

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**L'effet de la psychoneurothérapie sur l'activité électrique
du cerveau d'individus souffrant du trouble dépressif
majeur unipolaire**

par

Vincent Paquette

Département de Psychologie

Faculté des Arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D.
en Psychologie –recherche et intervention
option Neuropsychologie

27 août 2008

© Vincent Paquette, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

L'effet de la psychoneurothérapie sur l'activité électrique du cerveau d'individus souffrant
du trouble dépressif majeur unipolaire

présentée par :
Vincent Paquette

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marc-André Bouchard, président-rapporteur
Mario Beauregard, directeur de recherche
Julien Doyon, membre du jury
Marco Congedo, examinateur externe
Marc-André Bouchard, représentant du doyen de la FES

Résumé

La présente thèse prend avantage des avancées technologiques dans le domaine de l'électroencéphalographie (EEG) et des interfaces cerveau-ordinateur, en lien avec les découvertes récentes en neurosciences et au niveau des traitements psychologiques. L'objectif était de développer et de tester la capacité d'une nouvelle approche thérapeutique, appelée ici psychoneurothérapie (PNT), à modifier l'activité cérébrale associée aux symptômes d'individus ayant un trouble dépressif majeur unipolaire (TDMU). Plus spécifiquement, les deux grands objectifs de cette thèse – qui mèneront à la publication de deux articles scientifiques – étaient de mesurer l'effet de cette PNT sur : 1) l'intensité de l'activité des générateurs de sources fréquentielles EEG; 2) la connectivité fonctionnelle (cohérence EEG) reliant les différentes régions du cerveau. L'hypothèse de travail était que la diminution des symptômes dépressifs après PNT serait associée à la normalisation de l'intensité de l'activité cérébrale ainsi qu'à l'amélioration de la connectivité fonctionnelle.

Trente participants ont été recrutés au départ via l'organisme communautaire Revivre. Les sujets du groupe contrôle font partie de la base de données EEG normatives de l'Université du Maryland. Les symptômes dépressifs ont été évalués avec le BDI-II (Beck Depression Inventory, 2^e édition) ainsi que sept autres questionnaires auto-rapportés. La localisation de sources fréquentielles EEG anormalement activées a été estimée à partir de la méthode *low resolution brain electromagnetic tomography* (LORETA) en comparaison avec la base de données normatives EEG. La comparaison pré- versus post-traitement de ces générateurs a été estimée à partir de la méthode LORETA standardisée (sLORETA). La connectivité fonctionnelle a été mesurée à partir de la cohérence EEG entre 19 sites d'électrodes (totalisant 171 combinaisons) pour chacune des 7 bandes de fréquences.

Les résultats indiquent qu'avant traitement, les individus souffrant de TDMU montraient un excès d'activité rapide haut-Bêta (18-30Hz) dans le système ventral/limbique-paralimbique

du côté droit (notamment dans le cortex orbitofrontal, cortex préfrontal médian/cingulaire antérieur dorsal, cortex cingulaire subgénéral, insula, pôle temporal incluant le complexe amygdalien/parahippocampique) et dorsal/cortical droit (cortex préfrontal moyen, cortex prémoteur). De plus, ces individus présentaient un patron d'hypocoherence entre l'ensemble des régions, statistiquement plus marqué au niveau des régions fronto-centrales, pour les bandes de fréquences rapides ($>10\text{Hz}$). Durant la PNT, les participants devaient faire diminuer – à l'aide d'une interface cerveau-ordinateur - l'amplitude de la fréquence haut-Bêta (18-30Hz) en frontal (AF3, AF4) et en temporel (T3, T4), tandis qu'ils apprenaient à réduire les pensées et émotions négatives associées à cette activité EEG anormale. Sur les 27 participants qui ont complété les 20 sessions de PNT, 20 (74%) étaient considérés en rémission partielle (car score au BDI-II ≤ 13) à la fin du traitement. Chez ces répondants, une diminution statistiquement significative de l'activité haut-Bêta (18-30Hz) fut notée dans les régions du système ventral/limbique-paralimbique et du système dorsal/cortical du côté droit. Une augmentation significative de la cohérence fronto-centrale a aussi été observée chez les répondants. Ces changements au niveau de l'activité cérébrale étaient accompagnés par une diminution des symptômes affectifs, autonomiques, cognitifs et comportementaux (i.e., diminution de la fréquence des ruminations, des pensées négatives automatiques, des inquiétudes, de l'anxiété, des comportements d'inhibition, augmentation des pensées positives). Chez les non répondants ($n=7$), aucune diminution de l'intensité de l'activité haut-Bêta ni aucune amélioration de la cohérence n'a été mesurée.

Ce projet suggère qu'une PNT a le potentiel de normaliser l'activité cérébrale et la connectivité fonctionnelle sous-tendant les symptômes dépressifs.

Mots-clés : trouble dépressif majeur unipolaire, électroencéphalographie quantitative, interface cerveau-ordinateur, neurofeedback, psychothérapie, base de données EEG, *low resolution brain tomography* (LORETA), cohérence EEG, connectivité fonctionnelle, psychoneurothérapie.

Abstract

This dissertation takes the advantages of the technological advances in the field of electroencephalography (EEG) and brain-computer interface (BCI), along with new discoveries in neurosciences and psychological intervention. The main goal was to develop and test the capacity of a new clinical approach, named here psychoneurotherapy (PNT), to modify cerebral activity associated with symptoms in people suffering from major depressive disorder (MDD). More specifically, the two objectives of this thesis – that will lead to the publication of two scientific papers – were to measure the effect of PNT on the: 1) intensity of activity from brain source generators of EEG frequencies; 2) functional connectivity (EEG coherence) linking different brain regions. The working hypothesis was that decreases of depressive symptoms after PNT should be associated with normalisation of the intensity of brain activity and improvement of functional connectivity.

Thirty participants were recruited at the beginning of the study via the organism Revivre. Subjects from the control group were part of the University of Maryland normative EEG database. Depressed symptoms were assessed through BDI-II (Beck Depression Inventory, 2nd edition) along with seven other self-report questionnaires. Localization of brain source generators of abnormally active EEG frequencies was estimated with the *low resolution brain electromagnetic tomography* (LORETA) method in comparison with the normative EEG database. Pre- vs. post-treatment comparison of the generators was performed with the standardized version of LORETA (sLORETA). Functional connectivity (EEG coherence) was measured between 19 electrodes (total of 171 combinations) for each of the 7 frequency bands.

Before treatment, participants with MDD showed excessive high-beta (18-30Hz) activity in several brain regions located in the right side in the ventral/limbic-paralimbic system (including the orbitofrontal cortex, medial prefrontal cortex/dorsal anterior cingulate cortex, subgenual cingulate cortex, insula, amygdala/parahippocampal cortex and temporal pole)

and the dorsal/cortical system (middle frontal and premotor cortices). Moreover, these individuals showed for all bands a pattern of hypo-coherence between all regions. This pattern was more pronounced in fronto-central regions and in high frequency activity (>10Hz). During PNT, MDD participants were asked to reduce high-beta (18-30Hz) activity frontally (AF3, AF4) and temporally (T3, T4) via a BCI while they learned to decrease their negative thoughts and emotional feelings associated with this abnormal activity. On 27 participants who successfully completed all 20 sessions of PNT, 20 (74%) were considered in partial remission (with BDI score ≤ 13) at the end of treatment. In responders, a statistically significant decrease of high-Beta activity (18-30Hz) was noted in brain areas within the right ventral/limbic-paralimbic and dorsal/cortical systems. A significant increase of fronto-central coherence was observed only in responders. These changes in brain activity were associated with a reduction of affective, autonomic, cognitive and behavioral symptoms (i.e., decreases in the frequency of ruminations, of negative automatic thoughts, of worries, of anxiety, of behavioral inhibition, and increased of positive thoughts). In the non responders (n=7), no change was detected with regard to the intensity of high-beta activity and EEG coherence.

This project suggests that PNT has the potential to normalise the brain activity and functional connectivity underlying depressive symptoms.

Table des matières

1. Introduction	1
1.1 Trouble dépressif majeur unipolaire (TDMU)	3
1.2 Modèle neurobiologique du TDMU	7
1.2.1 Neuroanatomie fonctionnelle	7
1.2.2 Études d'électroencéphalographie (EEG)	11
1.2.2.1 Asymétrie de l'amplitude de l'activité frontale	13
1.2.2.2 Diminution de la connectivité fonctionnelle	16
1.3 Traitements permettant la normalisation de l'activité cérébrale	17
1.3.1 Traitements pharmacologiques	18
1.3.2 Traitements par neurostimulation	20
1.3.3 Psychothérapies	23
1.3.4 Traitements par neurofeedback (neurothérapie)	29
1.3.4.1 Protocole de Rosenfeld et Baehr	30
1.3.4.2 Protocole de Hammond	31
2. Objectifs	32
3. Article 1	34
4. Article 2	73
5. Discussion générale	96
5.1 Synthèse des résultats	96
5.2 Modèle psycho-neurologique du TDMU	97
5.2.1 Hyperactivité des régions fronto-limbiques/paralimbiques droites	97
5.2.2 Hypoconnectivité fonctionnelle	101
5.3 Modèle psychoneurologique de la PNT	104
5.3.1 Diminution de l'activité des régions fronto-limbiques/paralimbiques	104
5.3.2 Augmentation de la cohérence intra- et inter-hémisphérique	106
5.3.3 Restauration du mode par défaut de l'activité cérébrale	108
5.4 Limitations et considération méthodologiques	110
5.5 Impact et perspectives futures	114

Liste des tableaux

ARTICLE 1

Table 1.	Mean score and standard deviation of self-report questionnaires.....	54
Table 2.	Z-score absolute power of high-Bêta activity (18-30Hz).....	55
Table 3.	Raw sLORETA values of high-Bêta activity (18-30Hz).....	56

ARTICLE 2

Table 1.	Summary of changes in EEG coherence of Bêta2 activity (15-18Hz) between electrode pairs before and after psychoneurotherapy.....	85
----------	--	----

Liste des figures

INTRODUCTION

Figure 1.	La dépression : une maladie de l'esprit, du cerveau et du corps.....	6
Figure 2.	Modèle de la dysrégulation cortico- limbique.....	8
Figure 3.	Augmentation du débit sanguin cérébral régional chez les individus souffrant de dépression majeure unipolaire (MDD) comparés aux sujets sains (CON) pendant l'autorégulation de la tristesse.....	10
Figure 4.	Excès d'activité Bêta3 (21-30Hz) au niveau du gyrus frontal inférieur et supérieur droit (bleu) chez des individus en dépression majeure, telle qu'estimée par la méthode LORETA.....	14
Figure 5.	Standard pour le placement des électrodes lors de l'électroconvulsivothérapie dans la dépression majeure.....	21
Figure 6.	Changements au niveau du métabolisme du glucose régional communs aux répondants et au non répondants à la thérapie cognitivo-comportementale et à la médication venlafaxine – même régions, même directions.....	26
Figure 7.	Changements au niveau du métabolisme du glucose régional communs aux répondants et au non répondants à la thérapie cognitivo-comportementale et à la médication venlafaxine – même régions, directions opposées.....	27
Figure 8.	Changements au niveau du métabolisme du glucose régional communs aux répondants et au non répondants à la thérapie cognitivo-comportementale et à la médication venlafaxine – régions uniques.....	28

ARTICLE 1

Figure 1.	Whole-brain sLORETA direction of changes in absolute power of high-Bêta (18-30Hz) activity after PNT.....	57
Figure 2.	Correlation between percentage change in Beck Depression Inventory score after PNT and post-treatment absolute power of high-Bêta (18-30Hz) activity measured with sLORETA.....	58

ARTICLE 2

Figure 1.	Topography of significant ($z < -2$) EEG hypocohérence (bleu) before and after psychoneurothérapie (PNT) during resting state.....	86
Figure 2.	Topography of significant ($z < -2$) EEG hypocohérence (bleu) before and after psychoneurothérapie (PNT) during rumination.....	87

DISCUSSION

Figure 9.	Altération intra et inter-composante dans le TDMU.....	103
-----------	--	-----

Liste des abréviations

En langue française

CCPP	cortex cingulaire postérieur / précunéus
DSM-IV-TR	manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4 ^e édition: Texte révisé
EEG	électroencéphalographie
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
PNT	psychoneurothérapie
SPECT	tomographie par émission mono-photonique
TCC	thérapie cognitivo-comportementale
TEP	tomographie par émission de positons
TDMU	trouble dépressif majeur unipolaire

En langue anglaise

BA	Brodmann area
BDI-II	Beck depression inventory – second edition
CBT	cognitive-behavioral therapy
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition: text revised
EEG	electroencephalography
fMRI	functional magnetic resonance imaging
LORETA	low resolution brain tomography
SLORETA	standardized low resolution brain tomography
MDD	major depressive disorder
PET	positron emission tomography
PNT	psychoneurotherapy
SPECT	single photon emission computed tomography

À tous ceux et celles qui ont le désir de changer

Remerciements

Le long parcours que constitue la thèse de doctorat nécessite l'aide et le soutien des proches si on veut se rendre jusqu'au bout. J'aimerais profiter de cette espace pour remercier sincèrement:

Mario Beauregard, mon directeur de thèse. Tu m'as donné la liberté nécessaire pour que je puisse mettre en œuvre mes rêves. Ton ouverture d'esprit, ta grande disponibilité et ton souci du détail m'ont permis de concrétiser mes idées à travers les différents projets de recherche depuis maintenant 9 ans. Je me rappellerai toujours des longues discussions que nous avons eu pour changer le monde.

Johanne Lévesque, ma collègue de travail. Tu as su me convaincre des avantages du neurofeedback et m'as stimulé pour faire mon doctorat sur ce sujet. Depuis nos premières rencontres, nous avons senti que nous travaillerions un jour ensemble. Or, ce rêve se concrétise depuis maintenant quelques mois.

Robert Thatcher, mon mentor en EEG. Tu étais toujours disponible à répondre à toutes mes questions concernant les analyses EEG.

Marie-Pierre Morier, ma conjointe. Je te remercie de tout mon cœur pour ta patience et les sacrifices que tu as dû faire tout au long de ce LONG parcours. Ta as su écouter mes nombreuses théories et m'encourager à développer mes idées.

Françine Robert et François Paquette, mes parents. Grâce à votre soutien affectif, vous m'avez procuré ce fond de confiance que j'ai et qui me permet de concrétiser mes rêves. Vous avez toujours cru en moi et j'apprécie cette liberté que vous m'avez donnée.

Un merci tout spécial aux **participants** de la présente étude pour m'avoir permis d'apprendre sur les multiples façons de vivre une dépression majeure. Vos expériences personnelles ont enrichi mes connaissances sur le sujet.

1. Introduction

We must recollect that all of our provisional ideas in psychology will presumably one day be based on an organic substructure.

Sigmund Freud, "On Narcissism"

À l'aube du XXI^e siècle où la science et la technologie s'allient au service du développement de nouvelles méthodes diagnostiques et de traitements médicaux, on peut se demander comment elles influenceront la pratique de la psychologie. À l'image du modèle biomédical actuel, le recours à un scan ou à une radiographie de l'organe dysfonctionnel est maintenant chose courante. Cette mesure biologique objective permet non seulement de mieux identifier le problème de l'organe, mais aussi de visualiser l'effet du traitement sur le fonctionnement de cet organe. Puisque le cerveau est l'organe central gérant l'ensemble des systèmes de rétroactions biologiques sous-tendant les processus psychologiques (affectifs, autonomiques, cognitifs et comportementaux), l'évolution des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle contribuera certainement à intégrer les connaissances de la psychopathologie avec celles des neurosciences. De plus, le développement de nouvelles interfaces cerveau-ordinateur offre la possibilité d'observer visuellement l'activité de notre propre cerveau et peuvent être intégrées dans un traitement psychologique. En conséquence, cette prise de conscience peut être introduite comme une nouvelle variable modulant la rétroaction biologique des différents systèmes. La conscience humaine peut ainsi être reconnue et être utilisée comme vecteur de changement de la neuroplasticité cérébrale et des fonctions psychologiques sous-jacentes.

Les recherches en neurosciences ont contribué au développement de nombreux modèles intégrant des anomalies de l'activité cérébrale avec un profil de symptômes associés à des troubles de santé mentale, dont le trouble dépressif majeur unipolaire (TDMU). Basé sur ces données, certains traitements ont démontré leur capacité à rétablir l'équilibre des propriétés de l'activité cérébrale et à diminuer les symptômes associés. D'un côté, le modèle médical a développé des traitements axés sur la pharmacologie et la stimulation électrique et magnétique. De l'autre côté, la psychologie a mis en place des interventions psychologiques de plus en plus spécifiques. Pourquoi ne pas développer un traitement utilisant la conscience de l'individu comme vecteur de changement et intégrant la technologie (neuroimagerie fonctionnelle, interface cerveau-ordinateur) avec les stratégies thérapeutiques connues comme étant efficaces dans le traitement du TDMU?

C'est dans cette perspective que s'inscrit cette thèse voulant mesurer l'effet de cette nouvelle intervention, appelée psychoneurothérapie, sur l'activité cérébrale de personnes souffrant de dépression majeure unipolaire. Dans les prochaines sections, une description du trouble dépressif majeur unipolaire (TDMU) sera élaborée. Cette description sera suivie par des évidences montrant des anomalies au niveau de la neuroanatomie et de la connectivité fonctionnelle. Ensuite, nous décrirons les différentes méthodes utilisées pour rétablir l'équilibre de l'activité cérébrale dans le TDMU. Nous présenterons les objectifs de cette thèse qui ont amené à la production de deux articles scientifiques. Enfin, les implications des résultats de notre projet de recherche seront commentées dans la discussion générale.

1.1 Trouble dépressif majeur unipolaire (TDMU)

Le TDMU est le trouble mental le plus récurrent à travers le monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le TDMU toucherait environ 121 millions de personnes de par le monde. L'OMS prévoit que d'ici 2020, de toutes les maladies physiques et mentales, le TDMU se classera au second rang des années vécues avec invalidité, soit après les troubles cardiaques (Murray et Lopez, 1997). Les études canadiennes sur l'incidence du TDMU au cours de la vie ont constaté que 4.5% à 8.6% des adultes de plus de 15 ans et vivant dans la collectivité répondaient aux critères de diagnostic d'une dépression majeure unipolaire à un moment donné de leur vie (Statistique Canada, 2003). Une relation significative existe entre le TDMU et la mortalité caractérisée par le suicide et les accidents. Environ 50% des individus qui se sont suicidés ont un diagnostic primaire de TDMU (APA, 2000). Un épisode de dépression majeure unipolaire est un fort prédicteur de futurs épisodes. Plus de 50% des personnes qui ont un épisode de TDMU rechuteront au cours de leur vie. Après deux épisodes, entre 70% et 80% rechuteront et les risques sont encore plus élevés après trois épisodes et plus (*National Institute of Mental Health Consensus Development Conference Statement*, 1985). Un diagnostic précoce de TDMU combiné à une intervention appropriée peut limiter le passage à l'acte.

Le TDMU est un trouble de l'humeur caractérisé par une vulnérabilité à manifester des périodes pendant lesquelles on retrouve soit une humeur dépressive ou soit une perte

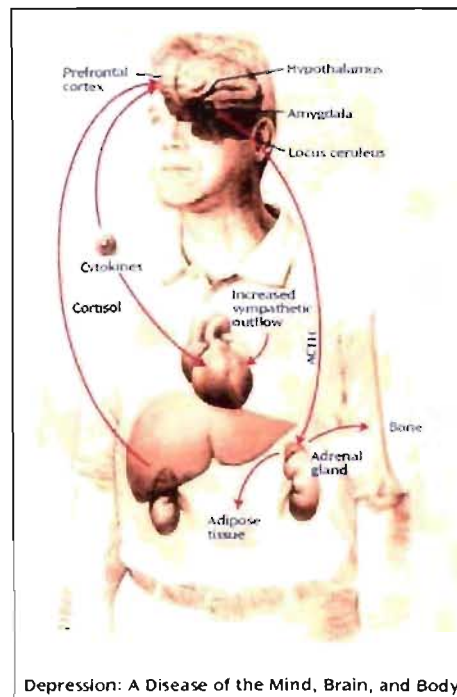
d'intérêt et de plaisir dans les activités. Bien que nous sommes tous disposés à vivre un jour ou l'autre des moments de tristesse et de perte de plaisir, cela ne dure que temporairement. Par contre, si l'humeur dépressive ou la perte de plaisir persiste pendant plus de deux semaines et qu'elle est accompagnée d'au moins quatre autres symptômes, le DSM-IV-TR (APA, 2000) indique que nous vivons un épisode dépressif (soit isolé ou récurrent si plus de deux). Ces symptômes doivent être : 1) perte ou gain de poids; 2) insomnie ou hypersomnie; 3) agitation (sans être un épisode de manie ou d'hypomanie) ou ralentissement psychomoteur; 4) fatigue ou perte d'énergie; 5) sentiment de dévalorisation, de culpabilité excessive ou inappropriée, de désespoir; 6) diminution de l'aptitude à penser, à se concentrer, à prendre des décisions; 7) pensées de mort récurrentes et idées suicidaires. Ces symptômes ne doivent pas être attribuables à une affection médicale générale, ni aux effets physiologiques directs d'une substance (drogues, médicaments, alcool), ni à un deuil. Aussi, il faut que ces symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. S'il y a récurrence d'épisodes dépressifs après une rémission partielle, pendant une période d'au moins deux ans, il s'agit de dépression majeure chronique. Par contre, si pendant deux ans, les symptômes sont présents presque toute la journée et plus d'un jour sur deux, il s'agit alors de trouble dysthymique. On parle de rémission partielle si les critères complets ne sont pas remplis ou si aucun symptôme n'est présent à l'intérieur de deux mois. La rémission complète survient s'il n'existe aucun signe significatif de dépression après deux mois.

Il n'existe pour l'instant aucun test biologique permettant d'objectiver le TDMU. L'évaluation diagnostique réside exclusivement sur la subjectivité du médecin ou psychiatre lors d'un entretien verbal. Cependant, puisqu'il est évident que les symptômes cognitifs, émotionnels et comportementaux associés au TDMU sont sous-tendus par une neurophysiologie anormale, il serait beaucoup plus efficace d'avoir accès aux informations concernant les anomalies neurophysiologiques lors de l'évaluation diagnostique. À ce sujet, on peut se poser la question suivante : y a-t-il une spécificité des marqueurs neurobiologiques pour le TDMU?

Il est bien admis que le TDMU est une maladie qui implique non seulement l'esprit, mais aussi des anomalies au niveau de certains gènes, neuropeptides, hormones et neurotransmetteurs (Drevets, 2000; Manji, Drevets et Charney, 2001; Davidson *et al.*, 2002a; 2002b) (Voir Figure 1). Une des anomalies les plus souvent observées est l'augmentation de l'activité dans l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien, entraînant un niveau élevé de cortisol sanguin (Barden *et al.*, 1995; Plotsky *et al.*, 1998; Wong *et al.*, 2000). Ce dysfonctionnement semble être associé tant à l'augmentation de la production centrale de cortisol qu'aux déséquilibres dans la rétroaction négative des différentes hormones (Drevets *et al.*, 2002). Par contre, un niveau chroniquement élevé de cortisol sanguin ou salivaire n'est pas spécifique au TDMU, mais est aussi observé dans les troubles anxieux.

