

EEG power and coherence analysis in major depressive disorder: analysis of drug-naive patients

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7638

脳波パワー値およびコヒーレンス値を用いた 未服薬大うつ病性障害の定量脳波学的研究

金沢大学大学院医学系研究科脳医学専攻脳情報病態学
(旧講座名：神経精神医学)
(主任：越野好文教授)

武 田 務

未服薬大うつ病性障害患者と年齢と性別をマッチさせた健常者について、共通基準電極を用いて記録した安静時脳波の脳波絶対パワー値、及び双極誘導での脳波コヒーレンス値を用いて比較検討した。対象患者は精神障害の診断と統計の手引第4版 (DSM-IV) の大うつ病性障害の診断基準を満たした16例で、全例が右利きで、他の精神疾患の合併はなく、脳波検査試行時まで抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗けいれん薬を服薬したことはない。対照群は性別は男性10例、女性6例であり、平均年齢±SDは34.1±10.6歳(18～50歳)であった。パワー値の左右差を示す指標 (asymmetry index) は、左半球のパワー値をL、右半球のパワー値をRとして $(L-R)/(L+R)$ で求めた。脳波コヒーレンスは、共通基準電極を用いた場合、結果の信頼性が低くなるため双極誘導での記録を解析した。絶対パワー値、asymmetry index、半球内コヒーレンス値および半球間コヒーレンス値それぞれについて、患者—対照群を群間要因、帯域と記録電極を繰り返しベアとする3元配置の分散分析 (3way-ANOVA) を行った。半球間コヒーレンスでは両群の間に有意な交互作用を認め、患者群で前頭部のデルタ帯域の半球間コヒーレンス値が対照群に比し有意に低く、後頭部でのシータ帯域の半球内コヒーレンス値が有意に高かった。半球内コヒーレンス値では両群に有意な交互作用を認めなかった。パワー値は各誘導を比較した場合とasymmetry indexの両者において、両群に有意な交互作用を認めなかった。この結果から、大うつ病性障害では左右大脳半球間の機能的結合の異常が存在すると考えられた。またコヒーレンス解析は、脳波パワー値に比し脳機能異常をより鋭敏に検出できることが示唆された。

Key words Coherence, EEG, Major depressive disorder, Power

陽電子断層撮影法 (positron emission tomography, PET) および単一光子放射型コンピュータ断層撮影 (single photon emission computed topography, SPECT) を用いた研究で、大うつ病性障害 (major depressive disorder, MDD) において前頭前野、扁桃体、線条体、視床等に異常があることが指摘されている¹⁾。またMDDでは限定された部位の異常のみならず、辺縁系と皮質の機能的結合に障害があることも指摘されている²⁾³⁾。

通常の臨床では視察判定による脳波判定が行われているが、定量脳波学は視察判定のみでは見出せない脳波の微細な変化を測定する手法であり、主として脳波パワー値及び脳波コヒーレンス値を用いることが多い。脳波は様々な周波数の正弦波が合成された波と考えることができ、各周波数成分がどの程度脳波に含まれているかを数値化したものが脳波絶対パワー値であり、これを用いて部位間の定量的な比較ができる。脳波コヒーレンス値は2点間の脳波パワー値から算出される指標であり、2部位間の機能的結合を反映する。脳波コヒーレンス値が高いほど2点間の脳波は相同性が高く、機能的に強く結合していると考えられる⁴⁾。

脳波波究では、MDDにおける前頭部での異常が多く報告さ

れている。定量脳波学研究では、左前頭部でのアルファパワー値が右前頭部でのそれに比し高いという報告が多い^{5)~8)}。大脳皮質が活性化するとアルファ波が減少するといわれており⁹⁾、このアルファパワー値の左右差はMDDの患者では左大脳半球の活性化が健常者に比し低いことを示唆している。しかしながら、この左右差がみられないとする報告があり¹⁰⁾、不安の強いうつ病患者で特にこの左右差が明瞭となるとする報告もある¹¹⁾。うつ病患者では前頭部を含む様々な部位でコヒーレンスが低下している^{12)~14)}。また前頭部のベータ帯域のコヒーレンス値とうつの改善が関係するとの報告がある¹⁵⁾。

また抗コリン薬¹⁶⁾、抗精神病薬¹⁷⁾、抗不安薬¹⁸⁾、抗うつ薬¹⁹⁾などの中枢神経に作用する薬物は脳波に大きな影響を与えることが知られている。したがって、本研究では合併する疾患の影響及び薬物の脳波に対する影響を除くために他の精神疾患の合併がなく、中枢神経系に作用する薬物をこれまで服薬したことのない大うつ病性障害の患者を対象とした。

