

おわりに

以上、小児科医に知っておいてもらいたい「てんかんの外科的治療の基本」を解説した。手術適応判断に迷ったら躊躇せず早期に専門施設へコンサルトされるとよい。外科的治療は文字通り両刃の剣かもしれないが、今日では両刃は対称ではない。うまく使いこなせば安全で極めて有効な治療法である。海外のように、外科的治療を積極的に主導する小児神経科医が一人でも多く育ってくることを心から祈念している。

●文 献●

- 1) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 314-9.
- 2) Oguni H, Olivier A, Andermann F, Comair J. Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies : a study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. *Ann Neurol* 1991 ; 30 : 357-64.
- 3) Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010 ; 89 : 310-8.
- 4) Madhavan D, Kuzniecky R. Temporal lobe surgery in patients with normal MRI. *Curr Opin Neurol* 2007 ; 20 : 203-7.
- 5) 川合謙介. 脳外科治療の実際. 五十嵐 隆, 岡 明, 編. 小児てんかんの最新医療. 小児科臨床ピクシス 3. 東京 : 中山書店, 2008 : 236-43.
- 6) Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery : recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 952-9.
- 7) Aicardi J. Paediatric epilepsy surgery : how the view has changed. In : Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. *Paediatric epilepsy surgery and their surgical treatment*. London : John Libbey & Company Ltd., 1997 : 3-7.
- 8) Matsuzaka T, Baba H, Matsuo A, et al. Developmental assessment-based surgical intervention for intractable epilepsies in infants and young children. *Epilepsia* 2001 ; 42 (suppl 6) : 9-12.
- 9) Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 67-71.
- 10) Kawai K, Shimizu H, Yagishita A, Maehara T, Tamagawa K. Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 7-15.
- 11) McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, et al. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy : is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 2003 ; 50 : 16-9.
- 12) Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery : antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007 ; 130 : 334-45.
- 13) 川合謙介. 術中の皮質脳波 : てんかん外科における術中皮質脳波の有用性. 臨床脳波 2006 ; 48 : 267-74.
- 14) Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, et al. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy : seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 167-75.
- 15) Kawai K, Suzuki I, Kurita H, Shin M, Arai N, Kirino T. Failure of low-dose radiosurgery to control temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2001 ; 95 : 883-7.
- 16) Usami K, Kawai K, Koga T, et al. Delayed complication after gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2012 ; in press
- 17) 川合謙介, 清水弘之. てんかん外科 : 難治性てんかんに対する大脳半球切除術と大脳半球離断術. 脳神経外科ジャーナル 2007 ; 16 : 184-93.
- 18) Kubota M, Goishi K, Takemura S, Kawai K, Arai N. Early hemispherotomy in a patient with multilobar cortical dysplasia with intractable seizure : clinical-neurophysiological study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008 ; 12 : 516-20.

- 19) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures : a randomized active-control trial. *Neurology* 1998 ; **51** : 48-55.
- 20) The-Vagus-Nerve-Stimulation-Study-Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995 ; **45** : 224-30.
- 21) Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy : a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011 ; **7** : 491-500.
- 22) 川合謙介, 宇佐美憲一. 小児医療における診断・治療の進歩 : てんかんに対する迷走神経刺激療法. *小児科* 2011 ; **52** : 1689-95.
- 23) 川合謙介. 解剖を中心とした脳神経外科手術手技 : 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法 — 刺激装置の埋込術. *脳神経外科* 2008 ; **36** : 979-89.
- 24) 川合謙介. てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain Nerve* 2011 ; **63** : 331-46.

脳神経疾患に伴うてんかんの治療戦略

—QOLに着目した薬物治療の実践—

司会 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 脳神経外科学 准教授 川合 謙介 先生

コメンテーター 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科 教授 卜部 貴夫 先生

(発言順) 聖隷浜松病院 脳神経外科 主任医長 藤本 礼尚 先生

日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科 講師 太組 一朗 先生

日程：2011年11月29日

会場：丸ノ内ホテル

「脳神経疾患に伴うてんかん」を治療する際は、発作抑制効果はもちろんのこと、抗てんかん薬の副作用や精神症状など、患者さんの「QOL」にも着目した薬物治療が求められる。

本座談会では、脳神経外科と脳神経内科におけるてんかん診療のエキスパートの先生方にお集まりいただき、脳神経疾患に伴うてんかんの治療実態と今後の課題についてご討議いただいた。

Take Home Messages

- 脳神経疾患(脳卒中、頭部外傷、脳腫瘍など)に伴うてんかんを治療する際は、発作抑制効果に加え、眠気・認知機能や精神症状など、患者さんの「QOL」に着目した薬物治療を。
- ラモトリギンは発作抑制効果、眠気や認知機能への影響、精神症状にも好影響を及ぼす観点から、「脳神経外科周術期」にも使用できる抗てんかん薬として注目される。

脳神経疾患に伴う てんかんの治療実態

川合(司会) ● 脳神経疾患が原因で起きるてんかん性発作には、「てんかん」によるものと、「急性症候性発作」があります。てんかん患者におけるてんかん発作の治療の基本は発作誘因の排除と抗てんかん薬による薬物治療、場合によってはてんかん外科治療となります(図1)。一方、急性症候性発作の原因となる脳神経疾患にはactiveな疾患や病態が多く、原因疾患や原因病態の治療が最も重要となります。また、急性症候性発作の治療は、てんかんと専門としない脳神経外科医や脳神経内科医が中心となることが多いため、てんかん非専門医でもてんかん治療を行わなければなりません。そこで今回は、脳神経外科・脳神経内科が扱うことの多い脳血管疾患(脳卒中、頭部外傷、脳腫瘍など)に伴うてんかん治療のポイントについて、3人の先生方と話し合いたいと思います。

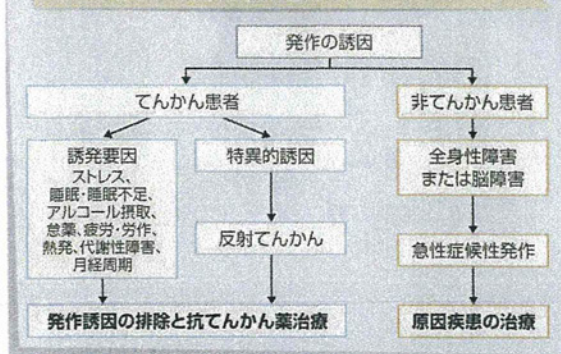
脳卒中とてんかん

—高齢者が多いため、安全性が良好で服薬継続率の高い抗てんかん薬を

川合 ● ではまず、脳卒中に伴うてんかんについて、卜部先生よりご紹介をお願いします。

卜部 ● 脳卒中後にみられる痙攣は、急性期の死亡に関係する独立した危険因子のため、痙攣は発症させないに越したことはありません。脳卒中後の痙攣は、脳卒中発症後2週

図1 てんかん性発作がみられた場合の治療の流れ(てんかん、急性症候性発作)



【図監修】 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 脳神経外科学 准教授 川合 謙介 先生

間を境に、発作が発現する時期によって「早期痙攣」と「遅発性痙攣」に分かれます。『脳卒中治療ガイドライン2009』によると、皮質を含む大きな出血性梗塞を有する高齢患者には数日間の抗てんかん薬の予防的投与をし



川合 謙介 氏 |

てもよいことや、遅発性痙攣の出現例は痙攣の再発リスクが高いことから抗てんかん薬の継続投与が推奨されることなどが記されています。なお、てんかんの発症リスクは、脳梗塞よりも脳出血のほうが高いことが報告されています¹⁾。

川合 ● 脳卒中後にてんかんの薬物治療を行う際の、ラモトリギン(ラミクタール®)の位置付けはいかがですか。

卜部 ● 抗てんかん薬の中で、ラモトリギンは虚血またはてんかん重積のいずれによる神経細胞損傷に対しても保護作用を有することが動物実験で示されています²⁾。また、ラモトリギンは*in vitro*試験で、神経毒であるロテノン、MPP⁺によるアポトーシスも抑制したことから(図2)、神経変性疾患に関与するアポトーシスに対しても抑制作用を示す可能性が示唆されています。実際に、ラモトリギンは脳卒中後のてんかん発作を著明に消失させ、有害事象による治療脱落率も低く、「服薬継続率」の良好な抗てんかん薬であることが海外臨床試験で示されています³⁾。また、脳卒中後のQOLに関わる認知機能(図3)や眠気⁴⁾に対しても、ラモトリギンは影響を及ぼしにくいことが示されています。

川合 ● 脳卒中後のてんかんは、抗てんかん薬が効きやすい印象があるのですがいかがですか。

藤本 ● そうですね。だからこそ、副作用の多い抗てんかん薬を用いた場合は、QOLの低下を招きかねません。脳卒中発症例は高齢者が多いことから、安全性が良好で服薬継続率の高い抗てんかん薬の選択が重要となります。その中でも、ラモトリギンは使いやすい薬剤の1つといえますね。

頭部外傷、脳腫瘍に伴うてんかん

—脳腫瘍に伴うてんかんの薬物治療には、薬物相互作用の少ない抗てんかん薬を

川合 ● 続いて、頭部外傷、脳腫瘍に伴うてんかんについて、太組先生よりご紹介をお願いします。



ト部 貴夫 氏

太組 ● 頭部外傷に伴うてんかんに対し、早期痙攣には抗てんかん薬の予防的投与が有用との報告はありますが、慢性期てんかんでの有用性を示したエビデンスはまだありません⁶⁾。ただし、基礎研究では、抗てんかん薬

の外傷後てんかん発症抑制効果が示唆されています。一方、脳腫瘍に伴うてんかんに対しては、特に優位なてんかん発症抑制効果を示した抗てんかん薬はまだ報告されていません⁷⁾。しかし、脳神経外科の日常診療では、頭部外傷であれ脳腫瘍であれ、抗てんかん薬を用いる際は「部分てんかん」に対する治療として薬剤を選択しています。