Une autre altération souvent reliée au TDMU est la diminution de concentration de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine (Schildkraut, 1965; pour une revue voir Hirschfeld, 2000). Bien que ces anomalies neurobiologiques aient été souvent observées dans le TDMU, elles ne semblent pas non plus sélectives à ce trouble. En effet, les médicaments permettant l'élévation du niveau de sérotonine, noradrénaline ou de dopamine sont associées non seulement à des effets antidépresseurs mais aussi à des effets anxiolytiques. Une carence de ces neurotransmetteurs peut entraîner un dysfonctionnement dans la modulation automatique biologique du stress et des émotions. Conséquemment, l'individu devient à risque de développer des réactions émotionnelles exagérées ou disproportionnées pouvant mener, entre autres, à un trouble de l'humeur.

Figure 1. La dépression : une maladie de l'esprit, du cerveau et du corps (Gold et Charney, 2002)



1.2 Modèle neurobiologique du TDMU

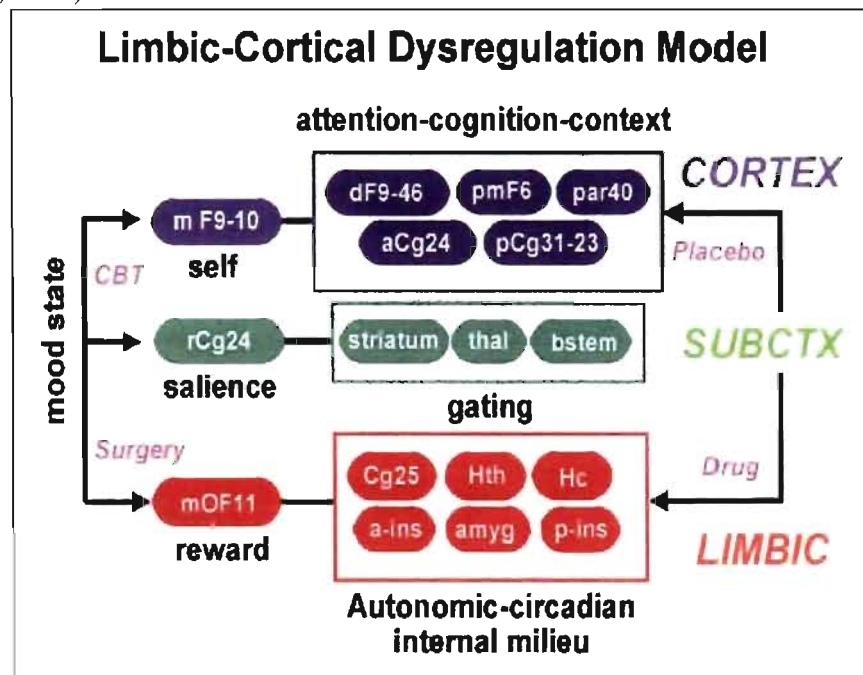
Une autre façon d'identifier les anomalies neurobiologiques du TDMU est l'utilisation des techniques de neuroimagerie fonctionnelle. Ces méthodes permettent de mesurer et de localiser dans le cerveau des anomalies macroscopiques au niveau du débit sanguin cérébral régional, du métabolisme du glucose, de la concentration in-vivo de métabolites dans le cerveau, de la liaison entre certaines molécules et leurs récepteurs ainsi que du champ neuroélectrique et neuromagnétique. Les études de neuroimagerie fonctionnelle ont non seulement confirmé en partie l'association entre une diminution de la disponibilité des transporteurs de la sérotonine (Joensuu *et al.*, 2007), de la noradrénaline (Klimek *et al.*, 1997) et de la dopamine (Meyer *et al.*, 2001), mais elles ont permis de localiser ces déficits dans des régions corticales et sous-corticales du cerveau.

1.2.1 Neuroanatomie fonctionnelle

Bien qu'il existe des divergences au niveau de la localisation et de la direction de ces anomalies, de façon générale la dépression est caractérisée par un dysfonctionnement des structures cérébrales impliquées dans les circuits cortico-limbiques (Drevets, 2000; Davidson *et al.*, 2000a; 2002b; Mayberg, 2003; Phillips *et al.*, 2003; Seminowicz *et al.*, 2004). (voir Figure 2). Selon le modèle de Mayberg (2003), les individus souffrant du TDMU présentent une hyperactivité du système ventral/limbique-paralimbique (cortex préfrontal ventrolatéral et orbitofrontal, insula antérieur, cortex temporal antérieur,

amygdale, hippocampe/gyrus hippocampique, striatum ventral, cortex cingulaire antérieur, cortex subgénéral, hypothalamus, thalamus médian) ainsi qu'une hypoactivité du système dorsal/cortical (incluant le cortex préfrontal dorsolatéral, cortex prémoteur, cortex cingulaire postérieur et cortex pariétal).

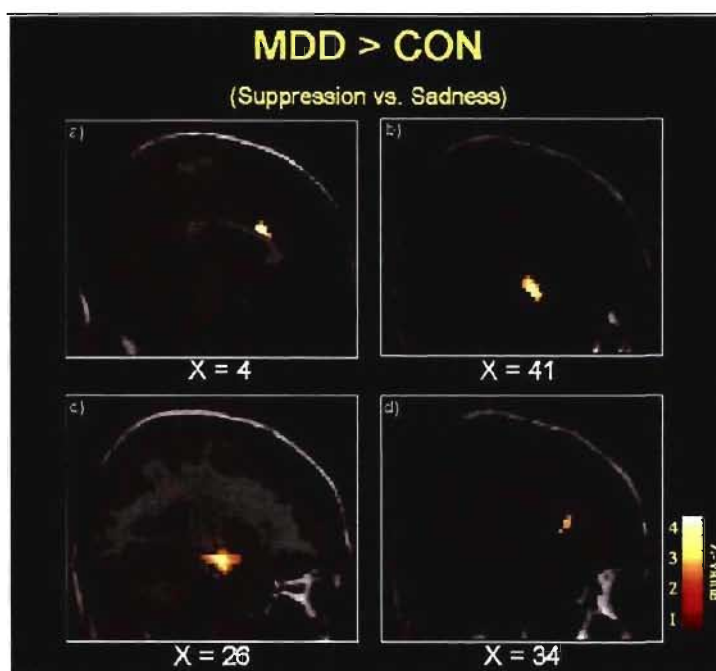
Figure 2. Modèle de la dysrégulation cortico-limbique dans la dépression majeure (Mayberg, 2003)



Il a été proposé (Mayberg, 2003; Phillips *et al.*, 2003) qu'un niveau chroniquement élevé du débit sanguin ou du métabolisme du glucose au repos dans le système ventral/limbique-paralimbique reflète la surexcitation de l'état physiologique (système nerveux autonome sympathique) et émotionnel (maintenant une humeur particulière). Il a été démontré que

l'induction émotionnelle (tristesse) entraîne une augmentation de l'activité dans différentes régions ventrales/limbiques-paralimbiques (George *et al.*, 1995; Lane *et al.*, 1997; Mayberg *et al.*, 1999; Damasio *et al.*, 2000; Liotti *et al.*, 2000; Pelletier *et al.*, 2003). De plus, la perception d'images émotionnellement négatives semble diminuer la connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur avec l'amygdale, le striatum médian et le pallidostriatum (Anand *et al.*, 2005a). L'intensité de l'activité dans le système ventral/limbique-paralimbique biaiserait les cognitions (entraînant des pensées de type ruminations, inquiétudes, appréhensions, pensées suicidaires, affectant la concentration et la prise de décision) et les comportements (agitation ou ralentissement psychomoteur, comportements d'inhibition) associés au système dorsal/cortical. L'impact de l'hyperactivation de ce système ventral/limbique-paralimbique sur la difficulté à diminuer l'intensité des émotions négatives des individus ayant un TDMU a été démontré dans des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) (Ochsner *et al.*, 2002; Beauregard, Paquette et Lévesque, 2006, Johnstone *et al.*, 2007). L'étude de Beauregard, Paquette et Lévesque (2006) a révélé un plus grand débit sanguin régional au niveau du cortex cingulaire antérieur (Figure 3a), du cortex temporal antérieur (Figure 3b), de l'amygdale (Figure 3c) et de l'insula (Figure 3d) - tous situés dans l'hémisphère droit - chez des individus avec TDMU, en comparaison avec des individus sains.

Figure 3. Augmentation du débit sanguin cérébral régional chez les individus souffrant de dépression majeure unipolaire (MDD) comparés aux sujets sains (CON) pendant l'autorégulation de la tristesse (Beauregard, Paquette et Lévesque, 2006).



Le recours à la tomographie par émission de positons (TEP) et l'IRMf comporte certains désavantages et contre-indications. En TEP, à cause du caractère invasif de la radiation du traceur inhalé ou injecté, on évite d'effectuer deux scans à l'intérieur d'une même année, ce qui cause problème pour les études pré-post-thérapie. Par précaution, on évite aussi de faire des études avec les enfants et les femmes enceintes. Pour ce qui est de l'IRMf, la puissance de son champ magnétique empêche les participants qui ont des objets métalliques à l'intérieur du corps (par ex. stimulateur cardiaque, prothèse métallique, clip sur un anévrisme) et les femmes enceintes ou qui allaitent de participer à ce type d'étude. Les

appareils d'IRMf produisent beaucoup de bruit (pouvant aller jusqu'à 100 dB). De plus, le tube étroit dans lequel les participants sont allongés peut induire une sensation de claustrophobie chez certains individus. Enfin, notons que ces deux techniques sont très dispendieuses, qu'elles n'ont pas une résolution temporelle optimale et qu'elles mesurent indirectement l'activité neuronale.

1.2.2 Études d'électroencéphalographie (EEG)

Parmi les techniques de neuroimagerie fonctionnelle, l'électroencéphalographie (EEG) possède certains avantages : 1) sa résolution temporelle est de l'ordre de la milliseconde comparable à la vitesse réelle du traitement de l'information neuronale et permet la représentation de cette activité en temps réel; 2) elle est non invasive, n'impliquant pas l'injection d'une substance radioactive, l'exposition à un champ magnétique ou à des bruits intenses; 3) elle mesure tant l'activité neuronale excitatrice qu'inhibitrice, et 4) l'équipement EEG est portable et relativement peu coûteux (Hughes et John, 1999; Coburn *et al.*, 2006). L'inspection visuelle des tracés EEG demeure toujours la méthode standard d'analyse des neurologues. Cette méthode est principalement utilisée pour détecter des anomalies transitoires du signal EEG. Par contre, l'analyse spectrale (parfois appelée EEG quantitative) convertit le signal EEG en fréquence et en amplitude (via une transformation de Fourier rapide) et permet une standardisation et une objectivité dans l'analyse de l'activité EEG. De plus en plus d'études démontrent des anomalies de l'intensité de l'activité dans des régions cérébrales associées à des troubles psychiatriques, dont le

TDMU (Hughes et John, 1999; Coutin-Churchman *et al.*, 2003). Un autre avantage de l'EEG est qu'elle est la seule technique permettant de comparer l'activité cérébrale des patients à des bases de données normatives (John *et al.*, 1988; Thatcher *et al.*, 2003; Thatcher, North et Biver, 2005; Gordon *et al.*, 2005; Hunter *et al.*, 2005; Prichep, 2005). Parmi ces bases de données, deux ont été approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis (John *et al.*, 1988; Thatcher *et al.*, 2003). Par ailleurs, les désavantages de l'EEG résident dans la faible résolution spatiale et la très grande vulnérabilité aux artéfacts (musculaires notamment). La résolution spatiale de cette méthode a été améliorée de façon importante non seulement par l'ajout du nombre d'électrodes (pouvant maintenant aller jusqu'à 256 et bientôt à 512), mais par le développement d'algorithmes permettant de résoudre le problème inverse, sans à avoir nécessairement recours à un grand nombre d'électrodes. Plusieurs de ces techniques de localisation de sources fréquentielle EEG semblent être prometteuses; dont : *low resolution electromagnetic tomography*-LORETA (Pascual-Marqui, Michel et Lehmann, 1994), *standardized low-resolution brain electromagnetic tomography*-sLORETA (Pascual-Marqui, 2002), *exact low-resolution brain electromagnetic tomography*-eLORETA (Pascual-Marqui, 2007), *variable resolution electromagnetic tomography*-VARETA (Bosch-Bayard *et al.*, 2001). Ces techniques permettent d'estimer l'origine des générateurs de fréquences EEG enregistrées au niveau du scalp à l'intérieur de la matière grise du cerveau. Un nombre croissant d'études de validation avec d'autres méthodes de neuroimagerie bien établies indiquent que ces techniques ont une faible marge d'erreur de

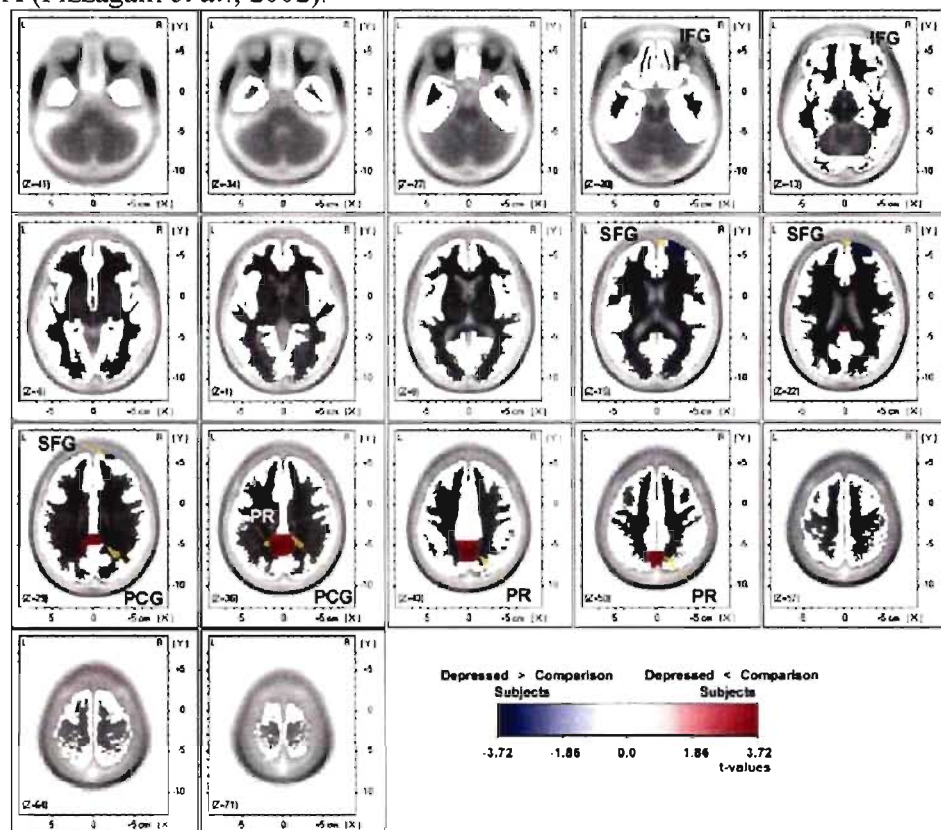
localisation des générateurs de fréquences (Worrell *et al.*, 2000; Prichep, John et Tom, 2001; Fernández-Bouzas *et al.*, 2001, 2004; Santiago-Rodríguez *et al.*, 2002; Vitacco *et al.*, 2002; Pizzagalli *et al.*, 2003; Mulert *et al.*, 2004; Oakes *et al.*, 2004; Wagner, Fuchs et Kastner, 2004; Zumsteg *et al.*, 2005). En revanche, l'estimation des sources de courant est un problème inverse qui n'admet pas de solution unique (en vertu des lois fondamentales de la physique, selon Helmholtz, des configurations de sources différentes peuvent donner les mêmes grandeurs électromagnétiques à l'extérieur d'un volume conducteur). De plus, les autres limitations sont le faible nombre de mesures recueillies (peu d'électrodes) et le fait que les solutions sont très sensibles à la présence de bruit même faible dans les données.

1.2.2.1 Asymétrie de l'amplitude de l'activité frontale

Les études portant sur l'analyse spectrale et sur la localisation de sources fréquentielle de l'activité EEG des personnes souffrant de TDMU ont démontré depuis longtemps une asymétrie de l'activité frontale au repos. Cela se reflète soit par une hyperactivité de l'hémisphère droit ou une hypoactivité de l'hémisphère gauche. Plus spécifiquement, cette asymétrie se manifeste soit par une augmentation de l'amplitude de l'activité rapide Bêta en frontal droit (Matousek *et al.*, 1981; Knott *et al.*, 2001; Pizzagalli *et al.*, 2002; Flor-Henry *et al.*, 2004) ou une augmentation de l'amplitude de l'activité lente Alpha en frontal gauche (Schaffer, Davidson et Saron, 1983; Pollock et Schneider, 1990; Henriques et Davidson, 1990, 1991; Debener *et al.*, 2000; Lubar, Congedo et Askew, 2003; Allen *et al.*, 2004). L'utilisation du localisateur de sources EEG LORETA a permis d'estimer un excès

d'activité Bêta3 (21-30Hz) au niveau du gyrus frontal inférieur et supérieur droit dans le TDMU (Figure 4; Pizzagalli *et al.*, 2002). D'autres auteurs ont montré un déficit significatif d'amplitude d'activité lente Delta dans le gyrus temporal médian droit (Lubar, Congedo et Askew, 2003). Il serait cohérent de croire qu'un manque d'activité Delta dans l'hémisphère droit pourrait être causé par un excès d'activité rapide, créant toujours une asymétrie interhémisphérique de l'activité EEG.

Figure 4. Excès d'activité Bêta3 (21-30Hz) au niveau du gyrus frontal inférieur et supérieur droit (bleu) chez des individus en dépression majeure, telle qu'estimée par la méthode LORETA (Pizzagalli *et al.*, 2002).



Cette asymétrie de l'activité frontale a été observée chez des enfants dès l'âge de 6 mois et pouvait prédire une plus grande réaction défensive ou de tristesse face à un étranger ou lors de la séparation maternelle (Fox et Davidson, 1987; Davidson et Fox, 1989; Buss *et al.*, 2003). Elle a aussi été associée à un tempérament timide, inhibé ou peureux (Fox *et al.*, 1995, Calkins, Fox et Marshall, 1996; Schmidt *et al.*, 1999), un niveau d'affect négatif de base plus grand (Tomarken *et al.*, 1990), une plus grande intensité d'affect négatif face au visionnement de films émotionnellement négatifs (Wheeler, Davidson et Tomarken, 1993), une réaction plus intense en réponse à la punition (Sobotka, Davidson et Senulis, 1992), une plus grande tendance à manifester des comportements d'inhibition (Sutton et Davidson, 1997) et une diminution du système d'activation comportementale (Harmon-Jones et Allen, 1997).

Une série d'études effectuées par Davidson et son équipe ont permis de répliquer ces observations à plusieurs reprises et indiquent que l'asymétrie frontale est indépendante de l'électrode de référence, du montage, et de l'état des yeux (ouverts ou fermés) (Davidson 1995, 1998). Ces résultats ont amené Davidson et ses collègues à développer un modèle de l'asymétrie frontale des émotions. Selon ce modèle il y aurait deux grands systèmes de motivation et d'émotion représentés dans des circuits neuronaux relativement distincts (Davidson, 1998). D'un côté (frontal gauche), il y aurait un système d'approche qui faciliterait les comportements appétitifs et générerait certaines formes d'émotions positives. De l'autre côté (frontal droit), il y aurait un système de retrait qui faciliterait le recul de

l'organisme face à des stimuli aversifs et générerait les affects négatifs (Davidson, 1992, 1994, 1995).

De plus en plus d'études suggèrent que cette asymétrie pourrait constituer une vulnérabilité neurologique du TDMU (Davidson, 1995). Autrement dit, une plus grande activité Bêta rapide à droite et/ou une plus grande activité lente Alpha à gauche pourrait signifier une prédisposition à manifester une réaction dépressive face aux événements stressants (Davidson, 1995).

1.2.2.2 Diminution de la connectivité fonctionnelle

La plupart des études de neuroanatomie fonctionnelle du TDMU utilisent une approche ségrégationniste, i.e. qui s'intéresse à l'intensité de l'activité cérébrale de régions discrètes du cerveau impliquées dans ce trouble ou dans la réponse au traitement. Pourtant, il est probable que les déficits sont davantage associés à des perturbations de la connectivité fonctionnelle entre ces régions. Puisque cette connectivité est dépendante de la similarité temporelle du signal entre deux régions, l'excellente résolution temporelle de l'EEG procure un avantage comparativement aux mesures de connectivité obtenues par d'autres méthodes de neuroimagerie. L'EEG a été la première technique d'imagerie à évaluer la connectivité fonctionnelle entre les structures cérébrales.

Une des mesures les plus utilisées pour estimer le degré d'association (*coupling*) ou de synchronie entre des signaux EEG provenant de deux régions différentes est la *cohérence*

(Shaw *et al.*, 1977, 1981, 1984, Nunez, 1981; Thatcher, Krause et Hrybyk, 1986). En plus des anomalies au niveau de l'amplitude de certaines bandes de fréquences observées chez les individus dépressifs, il a aussi été démontré que les mesures de cohérence EEG entre différents sites d'électrodes sont aussi altérées. La plupart des études ont rapporté une diminution de la cohérence intra- et inter-hémisphérique (Ford, Goethe et Dekker, 1986; Lieber et Prichep, 1988; Lieber, 1988; Knott *et al.*, 2001; Passynkova et Volf, 2001). L'interprétation générale d'une faible cohérence entre deux signaux EEG signifie que des groupes de neurones s'activent de façon indépendante (suggérant une ségrégation fonctionnelle), tandis qu'une cohérence élevée suggère une grande synchronisation des oscillateurs neuronaux (suggérant une intégration fonctionnelle) (Nunez et Srinivasan, 2006). Les données montrant une hypocohérence intra- et inter- hémisphérique dans le TDMU ont été interprétées comme reflétant une réduction des connections synaptiques, un déséquilibre entre des processus communs aux deux hémisphères et/ou une prédominance de processus indépendants et uniques à chaque hémisphère (Knott *et al.*, 2001).

1.3 Traitements permettant la normalisation de l'activité cérébrale

Actuellement, les approches thérapeutiques les plus utilisées dans le traitement du TDMU sont la pharmacologie et la thérapie cognitive-comportementale. Bien que l'électroconvulsivothérapie semble démontrer une efficacité supérieure à la médication

(Sackeim *et al.*, 2001; Kho *et al.*, 2003; UK ECT Review Group, 2003; Husain *et al.*, 2004; Kellner *et al.*, 2006), elle demeure surtout utilisée dans les cas sévères et résistants à toutes autres formes de traitements. Peu d'études ont examiné la capacité réelle des diverses approches thérapeutiques à modifier le patron d'activité cérébrale anormale sous-tendant le TDMU. On peut classer en quatre catégories les traitements qui ont examiné l'activité cérébrale anormale chez des individus souffrant du TDMU : 1) la pharmacologie, 2) les traitements de neurostimulation, 3) les psychothérapies (cognitivo-comportementale et interpersonnelle), et 4) les traitements de neurofeedback.

