > 0.05$)。反応時間は BP 群の方が遅かったが、有意差はなかった (393.6 vs. 429.3 ms, $P > 0.05$) (Table 2)。

2. ERPs

各群の刺激ごとの全平均波形と引算波形 (Fig. 3) と vMMN と P300 の散布図 (Fig. 4) を示す。NC 群と比較して BP 群では vMMN と P300 の潜時が延長し (vMMN; 279.9 vs. 293.3 ms, $P = 0.044$, P300; 379.7 vs. 420 ms, $P = 0.0137$)、vMMN の振幅が低下していた (vMMN; 1.19 vs. 0.51 μV , $P = 0.026$, P300; 16.37 vs.

13.72 μV , $P > 0.05$)。両群の vMMN 頂点 (NC; 288 ms, BP; 308 ms) での頭皮上電位マッピングでは、NC 群では後頭部と前頭部に明瞭な陰性電位を認めたのに対して、BP 群ではそのような電位分布は認められなかった (Fig. 5)。

考察

1. 注意容量モデルと短期記憶モデル

物語の内容についての質問紙を用いた回答では、BP 群の正答率が有意に低下していたが、両群ともに 80% 以上の正答率であったので、両群とも物語の内容を把握することが可能であったと考えられた。また、T に対するボタン押しの正答率においても、両群とも 90% 以上であったので、両群とも指示通りに課題を行い、視覚標的の刺激に十分注意が向いていたことが示唆された。ボタン押しの反応時間は BP 群では NC 群に比べて低下していたが、有意差はなく両群で同等のパフォーマンスを示した。結局、BP の注意異常は行動指標では顕著には検知できないほど微細な異常であると考えられた。

一方、ERP の結果では、P300 は注意関連電位とされているが⁶⁾、両群とも P300 が T に対してのみ誘発され、S や D に対する反応には含まれていなかったこと

から、視覚注意はTに十分向けられており、SとDの弁別には向いていなかったことが示唆された。しかし、BPではP300が減衰しており、このことはBPの注意機能を評価するにはERPの方が行動指標よりも感度が良い可能性を示唆する。一方、vMMNは視覚情報の前注意（自動）処理過程あるいは感覚記憶を反映していると言われているので³⁾、BPにおいてvMMNが減衰していた今回の結果はBPの短期記憶異常を示唆しているのかもしれない。

Kahneman⁹⁾の注意容量モデル（capacity model）によると、ヒトは処理資源である注意の心的エネルギーを配分することで認知処理を実現しているが、この処理資源は有限なので一度に遂行出来る認知課題や認知処理速度（効率性）には限界があり、容量以上の注意が要求される課題では効率が低下する。また、AtkinsonとShiffrin¹⁰⁾の二重貯蔵モデル（dual storage model）によれば、外界から入力された情報（刺激）は、最初に自動的に感覚登録器（sensory registers）に入力され、その情報は感覚記憶（sensory memory）としてごく短時間（視覚であれば500ms程度）保持される。感覚登録器に自動的に入力された情報の中で、選択的注意（selective attention）を向けられた情報は、短期貯蔵庫（short-term store）に格納されて情報の保持はさらに数十秒延長され、その間に意図的な情報処理選択を行える。つまり、このモデルでは、注意は感覚登録器からの入力情報の取捨選択を行う制御過程と定義される。Baddeley¹¹⁾の作業記憶モデルではさらに発展して、短期記憶（短期貯蔵庫）をさらに複雑で機能分担的な作業記憶システムの下位システムと定義し直した。このモデルでは、音韻ループ（phonological loop）・視空間的記録メモ（visuo-spatial sketchpad）・中央実行系（central executive）の3つのシステムで構成され、音韻ループと視空間記録メモは中央実行系によって制御・統合される従属システムとして位置づけられた。

MMNは感覚記憶や短期記憶を反映し、P300は中央実行系に関連していると考えられているので¹²⁾、BPで聴覚MMNと聴覚・視覚P300が減衰していることは¹³⁾、Baddeley¹¹⁾の作業記憶モデルの短期記憶の中で音韻ループ、中央実行系に異常があることを示唆しており、今回のvMMNの減衰から視空間記録メモにも異常が示唆されたことになる。