部分てんかんに対する治療薬は、カルバマゼピンが第一選択薬となります。一方、Marsonらが近年発表した大規模無作為化比較試験によると、部分てんかんに対する6年間にわたる薬物治療で、最も服薬継続率が高かった抗てんかん薬はラモトリギンであったことが報告されています⁸⁾。長期間にわたりてんかんの薬物治療を行う際は、発作抑制効果のみならず、患者さんのQOLにも着目した薬剤選択が、高い服薬継続につながると考えられます。

川合 ● 脳腫瘍に伴うてんかんの薬物治療を行う際は、抗癌剤との薬物相互作用を考慮することも重要ですね。

藤本 ● 脳神経外科医は、患者さんの出血傾向にも注意しなければなりません。抗てんかん薬の中には抗凝固作用を有するものもあるので、脳神経外科手術を行う前は特に注意を払う必要がありますね。

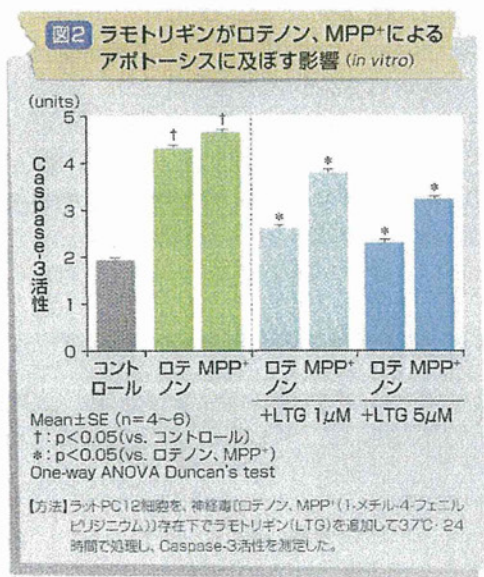
てんかんと精神症状

—「脳神経外科周術期」にも使用できる
抗てんかん薬として注目されるラモトリギン

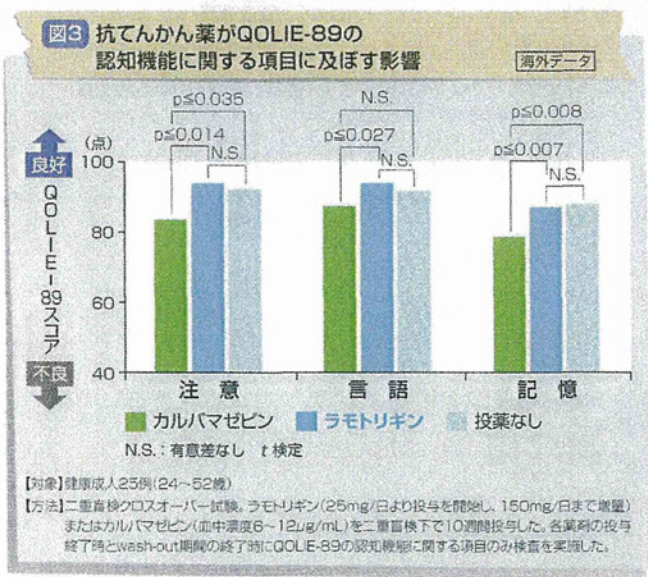
川合 ● では、てんかん患者さんのQOLを低下させる精神症状について、脳神経外科の立場から藤本先生よりご紹介をお願いします。

藤本 ● てんかんに合併する精神症状としては、うつ病性障害、双極性障害、不安障害、自殺、注意欠陥多動障害などがあります。てんかん患者さんがうつ病性障害を合併する割合は11～44%とされ、これは一般人口の約10倍に上ります⁹⁾。

当院で脳神経外科手術を実施した179例のうち、硬膜下電極留置術と他の機能的外科手術例を除いた111例中16例で、術後にラモトリギン併用療法へ変更しました。変更理由は、①術後にうつ症状が出現したため(9例)、②抗てんかん薬の副作用としての精神症状(主に気分調節障害、鎮静)が増悪したため(7例)でした(図4)。これら16例は全て、ラモトリギンへの変更により症状が改善しました。術後にうつ症状が出現した理由としては、i) 強制正常化(脳波が正常



[Kim YJ et al : Brain Res Bull 71 (6) : 633-640, 2007]



[Meador KJ et al : Neurology 56 (9) : 1177-1182, 2001]



藤本 礼尚 氏

化すると同時に精神症状が出現するという概念)や、ii) 脳神経外科手術(くも膜下出血、脊髄外科、脳腫瘍など)の術後はうつ症状が出現しやすい、などが考えられます。また、抗てんかん薬の副作用が増悪した理由とし

ては、術後に発作が消失・減少したことで、相対的に抗てんかん薬を脳が必要としなくなったことにより副作用が出現したものと考えられます。

てんかん患者さんのQOLは、発作頻度には影響せず、むしろ合併するうつ症状に強く影響することが知られています¹⁰⁾。そのため精神症状など、患者さんのQOLにも着目して抗てんかん薬を選択することが非常に重要です。抗てんかん薬の中でも、ラモトリギンはうつ・気分症状に好影響を及ぼすことが示されており(図5)、「脳神経外科周術期」にも使用できる抗てんかん薬の1つとして注目しています。

川合 ● 今後、脳神経外科医や脳神経内科医は、発作抑制効果のみならず、患者さんの精神的な部分まで考えた上で抗てんかん薬を選択する必要がありますね。

太組 ● 側頭葉てんかんは、通常のでんかんよりも精神症状を合併しやすい印象があります。そのため、抗てんかん薬を用いる場合は、精神症状への影響も考慮した薬剤選択を

行わないと、かえって精神症状を悪化しかねません。

藤本 ● そうですね。抗てんかん薬の中には、精神症状を誘発するものもあります。効果と副作用のバランスを考慮して、抗てんかん薬を選択することが望まれます。

川合 ● 脳神経内科における精神症状への対応はいかがですか。

ト部 ● 脳卒中後に精神症状が発現し、さらに抗てんかん薬の副作用により、その精神症状が悪化した症例を経験したことがあります。一方、ラモトリギンはそのような場合にも非常に有効な印象があります。精神症状にも着目した薬物治療は、QOLの改善に大きくつながると考えています。

川合 ● 精神症状のコントロールが難しい症例に対しては、専門である精神科の先生に早めに相談することが重要です。一方で、ラモトリギンのように、優れた発作抑制効果と精神症状への好影響を併せ持つ薬剤が使えるようになったことで、今後、脳神経外科や脳神経内科でも、精神症状に關して対応できる症例が増えるのではないかと考えています。

脳神経外科・脳神経内科における てんかん治療の現状と課題

川合 ● では、脳神経外科・脳神経内科におけるてんかん治療の現状と今後の課題について、先生方のご意見を伺いた

図4 聖隷浜松病院における ラモトリギン投与例16例の詳細

脳神経外科手術実施例111例 (2009年8月~2011年11月)
・開頭術:64例 ・迷走神経刺激装置留置術:37例 ・脳腫瘍摘出術:10例
(硬膜下電極留置術、他の機能的外科手術例を除く)

111例中16例:術後にラモトリギンへ変更→16例全例で症状改善

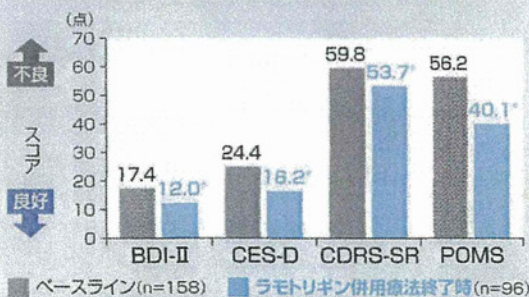
【ラモトリギンへの変更理由】

- ① 術後にうつ症状が出現したため:9例
(術後にうつ症状が出現した理由は?)
i) 強直正常化^(a)
ii) 脳神経外科手術(くも膜下出血^(b)、脊髄外科^(c)、脳腫瘍^(d))の術後は、うつ症状が出現しやすいため
- ② 抗てんかん薬の副作用としての精神症状が増悪したため:7例
(主に気分調節障害、鎮静)
(副作用が増悪した理由は?)
i) 急性精神症状、気分障害^(e)、ii) 術後に発作が消失・減少したことで、相対的に抗てんかん薬の副作用が出現したため

(a) Landolt H: Clin Neurophysiol 5: 121, 1953 (b) Passier PE et al: J Neurol 258(6): 1091-1097, 2011 (c) Walid MS, Zaytseva NV: J Clin Neurosci 17(5): 597-600, 2010 (d) Goebel S et al: Psychooncology 20(6): 623-630, 2011 (e) 松浦 雅人: てんかん研究 24(2): 74-77, 2006 (f) Boylen LS et al: Epilepsy Behav 3(58): 54-59, 2002

【図監修】聖隷浜松病院 脳神経外科 主任医長 藤本 礼尚 先生

図5 ラモトリギンがうつ・気分症状に及ぼす影響 (気分評価尺度スコアの推移) 海外データ



*: p<0.0001 (vs. ベースライン) paired t検定

BDI-II: Beck Depression Inventory II
CES-D: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale
CDRS-SR: Cornell Dysthymia Rating Scale-Self Report
POMS: Profile of Mood Status

【対象】てんかん患者(18歳以上)

【方法】非盲検試験。ラモトリギンを7週間以上かけて漸増し、維持用量で12週間追加併用した。

[Fakhoury TA et al: Epilepsy Behav 10(1): 155-162, 2007]

いと思います。

ト部 ● てんかんの発作型に対して適切な薬剤が使用されないと、発作コントロールが不十分となり、QOLの低下を招く場合もあるかと思っておりますので、発作型に応じて適切な抗てんかん薬を使用していくのが非常に重要と考えています。

藤本 ● 副作用の強い症例に対しては、副作用の少ない新規抗てんかん薬を使用することで、患者さんのQOLが改善する可能性があります。また、妊娠可能年齢の女性患者さんに対しては、早めのうちから妊娠・出産なども考慮に入れて、抗てんかん薬を選択していくことも重要と考えています。