過去の報告は共通基準電極を用いたものが多いが、共通基準電極を用いた場合、コヒーレンス値は2電極間に共通する電気活動の影響を受けることが知られている。そのためコヒーレン

平成17年10月12日受付，平成17年10月16日受理

Abbreviations : ANOVA, analysis of variance; DSM-IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed, fMRI; functional magnetic resonance imaging, MDD; major depressive disorder, PET; positron emission tomography, SPECT; single photon emission topography

ス解析においては双極誘導のデータを用いることが望ましいとされている²⁰⁾。これらの知見を踏まえ、本研究では、パワー値については単極誘導を、コヒーレンス解析については双極誘導を用いた。

大うつ病性障害の定量脳波学的研究は多いが、未服薬患者を対象とし、薬物の影響を完全に排除した研究は少ない。また双極誘導でのコヒーレンスの報告はない。今回、我々は薬物の影響や共通基準電極を用いた場合に生じるコヒーレンス値への影響を除外したうえで、大うつ病性障害患者の脳波について健常者のそれと比較検討した。

対象および方法

I. 対象

対象は、金沢大学医学部附属病院神経科精神科を受診し、精神障害の診断と統計の手引第4版 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed, DSM-IV)²¹⁾の大うつ病性障害診断基準を満たした患者16例 (以下患者群とする) である。全例が右利きで、他の精神疾患の合併はなく、脳波検査試行時までに抗精神病薬、抗コリン薬、抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不安薬、脳代謝改善薬、脳循環改善薬などの中枢神経に影響を与える薬剤を服薬したことはなかった。性別は男性10例、女性6例であった。平均年齢±SDは34.1±10.6歳 (範囲18～50歳)、平均罹病期間は4.9±8.8ヶ月 (1～36ヶ月)、平均教育年数は14.1±2.4年 (14～18年)、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)²²⁾の平均得点は21.3±4.9点 (14～31点)、であった。病型は、精神病性の特徴を持つもの、非定型の特徴を伴うもの及び産後発症は1例もなく、メラニコリー型の特徴を伴うものは3例であった。単一エピソードが15例で反復性が1例であった。15年以上の臨床経験を持つ精神科医がDSM-IVを用い診断した。

対照は、金沢大学医学部附属病院職員のうち、精神科医により1軸および2軸の精神疾患のないことを確認した16例の健康成人 (男10例、女性6例) である。全例が右利きで、精神疾患の家族歴および既往歴はなく。平均年齢±SDは32.8±11.2歳

(範囲20～51歳)であった。

対象群および対照群全例に研究の内容および意義について説明し、口頭で同意を得た。なお、研究の内容が患者の治療に全く影響しないこと、同意を得た上で通常の臨床検査の際に得られたデータを後方視的に集めた研究であるため、倫理委員会に報告していない。

II. 方法

1. 脳波記録

防音された照明のコントロールされた記録室にて仰臥位にて記録を行った。国際基準電極法 (10-20法) に従い記録電極を装着し、両側耳朶の電極を連結して基準電極とした。Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1, O2の16部位より導出した、脳波記録と同時に心電図及び眼球運動も記録した。記録条件は時定数0.1秒、ハイカットフィルターは60Hzに固定して、サンプリング周波数は200Hz、電極抵抗は1KΩ以下となるようにした。安静閉眼状態で脳波を記録し、被験者の状態をモニターカメラで観察し、眠気のある場合は開閉眼させ覚醒を保つように指示した。脳波データを紙記録するとともに光磁気ディスクにも保存した。

2. 脳波解析

光磁気ディスクに保存した脳波を再生し、Signal processor 7T18A (NECメディカルシステムズ社製、東京) を用いて解析した。体動、眼球運動、あるいは筋電図などのアーチファクトの混入部分及び眠気のある部分は視察にて判定し、解析から除外した。1エポックを2.56秒とし、16から59エポックの記録をA/D変換するとともに高速フーリエ変換をし、Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1, O2の16誘導での絶対パワー値を算出した。次にこのパワー値をデルタ (1.5-3.0Hz)、シータ (3.5-7.5Hz)、アルファ (8.0-12.5Hz)、ベータ (13.0-30.0Hz) の4周波数帯域に区分し、各導出、各帯域毎に絶対パワー値を求めた。さらに左右対称な2誘導のペアについて (Fp1/Fp2, F3/F4, C3/C4, P3/P4, O1/O2, F7/F8, T5/T6)、左半球での誘導でのパワー値をL、右半球でのパワー値をRとして (L-R)/(L+R) を計算し、これを左右大脳半球でのパワー値