本研究においてもP300は減衰しているが、本研究では課題中に物語を聞きながら視覚標的刺激に対してボタンを押すので聴覚と視覚に注意を分割した課題となっている。Baddeley¹¹⁾の二重課題法（dual-task method）で確認されるように、聴覚処理資源を超えた認知課題を課されると、中央実行系の処理資源が聴覚に動員されて、視覚課題の成績が低下すると考えられる。したがって、今回の課題条件下で聴覚の行動パフォーマンスが低下し、視覚P300が減衰する原因が、聴覚資源容量が減少しているために、中央実行系の資源が聴覚に動員された結果か、あるいはもともと中央実行系の資源容量が低下していたためかは明らかでない。

2. 内因性精神疾患スペクトラム

BPはSZとともに原因不明の内因性精神疾患の一群に位置づけられるが、SZに比べてERPの研究報告は極端に少ない。聴覚性P300に関しては、Muirら¹⁴⁾が報告したように、潜時の延長と振幅の低下が一般的である。一方で、Strikら¹⁵⁾は、聴覚性P300の潜時の延長のみの異常で、振幅の低下を認めなかったと報告している。本研究におけるP300でもこの知見と一致している。しかし、Strikら¹⁵⁾の報告では、精神病症状や混合状態の既往を除外しており、研究条件が異なっている。これらの結果の差異を考えるとERPはBPの亜型分類の指標となる可能性を有しているのかもしれない。また、BPにおける聴覚性MMNとN1は振幅が小さいとする報告¹⁶⁾があり、BPにおいてもSZ同様に早期の聴覚情報処理システムの異常が示唆されている。本研究におけるvMMNでも同様の結果を得たが、このことは聴覚と同様の異常が視覚情報処理システムにおいても存在することを示唆する。あるいは、後頭葉の一次視覚野に入力された視覚情報は高次視覚経路内で伝達される過程で符号化、統合、表象化され、知覚、比較照合、認知、判断とボトムアップ的に処理されるが、vMMNは表象化から比較照合の間の高次視覚野の脳活動を反映する一方で、Baddeleyモデル²⁾の中央実行系のような感覚モダリティーに依存しない、さらに上位の共通の脳活動が直接vMMNを調整しているのかもしれない（トップダウン調整）。

近年では、内因性精神疾患に対してこれまでのカテゴリー的な分類から発展して、臨床像の差を質的な違

いの反映としてではなく発達障害で導入されたような臨床指標の量的な連続変異と捉えたスペクトラム概念を取り込んだ解釈が散見される¹⁷⁾。SZを対象に本研究と同じ実験条件を用いて行った研究¹⁸⁾の結果と比較すると、BPのvMMN/P300異常はSZのそれよりも軽度である。このことは上述のような解釈を支持するのかもしれない。

結 論

本研究によりBPでは、聴覚性MMN/P300と同様に視覚性MMN/P300も減衰していることが示唆された。このことはMMN/P300が感覚モダリティー特異的なボトムアップ処理を反映している一方で、さらに上位の脳活動からのトップダウン調整の影響を受けていることを示唆しているのかもしれない。また、今回の知見はBPとSZの認知機能異常には共通の脳内基盤が存在するという仮説を支持する。今回の研究では、精神症状、服薬量、罹病期間との関係を明らかにできていない。今後はこれらの項目との関係も考慮にいたれ研究を進める予定である。

謝 辞

本研究は、厚生労働省「こころの健康科学研究事業」(H18-こころ一般-012)、文部科学省「科学研究費」(19390306, 20591411)、科学技術振興機構(JST)「脳科学と教育タイプII」より研究助成を受けた。

