

ひとみの動きによる脳の状態推定 Estimation of brain state based on pupillometry

信川 創*(千葉工業大学/国立精神・神経医療研究センター(NCNP)), 白間 綾 (NCNP), 高橋 哲也 (福井大学), 戸田 重誠(昭和大学)

背景及び目的

瞳孔径センシング

脳深部の青斑核活動の推定が可能

メガネ型アイトラッカー

頭皮付近の神経活動に限定

脳波計

青斑核

広い脳領域に投射するノルアドレナリン神経系

青斑核の活動→

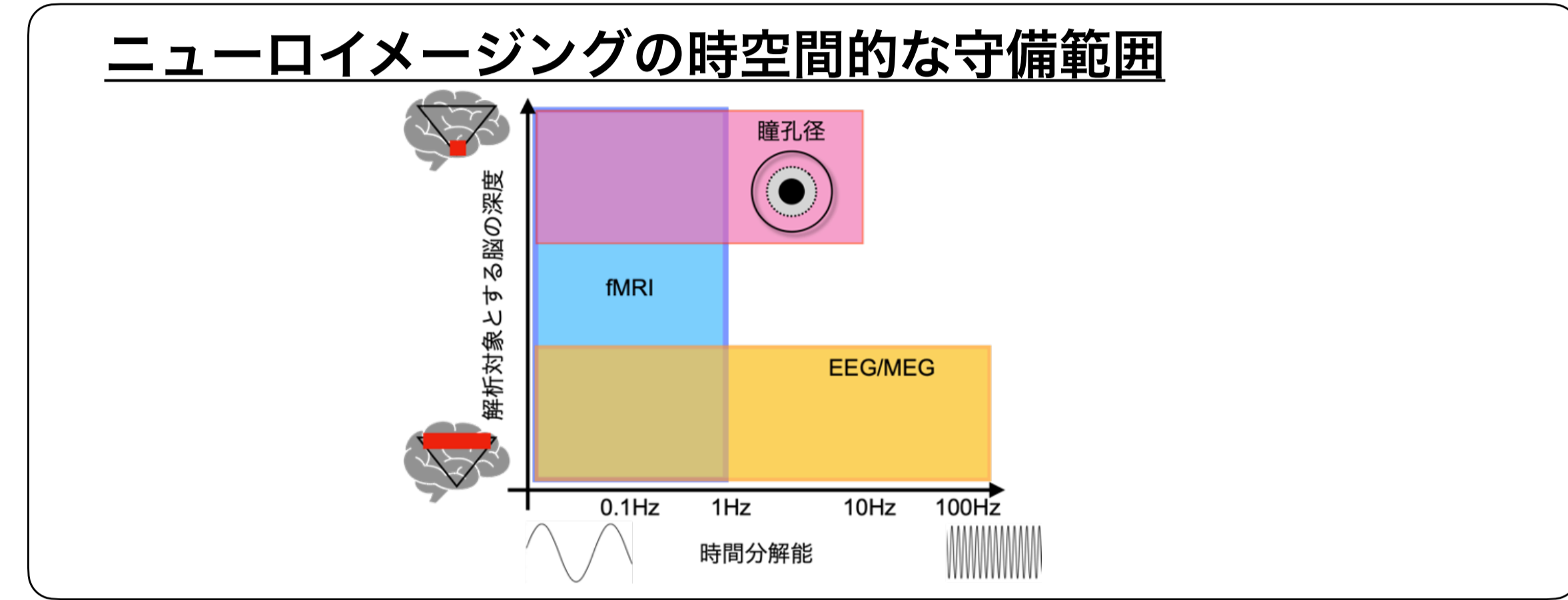
- 覚醒・注意機能に関わる認知機能
- 不安・抑うつなどの情動反応

青斑核と瞳孔径制御の神経経路

青斑核の活動の特性は、瞳孔径サイズの一部現れるものの

- 興奮・抑制性神経経路
- EWNの非線形特性
- 青斑核の対側・同側投射

青斑核の活動状態の詳細な推定は困難



瞳孔径挙動の変質が指摘されている注意欠損・多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD)

