

パターン ERG とパターン VECP の線型・非線型性

吉井 大¹⁾, 築島 謙次²⁾, 沖坂 重邦¹⁾, 鈴木 篤弘³⁾, 野沢 福巳⁴⁾¹⁾防衛医科大学校眼科学教室, ²⁾国立身体障害者リハビリテーションセンター病院眼科³⁾海上自衛隊潜水医学実験隊, ⁴⁾航空医学実験隊

要 約

パターン ERG とパターン VECP の線型・非線型性について研究するため, 正常被検者に対し, 格子縞反転刺激による transient 刺激 (約 3 rev/s 以下の反転頻度による刺激) と steady-state 刺激 (5~7.5 rev/s 以上の刺激) を行った. また 1 rev/s の刺激頻度で得られた基本波形から, パーソナル・コンピューター (BASIC) により 3~15 rev/s に相当するシミュレーション波形 (線型モデル) を作成した. 刺激頻度を実際に変化させて記録したオリジナル波形は, シミュレーション波形とは相異なっており, 両波形の差として得られる非線型成分は, 刺激頻度の増加と共に増大した. しかしながら, オリジナル波形の 2 次高調波成分 (刺激として用いた刺激頻度の 2 倍の周波数成分) は 7.5 rev/s 以上の刺激頻度になると急激に減少した. これらの結果から, パターン ERG 及びパターン VECP の非線型性は, 2 次高調波成分とは相関しないと結論できる. (日眼会誌 96 : 393-399, 1992)

キーワード: パターン ERG, パターン VECP, 線型性, 非線型性, 2 次高調波成分

Linearity and Nonlinearity of Pattern ERG and Pattern VECP

Masaru Yoshii¹⁾, Kenji Yanashima²⁾, Shigekuni Okisaka¹⁾,
Atsuhiko Suzuki³⁾ and Fukumi Nozawa⁴⁾¹⁾Department of Ophthalmology, National Defense Medical College²⁾Eye Clinic, National Rehabilitation Center Hospital For The Disabled³⁾MSDF Undersea Medical Center⁴⁾ASDF Aeromedical Laboratory

Abstract

To investigate the linearity and nonlinearity of both pattern electroretinogram (P-ERG) and pattern visually evoked cortical potential (P-VECP), a checkerboard pattern was presented to normal subjects with the reversal rate of transient and steady-state condition. Using a personal computer (BASIC) system, we made simulated waves (linear model) at 3 to 15 rev/s stimuli summated from an original wave evoked at 1 rev/s stimulation. Both simulated P-ERGs and P-VECPs were found to be different from the original ones, and the nonlinear component, which was interpreted as the difference between the original and simulated waves, was thought to increase with the increment of pattern reversal rate. However the 2 nd harmonic component of the original wave drastically decreased at above 7.5 rev/s stimulation. Thus, it is concluded that the nonlinearity of both P-ERG and P-VECP does not correlate with those 2 nd harmonic components. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 393-399, 1992)

Key words: Pattern ERG, Pattern VECP, Linearity, Nonlinearity, 2 nd harmonic component

別刷請求先: 359 所沢市並木 3-2 防衛医科大学校眼科学教室 吉井 大
(平成3年4月12日受付, 平成3年8月6日改訂受理)

Reprint requests to: Masaru Yoshii, M.D. Department of Ophthalmology, National Defense Medical College,
3-2 Namiki, Tokorozawa-shi 359, Japan

(Received April 12, 1991 and accepted in revised form August 6, 1991)

I 緒 言

パターン ERG (P-ERG) を記録する際に、検査中の瞬目回数を少なくして短時間に多数の加算が可能なパターン反転頻度の高い刺激（一般に5~7.5 rev/s以上）いわゆる steady-state 刺激を用いて行われた研究が報告されている^{1)~6)}。しかしながら、この steady-state 刺激では、ERG の不関電極の電極位置を関電極（コンタクトレンズ電極）と同側の耳朶にした場合に、Fz（頭皮正中線上、鼻根と後頭結節を10等分し、鼻根から後方へ30%の位置）で記録された VECP 波形とコンタクトレンズ電極から得られた P-ERG 波形とが酷似していたことから、steady-state 刺激においては、P-ERG はパターン VECP (P-VECP) によって変調されているという報告がある⁷⁾。もしそうであるならば、P-ERG の発生源を解明するために、steady-state 刺激を使うことの妥当性について、重大な問題となる可能性がある。

