

第 109 回日本精神神経学会学術総会
精神医学奨励賞受賞講演双極性障害における、聴性定常反応 (ASSR) に関する
 γ 帯域同期性の機能不全についての検討

小田 祐子 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学)

周期的なクリック音刺激は、聴性定常反応 (ASSR) を誘発することが報告されている。ASSR は、 γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性抑制性介在ニューロンの機能を反映しているといわれている。以前から双極性障害患者において、GABA 系の機能不全がある可能性について議論されてきたが、ASSR のような神経活動同期性についてはあまり注目されていない。今回の研究では、双極性障害患者を対象として、20 Hz, 30 Hz, 40 Hz, 80 Hz の頻度でクリック音を呈示し ASSR を測定した。対象は、14 名の双極性障害患者と 25 名の健常対照者である。全頭型の 306 チャンネル脳磁計を用い、ASSR のパワーと位相同期性 (PLF) を計測した。30 Hz, 40 Hz, 80 Hz の刺激に対して双極性障害患者では両側に平均 ASSR パワーと PLF が有意に減少していた ($p < 0.05$)。20 Hz の刺激に対して、両群間で ASSR パワーと PLF の有意差を認めなかった。また、80 Hz の刺激に対する右半球のパワーとハミルトンうつ病評価尺度のスコアの間に関連を認めた ($\rho = -0.86$, $p = 0.0003$)。今回の研究で、双極性障害患者において、低周波数、高周波数 γ 帯域刺激に対する ASSR のパワーと PLF は両側に減少し、 β 帯域には有意差を認めなかった。双極性障害患者における γ 帯域神経活動同期性の低下は、GABA 作動性抑制性介在ニューロンの機能障害と関連があるかもしれない。

<索引用語：双極性障害, ASSR, 脳磁図, GABA>

はじめに

脳磁図研究では聴性定常反応 (auditory steady state response: ASSR) の発生源は一次聴覚野にあると報告されており^{9,22)}、ASSR は聴覚野における神経回路機能の指標の 1 つになり得ると考えられる。ASSR からは神経活動の位相同期性 (phase locking factors: PLF) と活動振幅の情報が得られる。ASSR は、皮質 2~3 層において錐体ニューロンの発火のタイミングを制御している γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid: GABA) 作動性抑制性介在ニューロンの活動を反映していることが示唆されている^{2,8)}。また、錐体ニューロンと抑制性ニューロンが相互に作用することで神経振動が生じると考えられている²⁶⁾。Emrich らは双極性障害の治療としてバルプロ酸が有効である

ことから、双極性障害に GABA 系の機能障害があると提唱した⁶⁾。さらに、双極性障害の死後脳研究では GABA 系をコードする遺伝子 (例えばグルタミン酸脱炭酸酵素) の発現低下が報告されている¹³⁾。ASSR は GABA 系の活動を反映していることを考慮すると、双極性障害患者の ASSR を調べるとはその病態を明らかにする上で、重要であると考えられる。

Uhlhaas らは β 帯域と γ 帯域の神経振動発生・同期性に GABA が関与していると述べている³²⁾ が、モデリングによるシミュレーション研究 (GABA 作動性介在ニューロン数が減少すると GABA の時定数の変動が増すと仮定されている) では、40 Hz の神経振動は減少し、20 Hz の神経振動が増大するということが示されている³⁴⁾。

双極性障害患者と統合失調症患者の ASSR 研究では、両疾患とも γ 帯域刺激に対する ASSR の減少が報告されている^{10,14,15,18,20,22,28,31}。また近年では、高周波数 γ 帯域神経振動に関する研究が注目されている^{12,33}。しかし、我々の知る限り、ASSR 研究に関しては、これまで双極性障害においては統合失調症ほど着目されてこなかった。

今回の研究では脳磁図を用いて、双極性障害を対象に β 帯域 ASSR (20 Hz のクリック音に対する ASSR)、低周波数 (30 Hz, 40 Hz のクリック音に対する ASSR) および高周波数 γ 帯域 ASSR を検討した。双極性障害では低周波数および高周波数 γ 帯域 ASSR は減少し、 β 帯域 ASSR は減少していないという仮説を立てて本研究を行った。