1.3.1 Traitements pharmacologiques

L'effet des traitements pharmacologiques antidépresseurs sur l'activité cérébrale a été étudié avec plusieurs techniques de neuroimagerie cérébrale. Les résultats varient considérablement selon la durée du traitement, la dose, le type d'antidépresseur et les caractéristiques psychiatriques et neurobiologiques des participants. De façon générale, la médication semble pouvoir non seulement normaliser l'intensité de l'activité anormale observée pré-traitement dans les différentes régions du cerveau chez les répondants, mais aussi modifier l'activité dans d'autres régions où l'activité n'était pas anormale au départ. Il a aussi été démontré que la connectivité fonctionnelle mesurée à l'aide de l'IRMf entre le cortex cingulaire antérieur avec l'amygdale, le thalamus médian et le pallidostriatum augmente après 6 semaines de traitements avec la sertraline (Anand *et al.*, 2005b; 2007).

Certaines études en SPECT (tomographie par émission mono-photonique) et en TEP indiquent que la médication antidépressive diminue l'activité des régions limbiques/paralimbiques et augmente l'activité des noyaux du tronc cérébral et des régions corticales dorsales (Voir Figure 2) (Mayberg *et al.*, 2000; Mayberg 2003). Cependant, la médication agira différemment selon que les individus déprimés présentent une hyperactivité ou une hypoactivité de ces régions avant le traitement. Cela expliquerait en partie la grande variabilité des effets antidépresseurs, car les auteurs ne rapportent pas toujours les anomalies de l'activité cérébrale pré-traitement. D'ailleurs, même en se limitant à rapporter l'impact de la médication sur les régions préfrontales, certaines études ont démontré une diminution de l'activité métabolique (Drevets et Raichle, 1992; Drevets, 1994; Drevets *et al.*, 1997; Brody *et al.*, 1999, 2001; Mayberg *et al.*, 1999; Drevets, 2000; Saxena *et al.*, 2002), d'autres ont démontré une augmentation (Baxter *et al.*, 1985, 1989; Mayberg *et al.*, 2000; Kennedy *et al.*, 2001) suite au traitement. Par contre, ces changements améliorent en général l'intensité de l'activité mesurée au niveau de base.

Pour ce qui est des études en EEG, certaines ne montrent aucun changement en ce qui a trait à l'intensité de l'activité neuroélectrique après un traitement avec amitriptyline ou fluoxétine (Kwon, Youn et Jung, 1996; Bruder *et al.*, 2007). Par contre, d'autres ont démontré une diminution bilatérale de l'activité Thêta en frontal antérieur (bilatéral) après une semaine et quatre semaines de traitement avec la fluoxétine et la venlafaxine (Cook *et al.*, 2002; Bares *et al.*, 2007), respectivement. De plus, une diminution diffuse des ondes Alpha accompagnée d'une augmentation des ondes Delta, du Thêta et du Bêta en frontal

antérieur a été notée après six semaines de paroxétine (Knott *et al.*, 2002). De même, une diminution de l'activité Bêta après quatre semaines de traitement avec l'amitriptyline a été observée (Tarn *et al.*, 1993).

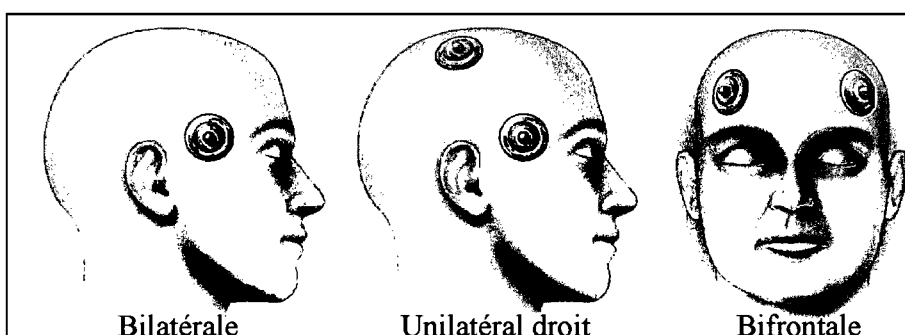
1.3.2 Traitements par neurostimulation

Dans les cas de dépression sévère et résistant à la pharmacologie, certaines techniques de neurostimulation ont été utilisées pour tenter de rétablir l'équilibre de l'activité cérébrale. Il s'agit de l'électroconvulsivothérapie, de la stimulation magnétique transcrânienne et de la stimulation électrique des structures profondes. Ces résultats donnent des pistes au sujet de la neuroanatomie fonctionnelle du TDMU.

La thérapie électroconvulsive (ECT), plus communément appelée traitement par électrochoc, implique l'induction d'un courant électrique à partir d'électrodes placées sur le scalp dans le but de produire une convulsion (APACET, 2001). Ces électrodes sont positionnées soit bilatéralement en frontal ou du côté droit en frontal et central (Voir Figure 5). Des études ont démontré que l'ECT chez des individus souffrant du TDMU augmente l'amplitude de l'activité lente Delta et Thêta en frontal (Sackeim *et al.*, 1996), augmente la concentration corticale de GABA (Sanacora, Mason et Rothman, 2003) et de sérotonine (Nowak et Dulinski, 1991; Hayakawa *et al.*, 1994) et diminue le métabolisme du glucose dans plusieurs régions cérébrales (cortex frontal, pariétal, cingulaire antérieur et postérieur, temporal gauche) (Nobler *et al.*, 2001). L'ECT affecterait aussi l'axe hypothalamo-pituitosurrénalien car elle normaliserait les résultats du test de suppression de la dexaméthasone

(Schwartz, 1997). Globalement, ces résultats suggèrent que l'efficacité de l'ECT réside dans la réduction de l'intensité de l'activité cérébrale au niveau frontal mais aussi de façon diffuse.

Figure 5. Standard pour le placement des électrodes lors de l'électroconvulsivothérapie dans la dépression majeure (Lisanby, 2007)



Une autre technique, appelée stimulation magnétique transcrânienne répétée (TMSr), consiste à réaliser une stimulation magnétique plus focalisée, répétée, non invasive et indolore, à partir d'une bobine électromagnétique placée au contact du cuir chevelu (Brunelin *et al.*, 2007). Ces pulsations magnétiques induisent un courant électrique en direction du cortex cérébral (voir Hallett, 2000). L'utilisation de fréquences élevées (5 à 30 Hz) aurait un effet facilitateur sur l'activité corticale (Pascual-Leone *et al.*, 1994), tandis que l'induction de basses fréquences (≤ 1 Hz) aurait pour effet de diminuer l'excitabilité de la zone corticale stimulée (Maeda *et al.*, 2000). Le site de stimulation le plus souvent utilisé dans le TDMU est le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (Pascual-Leone *et al.*, 1996; George *et al.*, 1997), avec une fréquence des trains de stimulation généralement de 5 à 20Hz (i.e., excitatrice). L'autre site montrant la plus grande efficacité est le cortex

préfrontal dorsolatéral droit (Klein *et al.*, 1999; Menkes *et al.*, 1999), mais cette fois-ci on stimule à basse fréquence (de 0.5 à 1Hz), ce qui vise à diminuer l'excitabilité corticale de l'hémisphère droit (Brunelin *et al.*, 2007). Des études de neuroimagerie fonctionnelle réalisées chez des individus avec TDMU confirment que la stimulation à haute fréquence en frontal gauche augmente l'activité dans le cortex frontal sous-jacent (Kimbrell *et al.*, 1999; Speer *et al.*, 2000; Catafau *et al.*, 2001; Nahas *et al.*, 2001), tandis que la stimulation à basse fréquence à droite diminue l'activité bilatéralement dans le cortex préfrontal latéral (Speer *et al.*, 2000; Fitzgerald *et al.*, 2006).

Enfin, au lieu d'induire une stimulation à partir de la surface du crâne, il est possible, dans les cas de dépression sévère réfractaire à toutes autres formes de traitements, d'implanter des électrodes directement dans le cerveau afin d'induire une stimulation. Dans une étude récente, on a implanté des électrodes dans la matière blanche du cortex cingulaire subgénéral durant la stimulation des structures profondes chez six individus en dépression majeure sévère, réfractaire et médico-résistante (Mayberg *et al.*, 2005). La stimulation chronique des fibres de la matière blanche adjacente au cortex cingulaire subgénéral a été associée à une diminution significative et persistante des symptômes dépressifs chez quatre des six individus (Mayberg *et al.*, 2005). Ces résultats indiquent clairement qu'un traitement visant à réduire l'hyperactivité chronique observée dans cette structure semble permettre la diminution de l'état dépressif.

1.3.3 Psychothérapies

Il est maintenant bien connu par les thérapeutes que les psychothérapies peuvent modifier profondément les croyances des patients, leur façon d'interpréter les événements, leur état affectif/humeur et entraîner des changements dans leurs comportements (Etkin *et al.*, 2005). Pourtant, la capacité des psychothérapeutes de modifier chez les patients l'activité cérébrale des régions sous-tendant les fonctions émotivo-cognitivo-comportementales ont été peu étudiées (Kandel, 1999; Gabbard, 2000; Roffman *et al.*, 2005; Cozolina, 2006; Linden, 2006). Tout comme Freud le proposait dans son *Project for a Scientific Psychology*, les bases de la psychothérapie devraient être fondées en partie sur les propriétés du système nerveux central et sur l'organisation des connections neuronales (Liggan et Kay, 1999; Kandel, 1999; Fuchs, 2004; Linden, 2006). Jusqu'à présent, deux formes de psychothérapie ont montré un effet neurobiologique, soit la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) auprès des personnes ayant un trouble obsessionnel-compulsif (Baxter *et al.*, 1992; Schwartz *et al.*, 1996; Brody *et al.*, 1998), une phobie sociale (Furmark *et al.*, 2002), une phobie spécifique (Paquette *et al.*, 2003; Straube *et al.*, 2006), un trouble panique (Sakai *et al.*, 2006) et le TDMU (Goldapple *et al.*, 2004; Kennedy *et al.*, 2007); et la thérapie interpersonnelle pour le TDMU (Martin *et al.*, 2001; Brody *et al.*, 2001). Examinons maintenant brièvement les effets neurobiologiques de la TCC et de la thérapie interpersonnelle dans le TDMU.

Une étude TEP a été conduite durant un niveau de base avant et après 15 à 20 sessions de TCC individuelle chez 17 individus souffrant du TDMU (Goldapple *et al.*, 2004). La réponse au traitement a été associée à une diminution significative du métabolisme du glucose dans les cortex préfrontal dorsal, ventral, médian, temporal inférieur, pariétal et cingulaire postérieur. Une augmentation de l'activité métabolique a été observée seulement au niveau de l'hippocampe et du cortex cingulaire dorsal (BA 24) (Goldapple *et al.*, 2004). Ces résultats furent interprétés selon le modèle de dysrégulation cortico-limbique (Figure 2). Pour ce modèle, la TCC a permis d'augmenter l'attention aux stimuli émotionnels et environnementaux ayant une pertinence personnelle, et de diminuer les ruminations et le traitement de ces stimuli focalisé sur des informations non pertinentes (Goldapple *et al.*, 2004).

Plus récemment, une étude TEP a comparé les changements cérébraux associés à la TCC et à la médication venlafaxine (Kennedy *et al.*, 2007). L'effet commun des deux modalités de traitement chez les répondants fut une diminution du métabolisme du glucose dans les cortex orbitofrontal (bilatéralement) et préfrontal médian gauche, et une augmentation de l'activité dans la région occipitale inférieure latérale (voir Figure 6). La TCC a aussi été associée à une diminution de l'activité dans le cortex cingulaire postérieur gauche, le thalamus postérieur gauche, l'insula dorsale droite; et à une augmentation de l'activité dans le cortex temporal inférieur gauche (voir Figure 7). Enfin, la TCC a eu un effet spécifique dans certaines régions, dont une diminution de l'activité dans les cortex préfrontal dorsomédian gauche, dorsolatéral droit et cingulaire subgenuel postérieur (voir Figure 8).

À l'aide de la modélisation par équation structurelle, Seminowicz et ses collègues (2004) ont combiné les données d'études en TEP obtenues chez 119 individus souffrant du TDMU et 42 sujets sains pour tester le modèle cortico-limbique qui décrit le mieux l'effet de la TCC. Les résultats ont révélé que ce sont les connexions fronto-frontales (cortex préfrontal médian→cortex orbitofrontal : ces régions sont caractérisées par une diminution du métabolisme) qui distinguent le mieux les répondants à la TCC comparativement aux répondants à la médication (Seminowicz *et al.*, 2004).

L'autre forme de psychothérapie ayant montré un effet sur l'activité cérébrale dans le TDMU est la psychothérapie interpersonnelle. Une étude TEP a d'abord démontré une normalisation significative de l'activité cérébrale chez des individus dépressifs relativement au niveau de base (Brody *et al.*, 2001). Avant le traitement, les participants dépressifs présentaient un excès d'activité au niveau des cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, bilatéralement, ainsi qu'un déficit d'activation dans le lobe temporal antérieur. Après le traitement, une réduction significative de l'activité du cortex préfrontal droit et du cortex cingulaire antérieur gauche a été notée de même qu'une augmentation de l'activité dans l'insula gauche et les aires temporales gauches (Brody *et al.*, 2001). Ensuite, une étude effectuée à l'aide de la SPECT a montré une augmentation de l'activité dans le cortex cingulaire postérieur droit et les noyaux gris centraux droits après thérapie interpersonnelle (Martin *et al.*, 2001).

Les études de neuroimagerie mesurant les effets de la psychothérapie ayant été effectuées avec un échantillonnage relativement petit, d'autres études sont nécessaires afin de bien identifier les mécanismes neurobiologiques associés au changement thérapeutique dans le TDMU.

Figure 6. Changements au niveau du métabolisme du glucose régional communs aux répondants et au non répondants à la thérapie cognitivo-comportementale et à la médication venlafaxine – même régions, même directions (Kennedy *et al.*, 2007)

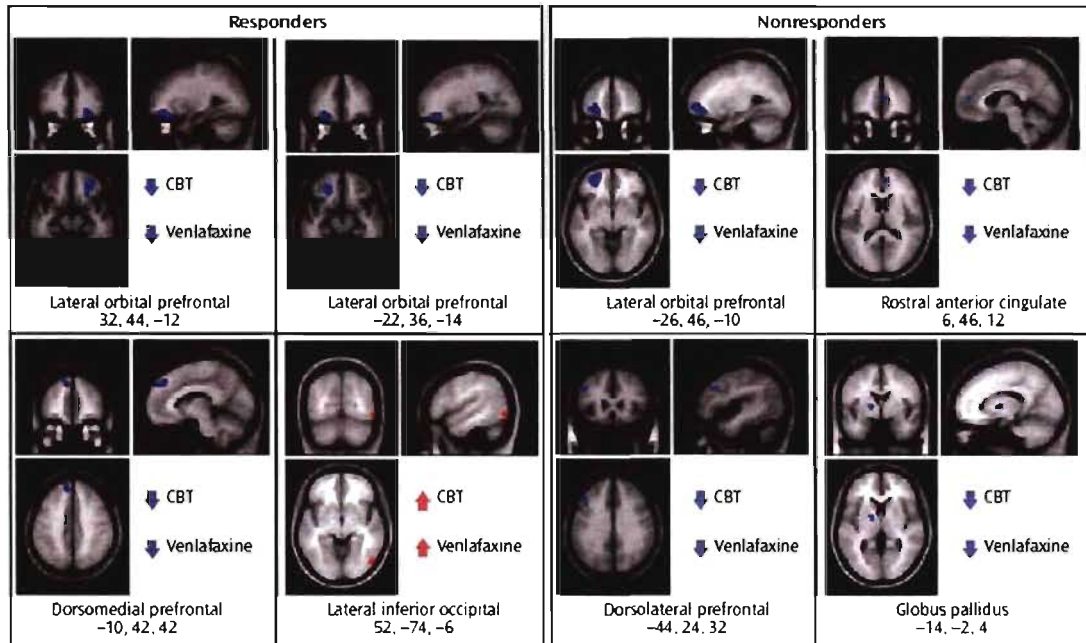


Figure 7. Changements au niveau du métabolisme du glucose régional communs aux répondeurs et au non répondeurs à la thérapie cognitivo-comportementale et à la médication venlafaxine – même régions, directions opposées (Kennedy *et al.*, 2007)

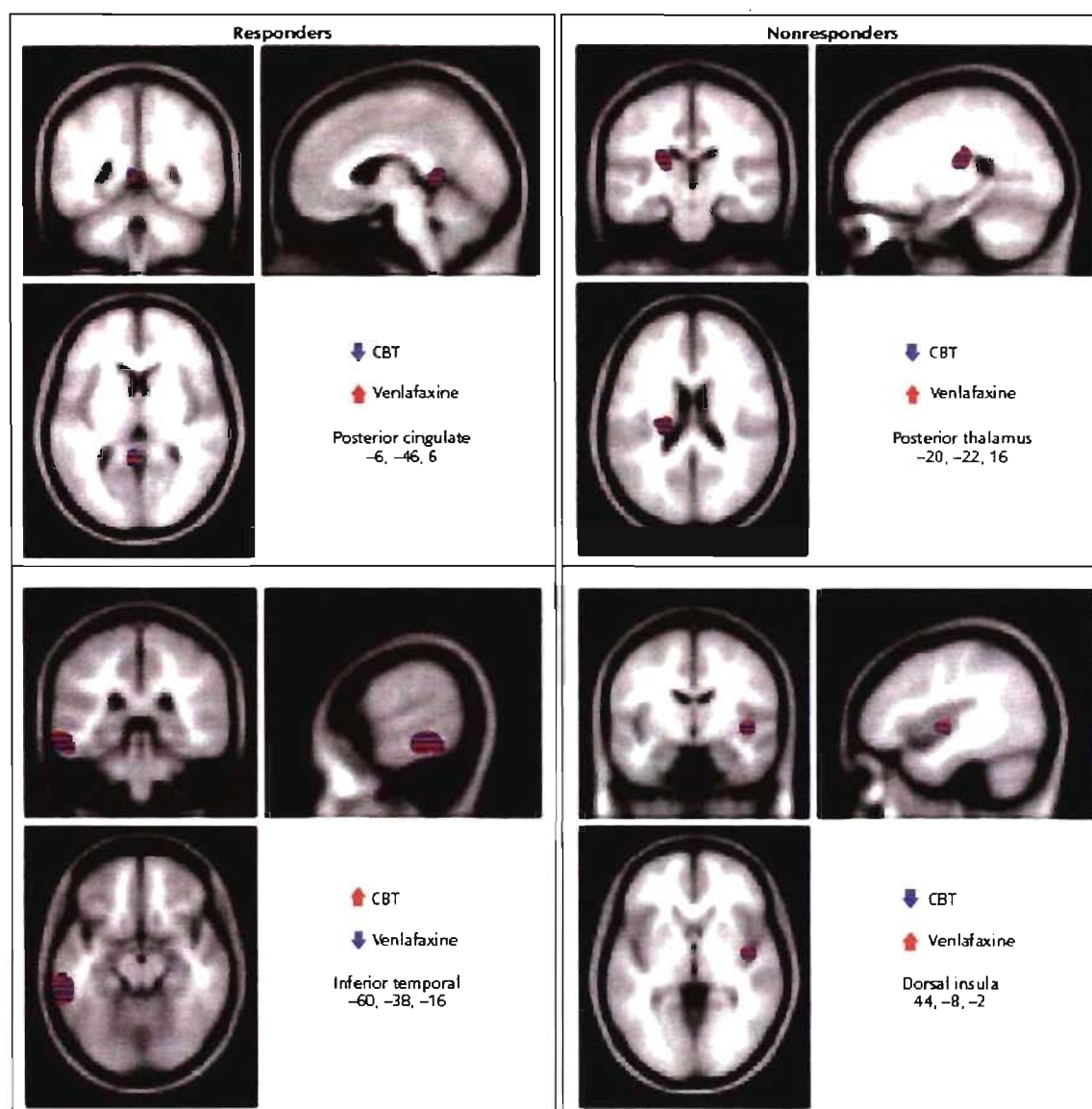
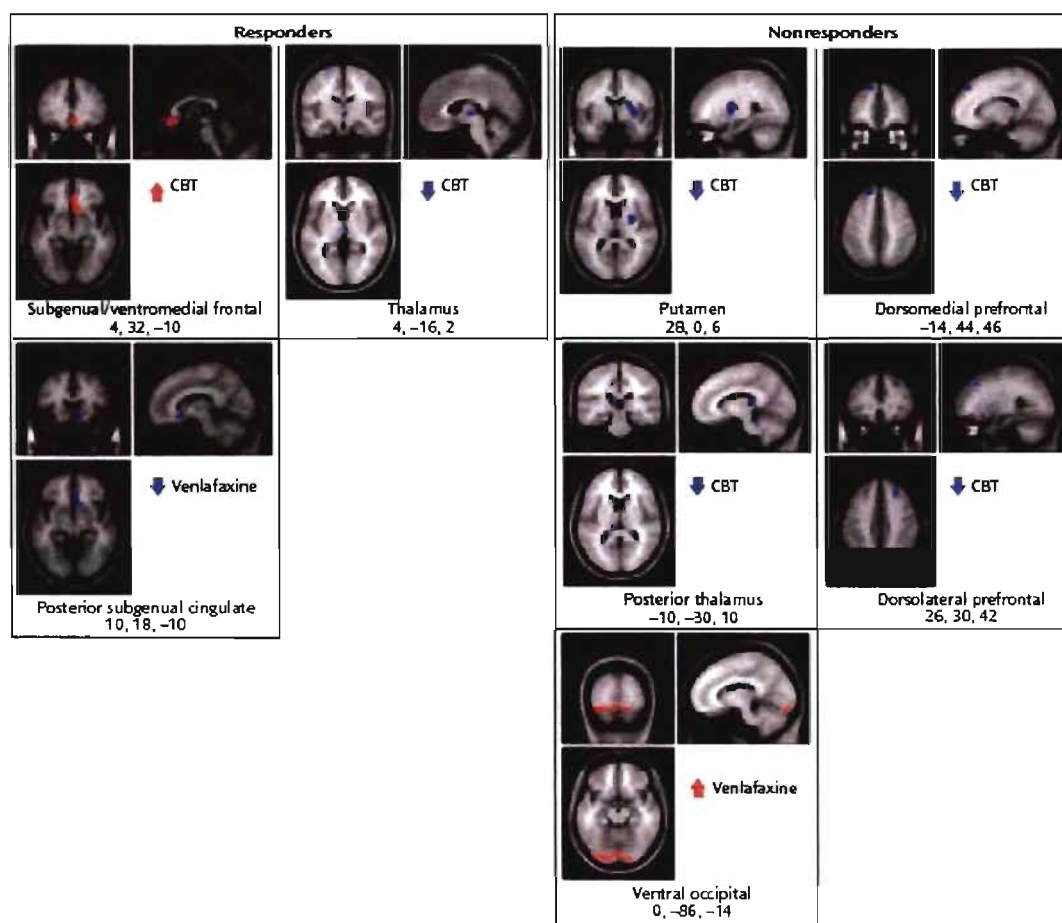


Figure 8. Changements au niveau du métabolisme du glucose régional communs aux répondeurs et au non répondeurs à la thérapie cognitivo-comportementale et à la médication venlafaxine – régions uniques (Kennedy *et al.*, 2007)



1.3.4 Traitements par neurofeedback (neurothérapie)

Dans le cadre d'une procédure de conditionnement opérant, la capacité pour un individu qui reçoit de l'information en temps réel au sujet de l'activité électrique de son cerveau de moduler lui-même cette activité a été démontrée dans les années 1960 à l'aide de l'EEG (Kamiya, 1968). Cette démonstration a donné naissance à une technique de biofeedback appelée neurofeedback (ou EEG biofeedback). La neurothérapie est l'utilisation du neurofeedback comme complément à la psychothérapie chez des individus présentant une psychopathologie. Le postulat de base de cette approche est qu'une activité EEG trop lente ou trop rapide dans une région donnée du cerveau, en état d'éveil (généralement au repos), perturbe le bon fonctionnement de cette région. Le but de la neurothérapie est d'entraîner un individu à modifier volontairement et de façon permanente le patron d'activité cérébrale associé au maintien de la psychopathologie.