また、steady-state P-ERG に対してフーリエ変換を行い、その結果得られた2次高調波成分（註：刺激として用いたパターン反転頻度の2倍の周波数成分、2nd harmonic component）が、非線型性を反映するという報告⁸⁾がなされてから、P-ERG の発生源をフーリエ変換の立場から論じる研究が増加した。他方、「線型・非線型」という用語は、フーリエ変換から規定されているものではなく⁹⁾、非線型性の指標として、本当に2次高調波成分を用いて良いかどうか疑問が残る。

今回、「線型・非線型性」の観点から、steady-state 刺激や2次高調波成分の意義について考察する事は重要であると考え、1 rev/s の反転頻度で記録された P-ERG と P-VECP の基本波形から、シミュレーションとして P-ERG と P-VECP の線型モデルを作るための BASIC ソフトウェアを作成し、それぞれの反転頻度で実際に記録したオリジナル波形と比較検討した。

II 実験方法

被検者は正常成人3名（男子2名、女子1名：25~45歳）。P-ERG 記録には、gold-foil 電極（マイラーフィルムを金で被覆したもので、下眼瞼に引っかけるタイプの ERG 電極）を使用し、不関電極は gold-foil 電極と同側で外眼角部から耳側へ向かって2 cm の所に置き¹⁰⁾、接地電極は同側耳朶に置き、それぞれ銀-塩化銀皿電極を用いた。日本光電製のテレビパターン発生装

置によりコントロールされた格子縞刺激を刺激パターンとした。テレビモニターと被検眼との距離は82 cm で、単眼視にて実験を行った。生じた電位を、日本光電製の増幅器 (AVB-10) で増幅し、平均加算機 DAT-1100 にて100回加算した。VC-10 のオシロスコープ上に得られた加算波形を、それぞれ、フロッピーディスクに保存し、再現性が十分に確認されるまで、同一実験を3回以上繰り返し行った。増幅器を、時定数0.1 s、high cut 30 Hz に設定した。また、解析時間を500 ms、もしくは1,000 ms とした。P-ERG 振幅は、p-q 振幅（基線から初期陽性波までのピーク間電位）及び q-r 振幅（初期陽性波から後期陰性波までのピーク間電位）を、また、潜時は、初期陽性波 (q) の潜時を測定した（図1）。P-VECP については、 $N_1 \cdot P_1 \cdot P_1 \cdot N_2$ 振幅及び P_1 (P_{100} に相当) 潜時を測定した。パターン刺激のパラメーターを、平均輝度 34.5 cd/m²、コントラスト 88.4%、チェックサイズ 54 min of arc、刺激野 17.5 deg × 14 deg とし、パターン反転頻度のみ 3, 5, 7.5, 10, 15 rev/s と変化させた。これらパラメーターの設定の根拠は、前報告¹⁰⁾¹¹⁾に拠ったが、特に、54 min of arc という比較的大きなチェックサイズを用いたのは、同様な刺激条件下で P-ERG の p-q 及び q-r 振幅が最大となる条件を選択したこと¹²⁾が、その理由である。