太組 ● 先ごろ開催された「脳神経外科医のためのてんかん治療フォーラム(2011年9月、札幌)」でのアンケート調査(脳神経外科医81名)によると、脳神経外科医はてんかん患者さんを診察する際、「発作の有無」に関してはほぼ確認していますが、「眠気の有無」や、特に「抑うつ症状やイライラ感の有無」といった精神症状についてはあまり確認していない現状が浮き彫りにされました(図6)。限られた診察時間の中でこれら全ての項目を常に確認するのは難しいため、早めのうちから眠気や精神症状に悪影響を及ぼさない抗てんかん薬を使用することは、患者さんのQOLを低下させないための1つの治療戦略として有用かもしれません。

川合 ● 抗てんかん薬の副作用については、積極的に確認する必要がありますね。

太組 ● 発作についても、ミオクロニー発作など患者さんが自覚していない発作も多く、問診で積極的に聞き出す必要性

を日々実感しています。

川合 ● 私は、体重の変化についても聞くようになっています。

藤本 ● コスメティックな面も、QOLに大きく影響しますから重要です。



太組 一朗氏

新規抗てんかん薬の位置付けと役割、使い分け

—発作抑制よりも上位の社会復帰のため、QOLを低下させない薬剤選択を

川合 ● 新規抗てんかん薬の位置付けと役割についてはいかがでしょうか。

ト部 ● 新規抗てんかん薬は比較的副作用が少なく、使いやすい印象があるので、今後は発作型に応じて、新規抗てんかん薬も積極的に使用を考慮すべきと考えています。新規抗てんかん薬の中でも、ラモトリギンは部分発作、全般発作の両発作型に使用できるため、皮膚障害に特に注意すれば、使いやすい薬剤の1つと考えています。

藤本 ● 新規抗てんかん薬の副作用の少なさは、QOL向上にも期待されますね。

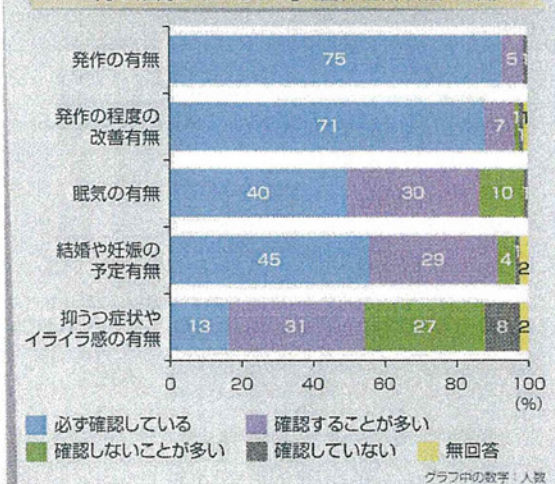
太組 ● てんかんやけいれん性疾患の患者さんがみられた場合、とにかく発作を抑えなければならぬと思いがちですが、今後は患者さんの精神症状をはじめ、QOLにもっと目を向けて薬物治療を行いたいと考えています。てんかんの薬物治療は長期にわたるため、患者さんの個々の人生のイベントに合わせ、QOLを低下させないような薬剤選択が求められると思います。

川合 ● 新規抗てんかん薬の使い分けについてはいかがですか。

ト部 ● ラモトリギンはtitrationが必要なため、ゆっくりと用量を上げていくことが可能な患者さんには非常に有用だと思います。

藤本 ● てんかん治療の目的は、発作抑制と社会復帰です。発作を抑えるためには、強力な効果を優先して薬物治療を行うこともあります。そのため、脳神経外科手術を行った後に強力な薬剤の必要性が減った場合は、かえってその薬剤の副作用が前面に現れてQOLが低下し、社会復帰が遅れることもあります。そのため私は、脳神経外科手術後にはラモトリギンなどを追加投与して、他薬を減量しています。

図6 「てんかん患者を診察する際、脳神経外科医は何を確認しているか?」(脳神経外科医81名)



[第1回脳神経外科医のためのてんかん治療フォーラム(2011年9月、札幌) アンケート調査]

太組 ● 一般的に、カルバマゼピンを投与中の部分てんかん患者さんに追加併用する薬剤としては、患者さんのQOLを考慮して、主にラモトリギンなどを選択しています。ラモトリギンは200～400mg/日まで増量すると、部分てんかんの発作抑制効果が強く現れ、用量依存的な印象があります。

てんかん診療における「病診連携」の重要性

川合 ● 最後に、脳神経外科・脳神経内科領域におけるてんかん診療の今後の課題という観点で、一言ずつコメントをいただけますか。

卜部 ● 近年、「病診連携」が特に重要視されています。そのため、発作が安定したてんかん患者さんはかかりつけ医の先生が診て、発作コントロールが不十分になったり何かあったら専門病院の脳神経外科・脳神経内科・小児科・精神科の先生たちが診るという診療体制が整えば、てんかん診療もさらに違った側面が出てくるかと思えます。

藤本 ● そうですね。今後はより、てんかんを専門としていない一般開業医の先生方にもてんかん診療に参加していただいて、てんかん診療全体のレベルを底上げしていくことが重要ですね。医師がチームとなり、患者さんの「発作ゼロ」を目指して、てんかん診療にあたるのが大事だと思います。

太組 ● 一般開業医の先生方とのネットワークを構築していくと同時に、救急医や薬剤師の先生方とのネットワークを構築することも重要と考えています。救急医の先生はけいれん性疾患を診る機会が非常に多いですし、また近年、服薬アドヒアランスの問題も指摘されていますので、薬剤師の先生に服薬アドヒアランスの向上を手伝ってもらうなどして、てんかん診療全体のさらなる底上げを期待しています。

川合 ● 本日は「脳神経疾患に伴うてんかんの治療戦略」というテーマで、各分野の先生方から様々な話題を提供していただきました。脳神経外科・脳神経内科におけるてんかん診療の問題点や今後の課題が浮かび上がってきたのではないかと思います。

今後、脳神経疾患に伴うてんかんを治療する際は、発作抑制効果はもちろんのこと、副作用や精神症状など、患者さんのQOLにも着目したてんかんの薬物治療が期待されます。先生方、本日はお忙しい中、どうもありがとうございました。

- 1) Bladin CF et al : Arch Neurol 57 (11) : 1617-1622, 2000
- 2) Pitkanen A, Kubova H : Expert Opin Pharmacother 5 (4) : 777-798, 2004
- 3) Gilad R et al : Clin Neuropharmacol 30 (4) : 189-195, 2007
- 4) Bonanni E et al : Clin Neurophysiol 112 (6) : 1018-1022, 2001
- 5) Placidi F et al : Acta Neurol Scand 102 (2) : B1-86, 2000
- 6) Schierhout G, Roberts I : Cochrane Database Syst Rev (4) : CD000173, 2001
- 7) Kerrigan S, Grant R : Cochrane Database Syst Rev (8) : CD008586, 2011
- 8) Marson AG et al : Lancet 369 (9566) : 1000-1015, 2007
- 9) Schmitz B : Epilepsia 45 Suppl 4 : 45-49, 2005
- 10) Boylan LS et al : Neurology 62 (2) : 258-261, 2004

本座談会の内容には、一部、本邦で承認されているラモトリギンの「効能・効果」および「用法・用量」とは異なる試験成績が含まれています。詳細は製品添付文書をご覧ください。

【ラモトリギンの効能・効果】

- ・他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、Lennox-Gastaut症候群における全般発作
〔成人〕ラモトリギン錠25mg、錠100mg 〔小児〕ラモトリギン小児用2mg、小児用5mg、錠25mg、錠100mg
- ・双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
〔成人〕ラモトリギン錠25mg、錠100mg

【ラモトリギンの用法・用量】（一部抜粋）

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：

成人（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、2回に分割して経口投与する。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェニバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注2) ソニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤

【ラモトリギンの使用上の注意】 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

皮質脳波法による視覚情報の解読*

新潟大学医学部生理学教室

長谷川 功

はじめに

ブレイン・マシン・インターフェース (Brain-machine interface : BMI) とは脳の信号を機械につないだり直接操作したりすることで失われた身体の機能を補う革新的技術である。米国では、運動プランに関する脳の神経信号を解読して義手や車椅子を動かす「運動出力型 BMI」の臨床応用が先行した (図 1 A)¹⁾。失われた運動機能の再建は極めて重要なテーマである一方、言葉をしゃべることも字を書くことも自由にできない患者やその家族にとっては、意思伝達の障害こそ、生活の質 (QOL) を左右する最も深刻な因子であり、コミュニケーション支援に対する潜在的ニーズは極めて高い。わたしたちは、どんなものを頭に思い浮かべているのか、すなわち物体の視覚的イメージに関する脳情報を、大脳視覚連合野の神経活動から読み解いて伝える BMI の開発を提案し、その動作原理の解明を目指している (図 1 B)。

ヒトやサルなど霊長類の大脳で、過去半世紀にわたる神経科学の進歩により脳機能地図の詳細が最も詳しく解明されてきたのが視覚系である。目に映った像は、大脳の中ではまず最後端にある一次視覚野に伝えられ、次いで、一次視覚野の情報はその前方に広がる「視覚連合野」と呼ばれる広大な領域に伝えられる (図 2)。視覚連合野はさらに小さな機能単位に分割されることが知られている²⁾。すなわち、視覚連合野には網膜部位再現構造が何度も繰り返され^{3,4)}、それぞれの視野再

現ユニットが視覚像の色、形、動き、奥行きなどの異なる属性ごとに高度に専門化された情報処理を行う単位として機能するのである^{5,6)}。例えば、ヒトを対象とした機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) により、顔や文字といった視覚カテゴリーごとに側頭・後頭皮質の異なる領域が活性化することが解ってきた。サルを対象とした電気生理学的な研究でも、異なる物体やカテゴリーに特徴的な応答を示す下側頭葉の神経細胞の活動が報告されている。このように、ヒトでもサルでも顔の認知に関わる「顔中枢」が大脳の後頭葉から側頭葉に複数存在することが判明している⁷⁻⁹⁾。さらに一般化して物体カテゴリーの視覚的認知には大脳の後頭葉から下側頭葉にかけての、いわゆる腹側視覚経路、およびその延長である前頭葉連合野の一部が重要な役割を果たすことが示唆されている (図 2)。