Plusieurs protocoles de neurothérapie ont été proposés pour le traitement de différents troubles, comme le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité (Lubar *et al.*, 1995; Linden *et al.*, 1996; Thompson et Thompson, 1998; Monastra, 2005), l'épilepsie (Serman, 1973; Seifert et Lubar, 1975; Lubar et Bahler, 1976; Swingle, 1998), les troubles d'anxiété (Moore, 2000) et les commotions cérébrales (Thatcher, 2000; Thornton, 2000; 2002). Pour ce qui est du TDMU, deux protocoles ont été proposés, soit celui de Rosenfeld et Baehr (Rosenfeld, 2000) et celui de Hammond (Hammond, 2005).

1.3.4.1 Protocole de Rosenfeld et Baehr

Se basant sur les études EEG démontrant une asymétrie de l'activité Alpha dans le cortex frontal d'individus dépressifs à l'état de repos, Rosenfeld et Baehr ont développé un protocole de neurothérapie visant à rétablir cette asymétrie. Après avoir démontré que cette asymétrie est réversible chez des individus sains (Rosenfeld *et al.*, 1995) et qu'une telle modification est corrélée avec une augmentation des affects positifs (Rosenfeld *et al.*, 1996), Rosenfeld a développé le premier protocole de neurothérapie adapté au TDMU (Rosenfeld, 2000). Cette neurothérapie s'effectuait en raison de deux sessions par semaine pour une période variant entre 30 à 60 sessions. Par contre, cette neurothérapie était divisée en deux : 50% neurofeedback (les yeux fermés) et 50% psychothérapie de soutien. Le feedback auditif était émis chaque fois que les participants réussissaient à avoir un score d'asymétrie ($A = (F4 - F3) / (F4 + F3) > 0$) pendant 500 ms. Un score A positif signifie une plus grande amplitude d'activité lente Alpha à droite (interprété alors comme une plus grande activation relative à gauche). Bien que cette étude pilote n'ait été effectuée qu'avec quatre individus ayant un TDMU, les résultats indiquent tout de même une amélioration significative des symptômes ainsi qu'une augmentation significative du pourcentage de temps où le score $A > 0$ (Rosenfeld, 2000). Elle est cependant un bon exemple de traitement intégrant la psychothérapie et le neurofeedback, même si le nombre de session est considérable.

1.3.4.2 Protocole de Hammond

Plus récemment, Hammond a publié des résultats démontrant l'efficacité d'un nouveau protocole pour le TDMU (Hammond, 2005). Au lieu de récompenser l'augmentation de l'amplitude de la bande Alpha en frontal droit (relativement au gauche), ce protocole vise plutôt à renforcer l'activité rapide Bêta (15-18Hz) tout en diminuant l'activité lente Thêta et Alpha à deux sites différents du côté frontal gauche (FP1 et F3) et ce, les yeux ouverts. Huit des neuf patients dépressifs (dépression modérée à sévère) ont vu leurs symptômes diminuer sous le seuil clinique du TDMU et ce après une moyenne de 10.4 heures d'entraînement (20.8 sessions de 30 minutes). Comparé au protocole de Rosenfeld, ce protocole semble posséder une efficacité similaire pour une durée deux fois moindre. Cela suggère qu'entraîner l'augmentation de l'activité rapide tout en diminuant l'activité lente les yeux ouverts pourrait être plus efficace qu'entraîner la normalisation de l'asymétrie Alpha les yeux fermés. De fait, une discussion personnelle avec l'auteur nous a fait rendre compte que les individus dépressifs ont tendance à s'endormir facilement lorsqu'on les entraîne les yeux fermés, probablement dû à leurs problèmes d'insomnie.

En résumé, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la neurothérapie semblent obtenir de bons résultats dans le traitement du TDMU et dans leur capacité à normaliser l'activité cérébrale sous-tendant les symptômes. Il serait logique de croire que la combinaison de ces deux thérapies pourrait maximiser leur efficacité.

2. Objectifs

Le but général de cette thèse est de développer une nouvelle approche thérapeutique combinant TCC et neurothérapie (appelée ici psychoneurothérapie [PNT]) - et de mesurer son effet sur l'activité cérébrale d'individus souffrant de TDMU. Les avantages d'une telle approche sont les suivants : 1) elle combine une évaluation psychologique avec une évaluation de l'activité cérébrale afin d'établir un traitement individualisé; 2) à l'instar des diagnostics médicaux utilisant une scanographie de l'organe ciblé, elle implique aussi l'utilisation d'une technique valide d'imagerie de l'activité cérébrale (EEG) qui est relativement peu coûteuse et donc plus accessible à divers professionnels; 3) elle aide à distinguer différents sous-types neurologiques et neuropsychiatriques; 4) elle fournit une explication visuelle et cérébrale de la problématique de l'individu, ce qui lui permet d'exercer un meilleur contrôle sur ses symptômes; 5) elle permet d'obtenir des données biologiques objectives de la progression (réussite ou échec) du traitement; 6) elle met en évidence des biomarqueurs prédictifs de succès ou d'échec.

Dans un premier temps, une PNT sera développée à partir des données obtenues par EEG chez les participants ayant un TDMU. Cette PNT consiste en une version modifiée de la neurothérapie, en ce sens que le thérapeute joue un rôle important dans l'apprentissage chez les participants de la capacité d'autorégulation de l'activité cérébrale. La PNT que nous proposons est développée à partir du lien entre les symptômes dépressifs et les anomalies observées au niveau EEG. La localisation cérébrale de la bande de fréquence ayant une

amplitude anormale (trop basse ou trop élevée) sera déterminée à partir de la comparaison de l'activité EEG des individus dépressifs avec celle de sujets sains appartenant à une base de données EEG normatives de l'Université du Maryland (Thatcher *et al.*, 2003). L'emplacement de la bande de fréquence montrant une plus grande déviation chez le groupe dépressif par rapport au groupe contrôle déterminera le protocole à utiliser dans ce projet. Un protocole expérimental A-B-A sera utilisé.

Le premier objectif spécifique, conduisant au premier article, vise à démontrer l'effet de la PNT sur l'intensité (puissance absolue) de la tomographie électromagnétique chez des individus avec TDMU. Cette tomographie électromagnétique réfère à la localisation des générateurs de sources fréquentielles EEG à l'intérieur du cerveau. La méthode utilisée pour comparer les sources EEG des individus dépressifs et non dépressifs (pour la condition les yeux ouverts) est LORETA car il s'agit de la seule technique permettant une comparaison de ces sources avec une base de données normatives. La capacité de la PNT à modifier ces générateurs sera testée avec la méthode sLORETA.

Le deuxième objectif spécifique, menant au deuxième article, mesure cette fois-ci les changements potentiels au niveau de la cohérence EEG reliant les différentes régions du cerveau. Bien que certaines études aient démontré des anomalies au niveau de la connectivité fonctionnelle entre certaines régions du cerveau chez les individus dépressifs, aucune étude publiée n'a testé l'hypothèse qu'un traitement psychologique puisse modifier cette connectivité.

3. Article 1

Paquette, Vincent, & Beauregard, M. Effect of a psychoneurotherapy on brain electromagnetic tomography in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* (submitted).

Effect of a psychoneurotherapy on brain electromagnetic tomography
in individuals with major depressive disorder

Vincent Paquette, M.Sc.^{1,2}

Mario Beauregard, Ph.D.^{1,2,3,4}

¹Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada.

²Centre de Recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

³Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

⁴Centre de Recherche en Sciences Neurologiques (CRSN), Université de Montréal

Key words: power spectral analysis (PSA), electroencephalography (EEG), brain-computer interface (BCI), psychotherapy, major depressive disorder (MDD), Low Resolution Brain Tomography (LORETA), EEG normative database.

ABSTRACT

Recent advances in power spectral analysis of electroencephalography (EEG) signals and brain-computer interface technology may significantly contribute to the development of psychoneurotherapies. The goal is to measure the effect of a psychoneurotherapy on brain source generators of abnormal EEG activity in individuals with major depressive disorder (MDD). Thirty participants with unipolar MDD were recruited in the community. A psychoneurotherapy was developed based on the relationship between the localization of abnormal EEG activity and depressive symptomatology. During the treatment, MDD participants were asked to self-regulate the abnormal brain activity while learning to decrease their negative thoughts and emotional feelings. Changes in depressive symptoms were measured using the Beck Depression Inventory-Second Edition along with other self-report questionnaires. Brain changes were assessed with standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) and a normative EEG database. Before treatment, excessive high-beta (18-30Hz) activity was noted in several brain regions located in the right hemisphere, including the orbitofrontal cortex, middle frontal cortex, medial prefrontal cortex/dorsal anterior cingulate cortex, subgenual cingulate cortex, insula, amygdala/parahippocampal cortex and temporal pole. After treatment, only participants who successfully normalized EEG activity in right cortico-limbic/paralimbic regions could be considered in clinical remission. In these regions, significant correlations were found between the percentage of change of depressive symptoms and the percentage of reduction in high-beta activity. These results suggest that the normalization of high-beta activity in

right cortico-limbic/paralimbic regions can be associated with a significant reduction of depressive symptoms, such as rumination on sadness, negative thoughts and behavioral inhibition. Such a normalization of EEG activity thus appears possible in the context of a psychoneurotherapy.

Recent advances in computerized power spectral analysis (PSA) of electroencephalography (EEG) signals (Hughes & John, 1999; Coburn et al., 2006) and brain-computer interface (BCI) technology (Birbaumer et al., 2006; Scott, 2006; Fetz, 2007) may significantly contribute to the development of brain-based psychotherapies (as we may call psychoneurotherapies) in the context of an evidence-based and personalized medicine. With magnetoencephalography, EEG has the best temporal resolution of all functional neuroimaging techniques (Coburn et al., 2006). Further, EEG is the most practical and accessible neuroimaging technique because it is relatively simple and inexpensive. Given this and the compact nature of the equipment, EEG can readily be accommodated by clinics, hospitals and private offices. Visual inspection of the time-domain conventional EEG has been regarded as too non specific to investigate selective mental disorders. However, computerized PSA has made it possible to link quantitative descriptions of brain electrical activity with specific mental disorders (Hughes & John, 1999; Coburn et al., 2006). In combination with clinical assessment, computerized PSA is used as an adjunct in differential diagnostic and subtyping of depressive disorders (John et al., 1988; Lieber &

Prichep, 1988; Pizzagalli et al., 2002). It is also used to predict the most effective pharmacological treatment for a given patient (Suffin & Emory, 1995; Hunter et al., 2007).

Computerized PSA has greatly benefited from the development of three-dimensional brain source localization methods, such as low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) (Pascual-Marqui et al., 1994) and standardized LORETA (sLORETA) (Pascual-Marqui, 2002). In LORETA, intracranial generators of brain activity detected on the scalp are mathematically estimated by constraining the inverse solution to an anatomical template of the brain. Using this method, Pizzagalli and colleagues (Pizzagalli et al., 2002) found in individuals with major depressive disorder (MDD) abnormally elevated high-beta activity (21-30Hz) in the right prefrontal cortex (BA 9/10/11), combined with abnormally low high-beta activity in the precuneus/posterior cingulate region. It is noteworthy that EEG is the only neuroimaging technique that allows statistical comparison of individual recordings with age-matched or age regression life-span normative databases (John & Prichep, 1988; Gordon et al., 2005; Prichep, 2005; Thatcher et al., 2003, 2005). These databases permit the detection of deficient or excessive EEG power and EEG coherence within each patient evaluated without having to create a local control group. The FDA-approved University of Maryland life-span EEG is one such normative database (Thatcher et al., 2003). This normative EEG database permits a comparison of the estimated intracerebral current density distribution with LORETA (Thatcher et al., 2005). It has been previously proposed that LORETA (Saletu et al., 2005) and this normative

database (Thatcher et al., 2005) may be useful for the diagnoses and treatment of psychiatric disorders. Detailed descriptions of the methods and sample used in this database are available in several peer-reviewed journals (Thatcher et al., 2003). The University of Maryland life-span EEG normative database has been implemented in the Neuroguide software. This software allows age-dependent digital EEG to be compared under resting state eyes-closed and eyes-opened condition, for any montage (e.g., linked-ears, average reference, Laplacian) and for 19 electrode sites.

There is mounting evidence that emotional dysregulation in MDD is related to a dysfunction of the neural circuitry supporting emotional self-regulation (Drevets, 2000; Mayberg, 2003; Seminowicz et al., 2004; Beauregard et al., 2006). Self-regulation of brain activity through operant control and on-line computerized feedback has been demonstrated a few decades ago with EEG (Fetz et al., 1969; Rosenfeld et al., 1969; Nowlis & Kamiya, 1970). Previous work conducted by our research team suggests that self-regulation of EEG activity via a BCI can functionally normalize the brain systems mediating selective attention and response inhibition in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (Lévesque & Beauregard, 2006). Recent functional magnetic resonance imaging studies have shown that by receiving continuous feedback about regional blood-oxygen-level dependent (BOLD) signals through a BCI, healthy individuals can learn to increase the magnitude of the BOLD signal responses within and across functional magnetic resonance imaging (fMRI) sessions (Weiskopf et al., 2003). Regarding this issue, it has been

demonstrated that chronic pain patients can decrease their perception of pain by self-regulating BOLD activity in the anterior cingulate cortex (deCharms et al., 2005). As for mental health problems, the results of a small number of studies indicate that a BCI intervention based on EEG data may be successfully used to reduce depressive symptoms (Rosenfeld, 2000; Hammond, 2005). However, these studies have been done with only a few participants and without measuring whole-brain activity before versus after treatment. Furthermore, the electrode sites and frequency band trained were determined *a priori*, based strictly on the literature.

The main goal of this exploratory study was to measure, using a before-after trial design, the effect of a psychoneurotherapy (PNT) on brain source generators of abnormal EEG activity in individuals with MDD. This PNT was developed based on the linkage between the localization of abnormal brain activity and symptoms in the current MDD sample. This brain-based psychotherapy uses a BCI allowing real-time self-regulation of brain activity subserving emotional and cognitive symptoms of depression. To our knowledge, this is the first study measuring the neurobiological and psychological effects of a PNT in MDD. The central aim of this PNT was to ask depressed participants to self-regulate the abnormal brain activity via a BCI while learning to decrease their negative thoughts and emotional feelings. We predicted that the post-treatment evaluation (compared to the pre-treatment evaluation) would reveal a significant reduction of EEG abnormalities associated with a substantial decrease of depressive symptoms.

METHODS

PARTICIPANTS

All participants were recruited through *Revivre*, a Quebec depressive support association. Individuals who had received a diagnosis of current unipolar MDD (as assessed through their physician, psychiatrist or psychologist) and potentially met study criteria (based on a phone interview) were invited for a diagnostic interview. The Structured Clinical Interview for DSM-IV (First et al., 1997) was used to ensure that depressed participants met the DSM-IV criteria for unipolar MDD. Individuals with any history or current episode of mania, hypomania, psychosis, alcohol or substance abuse, neurological disorders, intellectual deficit or other Axis I disorders were excluded, with the exception of comorbid anxiety that is often present in MDD. Dysthymia was allowed only if occurring in conjunction with current unipolar MDD. Twenty-five females and five males ($n = 30$) were recruited in this study. Age ranged from 27 to 58 years ($M=44$, $SD=8.7$), years of education ranged from 11 to 23 ($M=16$, $SD=3$) and number of depressive episodes ranged from 1 to 20 ($M=4.6$, $SD=3.6$). Twenty-two participants had first-relative familial depression. Twenty-six of these individuals were taking antidepressant medications at the time of the study but still suffered from unipolar MDD symptoms. The other four participants had stopped taking antidepressant medications long before the study as a result of significant negative side effects. They were explicitly requested to refrain from making any change in their medication intakes until the end of the treatment. A written informed consent was

obtained for each participant following a complete description of the study. The informed consent form was approved by the Scientific and Ethics Research Committees from the Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

Non-depressed control participants were part of the University of Maryland life-span EEG normative database (Thatcher et al., 1987; 2003). The control sample was made of 625 screened and evaluated normal individuals ranging in age from two months to 82 years and stratified into 21 age groups.

SELF-REPORT QUESTIONNAIRES

Depressive symptoms were assessed with self-report questionnaires administered at baseline and after treatment. The severity of depressive symptoms was evaluated using the *Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II)*. For the BDI-II, a score of ≤ 13 is considered an indication of non clinical level of depression while a score of ≥ 29 is considered an indication of severe clinical depression (Beck et al., 1996). Other self-report questionnaires were used pre- and post-treatment to better characterize the MDD participants and measure the cognitive, affective and behavioral components affected by the proposed PNT. These questionnaires measured the frequency of negative automatic thoughts (ATQn) (Bouvard et al., 1992), frequency of positive automatic thoughts (ATQp) (Ingram & Wisnicki, 1988), frequency of rumination on sadness (RSS) (Conway et al., 2005), dysfunctional attitudes (DAS-A) (Bouvard et al., 1994), and behavioral inhibition

and activation (BIS, BAS-rr, BAS-d, BAS-fun) (Kasch et al., 2002). Given the high comorbidity of anxiety with MDD, the severity of anxiety symptoms (BAI) (Freeston et al., 1994) and frequency of worries (WDQ) (Ladouceur et al., 1999) were also assessed. The results from self-report questionnaires were compared to normative data published for each questionnaire.

EEG RECORDINGS AND POWER SPECTRAL ANALYSES

EEG was recorded, before treatment and one month following completion, from 19 scalp locations (Electro-cap International, Inc.), based on the International 10/20 System of electrode placement (Jasper, 1958). A linked-ears reference montage was used. We chose the 19 scalp locations that were utilized to create the University of Maryland EEG normative database. EEG data were acquired and amplified within a bandpass of 0.1 to 58 Hz (128 samples per second) with a 60-Hz Notch filter (Deymed Diagnostic, TruScan 32). EEG recordings were acquired in a dimly illuminated room during a 5-min (2 x 150 sec) resting state eyes opened. Data were then imported into the software (Neuroguide 2.4) which carefully calibrated EEG signals coming from the current amplifier. Each participant's EEG samples were plotted, visually examined and then edited to remove artifacts. Non-overlapping, artifact-free 60-sec EEG samples were extracted for all participants. Split-half reliability (correlation between the first 30-sec and the last 30-sec) was examined on the edited EEG segments and only records with > 95% average reliability

were considered in PSA. This sensitive procedure allows controlling for state changes and drowsiness. Using linked-ears reference montage, PSA was performed for the 60-sec EEG samples with a Fast Fourier Transform (FFT). Overall, absolute power was computed for seven frequency bands (1-4Hz, 4-8Hz, 8-10Hz, 10-12Hz, 12-15Hz, 15-18Hz, 18-30Hz) and 19 electrodes (FP1/FP2, F7/F8, F3/F4, FZ, T3/T4, C3/C4, CZ, P3/P4, T5/T6, PZ, O1/O2).

BRAIN SOURCE LOCALIZATION

Intracranial localization of brain regions responsible for generating abnormal activity in our depressive sample was estimated with LORETA normative EEG database (Thatcher et al., 2005). This Z-score database has been shown to successfully localize known pathologies to the expected Brodmann areas (BA) as an hypothesis test based on the surface EEG before computing LORETA. A review of all published 3D, discrete, distributed, linear EEG/MEG tomography methods for solving the EEG inverse problem has shown that LORETA has the lowest localization error (to within 1 voxel resolution on average) (Pascual-Marqui et al., 2002). Even without using individual MRI anatomical scans, it has been demonstrated that with as little as 16 electrodes, and using the approximate three-shell head model registered to the Talairach human brain atlas (Talairach & Tournoux, 1988), localization accuracy of EEG is 10 mm at worst (Cohen et al., 1990; Pascual-Marqui, 1999). However, by adding localization error due to the head model, the average error is not expected to exceed 2-3 cm. LORETA inverse solutions is a model of the 3D distribution of electric

neuronal activity that has maximum similarity (i.e., maximum synchronization) in terms of orientation and strength between neighboring neuronal populations (represented by adjacent voxels) (Pascual-Marqui et al., 2002). LORETA inverse solutions are restricted to 2,394 voxels (spatial resolution = 7mm) within cortical gray matter and hippocampi, as determined by the digitized Talarach and probability atlases of the Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute (MNI305). EEG electrode coordinates are derived from cross-registrations between spherical and head geometry (Towle et al., 1993). To date, LORETA has received important theoretical and cross-modal validation from studies combining this method with structural and functional MRI, positron emission tomography (PET), visual and auditive event-related potentials, and intracranial recordings (Pascual-Marqui et al., 2002).

Within-subject comparisons (pre- versus post-treatment) of EEG activity were made using standardized LORETA (sLORETA) (Pascual-Marqui, 2002). This relatively new method yields images of standardized EEG current density and demonstrates the lowest localization errors in noisy simulations (Pascual-Marqui, 2002). sLORETA was selected because of two important innovations that contribute to increase the accuracy of localization (relatively to LORETA). First, realistic electrode coordinates are made from a 10/5 system (Oostenveld & Praamstra, 2001) and are registered to the MNI152 (Mazziotta et al., 2001) scalp, with a 12-parameter affine transformation followed by a spline that projects the electrodes onto the scalp with minimum distortion (Jurcak et al., 2007). This provides a much more

realistic head-surface-based positioning system. Second, the transformation matrix for the inverse solution uses the electric potential lead field computed with the boundary element method applied to the MNI152 digitized structural MRI template (Fuchs et al., 2002). sLORETA inverse solutions are constrained to this template composed of 6,239 cortical gray matter voxels at 5mm.