1 rev/s の反転刺激で得られた波形を基本波形とした線型モデルをコンピューターにより作り出すため、BASIC によるプログラムソフトを独自に作成した。このプログラムソフトを用いることによって、1 rev/s の標準波形をある一定時間間隔 Δt (ms) で遅らせて加算することにより、 $[1,000/\Delta t(\text{rev/s})]$ の反転頻度における波形を、シミュレーション的に合成することができる。但し、steady-state 刺激の場合には、加算表示時間内の前後に行われた刺激の応答も関与してくるので、加算表示時間の前後 200 ms の範囲にある波形の影響を考慮に入れて、P-ERG と P-VECP の線型モデルを作成した。得られた波形について、振幅及び潜時のフーリエ変換による分析を行い検討した。なお、前もって 5 rev/s のサイン波形をテスト波形としてフーリエ変換し、5 rev/s の周波数帯にのみ、パワースペクトルが存在することを確認しておいた。また、フーリエ変換して得られたパワーの値の平方根を求めることにより、振幅 (μV) を求めた。

III 結 果

1 rev/s のパターン反転頻度で刺激した時に得られ

た正常被検者の P-ERG 波形と P-VECP 波形を図 1 (左) に示した。それぞれの波形には、3 頂点 p, q, r (P-ERG), N₁, P₁, N₂ (P-VECP) が認められる。これらを基本波形として、BASIC によるプログラムソフトを用いて、各パターン反転頻度に相当する線型モデルをシミュレーションとして作成した。このソフトウェアのプログラミング原理は、図 1 (右) に示したように、1 rev/s の基本波形を一定時間毎 (Δt ms) に遅らせて合成し、前後の波形の影響を考慮に入れてシミュレーションしたものである。

1. オリジナル波形とシミュレーション波形の差(非線型性)について

こうして、1 rev/s の標準波形からパソコンによって作成されたシミュレーション波形は、図 2 の右段に示すように、実際に反転頻度を変えて刺激して得られたオリジナル波形 (図 2 左段) とは、一見して相異なる波形であることがわかる。両波形の振幅を実際に計測してみると (図 3), P-ERG も P-VECP も両者とも、

振幅において差があり、この傾向は他の被検者においても同様であった。なお、steady-state 反応では、p-q 振幅と q-r 振幅はほぼ著しくなる (図 2) ので、図 3 において q-r 振幅 (同様に P₁-N₂ 振幅) は表示されていない。

また、P-ERG の q 潜時と P-VECP の P₁ (=P₁₀₀) 潜時について、オリジナル波形 (q₀, P₀) とシミュレーション波形 (q_s, P_s) との差、即ち、[q₀-q_s], [P₀-P_s] は、図 4 に示すように、P-ERG (上段) と P-VECP (下段) との間において相関していた。即ち、パターン反転頻度が低頻度刺激 (transient 刺激) から高頻度刺激 (steady-state 刺激) へ移行するにつれて、潜時の差は P-ERG と P-VECP もほぼ同じ割合で増加する傾向を示した。

2. オリジナル波形のフーリエ変換について

P-ERG と P-VECP のオリジナル波形の実測値と、それをフーリエ変換して得られた基本波成分 (註: 刺激の反転頻度と同じ周波数成分, fundamental compo-