しかしながら、脳の部位と生体機能との対応関係は必ずしも明確でない。殊に、学習記憶、意思決定、言語などの高次機能の神経メカニズムを真に理解するためには、表面的に機能地図を色分けするだけでは甚だ不十分である。静的な機能地図よりもむしろ、神経細胞集団がどのようにして複雑なネットワークを形成し、ダイナミックに階層的かつ並列分散的な情報処理が行われるか、の実体を明らかにする必要がある¹⁰⁻¹²⁾。物体視の大脳メカニズムについても、未だに多くの謎が残されたままである。たとえば、一体どの程度の規模のニューロン集団の活動が視覚像の認知やイメージの生成を担っているのだろうか？ ヒトは目の前にない物のイメージを生みだしたり操ったりできるが、これは脳のどのようなメカニズムによるものであろうか？ 物体視に重要な下側頭葉の神経機構はヒトやサルなどの霊長類だけに固有のものなのだろうか？ 現在の脳科学では、これらの素朴な疑問に対して明快な回答を与えることはできない。

わたしたちは、このような神経科学の根源的な問題に取り組むために「視覚的なイメージは下側頭葉を中心とした大脳ネットワークに分散表現されている」という作業仮説を立てた。仮説検証の

* 本稿は第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会パネルディスカッション「Brain-Machine Interface (BMI) で Impairment に切り込む」(2011 年 11 月 3 日、千葉) の講演をまとめたものである。

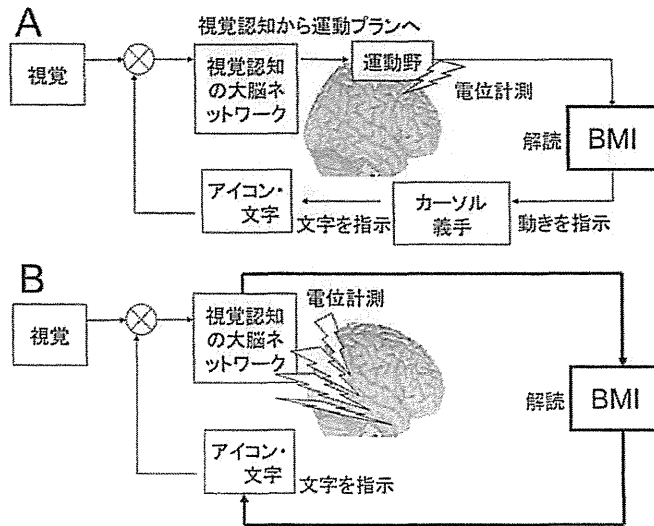


図1 大脳視覚連合野の電位計測に基づきどんなイメージを思い浮かべているのか？に関する視覚認知の脳情報を解読して伝えるBMIの概念図

(A) 運動出力型BMI：運動プランの神経活動を解読して義手やカーソルの動きを指示する。(B) イメージを伝えるBMI：視覚認知の脳情報を解読して、選びたい文字やアイコンを直接指示する。

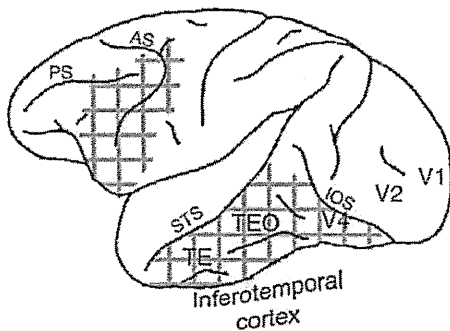


図2 マカクザルの大脳視覚連合野からの皮質脳波ECoG記録

マカクザル大脳の左外側面を模式的に表した図。大脳では、視覚信号は後頭葉の一次視覚野V1から入力される。物の視覚的認知とイメージに関する情報は視覚連合野でV2→V4→TEO→TEと階層的な情報処理を受け側頭葉連合野 (Inferotemporal cortex) を中心に表現されると考えられる。物体視の経路はさらに前頭葉にも連絡している。IOS：inferior occipital sulcus, STS：superior temporal sulcus, AS：arcuate sulcus, PS：principal sulcus

ため、広い脳の表面に「網をかける」ように張りめぐらせる電極 (図2) を東京大学工学部との共同研究でマイクロマシン技術の応用により開発

し、皮質脳波 (Electrocorticogram：ECoG) 広範囲記録の手法を確立した。このECoG法を研究の核として、ラットやマカクザルの動物モデルでの電気生理学的実験から、ヒトを対象とした臨床研究まで、一貫して物体視の大脳メカニズムの基礎研究を進めている。柔軟な薄膜樹脂を基板とするECoG電極をさらに網状に孔を空けて配置することにより、脳の曲面に柔軟にフィットする、脳脊髄液や空気等の交換を妨げず、従来法に比べてより生理学的な条件で脳機能を観測できる、金属微小電極等の刺入型プローブとの併用が可能、というメリットが得られる。げっ歯類の動物実験においてメッシュ型ECoG電極を用いると、一次視覚野を含むラットの後頭葉から頭頂葉の広範囲にかけて視覚誘発電位、事象関連スペクトログラムが記録できる。網状電極は従来の標準的手法である銀ボール電極に比べて、ECoG信号のばらつきが小さく、また微小電極法で記録した局所フィールド電位 (local field potential：LFP) に比べると平均振幅が大きかった。これらの実験結果から、網状柔軟ECoG法の技術的妥当性が従来法との比較

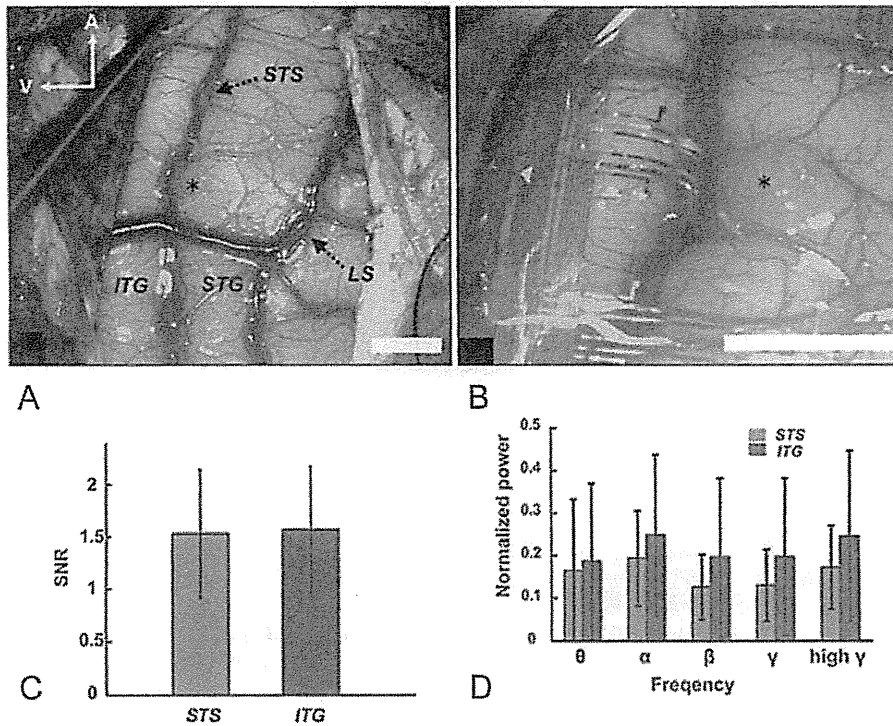


図3 サル側頭葉の脳表と脳溝からの広範囲 ECoG 記録

(A) マカクザル側頭葉で硬膜を翻転して脳表面を見た顕微鏡写真。STS：superior temporal sulcus 上側頭溝，LS：lateral sulcus 側溝，STG：superior temporal gyrus 上側頭回，ITG：inferior temporal gyrus 下側頭回，A：anterior 前方，V：ventral 腹側。縮尺は5 mm。(B) 柔軟皮質脳波電極を下側頭回表面と上側頭溝の一部に留置した図。縮尺は5 mm。(C) STSとITGから記録された視覚誘発電位の信号ノイズ比 (SNR)。両者に有意な差は認められなかった。(D) STSおよびITGから記録された信号の標準化された各周波数帯域のパワー。θ波、α波、β波、γ波、high-γ波のいずれにおいても、パワーに有意差は認められなかった。

において検証されたといえる¹⁹⁾。

網状電極は動物実験における極間0.1 mmの超高密度計測から、臨床用途における極間5～10 mmのモニタリングまで、幅広いレンジでの *in vivo* 記録が可能である。わたしたちは、極間2.5 mmで樹枝状に配置した8×16=128点記録用の網状ECoG電極により、マカクザルの大脳側頭葉のほぼ全域に「網をかける」ように留置する手術法を開発した¹⁹⁾。顕微鏡下手術で脳に愛護的な脳外科手術法を適用することにより、架橋静脈の過度な発達が見られない脳溝部位を含めて、側頭葉の脳表と脳溝に極めて低い侵襲でECoG電極を留置することが可能となった(図3)。上側頭溝への留置実験により、側頭葉の外表と上側頭溝の

中で記録されたECoG信号のパワースペクトル密度や誘発電位(視覚誘発電位、visually evoked potentials: VEP)の信号雑音比(S/N比)はほぼ同等であることが示された。さらに、一次運動野においても、中心溝の内部と脳表部では脳溝内部位の方が電気刺激の閾値が有意に低いことも判った。このように、脳溝内からの低侵襲的な記録はシステム神経科学の手法として極めて有用であることが示唆された。

冒頭に示した視覚イメージを解読するBMIの動作原理解明のため、わたしたちはサルを対象とした動物実験と、ヒトを対象とした臨床研究を多元的に進め、それぞれにおいて視覚連合野からのECoG多点記録により、視覚提示している画像の