I. ASSR について

ASSR とは、繰り返した聴覚刺激に対して脳の電氣的活動が定常的な反応をする状態である。各反応波形が干渉しあって一定振幅の正弦波上の反応波形を呈する。刺激音にはクリック音、トーンピップ音、ビート音などがある。臨床的には聴覚検査などの他覚的聴力検査の 1 つとしても用いられる。非侵襲的で被験者の負担が少ないという点について精神疾患患者への応用にも適していることが考えられる。

II. 脳磁図とは

脳磁図は、脳内の電気活動に伴って発生する磁場活動を記録している。大脳皮質錐体細胞の尖頂樹状突起のある部分が興奮して脱分極が生じると細胞外および細胞内に電流が流れる。この細胞外電流を記録したものが脳波であり、細胞内電流を取り巻くように生じる磁場を記録したものが脳磁図である。脳波と比べた場合の大きな長所は高い空間分解能である。電流発生源とセンサーとの間には脳、脳脊髄液、頭蓋骨、皮膚という導電率が大きく異なる 4 つの層がある。したがって、脳で発生した電場はそれらによって大きな影響を受けるため、頭皮上に置いた脳波電極から脳の活動部位を正確に推測することは困難である。しかし、

脳磁図の場合これら 4 つの層でほぼ同じ透磁率を有するため磁場のひずみが発生せず、記録条件が良好であれば mm 単位の精度で活動を推測することができる。PET および fMRI と比べた場合、全く非侵襲的検査法であること、局所脳血流の変化ではなく神経細胞の電気活動による磁場そのものを記録すること、さらに脳波と同様にミリ秒単位の高い時間分解能を有するなどの利点がある²⁸。

III. 対象と方法

14 名の双極性障害患者と 25 名の健常対照者の脳磁図のデータを解析した。研究についてはすべての被験者に説明を行い、文書により同意を得た。インフォームドコンセントに関しては九州大学医学研究院の倫理委員会に承認を得ており、これに基づき施行した。患者については、ヤング躁症状評価尺度 (Young Mania Rating Scale : YMRS) およびハミルトンうつ病評価尺度 (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale : SIGH-D) を用いて重症度評価を行った。抑うつ気分⁷と正常気分⁵の基準では、7 名が軽度うつ状態で 7 名が正常気分状態であった。8 名の患者が抗精神病薬の投与を受けており (うち定型抗精神病薬 1 名、非定型抗精神病薬 7 名)、1 日投与量はクロロプロマジン換算³⁵) にて 314 ± 201 mg であった。気分安定薬に関して、患者 8 名においてリチウムの 1 日平均投与量 750 ± 141 mg、患者 9 名におけるバルプロ酸の 1 日平均投与量は 844 ± 445 mg であった (表 1)。刺激は 1 ミリ秒のクリック音で、両耳にそれぞれ 20, 30, 40, 80 Hz の頻度で断続するクリック音を提示した。それぞれの断続クリック音は 500 ミリ秒間持続して提示され、強度は 80 dB SPL、断続クリック音同士の間隔は 500 ミリ秒とした (図 1a)。刺激呈示の順番は被験者間でランダム化した。全頭型 306 チャンネル脳磁計を用いて計測した (ELEKTA Neuromag)。左右半球それぞれ最大の反応が得られたセンサー周囲 22 チャンネルのグラディオメーターのデータを用いて解析した³¹ (図 1b)。周波数解析は、得られた脳磁図波形に

表 1 被験者背景

	HC	BD	df	t or χ^2	p
男/女	10/15	4/10	1	0.51	0.50
年齢	37.6±15.8	40.8±13.0	37	-0.68	0.50
利き手	96.4±7.1	96.4±9.5	37	-0.01	0.99
社会経済状況	2.3±0.7	2.6±1.1	37	-0.85	0.40
親の社会経済状況	2.8±1.0	3.1±1.1	37	-0.65	0.52
教育歴 (年)	14.5±2.1	13.6±2.3	37	1.2	0.22
発症年齢		28.6±13.8			
罹病期間 (年)		11.6±9.9			
クロロプロマジン 1 日換算量 (mg)		314±201			
YMRS		1.9±3.9			
SIGH-D		8.6±5.0			