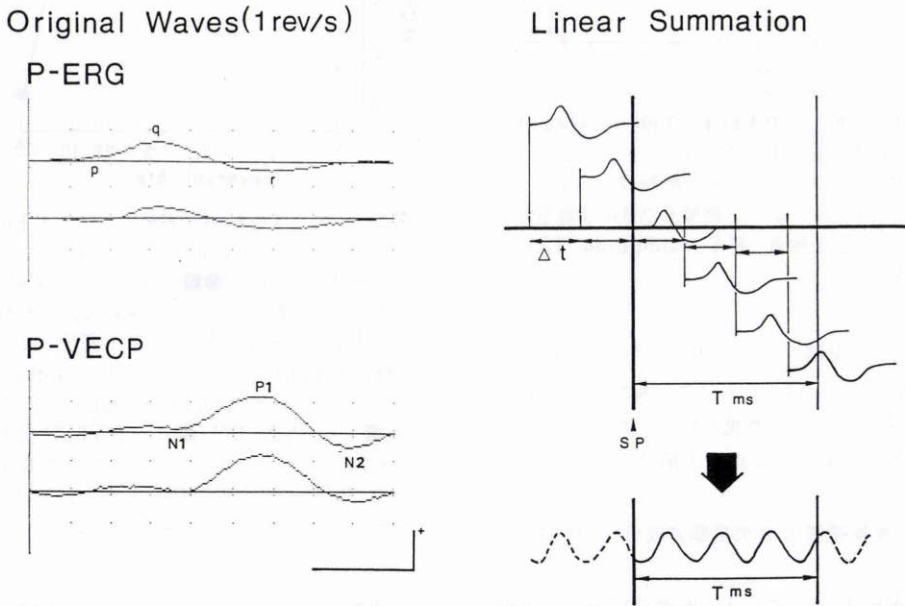


図 1 左: 1 rev/s の格子縞反転刺激 (transient) によるパターン ERG (P-ERG) とパターン VECP (P-VECP) のオリジナル波形 (基本波形)。右: この基本波形から線型モデルを作成するために組んだ BASIC プログラムの原理。[1,000/ Δt] (rev/s) のシミュレーション波形を BASIC を使って作成するためには、基本波形を Δt (ms) 遅らせて次々に加算する操作を必要とする。さらに、コンピューターの CRT 画面上の 0 ms における開始点 (SP) よりも 200 ms (即ち、1 基本波形分) 手前から実際の加算が始まり、終点 T (ms) よりも 200 ms 後で加算が終了するようにプログラムした。最終的に、CTR 画面上には SP から T (ms) 後までの波形が表示され、表示波形前後の応答の影響を考慮した。被検者: K.Y., calibration: 5 μ V, 50 ms.

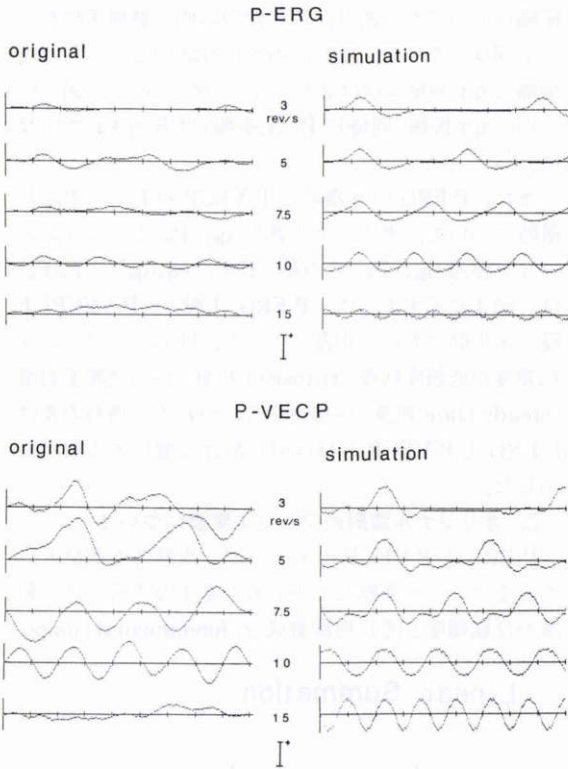


図2 P-ERG (上段)とP-VECP (下段)の各反転頻度刺激におけるオリジナル波形(左)とコンピューターで作成したシミュレーション波形(右). オリジナル波形とシミュレーション波形との差が非線型性を反映している. 被検者: K.Y., calibration: 5 μ V, 50 ms/DIV.

nent)の振幅(☆)を図3に示した. どちらの電位も, transient 刺激においては, オリジナル波形から計測した振幅の方が大きいという所見が得られた. しかし, steady-state 刺激の場合には両者の値はよく近似していた.

3. パターン反転頻度と2次高調波成分について(図5)

P-ERG, P-VECPともに, 2次高調波成分は, 全被検者において, 3ないし5 rev/sの反転頻度において高振幅を示したが, 7.5~10 rev/s以上になると急激に減少した. 15 rev/sの反転頻度では, 2次高調波成分の振幅はほぼノイズレベル(本研究では, 約0.1 μ V)と考えられた.