PSYCHONEUROTHERAPY (PNT)

At baseline, abnormal absolute power within specific frequency bands was noted for specific electrode sites and for each participant. Based on group average abnormalities, we decided which frequency band to train and in which location in order to develop a group treatment protocol. During PNT, real-time abnormal activity recorded from every participant was translated into a graphic displayed on their computer monitor screen. Each session was composed of eight to ten blocks of three to four minutes of training eyes opened, without moving and in silence within blocks. Eyes opened training was adopted since MDD participants would rapidly fall asleep with eyes closed (due to sleep disturbances). During the first 10 sessions of the PNT, participants were first asked to relax and quiet their mind as much as possible while doing breathing exercises. Then they were instructed to focus visual attention on the computer screen in order to associate specific mental states with variations in their brain activity displayed on that screen. Within this self-reflexive mode, participants were asked to self-regulate the abnormal brain activity while learning to decrease their negative thoughts and emotional feelings. In the last 10

sessions of PNT, the capacity of participants to successfully self-regulate brain activity and mood was challenged by gradually exposing participants to situations usually triggering depressed mood and thoughts (for example the therapist read aloud such sentence as: *Imagine that your boss is unhappy about your performance at work*). At the end of each block (see below), participants were encouraged to discuss with the therapist or write down any strategies they used as well as any emotionally charged memories, thoughts or images that came to mind. The therapist helped participants to reframe any negatively evoked mental content. Strategies most commonly utilized by participants were changing thought contents (from negative to positive) and thought processes (from self-focused/past or future-oriented, reverberating ruminations or worries to external-focused/present-oriented goal-directed thoughts guiding action), practicing mindful awareness (mindfulness) and letting go with their thoughts and emotions, allowing to feel and name their emotions in order to understand their meanings, maintaining emotionally positive memories, and visually imagining positive outcomes. Participants met the therapist (VP) two times per week for 20 1-hour sessions which lasted 10 weeks.

STATISTICAL ANALYSES

Statistical analyses were conducted only on those subjects who completed all 20 sessions. Dropouts were excluded from these analyses. BDI-II scores were used at the end of treatment to distinguish Responders from Non Responders. Changes in more specific cognitive, affective and behavioral symptoms associated with depression and anxiety were

assessed by means of multivariate analysis of variance (MANOVA, using SPSS version 15.0; SPSS Inc., Chicago, Ill) performed on all self-reported questionnaires, with repeated measures on *Treatment* (Pre- vs. Post-treatment). Independent t-tests were also performed between Responders and Non Responders to test any difference at baseline or after treatment.

Neuroelectrical differences between our current MDD sample and healthy individuals were estimated by contrasting EEG samples with the University of Maryland normative EEG database (Thatcher et al., 2003; 2005). Before treatment, a z-score was computed with regard to the absolute power of each of the seven frequency bands for the 19 electrode sites. The frequency band involving the highest number of electrode sites with abnormal z-score ($z \leq -1.5$ or $z \geq 1.5$) was retained for source localization. Planned comparisons were then performed before launching Z-score LORETA in order to generate *a priori* data-driven hypotheses about corresponding volume of interests (VOIs). LORETA VOIs were selected based on the estimation of the most probable BAs underlying the electrode sites that showed the highest band abnormalities. Only one BA per electrode site was retained for subsequent analyses (i.e., the BA with most abnormal z-score). Three other VOIs (insula, amygdala/parahippocampal cortex and subgenual cingulate cortex) were included in data analyses given the evidence indicating an involvement of these brain regions in the mediation of the cognitive, physiological, and experiential aspects of emotional responses (Beauregard, 2004; Beauregard et al., 2006). One month after termination, z-scores were

measured once again for each of the LORETA VOIs in order to assess any significant change in absolute power.

PSA changes following treatment were measured by using sLORETA and comparing with paired-t-tests absolute power of the selected bands within electrode sites and corresponding BAs. sLORETA VOIs were created by selecting only voxels corresponding to BAs identified by Z-score LORETA in the between-subject analyses. Before contrasting pre- vs post-treatment sLORETA VOIs, a subject-wise normalization was performed for every participant in the selected band. This procedure consisted in multiplying the value of every single voxel by the inverse of the total activity over all voxels, as an attempt to control for a potential global effect over all voxels due to treatment or the passage of time. Normalized data were then log transformed, without smoothing. Statistically significant voxels were identified based on a nonparametric approach using a randomization strategy (Nichols & Holmes, 2002). This method determined the critical probability threshold values for the observed t values with correction for multiple testing. After each iteration, the largest t value was kept. Following 5000 iterations, the t value associated with the most extreme 5% of the distribution was identified for the selected band. A one-tailed test was used ($p < .05$). Finally, a mean t value was computed for each voxel and the largest t value among voxels which belong to the same VOI was retained for the final analyses. The structure-probability maps atlas (Lancaster et al., 2000) implemented in sLORETA was used to determine the brain regions and BAs closest to the significant locations identified with the MNI

coordinates. To specifically test whether changes in abnormal activity in brain areas were related to changes in symptoms severity, we correlated post-treatment sLORETA normalized log-transformed BAs with percentage change in BDI-II score after treatment. Degrees of freedom were defined as the number of participants minus two ($df=27-2=25$, $p<.05$, uncorrected, threshold for significance: $r >.036$).

RESULTS

Twenty-seven participants (22 females and 5 males) completed all 20 sessions and were included in data analyses. Their age ranged from 27 to 58 years ($M=44$, $SD=9$). Three participants do not pursue to PNT for varied reasons (i.e., personality problems, extreme fatigue or very low level of energy).

PRE-TREATMENT

SELF-REPORT MEASURES

As shown in Table 1, self-report questionnaires confirmed that our current MDD sample was characterized with severe depressive symptoms, high frequency of negative automatic thoughts, low frequency of positive automatic thoughts, and high levels of dysfunctional attitudes and rumination on sadness. There was also a high comorbidity with anxiety, especially associated with high frequency of worries. In addition, participants scored high on the behavioral inhibition scale and low on behavioral activation subscales.

BRAIN ABNORMALITIES

Compared to the University of Maryland EEG normative database, PSA revealed that high-beta (18-30Hz) activity was the frequency band involving the highest number of electrode sites with an abnormal z-score. No abnormal theta and alpha activity was detected at any site. Electrode sites showing excessive high-beta activity were noted at FP2 ($z=2.4$), FP1 ($z=2.3$), F4 ($z=1.7$), F8 ($z=1.7$), F3 ($z=1.6$), F7 ($z=1.5$) and T4 ($z=1.5$). Z-score LORETA solutions estimated the corresponding BAs with the highest z-score (see Table 2). In the right hemisphere (compared to the left hemisphere), a clear pattern of excessive high-beta activity was uncovered (see Table 2).

TREATMENT PROTOCOL

Based on these PSA data, the treatment protocol was designed to ask depressed participants to reduce high-beta (18-30Hz) activity in cortico-limbic/paralimbic regions via a BCI while learning to decrease their negative thoughts and emotional feelings. During treatment, EEG activity was filtered in a 18-30Hz band from four electrodes positioned at AF3, AF4, T3 and T4⁴², referenced to nose. AF3 and AF4 (Oostenveld & Praamstra, 2001) were selected because of their middle position between FP1-F3-F7 and FP2-F4-F8, respectively. Real-time activity within each electrode was translated into one of the four bar graphs displayed on a computer monitor screen. Height variations of the bar graph corresponded to real-time variations of amplitude (in microvolts [mV]) in the selected band for each of the four

electrodes. Cumulative mean amplitude for each electrode was shown above each bar graph. No auditory feedback was given.

CLINICAL CHANGES

Following treatment, there was a statistically significant reduction of the mean BDI-II score ($p < .001$), and 20 out of 27 participants (74%) did not meet DSM-IV criteria for MDD (Confidence interval [95%] = [55% to 87%]) (see Table 1). Despite the fact that there was no male participant in the Non Responders group, independent t-tests revealed no baseline difference between Responders (R) and Non Responders (NR) on all other demographic variables. The only self-report questionnaire that showed statistically significant difference between R and NR at baseline was BAS-rr ($t_{26}=11.17$, $p=.02$). Since a comparison of symptom change between R and NR could only be adequately interpreted for variables on which the two groups had an equivalent baseline, this subscale was eliminated from further analyses. A MANOVA with repeated measures on Treatment (Pre- vs. Post-treatment) was performed on the ten self-report questionnaires for the whole MDD sample (see Table 1). Wilk's criterion showed a statistically significant main effect of Treatment [$F(10,17) = 14.24$, $p<.001$]. Univariate tests indicated statistically significant post- versus pre-treatment differences of scores for all these questionnaires except the BASd ($p=.45$) and BASfun ($p=.27$) (see Table 1). For Non Responders, a MANOVA showed no main effect of Treatment [$F(10,10) = .47$, $p<.80$]. Only the BASd ($p=.32$) and BASfun ($p=.08$) showed no statistical difference between R and NR after treatment.

BRAIN ELECTRICAL CHANGES

One month after the end of treatment, absolute power of high-beta (18-30Hz) activity showed a significant reduction in the orbitofrontal cortex (BA 11/47), insula (BA 13), amygdala/parahippocampal cortex (BA 36/37), temporal pole (BA 38), lateral prefrontal cortex (BA 10 and BA6/8), and subgenual cingulate cortex (BA 25) (see Figure 1 and Table 3). Further, z-score LORETA indicated that high-beta activity in VOIs after treatment fell within normal range ($z < 2$) for Responders but not for Non Responders (see Table 2). For almost all VOIs, there was a reduction of high-beta activity on the right side, along with an elevation of this activity on the left side (see Table 3). Interestingly, in Responders a statistically significant reduction of cortico-limbic/paralimbic activity was measured in the right hemisphere whereas in Non Responders, a significant increase of cortico-limbic/paralimbic activity was evidenced in the left hemisphere.

The percentage of reduction of high-beta activity in right orbitofrontal (BA 11/47, $r = .46$, $p < .05$), right medial prefrontal cortex/dorsal anterior cingulate cortex (BA 9/32, $r = .45$, $p < .05$, uncorrected), right subgenual cingulate cortex (BA 25, $r = .45$, $p < .05$) and right temporal pole (BA 38, $r = .45$, $p < .05$) was positively correlated with the percentage of reduction of depressive symptoms (as measured with the BDI-II) (see Figure 2). A positive correlation ($r = .48$, $p < .05$) was also found between an increase of high-beta activity in bilateral precuneus / posterior cingulate cortex (BA 40/31) and the percentage of reduction of depressive symptoms (see Figure 2).

Table 1. Mean Score and Standard Deviation of Self-Report Questionnaires

Questionnaires	Norms	Total (n=27)			Responders (n=20)			Non Responders (n=7)		
		Pre	Post	% Change	Pre	Post	% Change	Pre	Post	% Change
BDI-II	7.7 (5.9) ¹	37.3 (9.0)	10.1 (9.2)	-72.9**	36.7 (8.2)	5.3 (3.7)	-85.7**	39.0 (11.4)	24.0 (4.3)	-38.5*
BAI	9.9 (10.5) ²	18.5 (9.3)	7.6 (7.7)	-58.9**	17.0 (8.7)	5.0 (4.9)	-70.8**	22.9 (10.1)	15.4 (9.3)	-32.5*
WDQ	21.1 (16.1) ³	62.6 (27.4)	28.7 (19.5)	-54.2**	65.5 (27.8)	19.7 (10.4)	-69.9**	54.4 (26.9)	54.4 (15.8)	0.0
ATQn	46.2 (12.0) ⁴	91.3 (24.1)	49.2 (19.9)	-46.1**	89.3 (22.0)	39.6 (6.6)	-55.7**	97.0 (30.4)	76.9 (19.3)	-20.8
RSS	35.4 (10.6) ⁵	40.6 (10.7)	21.9 (8.3)	-46.0**	41.7 (9.5)	18.6 (5.0)	-55.5**	37.4 (13.7)	31.6 (8.7)	-15.7
ATQp	107.2 (18.6) ⁶	69.9 (16.2)	91.0 (23.2)	30.2**	72.7 (16.6)	100.6 (17.0)	38.4**	61.9 (12.4)	63.6 (15.0)	2.8
DAS-A	115.8 (25.9) ⁷	146.0 (38.1)	107.2 (36.8)	-26.6**	149.7 (39.8)	99.0 (35.7)	-33.8**	135.4 (33.4)	130.6 (30.9)	-3.6
BIS/BAS (BIS subscale)	20 (3.8) ⁸	23.3 (3.1)	19.1 (3.84)	-18.0**	23.1 (3.3)	18.1 (3.4)	-21.6**	23.9 (2.6)	22.1 (3.5)	-7.2
BIS/BAS (BAS-fun subscale)	12.6 (2.0) ⁸	11.0 (3.2)	11.5 (2.4)	4.5	11.5 (3.1)	12.0 (2.3)	4.3	9.6 (3.3)	10.1 (2.1)	6.0
BIS/BAS (BAS-d subscale)	11.9 (2.9) ⁸	10.7 (2.2)	11.1 (2.1)	3.7	10.5 (2.3)	11.4 (2.1)	8.6	11.3 (1.8)	10.4 (2.0)	-7.6
BIS/BAS (BAS-rr subscale)	17.7 (2.3) ⁸	15.7 (2.7)	15.7 (2.6)	0	16.5 (2.5)	15.9 (2.8)	-3.3	13.7 (2.1)	15.1 (2.3)	10.4

**Two-tailed, $p < .001$, *Two-tailed, $p < .05$. % Change = (Post - Pre) / (Pre)*100. ¹Beck, Steer and Brown (1996). Non depressed control subjects (n=44). Score of 0-13 = non depressed; 14-19 = mild; 20-28 = moderate; 29-63 = severe. ²Freeston et al. (1994). Non depressed control group (n=332); ³Ladouceur et al. (1999). Non depressed control group (n=20); ⁴Bouvard et al. (1992). Non depressed control subjects (n=93); ⁵Conway et al. (2000). Non depressed control group (n=220); ⁶Ingram and Wisnicki (1988). Non depressed control group (n=480); ⁷Bouvard et al. (1994). Non depressed control subjects (n=93); ⁸Kasch et al. (2002). Non depressed control group (n=27).

Table 2. Z-Score Absolute Power of High-Beta Activity (18-30Hz)

Z-Score LORETA VOI (BA)	TAL coordinates			Total (n=27)			Responders (n=20)			Non Responders (n=7)		
	x	y	z	Pre	Post	% change	Pre	Post	% change	Pre	Post	% change
R Middle Frontal Cortex (BA 10)	39	45	24	3.14	2.21	-29.5*	3.13	1.61	-48.6**	3.15	3.92	24.4
L Middle Frontal Cortex (BA 10)	-38	45	24	2.81	2.09	-25.6	2.89	1.51	-47.8**	2.59	3.73	44.0
R Middle Frontal Cortex (BA 6/8)	46	12	45	3.06	2.15	-29.7*	3.01	1.56	-48.2**	3.22	3.83	18.9
L Middle Frontal Cortex (BA 6/8)	-51	5	39	2.73	1.97	-27.8	2.80	1.43	-48.9**	2.52	3.51	39.3
R Orbitofrontal Cortex (BA 11/47)	18	29	-18	2.89	2.08	-28.0*	2.94	1.54	-47.6**	2.76	3.63	31.5
L Orbitofrontal Cortex (BA 11/47)	-17	22	-18	2.67	2.02	-24.3	2.71	1.44	-46.9**	2.53	3.67	45.1
R Temporal Pole (BA 38)	32	2	-11	2.31	1.49	-35.5*	2.30	0.99	-57.0**	2.32	2.89	24.6
L Temporal Pole (BA 38)	-31	2	-11	2.13	1.53	-28.2	2.20	1.13	-48.6**	1.95	3.05	56.4
R Amygdala/Parahippocampal Complex (BA 36/37)	4	-11	-5	2.70	1.96	-27.4*	2.70	1.36	-49.6**	2.71	3.69	36.16
L Amygdala/Parahippocampal Complex (BA 36/37)	-17	-4	-11	2.32	1.78	-23.3	2.36	1.24	-47.5*	2.20	3.35	52.3
R Insula (BA 13)	32	23	0	2.58	1.75	-32.2*	2.60	1.26	-51.5**	2.53	3.17	25.30
L Insula (BA 13)	-31	17	7	2.38	1.82	-23.5	2.47	1.29	-47.8*	2.12	3.32	56.6
C Subgenual Cingulate Cortex (BA 25)	4	16	-12	2.92	2.14	-26.7*	2.95	1.54	-47.8**	2.85	3.83	34.39

Abbreviations: MDD, major depressive disorder; VOI, volume of interest; LORETA, low-resolution brain electromagnetic tomography; BA, Brodmann area, R, right; L, left; C, central; TAL, Talairach. % Change = (Post - Pre) / (Pre)*100. **One-tailed, p < .01 corrected; *One-tailed, p < .05 corrected.

Table 3. Raw sLORETA values of High-Beta Activity (18-30Hz)

sLORETA VOI (BA)	MNI coordinates			Total (n=27)			Responders (n=20)			Non Responders (n=7)		
	x	y	z	Pre	Post	% change	Pre	Post	% change	Pre	Post	% change
R Middle Frontal Cortex (BA 10)	45	55	-5	368.2	284.4	-22.8**	344.2	152.9	-55.6**	436.8	660.2	51.1
L Middle Frontal Cortex (BA 10)	-45	50	-5	298.3	373.1	25.1	296.7	228.5	-23.0*	302.8	786.3	159.7
R Middle Frontal Cortex (BA 6/8)	25	20	60	111.7	98.1	-12.2**	109.7	60.5	-44.8**	117.4	205.4	74.9
L Middle Frontal Cortex (BA 6/8)	-20	20	60	93.5	112.0	19.8	99.7	72.3	-27.5*	75.7	225.6	198.2
R Orbitofrontal Cortex (BA 11/47)	45	15	0	190.6	134.3	-29.5**	171.8	73.4	-57.3**	244.3	308.4	26.2
L Orbitofrontal Cortex (BA 11/47)	-45	15	-5	172.6	231.0	33.9	166.6	143.8	-13.7	189.5	480.2	153.3
R Temporal Pole (BA 38)	30	15	-25	152.0	127.8	-16.0**	140.7	69.4	-50.7**	184.4	294.6	59.8
L Temporal Pole (BA 38)	-30	15	-25	139.5	195.9	40.4	136.8	118.4	-13.5	147.2	417.4	183.7
R Amygdala/Parahippocampal Complex (BA 36/37)	25	-30	-20	52.8	40.3	-23.6**	47.2	27.5	-41.8**	68.8	77.1	12.0
L Amygdala/Parahippocampal Complex (BA 36/37)	-25	-30	-20	59.5	63.6	7.0	49.2	41.1	-16.6*	88.8	128.1	44.3
R Insula (BA 13)	35	5	20	83.5	59.0	-29.4**	77.5	35.6	-54.0**	100.7	125.7	24.8
L Insula (BA 13)	-35	5	20	74.7	88.3	18.2	75.7	56.3	-25.6*	71.8	179.6	150.1
C Subgenual Cingulate Cortex (BA 25)	15	10	-20	93.6	91.7	-2.0*	90.8	51.2	-43.6*	101.7	207.6	104.2

Abbreviations: MDD, major depressive disorder; VOI, volume of interest; sLORETA, standardized low-resolution brain electromagnetic tomography; BA, Brodmann area, R, right; L, left; C, central; MNI, Montreal Neurological Institute. % Change = (Post - Pre) / (Pre)*100. **One-tailed, p < .01 corrected; *One-tailed, p < .05 corrected.

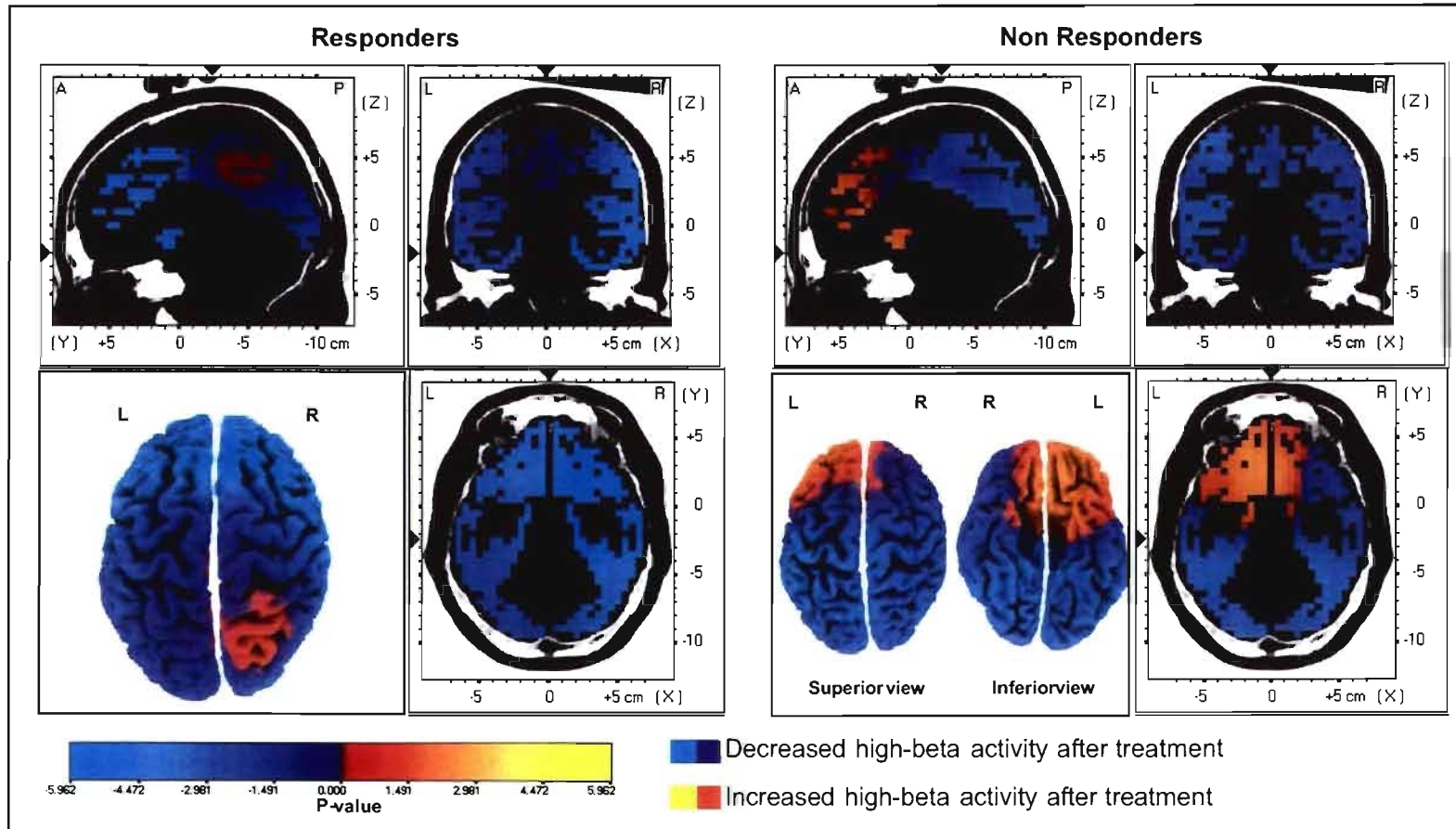


Figure 1. Whole-brain sLORETA direction of changes in absolute power of high -beta (18-30Hz) activity after PNT. L, left; R, right; A, anterior; P, posterior; PNT, psychoneurotherapy .