数値は平均±標準偏差

HC：健常対照者，BP：双極性障害患者，YMRS：ヤング躁症状評価尺度，SIGH-D：ハミルトンうつ病評価尺度
 双極性障害患者の処方内容は以下の通りである：リチウム，バルプロ酸：2名，リチウムのみ：1名，クエチアピ
 ン，ゾテピン：1名，リチウム，クエチアピン：1名，クエチアピン，アモキサピン，パロキセチン：1名，
 バルプロ酸，アモキサピン，トラゾドン，パロキセチン：1名，バルプロ酸，クエチアピン：1名，クエチアピ
 ン，パロキセチン：1名，リチウム，バルプロ酸，クエチアピン，アミトリプチリン：1名，バルプロ酸，トラ
 ゴドン：1名，リチウム，バルプロ酸，オランザピン，リスベリドン：1名，バルプロ酸，クエチアピン：1名，
 リチウム，バルプロ酸，クエチアピン：1名，リチウム，クエチアピン，レボメプロマジン：1名

ウェーブレット変換を適用した。単一移動等価電
 流源ダイポールモデルを用いて、各半球ごとに最
 小二乗法によりダイポール推定を行った。

IV. 結 果

1. 平均 ASSR パワー

反復測定分散分析では、群 ($F [1, 37]=7.0$, $p=0.01$)、刺激周波数 ($F [3, 35]=34.7$, $p<0.0001$)、半球 ($F [1, 37]=10.9$, $p=0.002$) に有意な主効果を認め、刺激周波数×群 ($F [3, 35]=3.4$, $p=0.03$) の有意な交互作用を認めた。その他の有意な主効果や交互作用は認めなかった ($0.50 \leq p \leq 0.64$)。刺激周波数×群の有意な交互作用を明らかにするため、刺激周波数ごとに両半球の平均パワーについて t 検定を行った。30 Hz 刺激 ($t [37]=3.1$, $p=0.004$)、40 Hz 刺激 ($t [37]=2.6$, $p=0.01$)、80 Hz 刺激 ($t [37]=2.2$, $p=0.03$) において患者群が有意に ASSR パワーが減少していたが、20 Hz 刺激 ($t [37]=0.38$, $p=0.71$)

においては有意差を認めなかった (図 2a, 表 2a)。

2. 平均 ASSR PLF

反復測定分散分析では、群 ($F [1, 37]=12.0$, $p=0.001$)、刺激周波数 ($F [3, 35]=49.8$, $p<0.0001$)、半球 ($F [1, 37]=10.7$, $p=0.002$) で有意な主効果を認め、刺激周波数×群 ($F [3, 35]=4.3$, $p=0.02$) と刺激周波数×半球 ($F [3, 35]=6.3$, $p=0.002$) で有意な交互作用を認めた。その他については有意な交互作用は認めなかった ($0.15 \leq p \leq 0.62$)。刺激周波数×群の有意な交互作用を明らかにするため、刺激周波数ごとに両半球の平均 PLF について t 検定を行った。双極性障害患者群で、30 Hz 刺激 ($t [37]=3.1$, $p<0.0001$)、40 Hz 刺激 ($t [37]=3.0$, $p=0.005$)、80 Hz 刺激 ($t [37]=2.3$, $p=0.03$) で PLF の有意な減少を認め、20 Hz 刺激 ($t [37]=1.5$, $p=0.17$) では有意差を認めなかった (図 2b, 表 2b)。