IV 考 按

フーリエ変換を応用してP-ERGの解析を試みた最

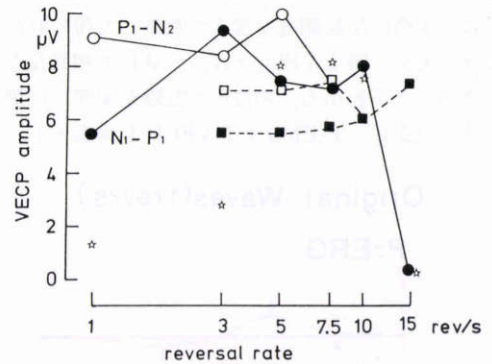
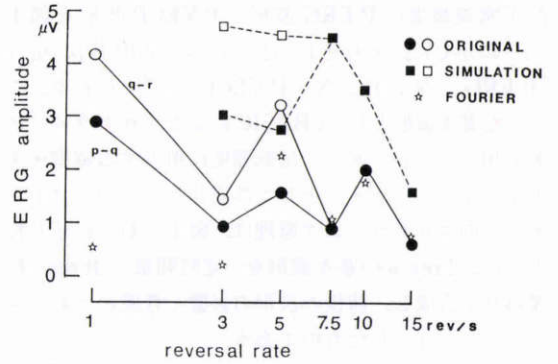


図3—上段: 各反転頻度刺激におけるP-ERGのオリジナル波形(circle)とシミュレーション波形(square)のp-q(●■)・q-r(○□)振幅の実測値. オリジナル波形のフーリエ変換によって得られた基本波成分の振幅(μ V)を☆印で表示した. 下段: 同様にP-VECPのオリジナル波形(circle)とシミュレーション波形(square)の実測値, 及び N_1-P_1 振幅(●○)と P_1-N_2 振幅(■□), P-VECPのオリジナル波形をフーリエ変換して得られた基本波成分(☆)は, P-ERGの場合と同様に, steady-state 刺激の領域では実測値とよく近似している.

近の研究^{1)~6)8)13)}には, いくつかの電気生理学用語における混同がある. それは, パターン反転頻度と2次高調波成分との関係についての問題と linearity・non-linearity (線型・非線型性)の問題である.

Riemsagら¹³⁾は, パターン反転刺激において, パターン反転頻度を2Fとすると, 変調頻度はFとなるので, 2次高調波成分は2Fの周波数帯で得られる成分であると定義した上で実験を行った. 今, 一組のチェッカーボードパターン(ある1つのチェックの電

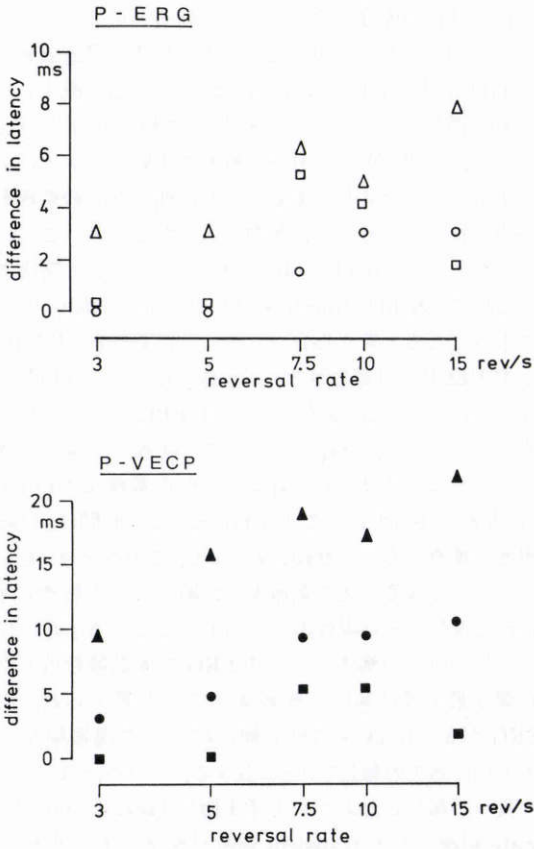


図4 各反転頻度刺激におけるオリジナル波形とシミュレーション波形の潜時の差。上段：P-ERG の q 潜時について、下段：P-VECP の P_i 潜時について解析。3名の被検者、F.N. (○●), K.Y. (△▲), F.I. (□■), 個人差が見られるが、各個人の中では P-ERG と P-VEP のグラフの形は良く似ている。