皮質脳波法による視覚情報の解読

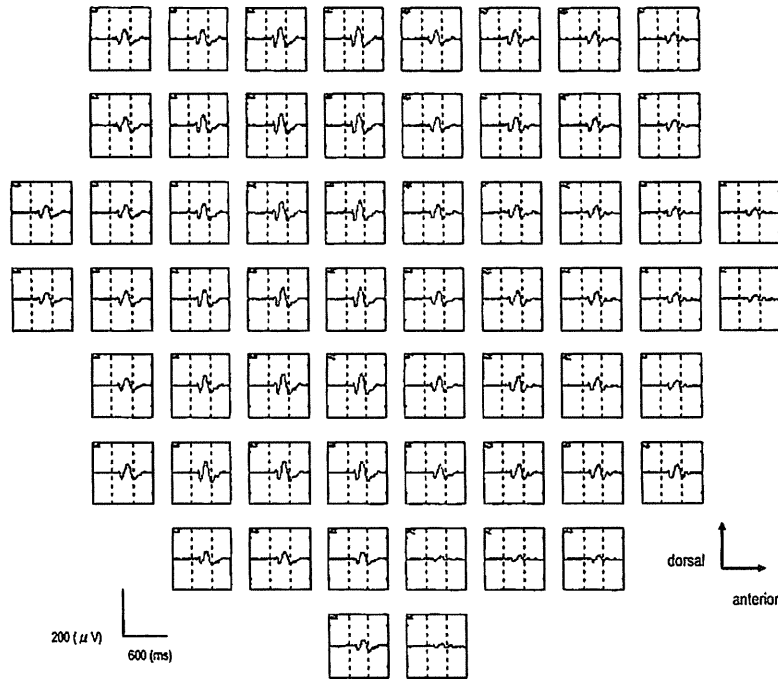


図4 サル下側頭葉からの高密度 ECoG 記録により得られた視覚誘発電位
 霊長類の顔に対する平均応答波形の分布。各パネルは、画像提示前 200 ms から提示後
 400 ms までの視覚誘発電位を表す。Anterior：前方、Dorsal：背側

カテゴリーに選択的な神経活動がみられることが明らかになりつつある。例えば、図4はマカクザルの下側頭葉からの高密度 ECoG 記録により得られた、「顔」に対する応答の例である。図5A, Bを見ると、「顔」や「体」に対する視覚応答は、それ以外の「非生物」の物体カテゴリーの画像に対する応答と分離することができそうである。実際、これはデコーディングによって確かめられた(図5C)。ECoGを用いた視覚情報のデコーディングは、視覚刺激の呈示に同期した VEP の平均波形の振幅や傾きなどの特徴量に着目する手法と、ECoG の特定の各周波数成分、たとえば 30 Hz 付近の γ 帯域の成分などの特徴量を用いる手法とに大別することができる。わたしたちは、ATR 脳情報研究所との共同研究により、後者の特徴量をサポート・ベクター・マシーンと呼ばれるアルゴリズムで機械学習させる手法を用いた。図5Cに示すように、「体」カテゴリー対「それ以

外」のカテゴリー、「生物」対「非生物」、「マカクザルの顔」対「ヒトの顔」というカテゴリーの区別が、ECoG 法を用いるとチャンスレベルより有意に高い成績で弁別できたのである。サル動物実験でマカクザルの単一細胞活動記録法と ECoG 法との直接比較を行うと、顔、体、非生物、という大きなカテゴリーに関する情報の復号化(デコーディング)は、単一細胞活動記録法に比べて ECoG 法は同等以上の成績でできることが明らかとなった (data in preparation)。さらにわれわれは、覚醒サル動物モデルを用いて、大脳側頭葉からの広範囲 ECoG 記録により、どんなイメージを選びたいか、のプランをリアルタイムで復号化する BMI のプロトタイプ開発にも着手している。

おわりに

ECoG 電極による脳情報デコーディングの動物モデルには微小電極法に比べて4つの優位性が考

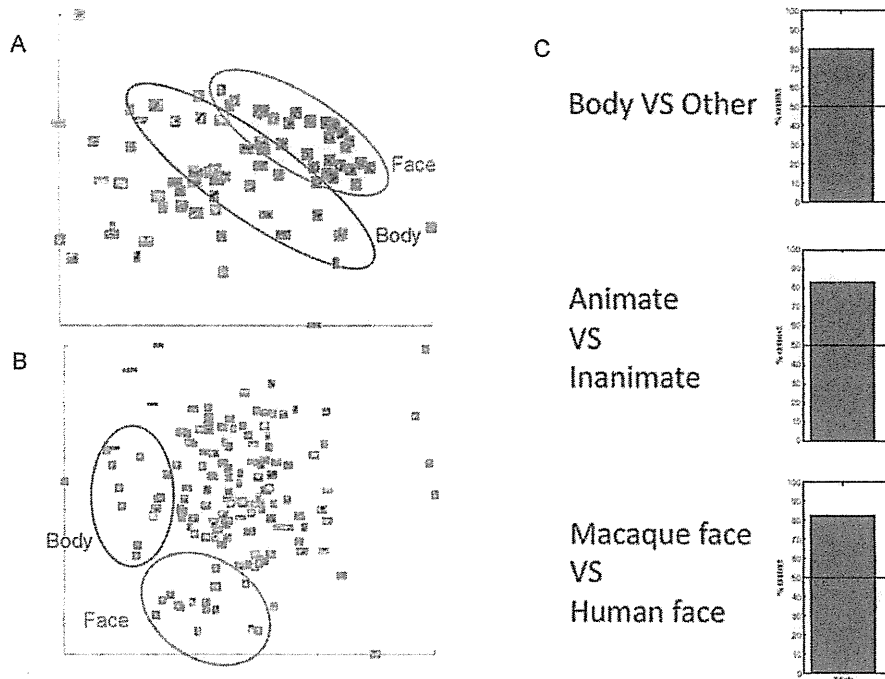


図5 ECoG 応答による視覚像デコーディング

(A) (B) 多次元応答空間において「顔」「体」に対する視覚応答は、種々の他の物体カテゴリーへの応答から区別して見える。視覚応答は図4に示したマカクザル下側頭葉からの高密度 ECoG 記録によって得た。A, B はそれぞれ別の個体からのデータである。(C) 視覚カテゴリーのデコーディング成績。上、「体」とそれ以外；中、「生物」と「非生物」；下、「マカクザルの顔」と「ヒトの顔」のデコーディングを ECoG 応答により、チャンスレベル (50%) より有意に高い成績で行えることがわかった。

えられる。第一に、ECoG は脳に直接刺入する微小電極に比べると比較的侵襲性が低い。第二に、ECoG は微小電極法に比べて脳の広範囲にわたり偏りなく体系的なマッピングが可能である。第三に、ECoG 電極は脳との位置関係が長期間にわたってずれにくく、安定記録が可能である。第四に、ECoG を用いれば、げっ歯類や霊長類における実験からヒトにおける臨床応用まで一貫した方法で研究が進められる。

ECoG は脳波と比べると頭蓋骨・脳脊髄液を介さずに記録する分、信号記録特性が時間分解能・空間分解能とも格段に優れる。LFP を脳の広範囲にわたりミリ秒単位で取得できる。長期間安定記録可能である、という利点を兼ね備えるため、脳と機械/コンピュータのインターフェイス (BMI)

への応用の可能性も十分に考えられることが示唆された。

新潟大学医学部生理学教室における共同研究者の川寄圭祐助教、宮川尚久特任助教、戸田春男講師、澤畑博人研究員、飯島淳彦助教と、電極開発で主導的な役割を果たされた東京大学工学部の鈴木隆文講師 (現情報通信研究機構)、ATR 脳情報研究所の神谷之康室長、間島慶研究員に、この場を借りて厚くお礼申し上げます。本研究に関連して助成を頂いた文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム、武田科学振興財団、新潟大学プロジェクト推進経費に深謝致します。

文 献

- 1) Hochberg LR, Serruy MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP: Neuronal ensemble control of prosthetic

- devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006 ; 442 : 164-171
- 2) Zeki SM : Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature* 1978 ; 274 : 423-428
 - 3) Livingstone MS, Hubel DH : Specificity of cortico-cortical connections in monkey visual system. *Nature* 1983 ; 304 : 531-534
 - 4) Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, Rosen BR, Tootell RB : Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 1995 ; 268 : 889-893
 - 5) Van Essen DC, Anderson CH, Felleman DJ : Information processing in the primate visual system : an integrated systems perspective. *Science* 1992 ; 255 : 419-423
 - 6) Livingstone M, Hubel D : Segregation of form, color, movement, and depth : anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988 ; 240 : 740-749
 - 7) Kanwisher N, McDermott J, Chun MM : The fusiform face area : a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 4302-4311
 - 8) Op de Beeck HP, DiCarlo JJ, M Goense JB, Grill-Spector K, Papanastassiou A, Tanifuji M, Tsao DY : Fine-scale spatial organization of face and object selectivity in the temporal lobe : do functional magnetic resonance imaging, optical imaging, and electrophysiology agree ? *J Neurosci* 2008 ; 28 : 11796-11801
 - 9) Tsao DY, Livingstone MS : Mechanisms of face perception. *Annu Rev Neurosci* 2008 ; 31 : 411-437
 - 10) Fries P : A mechanism for cognitive dynamics : neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 2005 ; 9 (10) : 474-480
 - 11) Singer W, Gray CM : Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 1995 ; 18 : 555-586
 - 12) Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP, Desimone R : Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 2006 ; 439 : 733-736
 - 13) Toda H, Suzuki T, Sawahata H, Majima K, Kamitani Y, Hasegawa I : Simultaneous recording of ECoG and intracortical neuronal activity using a flexible multichannel electrode-mesh in visual cortex. *Neuroimage* 2011 ; 54 : 203-212
 - 14) Matsuo T*, Kawasaki K*, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakahara K, Iijima A, Sato N, Kawai K, Saito N, Hasegawa I : Intracortical electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Front Syst Neurosci* 2011 ; DOI : 10.3389/fnsys.2011.00034 *equal contribution

Feature Space Quantization for Data-Driven Search

Nergis Tomen^{*†}, Makoto Takemiya^{*}, Takeshi Matsuo^{‡§}, Isao Hasegawa[‡] and Yukiyasu Kamitani^{*}

^{*}ATR Computational Neuroscience Laboratories, Kyoto, Japan

[†]Department of Physics, University of Bremen, Germany

[‡]Department of Physiology, Niigata University School of Medicine, Japan

[§]Department of Neurosurgery, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Japan

Abstract—There is a growing need to be able to detect arbitrary patterns and trends in large data sets. Practically detecting arbitrary patterns in neuroimaging databases requires a fast and computationally inexpensive method. Here we present an unsupervised and fast alternative to existing methods of recognition for brain activity. We suggest transforming the decoding-relevant features from brain activity data into signatures represented by binary vectors, to enable computationally inexpensive comparison. We then apply this method to ECoG data recorded from two human subjects and we introduce the results of a binary classification task. We then compare the accuracy of SVM classifications based on spectral power features to those using the binary signatures. Our results demonstrate that SVM classifications using binary signatures can perform significantly above chance level and are comparable to classifications based on feature vectors, for some criteria.