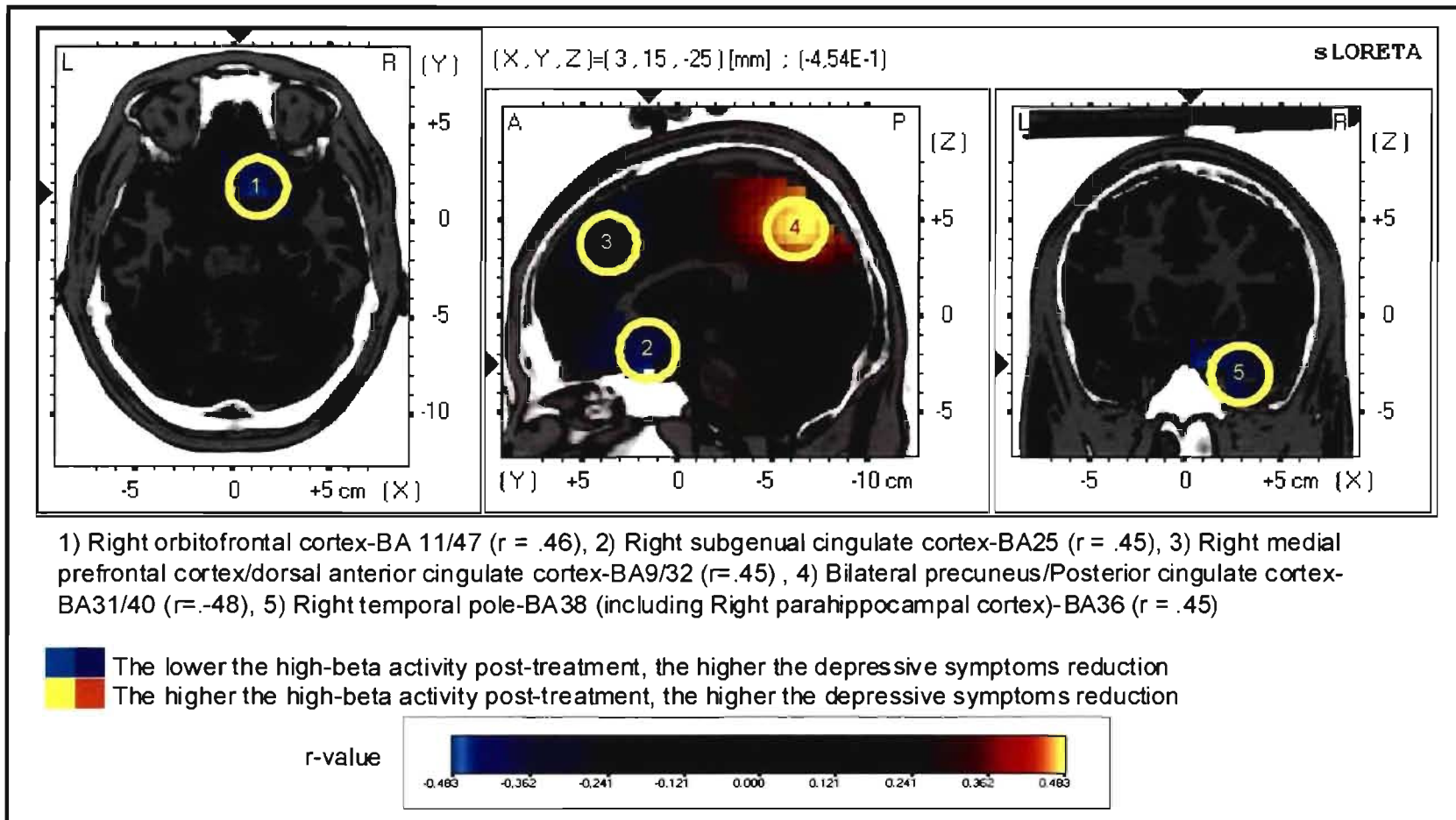


Figure 2. Correlation between percentage change in Beck Depression Inventory score after PNT and post-treatment absolute power of high-beta (18-30Hz) activity measured with sLORETA.

L, left; R, right; A, anterior; P, posterior; PNT, psychotherapy.

DISCUSSIONS

In agreement with what has been previously reported by Pizzagalli et al. (2002), EEG spectral analyses and brain source localization revealed, in MDD participants, excessive high-beta activity in right cortico-limbic/paralimbic regions. Based on this finding, a novel PNT was developed. The main objective of this treatment was to ask depressed participants to reduce high-beta activity in cortico-limbic/paralimbic regions via a BCI while learning to decrease their negative thoughts and emotional feelings. Results demonstrated that only participants who successfully normalized right cortico-limbic/paralimbic EEG activity could be considered in clinical remission (i.e., BDI-II score ≤ 13) after the treatment. These results strongly suggest a relationship between the decrease of high-beta activity within right cortico-limbic/paralimbic regions and the reduced frequency of ruminative processes. Moreover, following treatment, Responders reported being less overwhelmed by ruminations and worries, while experiencing more self-control in converting negative thoughts into positive ones. They also reported having more goal-directed thoughts leading toward action. Further, Responders showed a significant score reduction on the behavioral inhibition scale, while no significant change was noted regarding the behavioral activation scale. This finding indicates that the decrease in high-beta activity in the right cortico-limbic/paralimbic regions may be related to a decrease of inhibited/withdrawal behaviors in depressed participants (Davidson, 1994).

The excessive high-beta activity detected in right frontal regions is consistent with neurometabolic data showing a right frontal hyperactivity in individuals with MDD (Mayberg, 2003). This right frontal hyperactivity has been interpreted as an exaggerated or maladaptive compensatory process (maybe to psychomotor retardation) resulting in psychomotor agitation and rumination. Such a process would serve to over-ride a persistent negative mood generated by abnormal chronic activity of limbic/paralimbic structures (Mayberg, 2003). With respect to the right frontal hyperactivity seen in MDD, significant positive correlations were found here between the percentage of reduction in self-reported depressive symptoms and the percentage of reduction of high-beta activity in

right cortico-limbic/paralimbic, including orbitofrontal cortex (BA 11/47), medial prefrontal cortex/dorsal anterior cingulate cortex (BA 9/32), amygdala/parahippocampal cortex (BA 36/37), insula (BA 13), temporal pole (BA 38), and subgenual cingulate cortex (BA 25). The orbitofrontal cortex (BA 11, 47) plays a pivotal role in emotional self-regulation whereas the medial prefrontal cortex/dorsal anterior cingulate cortex (BA 9/32) appears to be crucially involved in the metacognitive representation of one's own emotional states (Beauregard, 2004). The amygdala/parahippocampal complex, the insula, and the temporal pole are implicated in the mediation of the cognitive, physiological, and experiential aspects of emotional responses, respectively (Beauregard, 2004; Beauregard et al., 2006). As for the subgenual cingulate cortex, this region is implicated in primary autonomic and homeostatic processes (Freedman et al., 2000) and chronic deep stimulation of BA 25 has been shown to reduce depressive symptoms in treatment-resistant MDD (Mayberg et al., 2005). Interestingly, a recent [^{18}F]-2-fluoro-deoxy glucose (^{18}FDG) PET study designed to measure brain changes associated with cognitive-behavioral therapy (CBT) in unipolar MDD patients has demonstrated that clinical improvement was associated with decreased metabolic activity in these regions (Goldapple et al., 2004). Importantly, reduced serotonin, glutamate/glutamine and GABA functions have also been found in several of these regions (Hasler et al. 2007) before treatment. It thus seems conceivable that the frontal metabolic hyperactivity and the neurochemical imbalances seen in MDD may be linked with excessive high-beta activity.

A correlation was found between the reduction in depressive symptoms and an increase of high-beta activity in the bilateral precuneus / posterior cingulate cortex (BA 40/31). Abnormally low high-beta activity has been found in these cortical areas in individuals with MDD (Pizzagalli et al., 2002). Furthermore, increased activity in precuneus/posterior cingulate cortex has been shown to correlate with symptom remission following pharmacological treatment (Mayberg, 2003) or interpersonal therapy (Martin et al., 2001). Since the highest level of cortical glucose metabolism during resting state occurs in these

brain regions in healthy participants (Andreasen, 1997; Raichle et al., 2001), it is plausible that pharmacological treatment, interpersonal therapy and the PNT tested here may all contribute to restore the default mode of the brain. In keeping with such a view, increased high-beta activity in the precuneus/posterior cingulate region may be a predictor of treatment response in MDD. In other respects, there is some evidence that the precuneus/posterior cingulate region is part of a neural system supporting self-reflective thought and self-representation (Johnson et al., 2002). It is credible to think that the increased high-beta activity noted after PNT was linked to the reduction of the frequency of ruminations.

Potential limitations of the present study deserve consideration. First, because no “waiting-list” or non depressed reference group were included in this study, it was not possible to evaluate the possible contribution of passage of time to clinical and brain changes. However, the fact that the test-retest stability of computerized PSA within the same individual is remarkably high, even over several years (Kondacs & Szabó, 1999; Vuga et al., 2006), and the distinct profiles of brain changes between Responders and Non Responders support the view that the clinical and cerebral modifications measured after treatment were directly associated with the PNT. Second, another limitation of this study is related to the heterogeneity of our outpatient sample with regard to several variables such as age, gender, number of depressive episodes, medication intakes, and comorbid anxiety. Nevertheless, it could be argued that our sample of MDD participants was more representative of depressed individuals in the general population. Third, we used only 19 electrodes to measure brain activity pre- vs. post-treatment. Still, the University of Maryland EEG normative database was created with the same number of electrodes (Thatcher et al., 2003). Moreover, there is some evidence that when sLORETA is tested with a decreasing number of electrodes, resolution decreases gradually, but localization hardly deteriorates (Congedo, 2006). Finally, a double-blind, randomized, placebo-controlled approach was not utilized given the exploratory nature of this study. Hence, we

do not know the extent to which the clinical and brain changes measured following the PNT may be ascribable to a placebo effect. Further studies are needed to establish on firmer ground the present preliminary evidence covering the efficacy of PNT in MDD.

In conclusion, the results of this study suggest that the normalization of high-beta (18-30Hz) activity in right cortico-limbic/paralimbic regions can be associated with a significant reduction of MDD symptoms such as rumination on sadness, negative thoughts and behavioral inhibition. The present results also suggest that the PNT used in the present investigation has the potential to contribute to the normalization of EEG activity in depressed individuals. Further, this study provides evidence that PSA combined with EEG normative databases and brain source localization methods constitute a useful and relatively inexpensive neuroimaging procedure for detecting brain abnormalities in MDD and identify biomarkers of treatment response.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to acknowledge financial support to VP and MB from the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ). We also thank Marc-André Bouchard, Ph.D., and Dominic Beaulieu-Prévost, Ph.D. for their useful recommendations.

REFERENCES

Andreasen, N.C., 1997. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science* 275, 1586-1593.

Beauregard, M., 2004. *Consciousness, Emotional Self-Regulation and the Brain*. Amsterdam, John Benjamins Publishing.

Beauregard, M., Paquette, V., Levesque, J., 2006. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport* 17, 843-846.

Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. *Manual of the Beck Depression Inventory*, second edition, the psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, San Antonio, USA.

Bouvard, M., Charles, S., Mollard, E., Guérin, J., Aimard, G., Cottraux, J., 1992. Étude de validation et analyse factorielle de la version française du questionnaire des pensées automatiques. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 2, 25-28.

Bouvard, M., Cottraux, J., Charles, S., Ciadella, P., Guérin, J., Aimard, G., 1994. Étude de validation sur une population française de l'échelle d'attitudes dysfonctionnelles de Weissman et Beck (DAS Forme A). *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 4, 127-135.

Birbaumer, N., Weber, C., Neuper, C., Buch, E., Haapen, K., Cohen, L., 2006. Physiological regulation of thinking: brain-computer interface (BCI) research. *Prog. Brain Res.* 159, 369-391.

Coburn, K.L., Lauterbach, E.C., Boutros, N.N., Black, K.J., Arciniegas, D.B., Coffey, C.E., 2006. The Value of Quantitative Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18, 460-500.

Cohen, D., Cuffin, B.N., Yunokuchi, K., Maniewski, R., Purcell, C., Cosgrove, G.R., Ives, J., Kennedy, J.G., Schomer, D.L., 1990. MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. *Annals of Neurology* 28, 811-817.

Congedo, M., 2006. Subspace Projection Filters for Real-Time Brain Electromagnetic Imaging, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53, 1624-34.

Conway, M., Csank, P.A.R., Holm, S.L., Blake, C.K., 2000. On Assessing Individual Differences in Rumination on Sadness. *J. Personality Assessment* 75, 404-425.

Davidson, R.J., 1994. Asymmetric brain function, affective style, and psychopathology: the role of early experience and plasticity. *Development and Psychopathology* 6, 741-758.

deCharms, R.C., Maeda, F., Glover, G.H., 2005. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102, 18626-31.

Drevets, C.W., 2000. Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biol. Psychiatry* 48, 813-829.

Fetz, E.E., 1969. Operant conditioning of cortical unit activity. *Science* 163, 955-958.

Fetz, E.E., 2007. Volitional control of neural activity: implications for brain-computer interfaces. *J. Physiol.* 579, 571-579.

First, M.D., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B., 1997. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – (SCID-I), Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.

Freedman, L.J., Insel, T.R., Smith, Y., 2000. Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 421,172-88.

Freeston, M.H., Ladouceur, R., Thibodeau, N., Gagnon, F., Rhéaume, J., 1994. L'inventaire d'anxiété de Beck: propriétés psychométriques d'une traduction française. *Encéphale* XX, 47-55.

Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., Ebersole, J.S., 2002. A standardized boundary element method volume conductor model. *Clin. Neurophysiology* 113, 702-712.

Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., Mayberg, H., 2004. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 34-41.

Gordon, E., Cooper, N., Rennie, C., Hermens, D., Williams, L.M. 2005. Integrative neuroscience: the role of a standardized database. *Clin. EEG Neurosci.* 36, 64-75.

Hammond, D.C., 2005. Neurofeedback with anxiety and affective disorders. *Child Adolescent Psychiatr. Clin. N. Am.* 14, 105-123.

Hasler, G., van der Veen, J.W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., Drevets, W.C., 2007. Reduced Prefrontal Glutamate/Glutamine and γ -Aminobutyric Acid Levels in Major

Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 193-200.

Hughes, J.R., John, E.R.. 1999. Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 11, 190-208.

Hunter, A.M., Cook, I.A., Leuchter, A.F., 2007. The Promise of the Quantitative Electroencephalogram as a Predictor of Antidepressant Treatment Outcomes in Major Depressive Disorder. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 30, 105-124.

Ingram, R.E., Wisnicki, K.S., 1988. Assessment of Positive Automatic Cognition. *J. Consult. Clin. Psychology* 56, 898-902.

Jasper, H., 1958. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *EEG Clin. Neurophysiol.* 10:371-375.

John, E.R., Prichep, L.S., Fridman, J., Easton, P., 1988; *Neurometrics: Computer assisted differential diagnosis of brain dysfunctions.* *Science* 293, 162-169.

Johnson, S.C., Baxter, L.C., Wilder, L.S., Pipe, J.G., Heiserman, J.E., Prigatano, G.P., 2002. Neural correlates of self-reflection. *Brain* 125, 1808-14.

Jurcak, V., Tsuzuki, D., Dan, I., 2007. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems. *Neuroimage* 34, 1600-1611.

Kasch, K.L., Rottenberg, J., Arnow, B.A., Gotlib, I.H., 2002. Behavioral Activation and Inhibition Systems and the Severity and Course of Depression. *J. Abnormal Psychology* 111, 589-597.

Kondacs, A., Szabó, M., 1999. Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1708-16.

Ladouceur, R., Dugas, M.J., Freeston, M.H., Rhéaume, J., Blais, F., Boisvert, J.-M., Gagnon, F., Thibodeau, N., 1999. Specificity of generalized anxiety disorder symptoms and processes. *Behav. Ther.* 30, 197-207.

Lancaster, J.L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M., Freitas, C.S., Rainey, L., Kochunov, P.V., Nickerson, D., Mikiten, S.A., Fox, P.T., 2000. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum. Brain Mapp.* 10, 120-31.

Lévesque, J., Beauregard, M., 2006. Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactive disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Lett.* 394, 216-221.

Lieber, A.L., Prichep, L.S., 1988. Diagnosis and Subtyping of Depressive Disorders by Quantitative Electroencephalography: I. Discriminant Analysis of Selected Variables in Untreated Depressives. *The Hillside Journal of Clinical Psychiatry* 10, 71-83.

Martin, S.D., Martin, E., Rai, S.S., Richardson, M.A., Royall, R., 2001. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 641-648.

Mayberg, H.S., 2003. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br. Med. Bull.* 65, 193-207.

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M., Kennedy, S.H., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651-60.

Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R., Mazoyer, B., 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1293-322.

Nichols, T.E., Holmes, A.P., 2002. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum. Brain Mapp.* 15, 1-25.

Nowlis, D.P., Kamiya, J., 1970. The control of electroencephalographic alpha rhythms through auditory feedback and the associated mental activity. *Psychophysiology* 6, 476-84.

Oostenveld, R., Praamstra, P., 2001. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin. Neurophysiol.* 112, 713-719.

Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 49-65.

Pascual-Marqui, R.D., 1999. Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem. *Int. J. Bioelectromagnetism* 1, 75-86.

Pascual-Marqui, R.D., Esslen, M., Kochi, K., Lehmann, D., 2002. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24 Suppl C, 91-95.

Pascual-Marqui, R.D., 2002. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24 Suppl D, 5-12.

Pizzagalli, D.A., Nitschke, J.B., Oakes, T.R., Hendrick, A.M., Horras, K.A., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Koger, J.V., Benca, R.M., Pascual-Marqui, R.D., Davidson, R.J., 2002. Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. *Biol. Psychiatry* 52, 73-85.

Prichep, L.S., 2005. Use of Normative Databases and Statistical Method in Demonstrating Clinical Utility of QEEG: Importance and Cautions. *Clin. EEG Neurosci.* 36, 82-87.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98, 676-682.

Rosenfeld, J.P., Rudell, A.P., Fox, S.S., 1969. Operant control of neural events in humans. *Science* 165, 821-823.

Rosenfeld, J.P., 2000. An EEG biofeedback protocol for affective disorders. *Clin. Electroencephalogr.* 31, 7-12.

Saletu, B., Anderer, P., Saletu-Zyhlarz, G.M., Pascual-Marqui, R.D., 2005. EEG mapping and low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) in diagnosis and therapy

of psychiatric disorders: evidence for a key-lock principle. *Clin. EEG Neurosci.* 36(2), 108-115.

Scott, S.H., 2006. Converting thoughts into action. *Nature* 442, 141-142.

Seminowicz, D.A., Mayberg, H.S., McIntosh, A.R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z., Rafi-Tari, S., 2004. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *NeuroImage* 22, 409-418.

Suffin, S.C., Emory, W.H., 1995. Neurometrics subgroups in attentional and affective disorders and their association with pharmacotherapeutic outcome. *Clin. Electroencephalogr.* 26, 76-83.

Talairach, J., Tournoux, P., 1988. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* Stuttgart, Thieme.

Thatcher, R.W., Walker, R.A., Guidice, S., 1987. Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science* 236, 1110-1113.

Thatcher, R.W., Walker, R.A., Biver, C.J., North, D.N., Curtin, R., 2003. Quantitative EEG Normative Databases: Validation and Clinical Correlation. *J. Neurotherapy* 7, 87-121.

Thatcher, R.W., North, D., Biver, C., 2005. Evaluation and validity of a LORETA normative EEG database. *Clin. EEG Neurosci.* 36, 116-122.

Towle, V.L., Bolanos, J., Suarez, D., Tan, K., Grzeszczuk, R., Levin, D.N., Cakmur, R., Frank, S.A., Spire, J.P., 1993. The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *EEG Clin. Neurophysiology* 86, 1-6.

Vuga, M., Fox, N.A., Cohn, J.F., George, C.J., Levenstein, R.M., Kovacs, M., 2006. Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls. *Int. J. Psychophysiol.* 59, 107-15.

Weiskopf, N., Veit, R., Erb, M., Mathiak, K., Grodd, W., Goebel, R., Birbaumer, N., 2003. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage* 19, 577-586.

4. Article 2

Paquette, Vincent, & Beauregard, M. Effect of a psychoneurotherapy on functional connectivity in individuals with major depressive disorder. *Neuroscience Letters* (submitted).

Effect of a psychoneurotherapy on functional brain connectivity
in individuals with major depressive disorder

Vincent Paquette, M.Sc.^{1,2}

Mario Beauregard, Ph.D.^{1,2,3,4}

¹Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada.

²Centre de Recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

³Département de Radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

⁴Centre de Recherche en Sciences Neurologiques (CRSN), Université de Montréal

Key words: power spectral analysis (PSA), electroencephalography (EEG), brain-computer interface (BCI), psychotherapy, major depressive disorder (MDD), EEG coherence, functional connectivity, EEG normative database.

ABSTRACT

Recent advances in power spectral analysis of electroencephalography (EEG) signals and brain-computer interface (BCI) technology may significantly contribute to the development of brain-based psychotherapies (or psychoneurotherapies). The main goal of this study was to measure the effect of a psychoneurotherapy (PNT) on abnormal EEG coherence in individuals with major depressive disorder (MDD). EEG activity was measured during resting state and a rumination state. This PNT entailed the use of a BCI allowing real-time self-regulation of brain activity mediating emotional and cognitive symptoms of MDD. The central aim of this PNT was to teach depressed individuals to self-regulate the abnormal brain activity while they learned to decrease their negative thoughts and emotional feelings. Participants with unipolar MDD were recruited in the community. Non-depressed control subjects were part of the University of Maryland life-span EEG normative database. Frequency-domain EEG coherence was calculated for 171 intra-hemispheric and inter-hemispheric pair-wise combinations of 19 electrodes in seven frequency bands. A pattern of intra- and inter-hemispheric hypocoherece, including short- and long-distance electrodes around fronto-central regions, was noted before treatment for high frequency bands (> 10 Hz). This pattern was exacerbated during rumination. Following treatment, there was a general tendency toward increased EEG coherence for all bands during both resting state and rumination. These results indicate that a significant reduction of EEG hypocoherece in individuals with MDD can be associated with a significant reduction of MDD symptoms. These results also

suggest that the PNT tested here has the potential to contribute to the normalization of functional connectivity in depressed individuals.

Electroencephalography (EEG) coherence is considered to be an index of functional connectivity between two cortical regions [26,31,34,37]. Functional connectivity refers to the integration of information flows across sets of brain regions dynamically interacting with one another [32,38,39]. EEG coherence is a sensitive measure that can reveal subtle aspects of brain network dynamics such as “functional coupling”, “cortico-cortical associations” [34], “information exchange” [29], “temporal coordination” [14], and “functional interaction” [4]. It has been demonstrated that EEG coherence is affected by at least two separate sources: 1) short axoned stellate and Martinotti cells/Golgi type II cells, and 2) long axoned pyramidal/Golgi type I cells [34]. A general interpretation of high coherence between two EEG signals is synchronized neuronal oscillations (suggestive of functional integration); whereas low coherence indicates independently active populations (suggestive of functional segregation) [26].