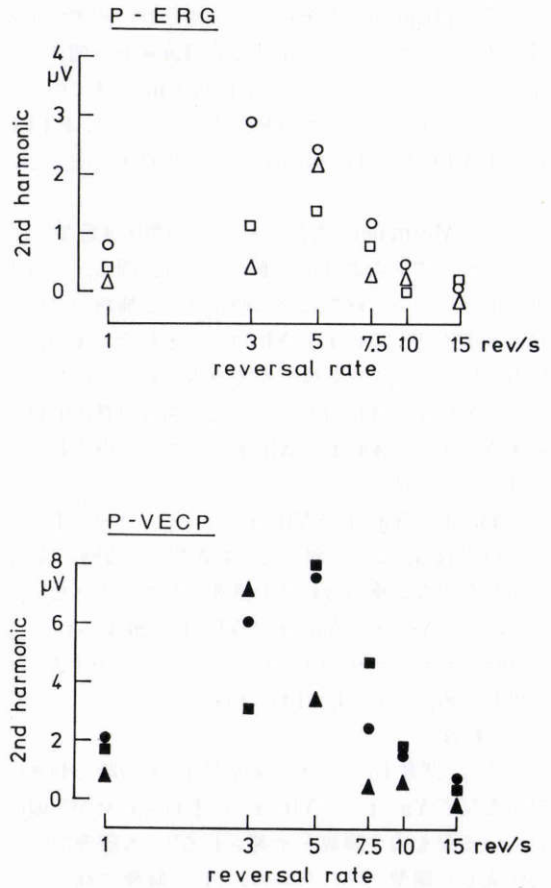


図5 各反転頻度刺激におけるオリジナル波形の2次高調波成分(μV)。上段：P-ERG、下段：P-VECP。3名の被検者、F.N. (○●), K.Y. (△▲), F.I. (□■), P-ERG・P-VECP 両者とも、steady-state 刺激の領域では極めて低振幅となっている。

レメントの輝度がそれぞれ最大の時と最小の時の一組という意)を、仮に A, \bar{A} で表現すると、A のパターンと \bar{A} のパターンとは、個々のチェックが反転した状態になってはいるが、全体としての視覚刺激としては両者とも均一であり、等エネルギーの刺激と見なされる。従って、この場合、2F の反転頻度が実際の刺激頻度、即ち、基本波成分となるものであり、4F に相当するものが2次高調波成分であると考えられる。この考え方によると、Riemsлаг らの言う2次高調波成分とは、実際には基本波成分に相当することになってしまう。

さらに、Riemsлаг らの定義に従って考えてみると、フーリエ変換を行って2Fの帯域に打ち出されてくる振幅は、steady-state 刺激では実際に測定したピーク

間電位に近似しているの、わざわざフーリエ変換をする必要性がなくなってしまうという矛盾が生じてくる。フーリエ変換は、主としていろいろな周期を含んだ、見ただけではどんな波形が含まれているのか判別できない複雑な波形を、種々の正弦波に分解して周波数分析等をするに用いられる。従って、フーリエ変換を用いる場合に重要なことは、まず、元の波形を正弦波に分解するという、次に、用いられる波形がその後も同じ時間間隔で繰り返し出現するということである¹⁴⁾。今回の研究結果からも明らかのように、transient 刺激に対しては、実際に加算結果から計測した方が、フーリエ変換から求めた場合よりも高振幅の基本成分が得られた。この理由は、図5からも明らか

なように, transient 刺激によって得られた波形が正弦性を失い, それによって生ずる高調波成分が増加するから¹⁴⁾と考えられる. よって, transient 刺激で得られた波形に対してフーリエ変換を用いることは, P-ERG にも P-VECP に対しても, ほとんど無意味であるといえる.