Keywords—pattern recognition, dimensionality reduction, database, data quantization, neuroimaging

I. INTRODUCTION

Data-driven approaches learn characteristic properties from a set of observed instances. As opposed to hypothesis-driven, data-driven approaches often do not rely on prior knowledge of or assumptions about the structure of a data set in order to perform a task, such as decoding or discriminating between presented visual stimuli. Thus, data-driven approaches can be employed in analyzing neuroimaging data because they offer the flexibility to discriminate between previously unobserved brain states. Recent research has demonstrated the efficacy of pattern-based, data-driven *classification* methods for decoding the contents of brain activity [1]–[6]. However, the applicability of data-driven, *search-oriented* methods to neuroimaging data has received comparably little attention.

One of the greatest restrictions in testing new techniques of analyzing neuroimaging data is the availability of applicable data sets. Thus it is increasingly important to form databases of experimental data such as <http://brainliner.jp> for inter-institutional collaboration. Consequently, there is also a growing necessity for methods that can detect arbitrary patterns and trends in large data sets and that can be used to enable search for specific patterns. However, mining large databases of brain data requires a pattern-recognition algorithm that not only accurately detects similar patterns, but is also fast and computationally inexpensive. Searching for patterns using currently available methods, such as the searchlight algorithm [7], can

be slow and memory-intensive, thus a more practical approach is needed for large collections of data.

In this paper, we present an unsupervised, data-driven method for pattern recognition. Our method is feature-based and is aimed at searching large data sets for similarities between data. We address the practical issues of speed and computational complexity by adopting a video-frame copy detection algorithm [8]. Our method quantizes the feature space of a data set to generate binary vectors, which are considerably smaller in size than the original feature vectors. This enables us to do fast comparisons between individual data vectors. We present the performance of our method in predicting the category of presented visual stimuli using ECoG data from two human subjects. Finally, to quantify the loss of information relevant to discriminating between stimuli, we compare the performance of an SVM classifier trained using power spectral features extracted from the raw data to its performance when trained using the binary signatures.

Our results show that while classification performance can vary considerably between subjects, SVM classifiers trained with binary signatures can perform significantly above chance level. Importantly, it is demonstrated that SVM can classify the binary signatures as successfully as spectral power features, for some categories of stimuli. This has implications for searching for patterns of similar activity in large databases.

II. DATA ANALYSIS

A. Experimental Design

To demonstrate the performance of our method, we used ECoG data from two subjects: S1 and S2. The subjects were human, male epilepsy patients with electrodes implanted for the medical purpose of localizing seizure foci for epilepsy. Experimental protocols were approved by the institutional review board at the hospital the recording took place. The recordings were performed with a sampling rate of 400 Hz. In both subjects, the recording sites were focused around the temporal and occipital areas. However, the number of implanted electrodes (127 for S1; 120 for S2) as well as their exact cortical locations differed considerably between the two subjects. The recording sites are displayed in figures 1 and 2. Since our goal was to create a method of quantizing data for fast search and discovery of patterns, even when electrode positions are not available in a computer-readable form, differences in positions for S1 and S2 were viewed as advantageous for validating our method.

Corresponding author: Yukiyasu Kamitani (e-mail: kmtan@atr.jp).

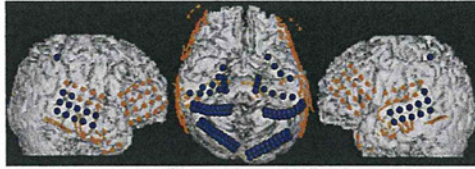


Fig. 1. Recording sites (blue markers) in subject S1.

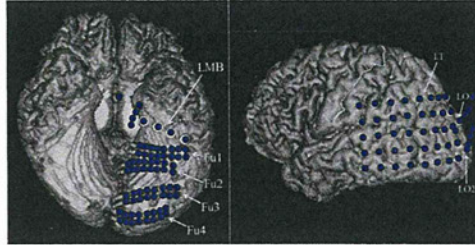


Fig. 2. Recording sites (blue markers) in subject S2.



Fig. 3. Examples of stimuli from different categories (faces, body parts, text, landscapes, etc.).

The experiment consisted of a passive visual stimuli viewing task, where 120 images spanning 24 categories were presented in random order, one per trial, in a single run. 10 runs were conducted, thus each stimulus was presented a total of 10 times. Each trial lasted 1200 ms, where a gray screen with a fixation point was shown for a 900 ms inter-stimulus interval, followed by a 300 ms presentation of an image. The data for one subject included a total of 1200 trials. Example images from different categories are presented in figure 3.

B. Feature Extraction

To search for similarities between trials in the data set, we extracted features from every trial. In this case, we used the spectral power values from the ECoG signal in 5 different frequency bands: theta 4-7 Hz, alpha 8-12 Hz, beta 12-28 Hz, low gamma 32-44 Hz, and high gamma 60-100 Hz. For each trial, we used the signal extracted from 9 time windows that were spaced linearly (with 50 ms between their centers) within the interval from 125 ms before to 525 ms after stimulus onset. We then computed the discrete Fourier transform of each time window. The power values were calculated as the square of the absolute value of the resulting transformed signal and were averaged over the individual frequencies within each band. Thus, 45 values, each representing the mean power of the signal in one band and one time window, were obtained for every channel in every trial. The values were subsequently normalized to be comparable between trials.

C. Data-Driven Search Algorithm

In previous work in the domain of content-based image retrieval [8], features were extracted from each video frame in a large video database and the feature space was partitioned into cells. Characteristic signatures were created for every frame in the form of binary vectors, where every bit corresponded to one of the cells. If a cell was occupied by at least one point in the feature space for a single frame, the corresponding bit in the frame's signature was set to one, otherwise it was set to zero.

In our case, directly quantizing the feature space into even cells was not preferable. Due to the sparse coding of information relating to different stimuli, the data points were not evenly dispersed throughout the spectral power feature space. In order to obtain informative signatures, the feature space would need to be divided into an unreasonably large number of cells. This would result in considerably long binary signatures, thus negating our goal of reducing the computational load for finding patterns. Another problem was the putative noisy recordings, or signals from uninformative electrodes included in an arbitrary data set. To circumvent further pre-processing of the data (e.g. filtering, feature selection, etc.), we used t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE) [9] in order to reduce the dimensionality and in effect filter out the noise.

t-SNE is an unsupervised dimensionality-reduction algorithm that assigns locations to high-dimensional data points in a lower-dimensional map. The location assignment process is based on the probability of a data point to choose another point as its neighbor, which is determined by the distance between them in the high-dimensional space. We chose t-SNE specifically because of the t-distributed output, which aims to prevent distinct clusters from overlapping. In this way, we obtained a lower-dimensional t-SNE-mapped space, which was possible to quantize without resulting in overly-sparse binary signatures.

Lower-dimensional t-SNE-maps were obtained independently for each of the 9 time windows and 5 frequency bands. To generate a single t-SNE map for a single time window and frequency band, 1200 vectors, one per trial, were used as input. The dimensionality of the input vectors was equal to the number of channels for each subject. The t-SNE algorithm reduced the dimensionality of the feature space to three. Thus, we obtained $(9 \times 5) = 45$ three-dimensional maps, each containing 1200 points. Subsequently, the resulting maps were normalized and merged (superimposed) to create a single map. Through the merging process, information about the frequency band and time window a single data point belonged to was lost. However, the distances between single data points, representing the similarity of trials in a single map, were conserved. The merging allowed for every trial to be represented by 45 data points in the resultant t-SNE-mapped space. This was important since the number of data points corresponded to the maximum number of bits that could be set to one in binary signatures and a small number of data points per one trial restricted the amount of information that

could be encoded in its signature.

Using a fixed-size grid structure, as in the original image retrieval paper ([8]), to quantize the final t-SNE-mapped space was ineffective in our case, since any such arbitrary division risked dividing the clusters in the t-SNE output into different cells. To get around this, we used k-means [10] to perform cluster-based quantization of the feature space, from which we generated signatures, as shown in figure 4.

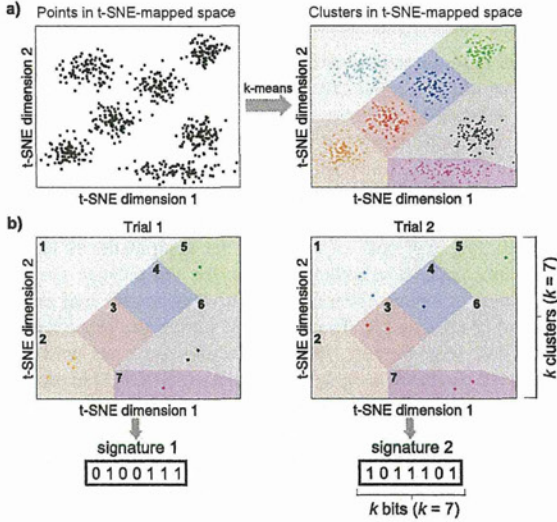


Fig. 4. Signature generation process using a 2D t-SNE map. a) The t-SNE-mapped space is partitioned into cells using k-means clustering. b) Binary signatures are generated for every trial based on these cells. The number of bits in a signature is equal to the number of clusters k . A bit in a signature was set to 1 if the corresponding cell contained at least one data point for that trial. If the cell was empty, the corresponding bit was set to 0.