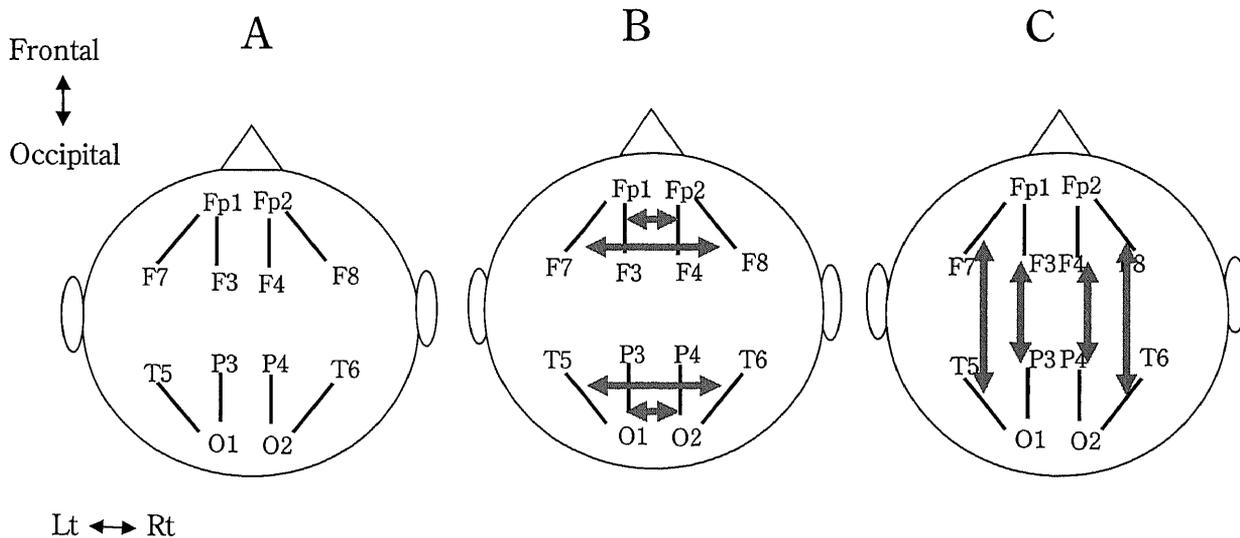


Fig.1. Electrodes were attached to the scalp following positions of the International 10-20 System: Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1, and O2. For coherence analysis, all epochs were recomputed as 8 bipolar derivations as follows: Fp1-F3, Fp1-F7, Fp2-F4, Fp2-F8, O1-P3, O1-T5, O2-P4, and O2-T6 (A). In addition, inter- and intra-hemispheric coherence were measured between the following 8 bipolar electrodes pairs: (inter-hemispheric) Fp1-F3/Fp2-F4, Fp1-F7/Fp2-F8, O1-P3/O2-P4, O1-T5/O2-T6 (B); (intra-hemispheric) Fp1-F3/O1-P3, Fp2-F4/O2-P4, Fp1-F7/O1-T5, Fp2-F8/O2-T6 (C).

の対称性の指標とした (asymmetry index).

絶対パワー値の算出に用いたデータを使用し、左右大脳半球間で相同部位にある2誘導間でのコヒーレンス値である半球間コヒーレンス値 (Fp1-F3/Fp2-F4, Fp1-F7/Fp2-F8, O1-P3/O2-P4, O1-T5/O2-T6) と同一の半球内に存在する2誘導間でのコヒーレンス値である半球内コヒーレンス (Fp1-F3/O1-P3, Fp2-F4/O2-P4, Fp1-F7/O1-T5, Fp2-F8/O2-T6) を求めた (図1). コヒーレンス値も絶対パワー値と同様にデルタ (1.5-3.0Hz), シータ (3.5-7.5Hz), アルファ (8.0-12.5Hz), ベータ (13.0-30.0Hz) の4周波数帯域に区分した.