不注意

- 集中力の持続が困難
- 注意が散漫
- 物忘れが激しい
- 計画的な行動が不得意

多動性

- 一定の場所に留まるのが不得意
- 落ち着きがない
- 常にソワソワしている

衝動性

- 思いついたことをすぐに行動に移す
- 衝動的な購買意欲

生物学的指標が確立すれば、問診を主体とする診断を大きくサポートできる可能性がある。

青斑核の活動状態を反映する瞳孔径の3つの特徴量

- 瞳孔径のサイズ(baseline活動): 青斑核のphasic活動とtonic活動を反映
- 瞳孔径の時系列パターン: 瞳孔径の時系列パターンが精神疾患の病態を反映
- 瞳孔径の左右の非対称性

目的

- 瞳孔径サイズ/複雑性/左右非対称性への着目による脳状態の推定手法の提案
- ADHDの瞳孔径への適用

手法

瞳孔径計測

瞳孔径挙動を捉える指標群

- 瞳孔径の時間平均→瞳孔径サイズ (青斑核の活動)
 - 時系列の平均値を算出
- 瞳孔径時系列の複雑性→Sample entropy (NA系とAch系の相互作用)
 - 埋込み次元mで時系列の再構成
 - $$h(r, m) = -\log \frac{C_{m+1}(r)}{C_m(r)}$$
 - 左右のSampEnの平均を算出
- 左右瞳孔径の対称性→Transfer entropy (Ach系の寄与度)
 - $$T_{i \rightarrow j} = H(X_{i+1}|X_i^{(j)}) - H(X_{i+1}|X_i^{(i)}, Y_i^{(j)})$$
 - 左→右, 右→左のTranEnの平均を算出