After signatures were generated for each trial, the pairwise similarities were quantified using the Dice coefficient (DC), $DC(s_1, s_2) = \frac{2|\sigma_1 \cap \sigma_2|}{|\sigma_1| + |\sigma_2|}$, where $s_{1,2}$ denote the two binary signatures, $\sigma_{1,2}$ the subsets of bits that are set to 1 in their corresponding signatures, and $|\cdot|$ set cardinality. For classification purposes, when the DC for a pair of signatures exceeded a threshold, DC_θ , the trials corresponding to the signatures were taken to belong to the same group (e.g., same stimulus image). One of the advantages of this method is that DC_θ can be increased to detect coarser similarities (e.g., same-category images) and decreased for finer ones (e.g. same images).

III. RESULTS AND DISCUSSION

To determine the efficacy of our data-driven search algorithm, we attempted to classify trials into those containing face and non-face images, using the binary signatures generated for the data from subjects S1 and S2. To this end, we searched for similarities between trials containing face images and all other trials. The search consisted of computing the DCs of all unique face/face pairs and face/non-face pairs. Any trial whose pair-wise DC with a face-image trial exceeded DC_θ was

classified as a face. To validate classification performance, we plotted receiver operating characteristic (ROC) curves, which plot the true- versus false-positive rates. Figure 5 shows the ROC curves obtained for the face/non-face classification for S1. The points on the ROC curves were obtained by varying DC_θ between 0 and 1. To investigate the optimal number of clusters to be used for k-means, the signatures were generated using several different values of k (number of clusters).

The ROC curves for S1 indicate that it is possible to effectively differentiate between the face and non-face image trials by comparing the binary signatures. Using optimal values for k and DC_θ , derived from the ROC curves, classification performance for S1 is acceptable (Matthews correlation coefficient = 0.61). However, classification performance was considerably worse using S2's data (Matthews correlation coefficient = 0.14). Thus while the signatures seem to capture information pertaining to stimuli, the effectiveness of the approach is likely to be dependent on individual differences and differences in placement of electrodes and granularity of data recording.

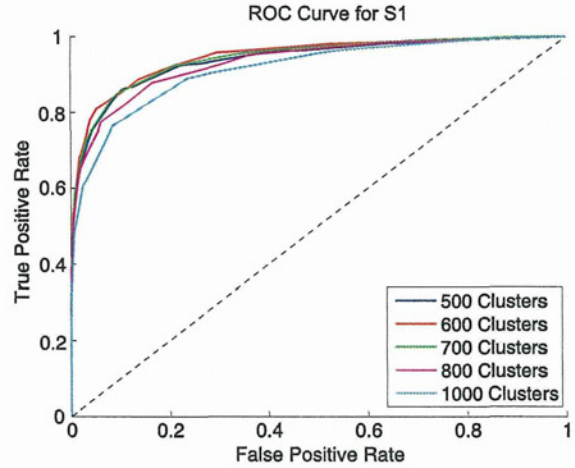


Fig. 5. ROC curve for the face/non-face binary classification task for S1. The classification was performed several times, using signatures generated for different values of k . The dashed line denotes chance performance.

In order to better quantify how much of the information relevant to decoding was lost when we quantized the powers into signatures, we performed five different SVM classification tasks, using an SVM library with a linear kernel [11]:

- 1) identifying a stimulus image out of 120 stimulus images
- 2) identifying a face out of 5 faces in the face category
- 3) identifying a text image out of 5 images in the text category
- 4) face versus non-face images
- 5) text versus non-text images

We performed leave-one-out cross-validation to calculate the accuracy of SVM classification. For tasks 4 and 5 given above, the testing set consisted only of the trials in the target category (face or text respectively). SVM classification was

performed twice for each task: once using the spectral power features as a control, and then training the SVM using the binary signatures. Results of the classification tasks for S1 and S2 are shown in figure 6.

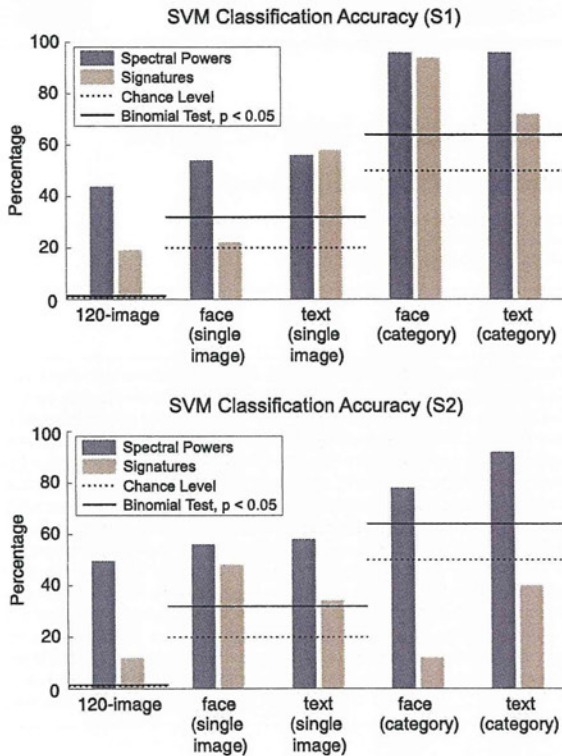


Fig. 6. The results of the SVM classification using the spectral features and the binary signatures generated from the same features. The chance level and the 5% significance level of a binomial test are also plotted for both subjects.

The SVM classification results show that for some search criteria, the signatures contain as much discriminative power as the spectral power features do. In many cases, even if some information is lost, SVM can still perform significantly above chance level when using the signatures. This is impressive considering the vectors of binary signatures we use are up to 600 times smaller (in memory load) than the feature vectors. As this approach is completely unsupervised, meaning that labeled training data is not needed, this has important implications for practically searching for specific brain-activity patterns in large corpora of data. Future work should explore the merits of this approach using a database of neurophysiological data.

IV. CONCLUSION

In this contribution we introduced a fast and computationally inexpensive alternative to current methods of pattern recognition in large data sets. For validation, we applied this new method to spectral power feature vectors extracted from ECoG data from two human subjects. We applied t-SNE to

the feature vectors for dimensionality reduction and used k-means clustering on the t-SNE output. The resulting clusters were employed in quantizing a t-SNE-mapped space and generating binary signatures representing the input trials. We then performed a search query for a single category of trials, where similarity above a certain threshold mimicked a binary classification. ROC curves obtained from this classification task showed that inter-subject variance in stimulus-discrimination performance has the potential to be considerably large and thus warrants further investigation. To quantify how much of this variation was due to information loss during the signature generation process, SVM classification tasks were performed. The SVM comparisons indicate that it is possible to capture decoding-relevant information in binary signatures, which are substantially smaller in size than the spectral power vectors. These results suggest that it is feasible to perform lossy data compression on feature vectors for faster pattern-recognition algorithms, at least for some categories of stimuli.

Future work should explore the generalization of this approach to data obtained from other imaging techniques, such as fMRI, and to different experimental paradigms. Developing faster and non-memory-intensive algorithms will likely have many practical applications for dealing with large databases of brain data.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by SRPBS, MEXT, Japan.

REFERENCES

- [1] J. V. Haxby, M. I. Gobbini, M. L. Furey, A. Ishai, J. L. Schouten, and P. Pietrini, "Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex," *Science*, vol. 293, pp. 2425–2430, 2001.
- [2] D. D. Cox and R. L. Savoy, "Functional magnetic resonance imaging (fMRI) "brain reading": detecting and classifying distributed patterns of fMRI activity in human visual cortex," *Neuroimage*, vol. 19, pp. 261–270, 2003.
- [3] Y. Kamitani and F. Tong, "Decoding the visual and subjective contents of the human brain," *Nature Neurosci.*, vol. 8, no. 5, pp. 679–685, 2005.
- [4] T. A. Carlson, P. Schrater, and S. He, "Patterns of activity in the categorical representations of objects," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 15, pp. 704–717, 2003.
- [5] T. M. Mitchell, R. Hutchinson, M. A. Just, R. S. Niculescu, F. Pereira, and X. Wang, "Classifying instantaneous cognitive states from fMRI data," *AMIA Annu. Symp. Proc.*, pp. 465–469, 2003.
- [6] J. Mourao-Miranda, A. L. Bokde, C. Born, H. Hampel, and M. Stetter, "Classifying brain states and determining the discriminating activation patterns: Support vector machine on functional MRI data," *Neuroimage*, vol. 28, pp. 980–995, 2005.
- [7] N. Kriegeskorte, R. Goebel, and P. Bandettini, "Information-based functional brain mapping," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 103, pp. 3863–3868, 2006.
- [8] S. Poullot, M. Crucianu, and S. Satoh, "Indexing local configurations of features for scalable content-based video copy detection," in *LS-MMRM'09: Proceedings of the 1st LS-MMRM ACM workshop*, 2009, pp. 43–50.
- [9] L. J. P. van der Maaten and G. E. Hinton, "Visualizing data using t-SNE," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 9, pp. 2579–2605, 2008.
- [10] J. B. MacQueen, "Some methods for classification and analysis of multivariate observations," in *Proc. of the fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. University of California Press, Berkeley, USA, 1967, pp. 281–297.
- [11] C.-C. Chang and C.-J. Lin, "LIBSVM: A library for support vector machines," *ACM Trans. Intell. Syst. Technol.*, vol. 2, pp. 27:1–27:27, 2011, software available at <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm>.