また, Marmalelis 等によれば, '線型・非線型'システムについて次のように定義している. 即ち, ある生理学的システムが線型である時には, 2種類の合い異なる刺激方法, $X_a(t)$, $X_b(t)$ でそれぞれ単独に時間 t_1 , t_2 ($t_1 < t_2$) で刺激したとき得られた反応をそれぞれ, $Y_a(t)$, $Y_b(t)$ とすると, 両者の算術的複合刺激 $X_c(t) = [X_a(t) + X_b(t)]$ によって得られる反応 $Y_c(t)$ では,

$$Y_c(t) = Y_a(t) + Y_b(t) \dots\dots\dots (1)$$

と表現される. これに対して, 非線型である時, (1)式で示した単なる重ね合わせの原理があてはまらない.

$$\text{即ち, } Y_c(t) = Y_a(t) + Y_b(t) + \theta t_1 t_2(t) \dots\dots\dots (2)$$

$$\text{但し, } \theta t_1 t_2(t) = f_2(t-t_1, t-t_2)$$

$$(t \geq t_2)$$

ここで, 関数 f_2 は, それぞれ時間 t_1 , t_2 の時の刺激に対する反応 $Y_a(t)$ と $Y_b(t)$ の重ね合わせから偏位している量を表す関数と定義される⁹⁾. 本研究のために作成した線型プログラムは, (1)の原理に従っており, 例えば, 1 rev/s で記録された P-ERG を 200 ms 毎に遅らせて加算することによって, 1 rev/s での P-ERG に対する 5 rev/s の線型モデルを人工的に作成するものである. このシミュレーション波形と, 実際に反転頻度を変えて記録したオリジナル波形との間の差が, 1 rev/s の基本波形に対する非線型成分の増加分(公式(2)の $\theta t_1 t_2(t)$ に相当)であると考えられる(ここでは, 1 rev/s の基本波形自体の線型・非線型成分については言及していない).

オリジナル波形とシミュレーション波形は, 振幅ばかりでなく潜時においても一致しないので, 3~15 rev/s におけるオリジナル波形は, 1 rev/s の基本波形に対して'線型ではない'と言える. 特に, 両者の潜時の差(図4)についてみると, 1) steady-state 刺激の場合に増大していること(特に, 7.5~10 rev/s), 2) P-ERG と P-VECP との間でよく相関している, という結果が得られている.

前者の結果から, 次の2つの結論が導かれると考えられる. まず, steady-state 刺激により得られる反応の

中に, 非線型成分が増加してきているということである. しかしながら, 図5を見ると, 2次高調波成分は 7.5 rev/s より高い反転頻度になると, 急激に減少しており, 潜時の差についての結果とは相反するものとなった. 今回, 我々が用いた刺激は TV システムによる矩形波刺激であり, もし, それが他の多くの報告者が用いたようなサイン波刺激であったならば, さらに正弦性に富む steady-state 応答が得られると期待されるので, steady-state 領域での 2次高調波成分は, 更に小さくなると考えられた. これらの事から, P-ERG と P-VECP の非線型性は, 2次高調波成分とは相関しないと結論できる. また, 図1の P-ERG のオリジナル波形を見ると, p → q → r ピークと経過した後に基線のレベルに戻るまでに, q ピークから基線まで約 110 ms 前後かかっていることがわかる. この時間は, 反転頻度に換算すると約 9 rev/s となる. このことは, もしもこの反転頻度前後で刺激をした場合, ある刺激で得られる波形の初期陽性波の立ち上がってくる p-q 成分が, その直前の刺激による P-ERG の後期陰性波 r の影響を最も受け易い反転頻度であると考えられ, P-ERG が 8~10 rev/s の刺激頻度において高振幅を示すという過去の報告⁸⁾¹²⁾と合致する. このことは, 以前に我々が報告したように⁷⁾, P-ERG 記録には, steady-state 刺激よりも transient 刺激が推奨される根拠の1つとなる.