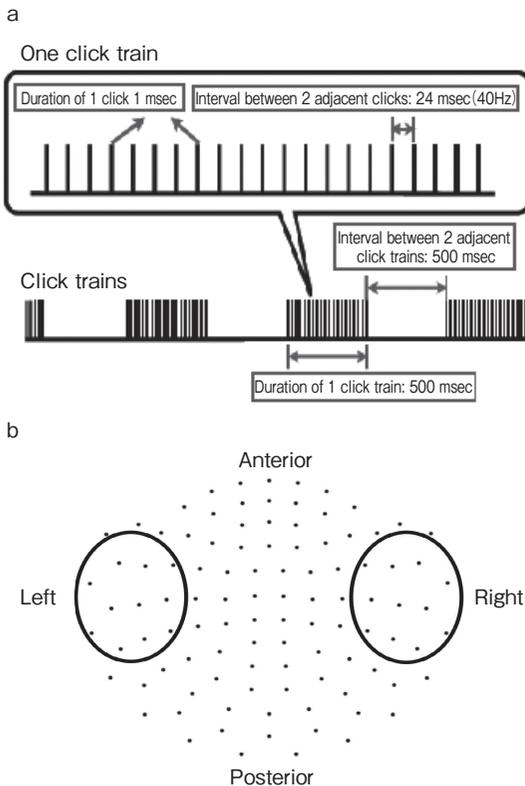


図1 刺激の模式図とチャンネルの配置図

- a: 刺激クリック音. 500 ミリ秒間持続して呈示され, 強度は 80d SPL, 断続クリック音同士の間隔は 500 ミリ秒.
- b: 解析に使用したチャンネルの配置図. 306 チャンネルは 102 カ所の独立した 3 つのセンサーから構成されている. 半球ごとに最大の反応が得られたセンサー付近の 11 カ所のセンサー (22 チャンネル直交グラディオメーター) を解析に使用した.

3. ダイポールモーメントと位置

反復測定分散分析で, 群 ($F [1, 37]=18.9, p=0.03$), 刺激周波数 ($F [3, 35]=53.8, p<0.0001$), 半球 ($F [1, 37]=8.8, p=0.005$) に有意な主効果を認め, 半球 \times 群 ($F [3, 35]=4.9, p=0.003$) で有意な交互作用を認めた. その他の有意な交互作用は認めなかった ($0.32 \leq p \leq 0.64$). 刺激周波数 \times 群の有意な交互作用を明らかにするため, 刺激周波数ごとに両半球の平均 PLF について t 検定を行った. 双極性障害患者群で, 30 Hz 刺激 ($t [37]=2.0, p=0.05$), 40 Hz 刺激 ($t [37]=3.1,$

$p=0.003$), 80 Hz 刺激 ($t [37]=2.0, p=0.05$) で有意なダイポールモーメントの減少を認め, 20 Hz 刺激 ($t [37]=-0.66, p=0.51$) では有意差を認めなかった.

ダイポールの位置について, 多変量分散分析 (MANOVA) では, 有意な群の主効果や, 群に關しての交互作用を認めなかった. これは ASSR のダイポールの位置について有意差はないことを示している.

V. 考 察

主な所見は以下の通りである.

- ①双極性障害患者群では, 30 Hz, 40 Hz, 80 Hz の刺激に対する ASSR パワーおよび PLF は両側性に有意に減少し, 20 Hz の刺激に対して ASSR の有意な減少は認めなかった.
- ②患者群において, 右半球の 80 Hz 刺激に対する ASSR パワーとハミルトンうつ病評価尺度の重症度との間に有意な負の相関を認めた.
- ③ASSR のダイポールの位置に関して有意差は認めなかった.

我々の知る限り, 今回の研究は, 双極性障害患者における高周波数および低周波数 γ 帯域の ASSR の機能不全を明らかにした初めての研究である. 今回の結果は, 脳波を使った先行研究と矛盾するものではない^{18,19,22,27}. 高周波数 γ 帯域において, 神経振動は様々な認知タスクで生じる大脳皮質活動性の指標となると考えられており¹²), また皮質ネットワークにおける一時的なコード化を反映している可能性がある³³). また β 帯域と γ 帯域神経振動の機能は異なっていると考えられている. つまり, β 帯域の神経振動は感覚ゲーティングや注意・知覚に關係しており, γ 帯域の神経振動は注意・認知のみならず, 記憶・意識との關連が報告されている³²). ASSR と認知に關連した神経振動との關連を明らかにするため, 今後は ASSR と認知課題中の神経同期活動との相関を調べる必要がある.

双極性障害患者における GABA 伝達系の機能障害についてはこれまでも考察されている^{6,13}).