学習器による特徴量の統合

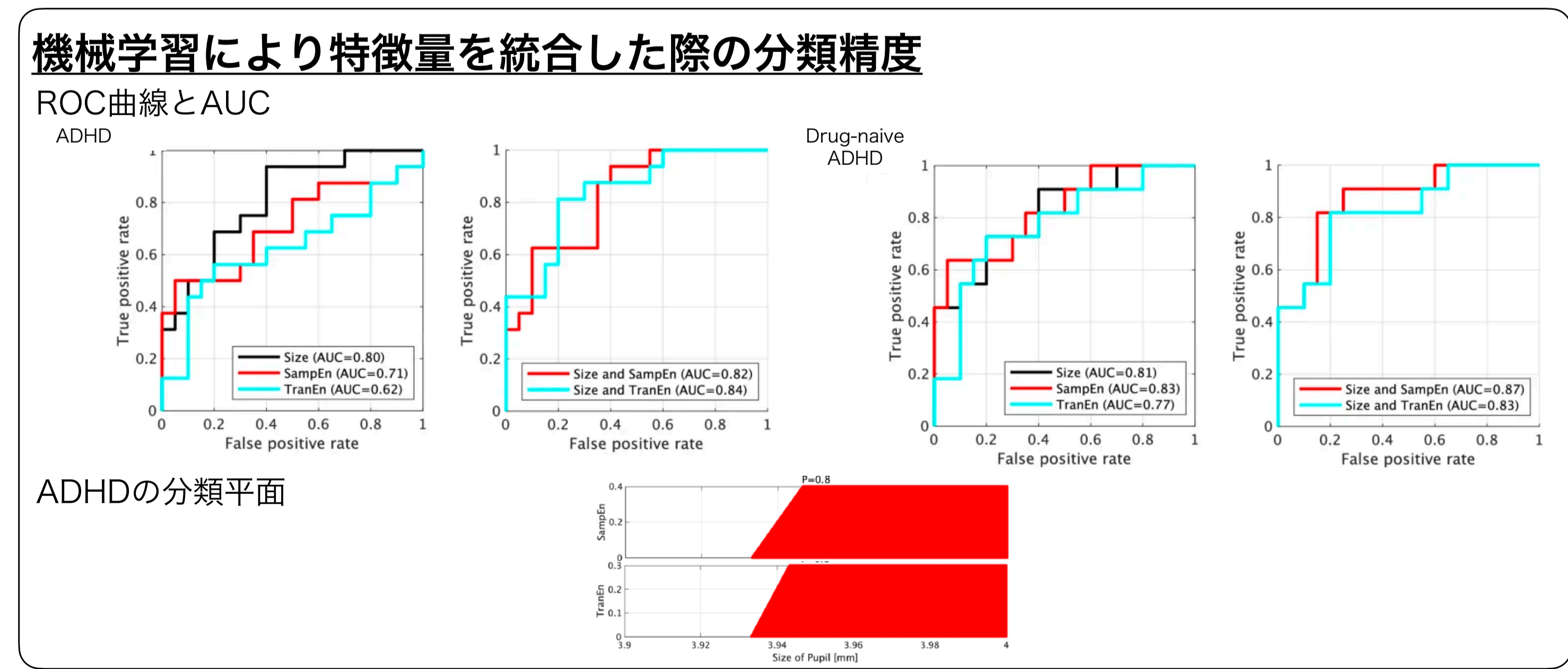
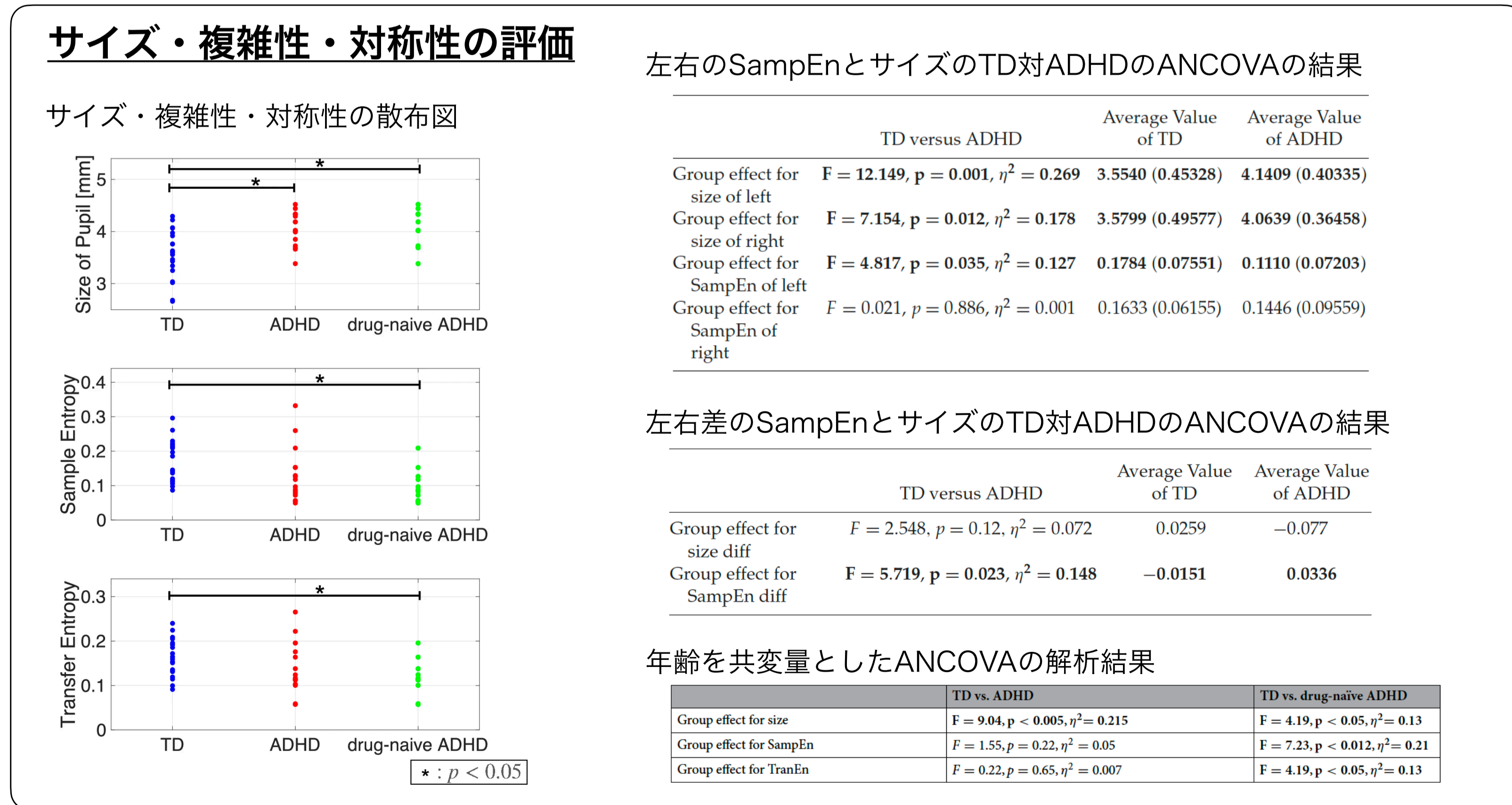
被験者構成