3. 統計解析

絶対パワー値を正規化するためにLog変換し、コヒーレンス値を正規化するためにフィッシャーのZ変換を用いた. 患者群と対照群の2分類群における絶対パワー値, asymmetry indexおよびコヒーレンス値の各パラメーターの違いを評価するために、それぞれについて分類群、導出および帯域を3要因とする3元配置の分散分析 (3way analysis of variance, 3way-ANOVA) を行った. 危険率5%未満の有意な交互作用 (interaction) が認められた場合、2分類群間で各パラメーターの差には帯域と導出の2要因が影響を与えていると考えられるため、事後比較として各帯域において分類群と導出を2要因とする2元配置の分散分析 (2way analysis of variance, 2way-ANOVA) を行った. さらに有意な交互作用が認められた場合、2分類群間でのパラメーターの差には導出が影響を与えていると考えられるため、どの導出部位に差があるのかを知るために、各導出部位にてt検定を行い、P値の危険率0.05未満を有意とした. またANOVAにおいて危険率5%未満の有意な主効果 (main effect) があれば、2分類群間で各パラメーターの平均値に優位な差があるとした.

成 績

I. 絶対パワー値

3way-ANOVAにおいて、患者群と対照群との間に有意な主効果を認めず (F値=1.379, 自由度=1, p値>0.05), 有意な交互作用も認めなかった (F値=1.039, 自由度=45, p値>0.05). また、帯域と分類群を2要因とした場合には有意な交互作用を認めず (F値=0.222, 自由度=3, p値>0.05), 誘導と分類群を2要因とした場合でも有意な交互作用を認めなかった (F値=1.230, 自由度=15, p値>0.05) (表1).

II. 大脳半球間のパワー値の対称性 (asymmetry index)

3way-ANOVAにおいて、患者群と対照群との間に有意な主効果を認めず (F値=0.707, 自由度=18, p値>0.05), 有意な交互作用も認めなかった (F値=1.100, 自由度=45, p値>0.05). 帯域と分類群を2要因とした場合には有意な交互作用を認めず (F値=0.161, 自由度=3, p値>0.05), 誘導と分類群を2要因とした場合でも有意な交互作用を認めなかった (F値=1.081, 自由度=6, p値>0.05) (表1).

III. 半球間コヒーレンス

3way-ANOVAにおいて患者群と対照群との間に有意な交互作用を認めた (F値=3.629, 自由度=9, p値=0.0003) (表1). 各帯域において多重比較として行った2way-ANOVAでは、すべての帯域で有意な主効果を認めず、デルタ帯域 (F値=8.385, 自由度=3, p値<0.0001) とシータ帯域 (F値=5.309, 自由度=3, p値=0.0020) で有意な交互作用を認めた (表2). 続いて行ったt検定では、患者群では、デルタ帯域におけるFp1-F3/Fp2-F4 (t値=-3.004, 自由度=30, p値=0.0053) とFp1-F7/Fp2-F8 (t値=-2.866, 自由度=30, p値=0.0075) でのコヒーレンス値が有意に低く、シータ帯域におけるO1-P3/O2-P4 (t値=2.299, 自由度=30, p値=0.0286) とO1-T5/O2-T6 (t値=2.828, 自由度=30, p値=0.0083) でのコヒーレンスが有意に高かった (図2).

IV. 半球内コヒーレンス

3way-ANOVAにおいて患者群と対照群の間に有意な主効果を認めず (F値=3.718, 自由度=1, p値>0.05), 有意な交互作用も認めなかった (F値=1.068, 自由度=21, p値>0.05). 帯域と分類群を2要因とした場合には有意な交互作用を認めず (F値=0.251, 自由度=3, p値>0.05), 誘導と分類群を2要因とした場合でも有意な交互作用を認めなかった (F値=0.079, 自由度=7, p値>0.05) (表1).

考 察

大うつ病性障害患者の脳波パワー値とその左右対称性については患者群と対照群の間に有意な差を見出せなかった. アルファ波の出現量の低下は大脳機能の活性化指標となるが、過去のパワー値を用いた研究では、うつ病者では健常者に比し前頭部での左大脳半球の活性化の度合いが低いとされている^{5)-8) 14)}. またうつ病患者だけでなく、寛解した患者²³⁾やうつ病の家族歴を持つ健常者²⁴⁾などでも前頭部で左大脳半球の活性化が低下していることが報告されている. 他方、パワー値の左右差は認められない⁹⁾とする報告もあり、パワー値のみではうつ病におけ

Table 1. Summary of 3-way ANOVA for absolute power, asymmetry index, and coherences