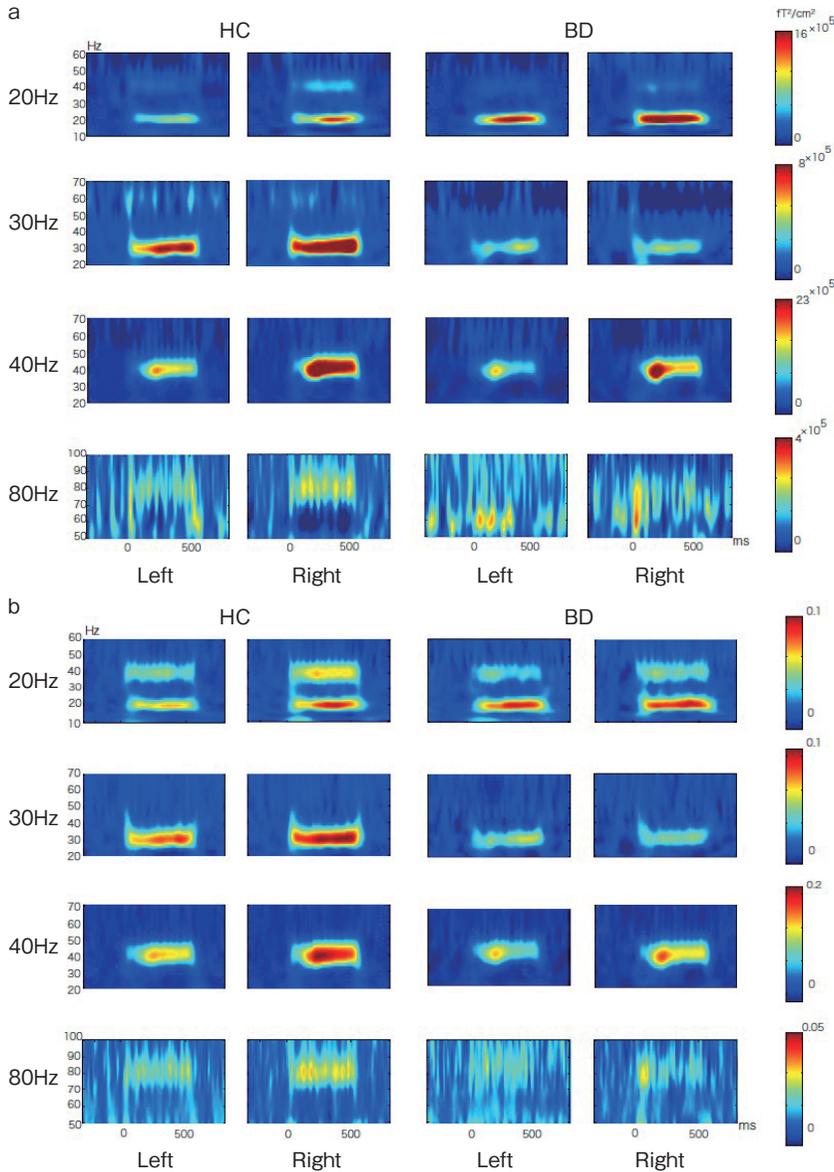


図2 平均 ASSR パワーと平均 ASSR PLF の時間周波数マップ

- a : 各半球の ASSR パワーの時間周波数マップを群ごとに平均したもの。
 - b : 各半球の ASSR PLF の時間周波数マップを群ごとに平均したもの(赤が大きき、青が小さい)。
- HC : 健常対照者, BD : 双極性障害患者

マウスとラットの脳に関して、バルプロ酸、カルバマゼピン、リチウムやラモトリギンのような気分安定薬の投与により GABA のターンオーバーが加速されるという報告がある^{1,3,11,17}。さらに、ヒトにおいてバルプロ酸は血漿中の GABA を増加させることが知られているが、このことはバル

プロ酸がヒトの脳において GABA 系の活動に影響を与えることを示唆している^{16,25}。近年の *in vitro* の研究によると、 $\beta 2$ (20~30 Hz) 帯域神経振動は γ 帯域神経振動と発生機序が異なっていると考えられている⁴。また、GABA 作動性ニューロンは、 γ 帯域神経振動の発生およびその周辺の