また, 後者2)の「非線型成分の増加率は P-ERG と P-VECP との間に於て近似している」という結果は, steady-state 刺激に於ては, P-VECP が P-ERG に混入している¹⁵⁾という可能性を否定できないということを示唆している.

こうして, steady-state 刺激によって得られた波形をフーリエ変換し, そこから P-ERG の発生源を研究しようとするならば, 増加してくる非線型成分の起源を究明した上でなければ, 真の発生源の同定は困難であろう. また, steady-state 刺激によって得られる波形の 2次高調波成分を非線型性の指標として用いることは, 実際にフーリエ変換から求めた 2次高調波成分の振幅が極めて低振幅であり, しかもそれが非線型成分とは相関しないことから, 好ましくないと考えられた.

本論文の要旨は, 第94回日本眼科学会総会にて発表した.

稿を終えるにあたり, フーリエ変換のプログラミングに関して御指導を頂きました海上自衛隊潜水医学実験隊小澤浩二先生に深謝致します.

文 献

- 1) **Odom JV, Maida TM, Dawson WW**: Pattern evoked retinal response (PERR) in human: Effects of spatial frequency, temporal frequency, luminance and defocus. *Curr Eye Res* 2: 99-108, 1982/1983.
- 2) **Sieving PA, Steinberg RH**: Proximal retinal contribution to the intraretinal 8-Hz pattern ERG of cat. *J Neurophysiol* 57: 104-120, 1987.
- 3) **Porciatti V**: Non-linearities in the focal ERG evoked by pattern and uniform field stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1306-1313, 1987.
- 4) **Zrenner E, Baker CL, Hess RF, et al**: Die Lokalisation elektroretinographischer Antworten auf Musterumkehrreize und Helligkeitsreize in einzelnen Schichten der Primatennetzhaut. *Fortschr Ophthalmol* 84: 491-495, 1987.
- 5) **Baker CL, Hess RR, Olsen BT, et al**: Current source density analysis of linear and non-linear components of the primate electroretinogram. *J Physiol* 407: 155-176, 1988.
- 6) **Siliprandi R, Bucci MG, Canella R, et al**: Flash and pattern electroretinograms during and after acute intraocular pressure elevation in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 558-565, 1988.
- 7) **Yanashima K, Yoshii M, Okisaka S**: The relation between the after-negative potential of the pattern electroretinogram and the visually evoked cortical potential. *Doc Ophthalmol* 63: 137-142, 1986.
- 8) **Baker CL, Hess RF**: Linear and nonlinear components of human electroretinogram. *J Neurophysiol* 51: 952-967, 1984.
- 9) **Marmarelis PZ, Marmarelis VZ**: Analysis of Physiological Systems: Linear and nonlinear systems—The Volterra Series. New York, Plenum Press, 134-139, 1978.
- 10) **吉井 大, 築島謙次, 沖坂重邦**: パターン ERG—電極位置及びパターン反転頻度の検討. *防医大誌* 14: 179-184, 1989.
- 11) **吉井 大, 築島謙次, 沖坂重邦**: パターン ERG—各種刺激パラメーターに対する検討. *日眼会誌* 93: 610-616, 1989.
- 12) **Yoshii M**: Pattern reversal electroretinograms: TV or projector system? *Fortschr Ophthalmol* 85: 304-307, 1988.
- 13) **Riemsdag FCC, Ringo JL, Spekrijse H, et al**: The luminance origin of the pattern electroretinogram in man. *J Physiol* 363: 191-209, 1985.
- 14) **築島謙次**: 高速フーリエ変換法の VEP への応用とその問題点. *神経眼科* 2: 107-115, 1985.
- 15) **築島謙次**: パターン ERG の発生機序の 1 考察. *日眼会誌* 87: 129-137, 1983.