	TD	ADHD	drug-naïve ADHD	p-values (TD vs. ADHD)	p-values (TD vs. drug-naïve ADHD)
Male/female	8/12	8/8	4/7	0.73	1.00
Age (year)	37.0 (7.90, 22-51)	32.0 (8.29, 23-50)	28.5 (4.41, 23-38)	0.077	0.002
FIQ score	104.8 (11.0, 87-126)	102.0 (14.3, 79-126)	105.7 (13.36, 90-126)	0.523	0.837
VIQ score	103.7 (10.6, 84-120)	103.4 (13.8, 81-124)	106.3 (12.31, 90-124)	0.949	0.530
PIQ score	105.1 (12.6, 79-123)	97.8 (16.4, 65-125)	100.7 (16.31, 76-125)	0.142	0.840
ASRS					
Total score	20.4 (11.0, 3-38)	42.9 (14.0, 14-60)	40.6 (11.11, 25-57)	< 0.001	< 0.001
ASRS					
IN score	12.5 (6.64, 3-24)	25.5 (6.86, 9-33)	24.7 (5.06, 17-33)	< 0.001	< 0.001
ASRS					
Hyp/I score	8.30 (5.42, 0-19)	17.6 (6.86, 4-33)	16.27 (7.76, 4-25)	< 0.001	0.002

投薬治療中のADHD被験者は、当日は未投薬。

5 secのepoch
サンプリング周波数: 5.0 sec
low pass filter 50 Hz

結果



考察と結論

- ADHDにおける青斑核の過活動は、sizeの増大、複雑性・対称性の減少を導く。
- 特にADHDでは左の瞳孔径が減少し、相対的に右瞳孔の複雑性が高くなった。
- このような、複雑性/左右非対称性に着目することで、size単独の場合よりもADHDの判定精度が向上。→ 特徴量統合の有効性が示された。
- 今後、ADHD以外の精神疾患や認知機能判定への応用の検討を進めていきたい。

本発表に関連する原著論文と出願特許

- Nobukawa et al. (2021). Pupillometric Complexity and Symmetricity Follow Inverted-U Curves Against Baseline Diameter Due to Crossed Locus Coeruleus Projections to the Etinger-Westphal Nucleus. *Frontiers in Physiology*, 12, 614479.
- Nobukawa et al. (2021). Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetricity of pupil diameter. *Scientific Reports*, 11(1), 1-14.
- Kumano et al. (to be published). Asymmetric complexity in a pupil control model with laterally imbalanced neural activity in the Locus coeruleus: a potential biomarker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neural computation* 34(12).
- 白間ら. (2020). 精神神経活動推定装置. 特願2020-168949

謝辞: 本研究はJoint Usage/Research Program of Medical Institute of Developmental Disabilities Research, 昭和大学, 日本学術振興会 科研費 [研究活動スタート支援 (研究課題/領域番号 19K23395), 基盤研究 C (20K03490) (研究代表者 白間綾)], [基盤研究 C (研究課題/領域番号 17K10270, 20K07928) (研究代表者 戸田重誠)] の助成を受けた。