Reduced inter- and intra-hemispheric EEG coherence in individuals with major depressive disorder (MDD) has been repeatedly observed during resting state [13,17,20,21,28]. This reduction has been interpreted as indicative of a reduced number of synaptic connections, an imbalance of functional processes common to both hemispheres and/or a heightened focussing of processes unique to each hemisphere [17].

Recent advances in computerized power spectral analysis (PSA) of EEG signals [10,15] and brain-computer interface (BCI) technology [8,11,18,30] may significantly contribute

to the development of brain-based psychotherapies (as we may call psychoneurotherapies). In line with this, the main goal of the present study was to measure, using a before-after trial design, the effect of a psychoneurotherapy (PNT) on abnormal EEG coherence in individuals with MDD. EEG activity was measured during resting state and an emotional challenge. This PNT entailed the use of a BCI allowing real-time self-regulation of brain activity mediating emotional and cognitive symptoms of MDD. The central aim of this PNT was to teach depressed individuals to self-regulate the abnormal brain activity while they learned to decrease their negative thoughts and emotional feelings. To our knowledge, this is the first study measuring the impact of a PNT on functional brain connectivity in MDD. We hypothesized that the post-treatment evaluation (compared to the pre-treatment evaluation) would reveal a significant increase of EEG coherence associated with a substantial decrease of depressive symptoms.

Participants were recruited through *Revivre*, a Quebec depressive support association. Individuals who had received a diagnosis of current unipolar MDD and potentially met study criteria (based on a phone interview) were invited for a diagnostic interview. The Structured Clinical Interview for DSM-IV [12] was used to ensure that depressed participants met the DSM-IV criteria for unipolar MDD. Individuals with any history or current episode of mania, hypomania, psychosis, alcohol or substance abuse, neurological disorders, intellectual deficit or other Axis I disorders were excluded, with

the exception of comorbid anxiety that is often present in MDD. Dysthymia was allowed only if occurring in conjunction with current unipolar MDD. Twenty-five females and five males ($n = 30$) were recruited in this study. Age ranged from 27 to 58 years ($M=44$, $SD=8.7$), years of education ranged from 11 to 23 ($M=16$, $SD=3$) and number of depressive episodes ranged from 1 to 20 ($M=4.6$, $SD=3.6$). Twenty-two participants had first-relative familial depression. Twenty-six of these individuals were taking antidepressant medications at the time of the study but still suffered from unipolar MDD symptoms. The other four participants had stopped taking antidepressant medications long before the study as a result of significant negative side effects. They were explicitly requested to refrain from making any change in their medication intakes until the end of the treatment. A written informed consent was obtained for each participant following a complete description of the study. The informed consent form was approved by the scientific and ethics research committees from the Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Non-depressed control participants were part of the University of Maryland life-span EEG normative database [35,36]. The control sample was made of 625 screened and evaluated normal individuals ranging in age from two months to 82 years and stratified into 21 age groups.

The severity of depressive symptoms was evaluated, before and after treatment, using the *Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II)*. For the BDI-II, a score of ≤ 13 is considered an indication of non clinical level of depression while a score of ≥ 29 is considered an indication of severe clinical depression [7]. EEG was recorded, pre- and

post-treatment, from 19 scalp locations based on the International 10/20 System of electrode placement (linked-ears reference) [16]. EEG data were acquired and amplified within a bandpass of 0.1 to 58 Hz (128 sample per second) with a 60-Hz Notch filter (Deymed Diagnostic, TruScan 32). EEG recordings were acquired eyes opened during a 5-min (2 x 150 sec) resting state condition and a ruminative state condition. In the rumination condition, the therapist (V.P.) read aloud to participants their most frequent negative automatic thoughts noted in the Automatic Thoughts Questionnaire – negative (ATQn) [9]. Participants had to maintain in their minds these negative thoughts (e.g., *I am so disappointed in myself, I hate myself, I am a loser*). Data were converted into the software (Neuroguide 2.4) which carefully calibrated EEG signals coming from the current amplifier. Each participant's EEG samples were plotted, visually examined and then edited to remove artifacts. Non-overlapping, artifact-free 60-s EEG samples were extracted for all participants. Split-half reliability (correlation between the first 30-s with the last 30-s) was examined on the edited EEG segments and only records with > 95% average reliability were considered in spectral analyses. This sensitive procedure allows controlling for state changes and drowsiness. PSA was performed for the 60-s EEG samples with a Fast Fourier Transform (FFT) on 2 s epochs thus yielding a 0.5Hz frequency resolution over the frequency range from 1 to 30 Hz for each epoch. A sliding window was used to compute the FFT in which successive 2 s epochs were overlapped by 500ms steps to minimize the effects of the FFT windowing procedure. Absolute power (mV^2) was computed from 19 scalp locations (FP1/FP2, F7/F8, F3/F4, FZ,

T3/T4, C3/C4, CZ, P3/P4, T5/T6, PZ, O1/O2) in 7 frequency bands (delta: 1-4Hz, theta: 4-8Hz, alpha1: 8-10Hz, alpha2: 10-12Hz, beta1: 12-15Hz, beta2: 15-18Hz, beta3: 18-30Hz). Frequency-domain EEG coherence was computed for all 171 intra-hemispheric and inter-hemispheric pairwise combinations of the 19 channels for each of the 7 frequency bands.

Compared to the University of Maryland EEG normative database, PSA revealed that high-beta (18-30Hz) activity was the frequency band involving the highest number of electrode sites with an abnormal z-score. Electrode sites showing excessive high-beta activity were noted at FP2 ($z=2.4$), FP1 ($z=2.3$), F4 ($z=1.7$), F8 ($z=1.7$), F3 ($z=1.6$), F7 ($z=1.5$) and T4 ($z=1.5$). During PNT, real-time abnormal activity recorded from every participant was translated into a graphic (bar graph) displayed on a computer monitor screen. Each session was composed of eight to ten blocks of three to four minutes of eyes opened training, without moving and in silence within blocks. Eyes opened training was adopted since MDD participants would rapidly fall asleep with eyes closed. During the first 10 sessions of the PNT, participants were initially asked to relax and quiet their mind as much as possible while doing breathing exercises. Then they were instructed to focus visual attention on the computer screen to associate specific mental states with variations in their brain activity. Within this self-reflexive mode, participants were asked to reduce high-beta (18-30Hz) activity while they learned to decrease their negative thoughts and emotional feelings. Four electrodes were positioned at AF3, AF4, T3 and T4, referenced to nose. AF3 and AF4 [27] were selected because of their middle

position between FP1-F3-F7 and FP2-F4-F8, respectively. In the last 10 sessions of PNT, the capacity of participants to successfully self-regulate brain activity and mood was challenged by gradually exposing participants to situations usually triggering depressed mood and thoughts (for example the therapist read aloud such sentence as: *Imagine that your boss is unhappy about your performance at work*). At the end of each block, participants were encouraged to discuss with the therapist or write down any strategies they used as well as any emotionally charged memories, thoughts or images that surfaced. The therapist helped participants to reframe any negatively evoked mental content. Strategies most commonly utilized by participants were changing thought contents (from negative to positive) and thought processes (from self-focused/past or future-oriented, reverberating ruminations or worries to external-focused/present-oriented goal-directed thoughts guiding action), practicing mindful awareness (mindfulness) and letting go with their thoughts and emotions, allowing to feel and name their emotions in order to understand their meanings, maintaining emotionally positive memories, and visually imagining positive outcomes. Participants met the therapist two times per week for 20 1-hour sessions.

Statistical analyses were conducted only on those subjects who completed all 20 sessions. BDI-II scores were used at the end of treatment to distinguish Responders from Non Responders. EEG coherence between our current MDD sample and healthy individuals were estimated by contrasting EEG samples with the University of

Maryland normative EEG database. Before treatment, a z-score was computed for the 171 electrode pairwise combinations and for both resting state and ruminative state conditions within each of the 7 frequency bands. One month after the end of treatment, z-scores were measured once again to assess any significant change in EEG coherence. For both conditions the number of significant ($2 < z < -2$) inter-hemispheric or intra-hemispheric cortico-cortical connections was distinguished for Responders and Non Responders. Changes in functional connectivity following treatment were estimated by using paired-t-tests between EEG coherence for all electrode combinations and within each frequency band. Twenty-seven participants (22 females and 5 males) completed all 20 sessions and were included in data analyses. Their age ranged from 27 to 58 years ($M=44$, $SD=9$). Three participants do not pursue to PNT for varied reasons (i.e., personality problems, extreme fatigue).

During resting state before treatment, a pattern of intra- and inter-hemispheric hypo-coherence, including short- and long-distance electrodes around fronto-central regions, was noted for the Alpha1, Alpha2, Beta1, Beta2 and Beta3 bands. Beta2 was the frequency band with the largest number of abnormal connections in most participants. For this band, left (FP1-F3) and right (FP2-F4) frontopolar-frontal pairs of electrodes showed maximum hypo-coherence (Table 1). Responders (74% of participants) and Non responders showed a similar pattern of hypo-coherence and a comparable number of abnormal connections (Table 1, Fig. 1). Rumination was also

associated with a pattern of intra- and inter-hemispheric hypo-coherence, including short- and long-distance electrodes near fronto-central areas, for the Alpha1, Alpha2, Beta1, Beta2 and Beta3 bands. More hypo-coherent connections in high frequency bands (i.e., > 10 Hz) were seen in the rumination condition compared to the resting state condition. As during resting state, left (FP1-F3) and right (FP2-F4) frontopolar-frontal, and left frontomedial (F3-Fz) pairs of electrodes displayed maximum hypo-coherence for Beta2 band. A comparable pattern of hypo-coherence and a similar number of abnormal connections were found for Responders and Non responders (Table 1, Fig. 2).

During resting state after treatment, there was a general tendency toward increased EEG coherence expressed by a decreased number of abnormal hypo-coherent connections. This tendency was seen for the Delta, Theta, Alpha1, Alpha2, Beta1, Beta2 and Beta3 bands. The statistically significant decreases in the number of abnormal hypo-coherent connections were found only in Responders (Table 1, Fig. 1). It is noteworthy that even for Responders, frontopolar-frontal connections remained hypo-coherent for almost all brainwave bands. In the rumination condition following treatment, the tendency toward increased EEG coherence and decreased number of abnormal hypo-coherent connections was also seen for the Delta, Theta, Alpha1, Alpha2, Beta1, Beta2 and Beta3 bands (Table 1, Fig. 2). In addition, only Responders had significant decreases in the number of abnormal hypo-coherent connections, and frontopolar-frontal connections were still hypo-coherent for most EEG bands (Table 1, Fig. 2).

Table 1. Summary of changes in EEG coherence of Beta2 activity (15-18Hz) between electrode pairs before and after PNT

Electrode Pairs	z-score																	
	All patients (n=27)						Responders (n=20)						Non Responders (n=7)					
	Resting State			Rumination			Resting State			Rumination			Resting State			Rumination		
	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p
FP1-F3	-4.85	-4.20	0.42	-6.54	-4.87	0.09	-5.18	-3.92	0.17	-6.60	-4.45	0.10	-3.90	-5.00	0.10	-6.39	-5.95	0.73
FP2-F4	-4.57	-3.98	0.45	-5.41	-4.39	0.18	-4.09	-3.07	0.27	-4.83	-3.32	0.12	-5.94	-6.59	0.48	-6.88	-7.14	0.79
F3-Fz	-3.63	-2.67	0.34	-5.09	-3.40	0.06	-3.74	-1.80	0.08	-5.36	-2.67	0.01*	-3.33	-5.15	0.35	-4.41	-5.30	0.57
F3-C3	-3.52	-2.11	0.03*	-4.76	-2.53	0.00*	-3.32	-1.57	0.01*	-4.79	-2.09	0.00*	-4.08	-3.67	0.83	-4.68	-3.66	0.59
FP2-F3	-3.39	-2.99	0.54	-4.64	-3.42	0.05	-3.29	-2.31	0.21	-4.54	-2.79	0.03*	-3.70	-4.92	0.07	-4.90	-5.03	0.88
F3-Cz	-3.11	-2.27	0.18	-4.25	-2.83	0.01*	-3.10	-1.73	0.04*	-4.24	-2.46	0.01*	-3.14	-3.82	0.64	-4.27	-3.80	0.72
FP1-F4	-2.92	-2.60	0.43	-4.23	-2.94	0.02*	-3.08	-2.05	0.04*	-4.23	-2.31	0.01*	-2.47	-4.16	0.06	-4.24	-4.58	0.45
FP2-Fz	-2.88	-2.29	0.31	-4.22	-2.52	0.03*	-2.55	-1.33	0.09	-3.93	-1.77	0.04*	-3.82	-5.01	0.07	-4.97	-4.42	0.50
F4-Cz	-2.85	-2.12	0.11	-3.61	-2.67	0.05	-2.51	-1.65	0.09	-3.34	-2.14	0.02*	-3.80	-3.45	0.76	-4.30	-4.01	0.81
FP1-Fz	-2.83	-2.57	0.67	-4.47	-3.01	0.03*	-3.03	-1.92	0.11	-4.75	-2.52	0.01*	-2.26	-4.43	0.08	-3.74	-4.28	0.54
F3-P3	-2.68	-2.16	0.07	-3.08	-2.23	0.00*	-2.73	-2.06	0.04*	-3.04	-2.23	0.03*	-2.54	-2.44	0.90	-3.21	-2.25	0.08
F3-F4	-2.64	-1.87	0.16	-3.23	-2.48	0.07	-2.70	-1.44	0.04*	-3.39	-2.21	0.02*	-2.47	-3.10	0.51	-2.84	-3.16	0.64
F4-Fz	-2.61	-1.94	0.36	-3.49	-2.56	0.21	-2.32	-1.24	0.14	-3.35	-1.81	0.04*	-3.44	-3.93	0.82	-3.85	-4.51	0.74
FP2-Cz	-2.54	-1.96	0.19	-3.69	-2.38	0.02*	-2.26	-1.18	0.05	-3.42	-1.72	0.02*	-3.34	-4.18	0.04*	-4.39	-4.07	0.70
FP2-P3	-2.45	-2.14	0.38	-2.63	-2.17	0.13	-2.41	-1.88	0.19	-2.55	-1.88	0.08	-2.55	-2.88	0.30	-2.83	-2.94	0.89
FP2-C3	-2.42	-1.85	0.10	-3.22	-2.20	0.03*	-2.27	-1.22	0.02*	-2.95	-1.61	0.02*	-2.82	-3.64	0.03*	-3.91	-3.72	0.81
FP1-C3	-2.30	-1.91	0.22	-3.33	-2.39	0.04*	-2.35	-1.49	0.01*	-3.41	-2.02	0.02*	-2.16	-3.11	0.07	-3.12	-3.34	0.82
F4-P3	-2.28	-1.81	0.01*	-2.38	-1.91	0.02*	-2.28	-1.74	0.01*	-2.32	-1.82	0.06	-2.30	-2.02	0.54	-2.54	-2.15	0.22
F3-Pz	-2.21	-1.92	0.35	-2.87	-2.17	0.03*	-2.29	-1.75	0.13	-2.85	-2.10	0.07	-1.99	-2.42	0.56	-2.93	-2.37	0.28
FP1-Cz	-2.19	-1.87	0.37	-3.34	-2.34	0.03*	-2.19	-1.42	0.08	-3.41	-1.88	0.01*	-2.20	-3.14	0.14	-3.17	-3.52	0.72
FP1-P3	-2.18	-1.92	0.25	-2.67	-2.03	0.05	-2.15	-1.75	0.15	-2.65	-1.76	0.02*	-2.26	-2.41	0.53	-2.71	-2.73	0.98
F4-Pz	-2.17	-1.84	0.16	-2.55	-2.15	0.11	-2.08	-1.67	0.09	-2.46	-1.92	0.08	-2.44	-2.33	0.87	-2.79	-2.72	0.87
F4-C3	-2.16	-1.50	0.02*	-2.51	-1.91	0.06	-2.03	-1.24	0.02*	-2.47	-1.70	0.04*	-2.53	-2.24	0.64	-2.59	-2.43	0.82
FP2-Pz	-2.03	-1.73	0.35	-2.68	-2.12	0.12	-1.92	-1.31	0.12	-2.57	-1.70	0.06	-2.34	-2.95	0.04*	-2.94	-3.20	0.71
FP1-FP2	-2.00	-1.85	0.73	-3.10	-2.22	0.00*	-2.00	-1.39	0.17	-3.10	-1.99	0.00*	-2.00	-3.17	0.02*	-3.12	-2.81	0.68

* p < .05 (2-tailed)

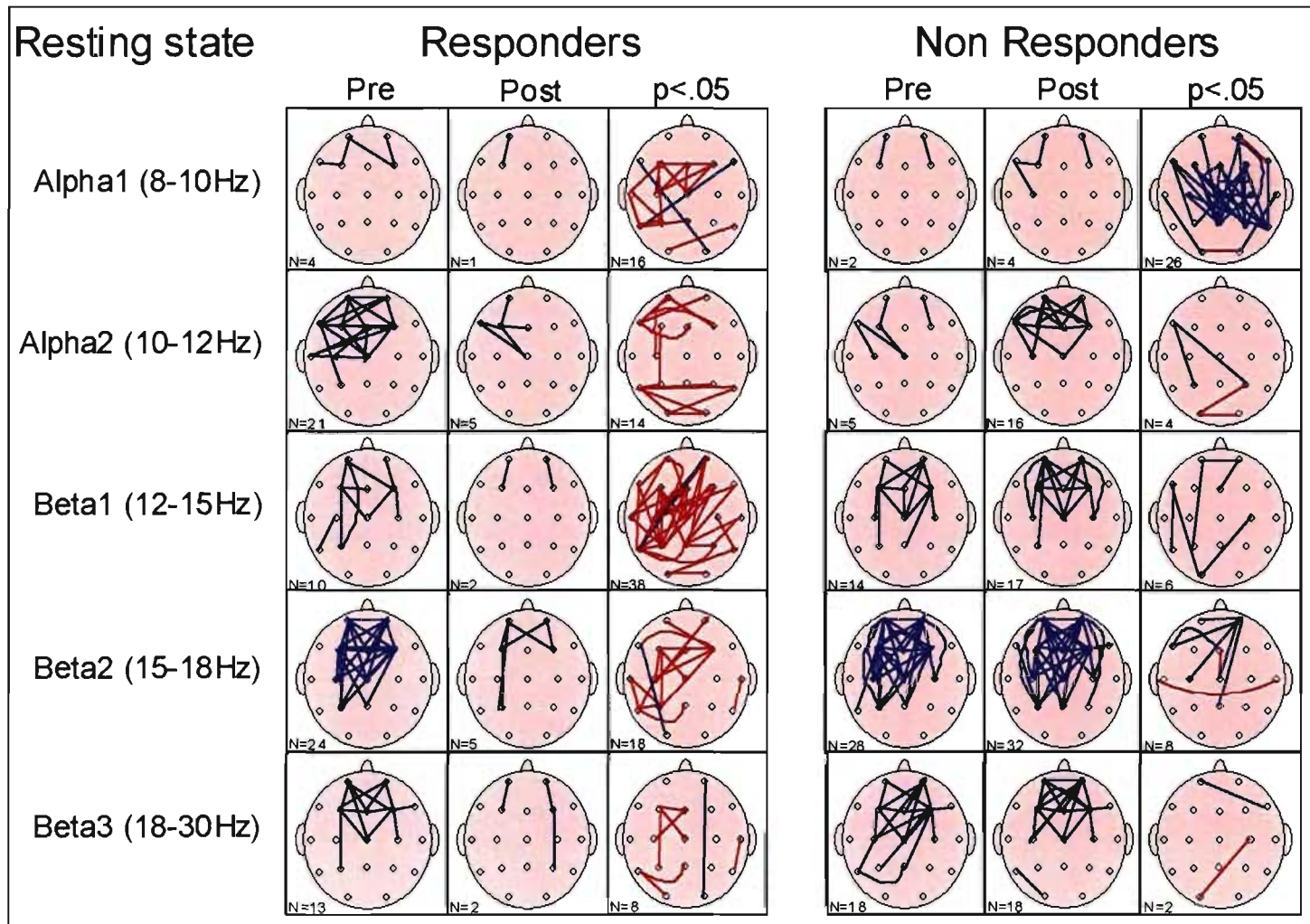


Figure 1. Topography of significant ($z < -2$) EEG hypocoherece during resting state before and after PNT. The third column of each section corresponds to the paired-t-test (post- versus pre-treatment). Red indicates increased coherence while blue indicates decreased coherence (after PNT).

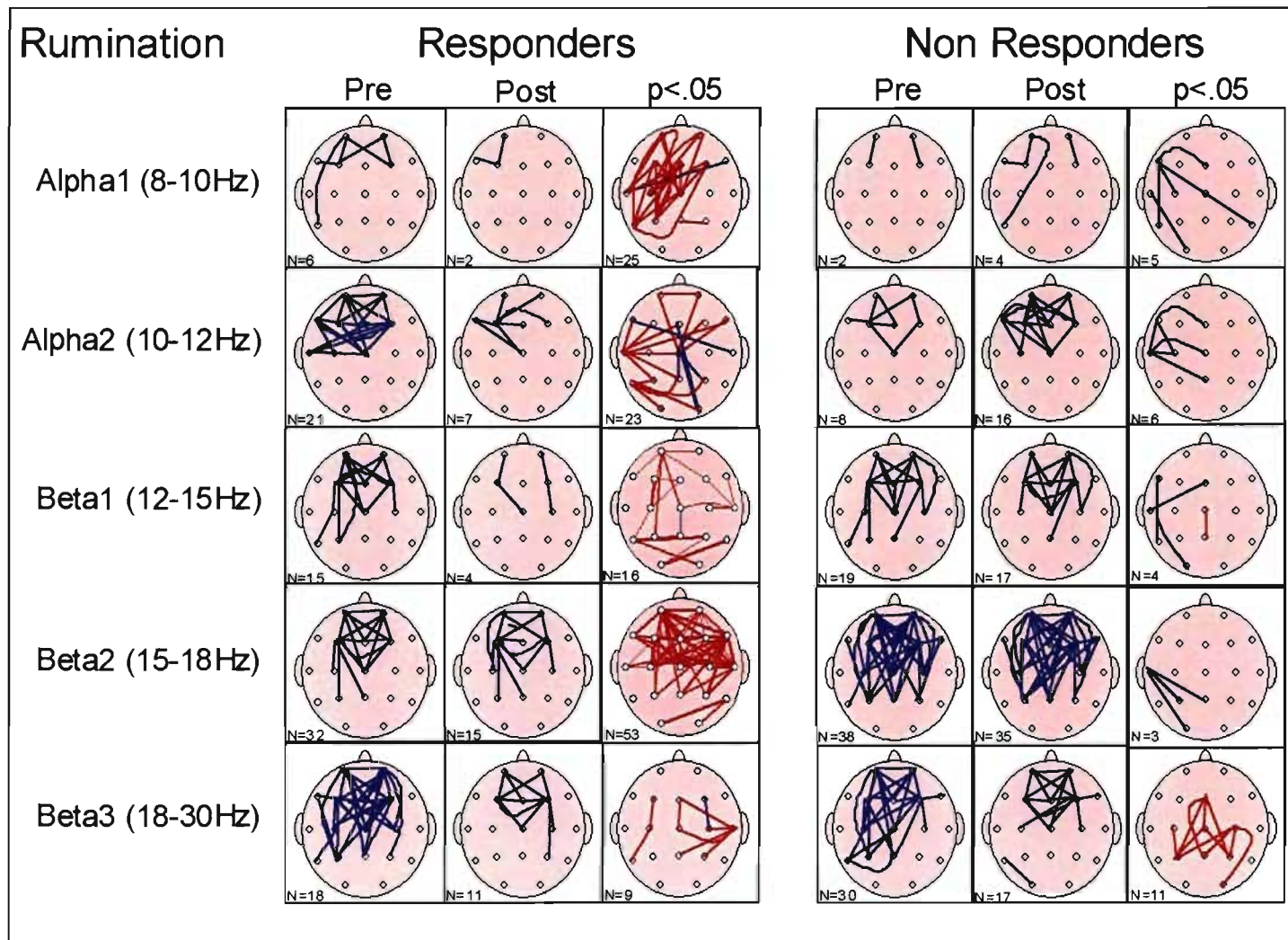


Figure 2. Topography of significant ($z < -2$) EEG hypo-coherence during rumination before and after PNT. The third column of each section corresponds to the paired-t-test (post- versus pre-treatment). Red indicates increased coherence while blue indicates decreased coherence (after PNT).