	Group effect		GFE		GF		GE	
	f value	p value	f value	p value	f value	p value	f value	p value
Absolute power	1.379	n s	1.039	n s	0.222	n s	1.230	n s
Asymmetry index in absolute power	0.707	n s	1.100	n s	0.161	n s	1.081	n s
Inter-hemispheric coherence	0.024	n s	3.629	0.0003	3.205	0.0269	6.613	0.0004
Intra-hemispheric coherence	3.781	n s	1.068	n s	0.251	n s	0.079	n s

GFE, interaction between groups, frequency and electrode pairs; GF, interaction between groups and frequency bands; GE, interaction between groups and electrodes.

る前頭部での機能異常を捉えることができない。また、不安障害を合併するうつ病患者では、この左右差が強くなるとの報告もある¹¹⁾。本研究において、左大脳半球のアルファ波帯域のパワー値によって示される左大脳半球の機能的活性化の低下が認められなかったことは、不安障害の合併者がいないことに関係している可能性があるが、パワー値のみではうつ病の脳機能異常を捉えることができないことを示唆する結果でもある。

近年では、電極間の機能的結合を反映する脳波コヒーレンス値を用いた研究が行われるようになった。本研究で患者群のデルタ帯域の半球間コヒーレンスが有意に低下していた(図2A)。うつ病患者では、前頭部を中心に幅ひろい帯域において半球間コヒーレンス値が低下しているとの報告があり^{12) 13)}、本研究の結果と一致している。半球間コヒーレンス値の3way-ANOVAの結果から、うつ病患者では大脳全体のコヒーレンス値の構成が健常人とは異なっていることが示され(表1)、この差はデルタ帯域とシータ帯域での差に基づくものである(表2)。さらに患者群では、デルタ帯域では半球間コヒーレンス値が前頭部で有意に低下しており(図2A)、シータ帯域の半球間コヒーレンスは後頭部で有意に上昇していた(図2B)。まとめると、健常者では、半球間コヒーレンス値は前頭部で高く後頭部で低いが、うつ病患者ではその傾向が弱まっていることが、大脳全体のコヒーレンス値の構成に差異を生み出す原因となっている。コヒーレンス値は電極間の距離が長い程低下する傾向があるが、前頭部と後頭部での電極間距離は等しいことと、コヒーレンス値は機能的結合の指標になることを考え合わせれば以下のことが結論付けられる。すなわち、健常者では大脳半球間の機能的結合が前頭部で高く後頭部で弱いという前後勾配を持つが、うつ病患者ではシータ帯域とデルタ帯域において、前頭部での機能的結合が減弱しているだけでなく、正常者に見られるような機能的結合の前後の勾配が消失していると考えられる。

脳波を用いたうつ病の研究では、前頭前野や辺縁系など前頭部での異常を報告するものが多い。PET, xenon 13 ガスを用いた研究で、うつ病患者では前頭部で血流^{25)~30)}や代謝の異常^{31) 32)}を報告している。さらに、近赤外分光法(near-infrared

spectroscopy)や磁気共鳴映像法(functional magnetic resonance imaging, fMRI)などを用い、精神作業負荷時のうつ病者の脳機能変化が研究されている。Sutoら³³⁾は、NIRSを用いて、うつ病患者では言語流暢性課題時の左前頭葉、両側側頭葉の活動性が健常者に比し低下していることを示した。また、うつ病患者が悲しさの表情を認知する際には、左辺縁系と左前頭前野において健常者と異なった活動をするのがfMRIを用いた研究で報告されている³⁴⁾。上述のように、うつ病患者では前頭部を中心とした脳機能の異常が多く報告されており、本研究でのうつ病患者で前頭部での大脳半球間での機能的結合が弱いという結果もこれらの報告と一致する。そして今回の研究では、うつ病患者では前頭部など一部の機能異常だけでなく、大脳機能の前後バランスなど大脳全体の機能異常が存在することが示唆された。

一方、後頭部でのシータ帯域のコヒーレンス値が患者群にて高値なことなど、過去の報告と一致しない結果もいくつか見られた。この不一致の原因は、解析時間や基準電極の違いといった脳波記録及び解析方法の差異、薬物の影響、症候的な差異、合併する他の精神疾患の有無などが関係していると考えられる。過去の研究では、抗うつ薬などが投与されている患者を対象とした研究が多いが、本研究では、患者群、対象群ともに中枢神経に影響を及ぼす薬剤は一切服薬しておらず、大うつ病性障害の脳波そのものを反映している。PET研究³⁵⁾、SPECT研究³⁶⁾ではうつ病の病型や臨床症状により異なった結果が得られており、病型および臨床症状により生物学的基盤が異なるとする知見がある。今回の研究においては、合併する他の精神疾患は除外してあるが、病型ごとの違いを検討するには症例数が少なく、今後の課題である。