表 2 平均 ASSR パワーと平均 ASSR PLF における健常対照者群と双極性障害患者群の比較
a. 平均 ASSR パワー

		HC (n=25) (fT/cm)	BD (n=14) (fT/cm)	df	<i>t</i>	<i>p</i>
20 Hz	左	253.9±162.1	220.0±235.8	37	0.53	0.6
	右	285.4±193.2	272.6±252.0	37	0.18	0.86
30 Hz	左	264.4±176.0	152.5±80.1	37	2.2	0.03
	右	318.3±187.0	166.8±112.2	37	3.2	0.003
40 Hz	左	505.8±299.7	292.1±240.9	37	2.3	0.028
	右	625.1±302.2	370.5±275.3	37	2.6	0.013
80 Hz	左	76.6±73.5	46.1±35.7	37	1.7	0.09
	右	96.5±84.8	48.9±39.7	37	2.4	0.023

ASSR：聴性定常反応，HC：健常対照者，BD：双極性障害患者

b. 平均 ASSR PLF

		HC (n=25)	BD (n=14)	df	<i>t</i>	<i>p</i>
20 Hz	左	0.038±0.022	0.027±0.026	37	1.3	0.2
	右	0.043±0.026	0.031±0.028	37	1.4	0.17
30 Hz	左	0.044±0.031	0.022±0.011	37	3.1	0.004
	右	0.053±0.03	0.023±0.012	37	4.3	<0.001
40 Hz	左	0.091±0.051	0.052±0.038	37	2.5	0.018
	右	0.11±0.046	0.063±0.042	37	3.3	0.002
80 Hz	左	0.013±0.011	0.008±0.007	37	1.3	0.188
	右	0.016±0.011	0.007±0.006	37	2.6	0.013

ASSR：聴性定常反応，HC：健常対照者，BD：双極性障害患者

同期活動に重要であるという報告がある³⁰⁾。さらに、抑制性ニューロン間のギャップジャンクションにおける直接的な電気的カップリングが、 γ 帯域神経振動の同期性に関与しているという報告もある²⁹⁾。低周波数および高周波数 γ 帯域神経振動はどちらも、神経細胞の再発火抑制に基づくものであるが、パルブアルブミンを含む介在ニューロンの発火活動との関係という点においては異なっているらしい。つまり、この2つの周波数帯域の同期は大脳皮質の層特異性や薬理的な面から異なっていると考えられている²¹⁾。一方、Roopunらは β 2帯域神経振動が皮質5層の錐体細胞で発生すると報告している²⁴⁾。またこの研究では、 β 2帯域神経振動はギャップジャンクションにおけるカップリングに関与しており、化学的なシナプス伝達とは関連がないことが示唆されている。今回の研究では、双極性障害において γ 帯域 ASSR

の有意な減少を認めたが、 β 帯域 ASSR の有意な減少は認めなかったことを報告した。このことから、双極性障害患者では、皮質2~3層における高周波発火と関連のある GABA 作動性介在ニューロンの機能低下があることが示唆される。

今回の研究では、右半球における80 Hz 刺激に対する ASSR パワーと SIGH-D のスコアとの間に有意な負の相関を認めた。つまり、より強いうつ症状を呈している双極性障害患者は右半球80 Hz 刺激の ASSR パワーがより減少しているということである。しかし、この関連については、大きなサンプルサイズでの再検討が今後必要であろう。

Reiteらは、双極性障害患者における ASSR の発生源について調べている。健常者群においては右半球の発生源は左半球よりも上方に位置していたが、双極性障害患者群においてはそのような左右差は認めなかったという²³⁾。しかし、今回の研

究においては ASSR のダイポールの位置に関して群間差を認めなかった。この相違は研究対象者である双極性障害患者群の不均一性が理由に挙げられるかもしれない。例えば、今回の研究において双極性障害患者群はすべて精神病症状の既往がなく、かつ女性優位の群であったが、Reite らの研究においては 10 名が精神病症状の既往があり、7 名が精神病症状の既往のない患者であった²³⁾。精神病症状の既往をもつ双極性障害患者群の ASSR を今後調べる必要がある。