本研究の一部は第37回日本臨床神経生理学会学術大会にて発表した。

文 献

- Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, et al: The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clin Neurophysiol* 118: 2544-2590, 2007.
- 矢部博典, 松岡貴志, 朝井 廉ら: ミスマッチ陰性電位研究における二つの重要課題. *臨床脳波* 49: 735-739, 2007.
- Maekawa T, Goto Y, Kinukawa N, et al: Functional characterization of mismatch negativity to a visual stimulus. *Clin Neurophysiol* 116: 2392-2402, 2005.
- Chu NS: Pattern-reversal visual evoked potentials: Latency changes with gender and age. *Clin Electroencephalogr* 18: 159-162, 1987.
- Hoffman LD, Polich J: P300, handedness, and corpus callosal size: Gender, modality, and task. *Int J Psychophysiol* 31: 163-174.
- Oliver-Rodriguez JC, Guan Z, Johnston VS: Gender differences in late positive components evoked by human faces. *Psychophysiology* 36: 176-185, 1999.
- Steffensen SC, Ohman AJ, Shipp DN, et al: Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision Res* 48: 917-925, 2008.
- 前川敏彦, 飛松省三: 早わかり誘発電位(4): 事象関連電位とミスマッチ陰性電位. *臨床脳波* 47: 775-787, 2005.
- Kahneman D, Treisman A, Gibbs BJ: The reviewing of object files: Object-specific integration of information. *Cogn Psychol* 24: 175-219, 1992.
- Atkinson RC, Shiffrin RM: The control of short-term memory. *Sci Am* 225: 82-90, 1971.
- Baddeley AD: Is working memory still working? *Am Psychol* 56: 851-864, 2001.
- 松岡洋夫, 中村真樹: 統合失調症の認知障害と脳波. *精神経誌* 107: 307-322, 2005.
- Umbrecht D, Kollé R, Schmid L, et al: How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry* 53: 1120-1131, 2003.
- Muir WJ, Clair DM., Blackwood DHR: Long-latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Med* 21: 867-879, 1991.
- Strik WK, Ruchow M, Abele S, et al: Distinct neurophysiological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P300 study on manic patients. *Acta Psychiatr Scand* 989: 459-466, 1998.
- Catts SV, Shelley AM, Ward PB, et al: Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 213-219, 1995.
- 神尾陽子: アスペルガー症候群の概念—統合失調症スペクトラム障害との関連における概念の変遷と動向—. *精神科治療学* 23: 127-133, 2008.
- 前川敏彦, 平野昭吾, 大林長二ら: ミスマッチ陰性電位を用いた統合失調症の視覚情報自動処理過程の検討. *臨床脳波* 50: 202-208, 2008.

A study on automatic visual information processing in bipolar disorder using mismatch negativity and P300

TOMOYA TSUNODA¹⁾, TOSHIHIKO MAEKAWA¹⁾, NAOYA ORIBE¹⁾, TOSHIKI ONITSUKA¹⁾, YOJI HIRANO¹⁾, SHOGO HIRANO¹⁾, CHOJI OBAYASHI¹⁾, SHOZO TOBIMATSU²⁾, SHIGENOBU KANBA¹⁾

- 1) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*
- 2) *Department of Clinical Neurophysiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

Purpose Mismatch negativity (MMN) and P300 are useful noninvasive tools to investigate human cognitive function such as short memory and attention. In the present study, visual MMN/P300 was measured in patients with bipolar disorder in order to evaluate cognitive function of this disease. **Methods** Fourteen healthy adults and eleven patients with bipolar disorder participated in this study. They were seated in front of a 20-inch monitor on which three types of black-white circular windmill pattern stimuli (standard (S), deviant (D), target (T)) were randomly presented. Participants were instructed to attend to a story heard through the earphones, to ignore the S and D visual stimuli and to press a button as soon the T appeared on the monitor. A 128-ch high density EEG was recorded from the scalp and the responses to each stimulus were separately averaged. P300 was identified in response to the T while visual MMN was calculated based on differences from the response to the S to that to the D. **Results** The participants from both groups successfully finished the examination, but visual MMN/P300 in patients with bipolar disorder decreased compared with those in normal subjects. **Discussion** The results of behavioral performance and visual MMN/P300 suggested the presence of abnormalities of short memory and attention in patients with bipolar disorder. In addition, there might be a common underlying mechanism for bipolar disorder and schizophrenia (Maekawa et al., 2008) in the brain because our findings were similar to those obtained in schizophrenia.

Key Words : visual information processing, ERP, MMN, P300, bipolar disorder