Table 2. Summary of 2-way ANOVA for inter-hemispheric coherence

	Group effect		GE interaction	
	f value	p value	f value	p value
Delta band	2.972	ns	8.385	< 0.0001
Theta band	0.022	ns	5.309	0.0020
Alpha band	1.190	ns	0.474	ns
Beta band	1.166	ns	0.009	ns

GE interaction, interaction between groups and electrode pairs.

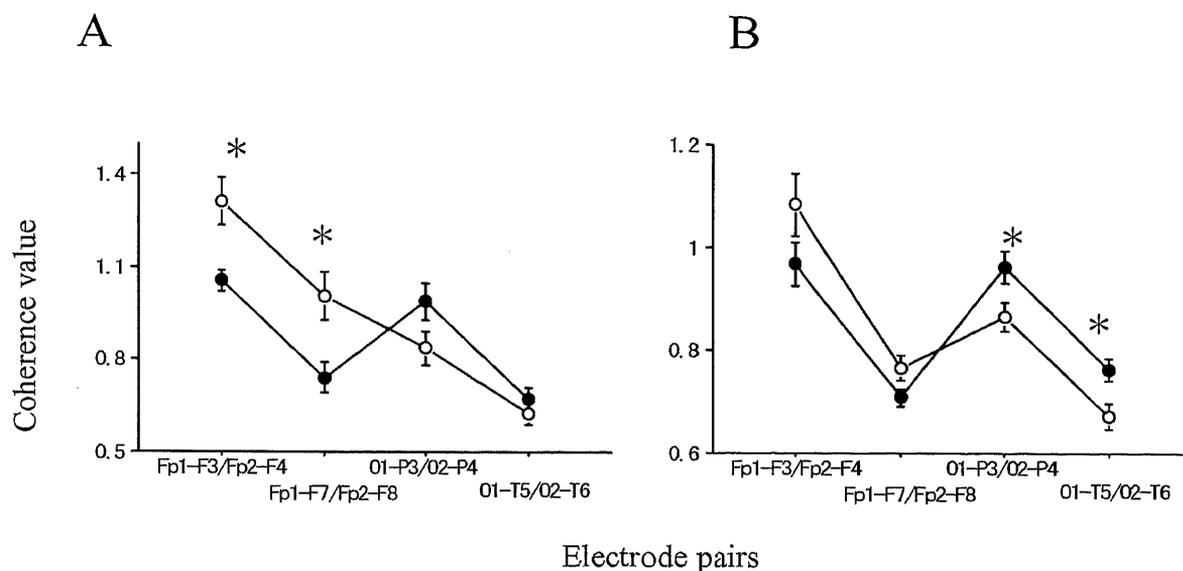


Fig. 2. Z-transformed inter-hemispheric coherence values in (A) delta and (B) theta bands. ●, Major depressive disorder; ○, Normal control. Patient group had significantly lower Fp1-F3/Fp2-F4 ($p = 0.0053$) and Fp1-F7/Fp2-F8 ($p = 0.0075$) coherence in the delta band (A), and significantly higher O1-P3/O2-P4 ($p = 0.0286$) and O1-T5/O2-T6 ($p = 0.0083$) coherence in the theta band (B). * $p < 0.05$

コヒーレンス解析においては、2誘導間の相関関係を求めるため、2誘導間に共通の脳波活動が混入することにより、その結果が大幅に変化することが言われている²⁰⁾。共通基準電極を用いた脳波記録でのコヒーレンス解析においては、全ての電極に共通の脳波活動が混入するため、その結果の信頼性が低くなると考えられる。本研究ではそのようなことを避けるために、基準電極の影響をうけない双極誘導間同士のコヒーレンス値を用いた。したがって、今回の結果は、コヒーレンス値そのものの異常をよりよく反映していると考えられる。