おわりに

今回の研究において双極性障害患者群では低周波数および高周波数 γ 帯域 ASSR のパワーと PLF の両側性の減少を認め、 β 帯域 ASSR には有意な減少を認めなかった。双極性障害患者には γ 帯域 ASSR の機能不全があり、それは GABA 作動性抑制介在ニューロンの機能障害と関連があると考えられる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝 辞 研究を遂行するにあたりましては、主任教授の神庭重信先生、研究室長の鬼塚俊明先生、そして研究室のメンバー、九州大学精神科の医局の皆様、同門の皆様のご指導、励ましの賜物と心より深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Bernasconi, R. : The GABA hypothesis of affective illness : influence of clinically effective antimanic drugs on GABA turnover. Basic Mechanisms in Action of Lithium (ed. by Emrich, H. D., Aldenhoff, H. D., et al.). Excerpta Medica, Amsterdam, p.183-191, 1982
- 2) Brenner, C. A., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., et al. : Steady state responses : electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. Schizophr Bull, 35 ; 1065-1077, 2009
- 3) Cunningham, M. O., Jones, R. S. : The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. Neuropharmacology, 39 ; 2139-2146, 2000
- 4) Cunningham, M. O., Halliday, D. M., Davies, C. H.,

et al. : Coexistence of gamma and high-frequency oscillations in rat medial entorhinal cortex *in vitro*. J Physiol, 559 ; 347-353, 2004

5) Clark, L., Goodwin, G. M., Kempton, M. J., et al. : Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. Biol Psychiatry, 57 ; 183-187, 2005

6) Emrich, H. M., Windorfer, A., von Zerssen, D., et al. : Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. Arch Psychiatr Nervenkr, 229 ; 1-16, 1980

7) Furukawa, T. A., Higuchi, T., Akechi, T., et al. : Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. J Clin Psychopharmacol, 27 ; 531-534, 2007

8) Gonzalez-Burgos, G., Lewis, D. A. : GABA neurons and the mechanisms of network oscillations : implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. Schizophr Bull, 34 ; 944-961, 2008

9) Gutschalk, A., Hahnel, S., Mase, R., et al. : Deconvolution of 40 Hz steady-state fields reveals two overlapping source activities of the human auditory cortex. Clin Neurophysiol, 110 ; 856-868, 1999

10) Hamm, J. P., Clementz, B. A., Gilmore, C. S., et al. : Abnormalities of neuronal oscillations and temporal integration to low- and high-frequency auditory stimulation in schizophrenia. Biol Psychiatry, 69 ; 989-996, 2011

11) Hassel, B., Tauboll, E., Gjerstad, L. : Chronic lamotrigine treatment increases rat hippocampal GABA shunt activity and elevates cerebral taurine levels. Epilepsy Res, 43 ; 153-163, 2001

12) Kaiser, J., Bühler, M., Lutzenberger, W. : Magnetoencephalographic gamma-band responses to illusory triangles in humans. NeuroImage, 23 ; 551-560, 2004

13) Konradi, C., Gresch, P., Zimmerman, E. I., et al. : Hippocampal interneurons in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry, 68 ; 340-350, 2011

14) Kwon, J. S., Hirayasu, Y., O'Donnell, B. F., et al. : Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 56 ; 1001-1005, 1999

15) Light, G. A., Hsu, J. L., Hsieh, M. H., et al. : Gamma band oscillations reveal neural network cortical coher-