Vergence eye movements signifying 3D depth perception from 2D movies

Atsuhiko Iijima^{a,*}, Seiji Komagata^{b,c}, Tohru Kiryu^b, Takehiko Bando^a, Isao Hasegawa^a

^a Department of Physiology, Niigata University Graduate School of Medicine, 1-757 Asahimachi St., Chuo-ku, Niigata 9518510, Japan

^b Graduate School of Science and Technology, Niigata University, 8050 Ikarashi 2-no-cho, Nishi-ku, Niigata 9502181, Japan

^c Department of Neurophysiology, Brain Research Institute, Niigata University, 1-757 Asahimachi St., Chuo-ku, Niigata 9518585, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 30 December 2011

Keywords:

Vergence eye movement
Proximal depth cues
Optic flow
Perspective
Oculomotor
Stereopsis

ABSTRACT

A sensation of depth can arise from two-dimensional (2D) movies without any stereoscopic depth cue. Depth perception in three-dimensional (3D) space depends on the stability of stereoscopic gaze by vergence – coordinated movement of the two eyes in opposite directions – compensating the misalignment of the retinal images from the two eyes (i.e. binocular disparity) [1]. On the other hand, the oculomotor mechanisms that stabilize stereoscopic gaze and depth perception in 2D movie space remain unclear [2]. Here, we propose a hypothesis that vergence eye movements signifying 3D depth perception persist during prolonged 2D movie presentation without binocular disparity cues. By measuring eye positions while the subject viewed moving random-dot video stimuli, we show that sustained vergence is induced during 30-s exposure to radially expanding 2D optic flow. Moreover, a 2D video movie showing a passenger's view of a roller coaster induces continuously changing vergence. In the absence of binocular disparity cues, the pictorial depth information within a $5^\circ \times 5^\circ$ gaze window and optic flow in the movie simultaneously and independently influence vergence. The pictorial gaze-area depth information affects vergence mainly in the virtual far space, whereas optic flow robustly affects vergence irrespective of the nearness. These findings demonstrate that vergence serves as a reliable marker signifying 3D depth perception from 2D movies, imposing critical constraints on creation of an effective and safe virtual reality.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Virtual reality, a key technology for 3D entertainments and clinical, educational, or industrial innovations, creates an environment with a dynamic and strong sensation of depth based on 3D stereoscopic vision [3]. However, even in the absence of stereoscopic depth cues, a sensation of depth arises from 2D movies with proximal cues such as object size changes or optic flows [2]. Depth perception in real 3D space depends on the stability of stereoscopic gaze maintained by vergence eye movements [1,2,4]. The vergence angle between the axes of the two eyes increases (convergence) or decreases (divergence) to adjust the misalignment of the retinal images from the two eyes (i.e. binocular disparity) [5,6]. Vergence eye movement has also been implicated in depth perception in virtual 3D environments [7,8]. On the other hand, the oculomotor mechanisms that enable depth perception in 2D conditions have not been fully clarified [9,10]. A key factor to elicit vergence in 2D conditions is optic flow [11,12]. Ultra-short latency vergence was triggered, as a rapid ocular response, by transient 2D visual stimulation with radial optic flows [13]. Transient convergence

was induced by an expanding optic flow, whereas divergence was induced by a contracting flow. Nonetheless, it remains unclear whether prolonged 2D visual stimulation can sustain vergence after elaboration of depth perception through higher-order cortical interactions [14,15]. Here, we propose a hypothesis that vergence signifying 3D depth perception should persist during prolonged 2D movie presentation in the absence of binocular disparity. To test the hypothesis, we firstly examined whether vergence in 2D condition would sustain or not during the prolonged presentation of expanding random dot stimuli with constant velocity. Second, we examined how sustained vergence eye movements, if any, would be affected by multiple depth cues such as binocular disparity, optic flow, and other pictorial cues in 2D and 3D realistic movies.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Six young, healthy subjects (3 males, 3 females; age: 19–36 years) with normal or corrected-to-normal visual acuity and oculomotor functions (tracking and stereopsis) for their age participated in the experiments. Informed consent was voluntarily obtained from all subjects, and the subjects were free to withdraw

* Corresponding author. Present address: Graduate School of Science and Technology, Niigata University, 8050 Ikarashi 2-no-cho, Nishi-ku, Niigata 9502181, Japan.

E-mail address: a-ijima@eng.niigata-u.ac.jp (A. Iijima).

from the study at any time. All the experimental protocols followed the tenets of the Declaration of Helsinki and were approved by the human experimentation committee of Niigata University School of Medicine.

2.2. Experimental setup for visual stimulation

All subjects participated in both a random-dot movie experiment in 2D condition, and roller-coaster video movie experiments in 2D and 3D conditions (see below).

Two liquid-crystal projectors (TH-L795J, 700 ANSI lumen, Panasonic, Osaka, Japan) were used to back-project the movie on an 80-inch (64 × 48 inch) translucent tangent screen located 2.0 m in front of the subject with an image field extending 44 × 35°. The size of the visual stimulus was expressed as arc (°) of visual angle unless otherwise mentioned. Experiments were conducted at designated times (from 9 AM to 12 PM). The illumination (101×) and temperature (22 °C) in the experimental room were controlled. After scotopic adaptation (approximately 10 min), a 5-min rest period with no movie projection was scheduled pre and post movie exposure. At the end of the experiment, we conducted a questionnaire to the subject on depth perceptions in the 2D and 3D condition during the movies (see Supplementary Fig. 1).

2.3. Random-dot movie experiment

2D random-dot movie was generated by ViSaGe (Cambridge Research System Ltd., Rochester, UK), with a constant-velocity radially expanding optic flow that simulated a forward self motion at 70 km/h. Camera's axis was simulated toward the center of the screen (pan 0°, tilt 0°). The focus of expansion was the center of the screen. The number of dots ($n = 800$) and the size of each dot (0.25°) were constant. Dot density was 0.52 dots/deg². The optic flow stimuli presented at 90 Hz refresh rate. The random-dot movie with a 30-s duration was repeatedly shown for three times at intervals of 30 s. The subject was required to fixate on a 0.01° spot at the center of the screen through the trial, or was instructed to gaze at the screen center where no fixation spot was presented.

2.4. Roller-coaster video movie experiment

We used a 200-s-long video movie showing a passenger's view from a front car of a roller coaster. For the stereoscopic presentation, different movies for the right and left eye were recorded by two video cameras. Each movie frame consisted of two images with horizontal shift, or binocular disparity, for right and left eyes. In 3D condition, these images were stereoscopically presented using polarized filters. In 2D condition, the same movie for the left eye in 3D condition was shown to both eyes. When viewing 3D movie, subjects wore polarized filters for left and right eyes, which were perpendicularly-placed each other. In the 2D condition, in order to control the video brightness and glass-wearing effect as same as 3D condition, the filters were also used but the polarizing angles were at the same for left and right eyes. The order of 2D and 3D movie presentation was pseudo-randomized across subjects.

2.5. Measurements of eye positions

We used a head-mounted binocular video oculography (ET-60-L, Newopto Co. Ltd., Kawasaki, Japan) to measure binocular eye movements [16]. CCD cameras (1/3 in.) with infrared sensitivity and infrared LED illuminations were used. The goggles had openings in front of the eyes and half-mirrors that enabled the subjects to watch anything within their visual field, and we could simultaneously monitor their eye movements. The opening provides

52deg horizontal visual angle and 54deg vertical visual angle for each eye.

Eye images (NTSC video signals, 30 frame/s) from the CCD cameras were captured via an image digitizing board (PCI-1410, National Instruments, TX, USA) on a PC. We calculated the eye position using binary images in which the pupil area was displayed in black and the other areas in white. Before and after the movie presentation, eyes were calibrated using five fixation targets in crossed positions that were projected on the screen. Each spot was located at 12deg shift from the center spot. Eye position data (horizontal and vertical) were calculated by tracking the center of the pupil coordinates by image analysis [16] using the VISION module, (National Instruments, TX, USA). Vergence eye movement was calculated by subtracting the right eye position from the left eye position.

Since the subject sat on a chair without any head-fixation apparatus, the head motion and eye position should be simultaneously measured for an accurate analysis of the gaze point on the screen. Head movement was measured using a magnetic sensor technique (Liberty, Polhemus, VT, USA) [17].

Estimates of latency, rise time, and fall time of optic-flow induced vergence were done as follows. We initially obtained the vergence velocity from the temporal differentiation of individual vergence position. The mean pre-response baseline level on the vergence velocity was determined by averaging the vergence velocity for the 300-ms period before the onset of the stimulus. Next, we defined the latency as the time between the stimulus onset and the time point at which vergence velocity first exceeded the mean baseline level by 3 SDs. Rise time was defined as the time which required for the vergence response to increase from 10% to 90% of the plateau level. Fall time was defined as the time which required for the vergence response to decrease from 90% to 10% of the plateau level.

2.6. Movie component analysis

The optic flow and binocular disparity components of the movie were calculated using custom made software on MATLAB (ver.7.1, The MathWorks, Inc., MA, USA). We computed the horizontal/vertical (pan and tilt) and radial (expansion and contraction) optic flow components in the movie as global motion vectors (GMVs) between two consecutive frames [18]. Using a pattern-matching algorithm, we first obtained local motion components for each of the 352 × 288 parts. Next, we computed the entire screen motion as a GMV by integrating all the local motion components. Radial optic flow was expressed by expansion rate; 100% means no flow (initial status) and optic flow above 100% indicates that the radial optic flow is expanding. We developed another software on MATLAB to calculate the mean binocular disparity (horizontal position differences between the right and left images identified with a pattern-matching algorithm) within a 5° × 5° region of interest centered at the gaze point. When a pixel in the right image was positioned to the left of the pixel in the left image, the pixel had crossed disparity that we defined as positive values, and vice versa. Zero disparity implies that there was no horizontal shift between the two images.

2.7. Statistics

For quantitative analyses, vergence angle data during the roller-coaster movie were sorted by a combination of optic flow (12 classes, range: from 1 to 3.5 (×100%)) and the gaze-area depth (7 classes, range: from -1.5 to 0.5°) into 12 × 7 matrix by discarding temporal information based on eye movement data recorded on 30 frame/s viewing NTSC movie stimuli. The mean vergence angle in each matrix cell was plotted against optic flow and the gaze-area