今回の結果では、脳波パワー値ではうつ病群と健常者群において左右大脳半球間のバランスや、各部位のパワー値において有意な差が得られなかった。しかし、コヒーレンス値を用い、うつ病患者では前頭部において左右大脳半球間の機能的結合が低下していることが示された。コヒーレンス解析はアルツハイマー病³⁷⁾、統合失調症³⁸⁾、恐慌性障害³⁹⁾などの精神疾患においても鋭敏な指標とされている。今回、うつ病においても脳波パワー値では得られない有意差を得ることができ、精神疾患におけるコヒーレンスの有用性が示された。コヒーレンス解析は侵襲が少なく、簡便に施行でき、鋭敏な指標となる検査である。今後、うつ病の治療効果の予測、病型による違いなどについてさらなる研究に応用されることが期待される。

結 論

未服薬の大うつ病性障害患者16人(患者群)の脳波のパワー値、パワー値の左右差、コヒーレンス値を算出し、年齢と性別をマッチさせた健常成人16人(対照群)と比較検討した。

- 1) パワー値及びパワー値の左右差は、患者群と対照群で有意な差がなかった。
- 2) 半球内コヒーレンス値は患者群と対照群に有意な差を認めなかった。
- 3) デルタ帯域において患者群では対照群に比し、前頭部で半球間コヒーレンス値が有意に低かった。シータ帯域において患者群では、対照群に比し、後頭部で半球間コヒーレンス値が有意に高かった。
- 4) このことより、大うつ病性障害患者では前頭部の異常だけでなく、前後の機能的結合のバランスが健常者と異なっていると考えられた。
- 5) コヒーレンス値はパワー値よりも鋭敏に異常を検出できる可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終るに臨み、ご指導・ご校閲を賜りました越野好文教授に心から感謝の意を表します。また、本研究の遂行に際して御助言、御協力をいただきました福井大学医学部精神医学講座和田有司教授に深く感謝いたします。常に直接の御指導、御鞭撻をいただきました菊知充博士に感謝の意を表します。御協力いただいた金沢大学大学院医学系研究科脳科学専攻脳情報病態学の諸先生方に心からお礼申し上げます。

文 献

- 1) Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res*. 126: 413-431, 2000.
- 2) Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 471-481, 1997.

- 3) Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 61: 34-41, 2004.
- 4) French CC, Beaumont JC. A critical review of EEG coherence studies of hemisphere function. *Int J Psychophysiol* 1: 241-254, 1984.
- 5) Schaffer C, Davidson R, Saron C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and non-depressed subjects. *Biol Psychiatry* 18: 753-762, 1983.
- 6) Henriques J, Davidson R. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 100: 535-545, 1991.
- 7) Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayser J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? *Neuropsychobiology* 41: 31-37, 2000.
- 8) Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression. *Psychiatry Res* 15: 191-207, 2004.
- 9) Shagass C. Handbook of Psychophysiology. In Greenfield NS, Sternbach RA (eds), *Electrical activity of the brain*, 1st ed, p263-382, Holt, Rinehart & Winston, New York, 1972.
- 10) Reid SA, Duke LM, Allen JJ. Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology* 35: 389-404, 1998.
- 11) Bruder GE, Fong R, Tenke CE, Leite P, Towey JP, Stewart JE, McGrath PJ, Quitkin FM.; Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 41: 939-948, 1997.
- 12) Lieber AL. Diagnosis and subtyping of depressive disorders by quantitative electroencephalography: II. Interhemispheric measures are abnormal in major depressives and frequency analysis may discriminate certain subtypes. *Hillside J Clin Psychiatry* 10: 84-97, 1988.
- 13) Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res* 106: 123-140, 2001.
- 14) Passynkova NR, Volf NV. Seasonal affective disorder: spatial organization of EEG power and coherence in depressive state and in light-induced and summer remission. *Psychiatry Res* 108: 169-185, 2001.
- 15) Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. Pre-treatment EEG and it's relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 33: 201-205, 2000.
- 16) Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y, Nanbu Y, Hashimoto T. Effects of scopolamine on interhemispheric EEG coherence in healthy subjects: analysis during rest and photic stimulation. *Clin Electroencephalogr* 31:109-115, 2000.
- 17) Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 59: 109-115, 2002.