- ence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 60 ; 1231-1240, 2006
- 16) Loscher, W., Schmidt, D. : Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia*, 21 ; 611-615, 1980
- 17) Loscher, W. : Valproate enhances GABA turnover in the substantia nigra. *Brain Res*, 501 ; 198-203, 1989
- 18) Maharajh, K., Abrams, D. C., Rojas, P. : Auditory steady state and transient gamma band activity in bipolar disorder. *International Congress Series*, 130 ; 707-710, 2007
- 19) 日本臨床神経生理学会脳磁図ガイドライン作成委員会 : 臨床脳磁図検査解析指針. *臨床神経生理学*, 33 ; 69-70, 2005
- 20) O'Donnell, B. F., Hetrick, W. P., Vohs, J. L., et al. : Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *Neuroreport*, 15 ; 1369-1372, 2004
- 21) Oke, O. O., Magony, A., Anver, H., et al. : High-frequency gamma oscillations coexist with low-frequency gamma oscillations in the rat visual cortex. *Eur J Neurosci*, 31 ; 1435-1445, 2010
- 22) Rass, O., Hetrick, W. P., Krishnan, G., et al. : Auditory steady state response in bipolar disorder : relation to clinical state, cognitive performance, medication status, and substance disorders. *Bipolar Disord*, 12 ; 793-803, 2010
- 23) Reite, M., Teale, P., Rojas, D. C., et al. : MEG auditory evoked fields suggest altered structural/functional asymmetry in primary but not secondary auditory cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 11 ; 371-381, 2009
- 24) Roopun, A. K., Middleton, S. J., Cunningham, M. O., et al. : A beta2-frequency (20-30 Hz) oscillation in non synaptic networks of somatosensory cortex. *Proc Natl Acad USA*, 103 ; 15646-15650, 2006
- 25) Shiah, I. S., Yatham, L. N., Baker, G. B. : Divalproex sodium increases plasma GABA levels in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol*, 15 ; 221-225, 2000
- 26) Sohal, V. S. : Insights into cortical oscillations arising from optogenetic studies. *Biol Psychiatry*, 71 ; 1039-1045, 2012
- 27) Spencer, K. M., Salisbury, D. F., Shenton, M. E., et al. : Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 64 ; 369-375, 2008
- 28) Spencer, K. M., McCarley, R. W., Niznikiewicz, M. A., et al. : Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neurosci*, 10 ; 85, 2009
- 29) Traub, R. D., Kopell, N., Bibbig, A., et al. : Gap junction between interneuron dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J Neurosci*, 21 ; 9478-9486, 2001
- 30) Traub, R. D., Whittington, M. A., Bibbig, A., et al. : Cellular mechanisms of neuronal population oscillation in the hippocampus *in vitro*. *Annu Rev Neurosci*, 27 ; 247-278, 2004
- 31) Tsuchimoto, R., Kanba, S., Hirano, S., et al. : Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 133 ; 99-105, 2011
- 32) Uhlhaas, P. J., Singer, W., Haeschel, C., et al. : The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 34 ; 927-943, 2008
- 33) Uhlhaas, P. J., Singer, W., Pipa, G., et al. : A new look at gamma? High- (>60 Hz) γ -band activity in cortical networks : Function, mechanisms and impairment. *Prog Biophys Mol Biol*, 105 ; 14-28, 2011
- 34) Vierling-Claassen, D., Kopell, N., Siekmeier, P., et al. : Modeling GABA alterations in schizophrenia : a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment. *J Neurophysiol*, 99 ; 2656-2671, 2008
- 35) Woods S. W. : Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64 ; 663-667, 2003

Gamma Band Neural Synchronization Deficits for Auditory Steady State Responses in Bipolar Disorder Patients

Yuko ODA

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Introduction : Bipolar disorder is a chronic illness and included functional impairment, disability or lost work productivity, increased health care costs, and high risk of suicide. Recently some reports showed cognitive dysfunction in bipolar disorder. In neurophysiologically, steady state response (SSR) is one of index of the neural circuitry, and might be contributed to cognitive integration. Though previously there were some reports about low gamma oscillations in bipolar disorder, there was no report about high gamma oscillations in bipolar disorder as far as we know. In the current study, we examined high and low gamma SSR in bipolar disorder.

Methods : 14 bipolar disorder patients and 25 healthy controls participated. Auditory steady state response (ASSR) was recorded by presenting 20 Hz, 30 Hz, 40 Hz and 80 Hz click trains using a whole-head 306-channel magnetoencephalography. We calculated ASSR power and phase locking factor (PLF). The mean ASSR power and PLF were submitted a repeated measures analysis of variance.

Results : Bipolar disorder patients showed significantly reduced mean ASSR power and PLF bilaterally, specific to the 30, 40, and 80 Hz frequencies.

Conclusions : Bipolar disorder patients are characterized by deficits in gamma band oscillations, which may be associated with γ -amino butyric acid (GABA) inhibitory interneuronal activity dysfunction.

< Author's abstract >

< **Key words** : bipolar disorder, ASSR, magnetoencephalography, GABA >