- 18) Fink M, Weinfeld RE, Schwartz MA, Conney AH. Blood levels and electroencephalographic effects of diazepam and bromazepam. *Clin Pharmacol Ther* 20: 184-191, 1976.
- 19) Yamadera H, Ferber G, Matejcek M, Pokorny R. Quantitative pharmacoelectroencephalographic differentiation between the CNS effects of bromocriptine and imipramine, drugs with qualitatively different antidepressant properties. *Pharmacopsychiatry* 20: 54-59, 1987.
- 20) Fein G, Raz J, Brown FF, Merrin EL. Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69: 581-584, 1988.
- 21) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. 339-350, APA, Washington, DC, 1994.
- 22) Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251: 6-12, 2001.
- 23) Henriques JB, Davidson RJ. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol* 99: 22-31, 1990.
- 24) Tomarken AJ, Dichter GS, Garber J, Simien C. Resting frontal brain activity: linkages to maternal depression and socioeconomic status among adolescents. *Biol Psychol* 67: 77-102, 2004.
- 25) Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, Devanand DP, Mukherjee S. Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry* 47: 60-70, 1990.
- 26) Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 35: 929-934, 1994.
- 27) Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, Ebmeier KP, Goodwin GM. Single photon emission tomography with ^{99m}Tc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 26: 31-43, 1992.
- 28) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia—focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 22: 607-615, 1992.
- 29) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 23: 579-590, 1993.
- 30) Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12: 3628-3641, 1992.
- 31) Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, Mendlewicz J, Lotstra F. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 36: 381-388, 1994.
- 32) Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry* 147: 1313-1317, 1990.
- 33) Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T, Mikuni M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 55: 501-511, 2004.
- 34) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, Andrew CM, Pich EM, Williams PM, Reed LJ, Mitterschiffthaler MT, Suckling J, Bullmore ET. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 61: 877-889, 2004.
- 35) Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, Chung MK, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Benca RM, Davidson RJ. Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry* 9: 393-405, 2004.
- 36) Fountoulakis KN, Iacovides A, Gerasimou G, Fotiou F, Ioannidou C, Bascialla F, Grammaticos P, Kaprinis G. The relationship of regional cerebral blood flow with subtypes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 537-546, 2004.
- 37) Wada Y, Nanbu Y, Kikuchi M, Koshino Y, Hashimoto T, Yamaguchi N. Abnormal functional connectivity in Alzheimer's disease: intrahemispheric EEG coherence during rest and photic stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 203-208, 1998.
- 38) Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y, Nanbu Y, Hashimoto T. Effect of normal aging upon interhemispheric EEG coherence: analysis during rest and photic stimulation. *Clin Electroencephalogr* 31: 170-174, 2000.
- 39) Hanaoka A, Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Ichikawa S. EEG coherence analysis in never-medicated patients with panic disorder. *Clin EEG Neurosci* 36: 42-48, 2005.

EEG power and coherence analysis in major depressive disorder: analysis of drug-naïve patients Tsutomu Takeda, Department of Psychiatry and Neurobiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640, Japan — *J. Juzen Med Soc.*, **114**, 62 – 68 (2005)

Key words Coherence; EEG; Major depressive disorder; Power.

Abstract

The present study was performed to examine EEG absolute power based on the common-reference monopolar derivations and EEG coherence based on the reference-independent bipolar derivations at rest in never-medicated patients with major depressive disorder (MDD) as well as age- and sex-matched healthy subjects. The subjects were 16 right-handed patients (10 men and 6 women), with a DSM-IV diagnosis of MDD. None of the patients had any comorbidity with other psychiatric disorders. Their mean age was 34.1 ± 10.6 years ($\bar{x} \pm SD$; range, 18-50 years), and they had never been medicated with drugs that acted on the central nervous system (i.e., antipsychotics, anticholinergics, antidepressants, anticonvulsants, benzodiazepines, cerebral metabolic activators, or cerebral vasodilators). From EEG absolute power, Left (L) hemisphere vs. right (R) hemisphere asymmetry index were calculated with the formula $[(L-R)/(L+R)]$. EEG coherence analysis was applied to bipolar derivations to avoid the issues seen with common reference recordings. Differences in EEG absolute power, asymmetry index, or coherence values were analyzed by 3-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (with the groups of subjects as independent factors, and the frequency bands and the electrodes as repeated measures). Significant lower inter-hemispheric coherence in the delta band was found in the frontal area, and significantly higher inter-hemispheric coherence in the theta band was found in the posterior area. There were no significant interactions between the two groups in absolute power, asymmetry index for absolute power, or intra-hemispheric coherence. These results suggested that patients with MDD had abnormal functional connectivity between hemispheres, which was related to oscillatory brain activity in the EEG slow frequency range, and coherence analysis might be a more sensitive method for detecting neurophysiological dysfunctions in MDD.