In keeping with earlier literature [12,16,19,20,27], the present results showed decreased inter- and intra-hemispheric EEG coherence in MDD participants during resting state. This hypo-coherence included short and long-distance connections around fronto-central regions and affected high frequency bands (i.e., > 10 Hz). Following PNT, only participants who showed a significant reduction of hypo-coherence could be considered in clinical remission. This finding strongly suggests a relationship between the increase of EEG coherence and the reduction of depressive and anxiety symptoms. In addition, the fact that in Responders frontopolar-frontal connections were still hypo-coherent following the PNT suggests that the abnormal hypo-coherence seen at FP1-F3 and FP2-F4 might be a trait marker of MDD.

Our results are also consistent with those of a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study conducted by Anand et al (2005) [2]. These researchers examined, in individuals with MDD and healthy control subjects, correlations of low frequency blood oxygenation dependent (BOLD) related fluctuations (LFBF) between anterior cingulate cortex and amygdala, pallidostriatum and medial thalamus. At rest and during exposure to emotionally negative pictures, LFBF correlations were decreased in all these regions in MDD subjects compared to control subjects. More recently, Anand and colleagues (2007) [3] demonstrated in depressed individuals that the antidepressant sertraline can increase functional connectivity between the anterior cingulate cortex and limbic regions during resting state and exposure to negative pictures. In view of this, it is plausible that the PNT tested here also increases functional connectivity between the mood-regulating frontal regions and mood-generating limbic regions [6].

We have shown that rumination in MDD participants exaggerates the number of intra- and inter-hemispheric hypo-coherent connections within fronto-central regions, especially for high frequency bands (i.e., > 15 Hz). Rumination enhances negative cognitions about the past, present, and future. Rumination also interferes with effective interpersonal problem solving, depletes motivation to engage in instrumental behavior and impairs social relationships [22,25]. It is tempting to speculate that in MDD rumination may disturb functional connectivity between brain systems involved in mood generation and cognitive regulation of emotion.

MRI studies investigating the microstructural integrity of white matter by diffusion tensor imaging (DTI) in individuals with MDD have consistently found a pattern of low fractional anisotropy values in various areas of the frontal cortex [1,5,19,23,24,33,40]. It is thus possible that the hypo-coherence measured here in individuals with MDD results from structural connectivity disturbances implicating frontal areas. Moreover, given that EEG hypo-coherence significantly diminished after the PNT, it does not seem far-fetched to suggest that this type of treatment might lead to microstructural brain changes.

Potential limitations of the present study deserve consideration. First, because no “waiting-list” or non depressed reference group were included in this study, it was not possible to evaluate the possible contribution of passage of time to clinical and brain changes. However, the fact that the test-retest stability of computerized PSA within the same individual is remarkably high, even over several years, and the distinct profiles of brain

changes between Responders and Non Responders support the view that the clinical and cerebral modifications measured after treatment were directly associated with the PNT. Second, another limitation of this study is related to the heterogeneity of our outpatient sample with regard to several variables such as age, gender, number of depressive episodes, medication intakes, and comorbid anxiety. Nevertheless, it could be argued that our sample of MDD participants was more representative of depressed individuals in the general population. Third, we used only 19 electrodes to measure brain activity pre- vs. post-treatment. Still, the University of Maryland EEG normative database was created with the same number of electrodes. Finally, a double-blind, randomized, placebo-controlled approach was not utilized given the exploratory nature of this study. Hence, we do not know the extent to which the clinical and brain changes measured following the PNT may be ascribable to a placebo effect. Further studies are needed to establish on firmer ground the present preliminary evidence covering the efficacy of PNT in MDD.

In conclusion, the present results indicate that a significant reduction of EEG hypocoherence in individuals with MDD can be associated with a significant reduction of MDD symptoms. These results also suggest that the PNT tested here has the potential to contribute to the normalization of functional connectivity in depressed individuals.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to acknowledge financial support to VP and MB from the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ).

References

- [1] G.S. Alexopoulos, D.N. Kiosses, S.J. Choi, C.F. Murphy, K.O. Lim. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 159 (2002) 1929-32.
- [2] A. Anand, Y. Li, Y. Wang, J. Wu, S. Gao, L. Bukhari, V.P. Mathews, A. Kalnin, M.J. Lowe, Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*. 2005 May 15;57(10):1079-88.
- [3] A. Anand, Y. Li, Y. Wang, K. Gardner, M.J. Lowe, Reciprocal effects of antidepressant treatment on activity and connectivity of the mood regulating circuit: an fMRI study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 19 (2007), 274-82.
- [4] C. Andrew, G. Pfurtscheller, Dependence of coherence measurements on EEG derivation type. *Med Biol Eng Comput*. 34 (1996) 232-8.
- [5] J.N. Bae, J.R. MacFall, K.R. Krishnan, M.E. Payne, D.C. Steffens, W.D. Taylor. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry*. 60 (2006) 1356-63.
- [6] M. Beauregard, *Consciousness, Emotional Self-Regulation and the Brain*. John Benjamins Publishing, Amsterdam, 2004.
- [7] A.T. Beck, R.A. Steer, G.K. Brown. *Manual of the Beck Depression Inventory*, second edition, the psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, San Antonio, USA, 1996.
- [8] N. Birbaumer, C. Weber, C. Neuper, E. Buch, K. Haapen, L. Cohen, Physiological regulation of thinking: brain-computer interface (BCI) research. *Prog Brain Res*. 159 (2006) 369-391.
- [9] M. Bouvard, S. Charles, E. Mollard, J. Guérin, G. Aimard, J. Cottraux. Étude de validation et analyse factorielle de la version française du questionnaire des pensées automatiques. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 2 (1992) 25-28.
- [10] K.L. Coburn, E.C. Lauterbach, N.N. Boutros, K.J. Black, D.B. Arciniegas, C.E. Coffey, The Value of Quantitative Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 18 (2006) 460-500.
- [11] E.E. Fetz, Volitional control of neural activity: implications for brain-computer interfaces. *J Physiol* 579 (2007) 571-579.
- [12] M.D. First, R.L. Spitzer, M. Gibbon, J.B. Williams. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – (SCID-I)*, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1997.

- [13] M. Ford, J. Goethe, D. Dekker, EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biological Psychiatry* 21 (1986) 1175-1188.
- [14] C.M. Gray, W. Singer, Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 86 (1989) 1698-702.
- [15] J.R. Hughes, E.R. John, Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 11 (1999) 190-208.
- [16] H. Jasper The ten-twenty electrode system of the International Federation. *EEG Clin. Neurophysiol*. 10 (1958) 371-375.
- [17] V. Knott, C. Mahoney, S. Kennedy, K. Evans, EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res*. 106 (2001) 123-40.
- [18] J. Lévesque, M. Beauregard, B. Mensour, Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 394 (2006), 216-21.
- [19] L. Li, N. Ma, Z. Li, L. Tan, J. Liu, G. Gong, N. Shu, Z. He, T. Jiang, L. Xu, Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Brain Res*. 1168 (2007) 124-8.
- [20] A. Lieber, L. Prichep, Diagnosis and subtyping of depressive disorders by quantitative electroencephalography: I. Discriminant analysis of selected variables in untreated depressives. *Hillside Journal of Clinical Psychiatry* 10 (1988) 71-83.
- [21] A. Lieber, 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 Journal of Clinical Psychiatry* 10 (1988) 84-97.
- [22] S. Lyubomirsky, C. Tkach, The consequences of dysphoric rumination. In: C. Papageorgious, A. Wells (Eds.), *Depressive rumination: Nature, theory and treatment*, John Wiley & Sons Ltd, England, 2004, pp.21-41.
- [23] N. Ma, L. Li, N. Shu, J. Liu, G. Gong, Z. He, Z. Li, L. Tan, W.S. Stone, Z. Zhang, L. Xu, T. Jiang. White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 164 (2007) 823-6.

- [24] K. Nobuhara, G. Okugawa, T. Sugimoto, T. Minami, C. Tamagaki, K. Takase, Y. Saito, S. Sawada, T. Kinoshita. Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 (2006) 120-2.
- [25] S. Nolen-Hoeksema, The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol.* 109 (2000) 504-11.
- [26] P. Nunez, R. Srinivasan, *Electric fields of the brain*, Second Edition, Oxford University Press (2006)
- [27] R. Oostenveld, P. Praamstra, The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol.* 112 (2001) 713-719.
- [28] N.R. Passynkova, N.V. Volf, Seasonal affective disorder: spatial organization of EEG power and coherence in the depressive state and in light-induced and summer remission. *Psychiatry Res.* 108 (2001) 169-85.
- [29] P. Rappelsberger, H. Petsche, Probability mapping: power and coherence analyses of cognitive processes. *Brain Topogr.* 1 (1988) 46-54.
- [30] S.H. Scott, Converting thoughts into action. *Nature* 442 (2006) 141-142.
- [31] J.C. Shaw, K.P. O'Connor, C. Ongley, The EEG as a measure of cerebral functional organization. *Br J Psychiatry* 130 (1977) 260-4.
- [32] O. Sporns, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn. Sci* 8 (2004) 418-425.
- [33] W.D. Taylor, J.R. MacFall, M.E. Payne, D.R. McQuoid, J.M. Provenzale, D.C. Steffens, K.R. Krishnan. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry* 161 (2004) 1293-6.
- [34] R.W. Thatcher, P.J. Krause, M. Hrybyk, Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 64 (1986) 123-43.
- [35] R.W. Thatcher, R.A. Walker, S. Guidice, Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science* 236 (1987) 1110-1113.
- [36] R.W. Thatcher, R.A. Walker, C.J. Biver, D.N. North, R. Curtin, Quantitative EEG Normative Databases: Validation and Clinical Correlation. *J of Neurotherapy* 7 (2003) 87-121.

- [37] R.W. Thatcher, D.M. North, C.J. Biver, EEG and intelligence: relations between EEG coherence, EEG phase delay and power. *Clin Neurophysiol.* 116 (2005) 2129-41.
- [38] G. Tononi, A.R. McIntosh, D.P. Russel, G.M. Edelman, Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *NeuroImage* 7 (1998) 133-149.
- [39] F.J. Varela, J.-P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie, The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2 (2001) 229-239.
- [40] Q. Yang, X. Huang, N. Hong, X. Yu. White matter microstructural abnormalities in late-life depression. *Int Psychogeriatr.* 19 (2007) 757-66

5. Discussion générale

5.1 Synthèse des résultats

Cette thèse visait à mesurer les effets neurobiologiques et psychologiques d'une PNT développée à partir des anomalies de l'activité cérébrale observées lors de l'enregistrement EEG chez des individus souffrant de TDMU. En plus de mesurer les effets sur les symptômes de la dépression, les deux grands objectifs de la présente thèse étaient d'utiliser l'analyse spectrale des enregistrements EEG afin de mesurer l'effet de la PNT sur: 1) l'intensité de l'activité des générateurs de sources fréquentielle EEG; 2) la connectivité fonctionnelle (mesurée par la cohérence EEG) entre les différentes paires d'électrodes. De façon générale, cette étude a démontré que la PNT pouvait normaliser non seulement l'intensité de l'activité cérébrale, mais aussi améliorer significativement la connectivité fonctionnelle entre plusieurs des régions cérébrales impliquées dans le TDMU. Ces changements semblent être liés à l'amélioration clinique puisqu'ils permettent de distinguer clairement les répondants des non répondants.

Ces résultats nous conduisent à proposer un modèle psychoneurologique du TDMU ainsi qu'un modèle de l'effet antidépresseur de la PNT testée dans cette thèse. Ces modèles seront discutés dans les prochaines sections. Nous terminerons la discussion générale en discutant les limitations de notre travail doctoral ainsi que les perspectives futures liées à ce travail.

5.2 Modèle psycho-neurologique du TDMU

5.2.1 Hyperactivité des régions fronto-limbiques/paralimbiques droites

Les individus dépressifs ayant participé à notre projet présentaient un excès d'activité rapide Bêta dans les régions frontales et temporales droites, particulièrement dans la bande de fréquence 18-30Hz. L'augmentation de l'activité Bêta a été typiquement associée à l'activation cognitive, émotionnelle et comportementale (Ray et Cole, 1985). Une telle d'augmentation a été positivement corrélée avec le nombre d'épisodes dépressifs (Nyström, Matousek et Hällström, 1986; Matousek, 1991) et négativement corrélée avec l'agitation (Matousek, 1991) et les symptômes de ralentissement psychomoteur (Nieber et Schlegel, 1992).

L'analyse avec LORETA a permis de mettre clairement en évidence une asymétrie de l'activité rapide dans l'hémisphère droit chez les individus ayant un TDMU comparativement aux individus sains (voir Tableau 2 de l'article 1). Bien que l'hyperactivité du cortex frontal droit dans le TDMU a été observée dans de nombreuses études EEG (Matousek, 1991; Pollock et Schneider, 1990; Dierks, Becker et Maurer, 1993; Davidson, 1995; Knott *et al.*, 2001; Pizzagalli *et al.*, 2002; Flor-Henry *et al.*, 2004), elle a aussi été souvent observée dans les troubles anxieux n'impliquant pas de dépression majeure (Wiedemann *et al.*, 1999; Rabe *et al.*, 2006). Tout comme les autres corrélats neurobiologiques du TDMU (en lien, par exemple, avec le cortisol et la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine), l'hyperactivité électrique en frontal droit

ne semble pas spécifique à ce trouble et peut être fortement associée à la composante anxieuse de la dépression majeure unipolaire (Bruder *et al.*, 1997; Thibodeau, Jorgensen et Kim, 2006).

Sur le plan neurochimique et hormonal, cette asymétrie de l'activité frontale a été liée à une augmentation du niveau de cortisol en situation de stress (Kalin *et al.*, 1998; Kalin, Shelton et Davidson, 2000; Buss *et al.*, 2003), une augmentation de la concentration de l'hormone CRH dans le liquide céphalo-rachidien (Rilling *et al.*, 2001) et une diminution des "natural killer cells" du système immunitaire (Kang *et al.*, 1991; Davidson *et al.*, 1999). Des lésions dans différentes parties du cortex préfrontal droit ont été associées à une suppression de la réponse de stress induite par la corticostérone (Sullivan et Gratton, 1999). Alors qu'il a été suggéré que le cortex préfrontal médian droit est nécessaire au déploiement optimal de la réponse physiologique de stress, la désinhibition ou l'excès d'activité dans cette région provoquerait un dysfonctionnement et augmenterait la vulnérabilité à développer des réactions inappropriées au stress (Sullivan et Szechtman, 1995). Une série d'études indiquent que le cortex préfrontal droit est dominant pour l'activation et la coordination de la réponse de stress physiologique, tant neuroendocrine qu'autonomique (Henry, 1997; Wittling, 1997). Devant un stressor, le cortex préfrontal médian gauche serait activé en premier, mais serait suivi de l'activation du préfrontal droit si le stress est nouveau, répété, prolongé et incontrôlable (Denenberg, 1981; Carlson *et al.* 1991, 1993; Sullivan et Szechtman, 1995; Sullivan et Gratton, 1999). Certains ont suggéré que le rôle du cortex préfrontal

gauche serait d'empêcher un stresser de faible intensité de produire une réponse trop intense (Sullivan et Szechtman, 1995). D'autres études réalisées chez l'animal suggèrent que le cortex frontal gauche inhibe activement l'expression des émotions associée au cortex préfrontal droit (Denenberg, 1981; Denenberg *et al.*, 1986). Conséquemment, l'hypoactivation du cortex préfrontal gauche par rapport au cortex préfrontal droit, telle qu'observée dans le TDMU, ne pourrait inhiber efficacement l'intensité émotionnelle qui submergerait ainsi l'individu dépressif. Selon Denenberg et collègues (1981, 1986), toute forme de traitement du TDMU devrait passer par un équilibre de l'activité des deux hémisphères. En lien avec les fonctions connues du cortex préfrontal, les résultats du présent projet sont cohérents avec l'idée qu'un traitement efficace pour le TDMU doit rechercher un équilibre de l'activité des cortex frontaux droit et gauche.

L'hyperactivité frontale chronique dans le TDMU serait associée à la fois au système ventral/limbique-paralimbique et au système dorsal/cortical (Mayberg, 2003; Phillips *et al.*, 2003). Le système ventral/limbique-paralimbique contient d'importantes connexions anatomiques avec les structures profondes impliquées dans la modulation de l'homéostasie, de l'activité autonome et de la synthèse des différents neurotransmetteurs (par ex., l'hypothalamus latéral [système nerveux autonome sympathique], le noyau raphé [synthétisant la sérotonine], le locus ceruleus [synthétisant la noradrénaline], l'aire ventrale tegmentale [synthétisant la dopamine], le noyau accumbens [riche en dopamine], la substance noire [riche en dopamine], et la substance grise périaqueductale [mouvements musculaires]) (Carmichael et Price, 1995). Ce

réseau de connexions forme le système viscéromoteur permettant de moduler les aspects endocriniens, autonomiques, comportementaux et expérientiels des émotions (Drevets, 2007). De par sa localisation topographique, ce système permet le relais des réponses autonomiques et viscérales vers les régions du système cortical/dorsal. Toute altération dans cette voie de passage affecterait le lien entre un stimulus et sa réponse autonome associée. Des lésions du cortex préfrontal médian, incluant le cortex cingulaire subgénéral, provoquent des réponses autonomiques anormales en réponse à des stimuli ou événements émotionnels, une incapacité à expérimenter des émotions reliées à des concepts qui induisent normalement une réponse émotionnelle ainsi qu'une incapacité à utiliser l'information en regard de la probabilité d'une récompense ou d'une punition afin de guider le comportement social (Damasio, 1995; Goleman, 1997; Izquierdo, Suda et Murray, 2004; Drevets, 2007). Ce système ventral est aussi impliqué dans l'intégration des stimuli cognitifs et émotionnels, dans l'évaluation de la saillance de l'information et la régulation des émotions, cognitions, et comportements sociaux.

En résumé, l'hyperactivité du système ventral/limbique-paralimbique serait associée aux symptômes émotionnels et viscéromoteurs du TDMU, tandis que l'hyperactivité du système dorsal/cortical serait associée aux aspects cognitifs (i.e., grande fréquence de ruminations, pensées négatives automatiques, inquiétudes, faible fréquence de pensées positives automatiques) et comportementaux (i.e., grande fréquence de comportements d'inhibition) de ce trouble. Si ce modèle est exact, il permet de prédire que les effets bénéfiques d'un traitement du TDMU devrait conduire à la diminution de l'intensité de

l'activité rapide dans le système ventral/limbique-paralimbique et le système dorsal/cortical.

5.2.2 Hypoconnectivité fonctionnelle

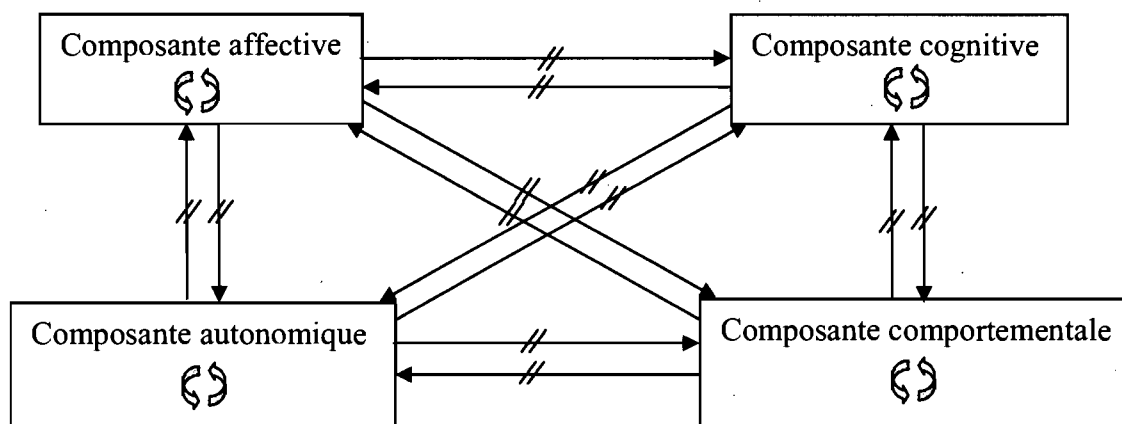
En accord avec la majorité des études s'intéressant à la connectivité fonctionnelle de différentes régions cérébrales impliquées dans le TDMU (Ford, Goethe et Dekker, 1986; Lieber et Prichep, 1988; Lieber, 1988; Knott *et al.*, 2001; Passynkova et Volf, 2001; Anand *et al.*, 2005a), nous avons trouvé chez les participants dépressifs un patron très clair d'hypocoherence en état de repos comparé aux individus non dépressifs. L'induction d'un état de rumination a entraîné une augmentation de cette hypocoherence, i.e., la rumination semblait désorganiser davantage la communication entre les différents systèmes cérébraux supportant la cognition et les émotions. Malheureusement, les mesures de cohérence n'ont pas pu être effectuées avec les générateurs de sources tels qu'estimés par LORETA (ces mesures n'étant pas encore disponibles dans LORETA). Malgré cette limitation, l'ensemble des 171 combinaisons d'électrodes corticales indiquaient clairement que la cohérence était beaucoup plus faible chez les individus ayant un TDMU par rapport aux membres du groupe contrôle. En rapport avec une étude d'IRMf démontrant la diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale dans le TDMU (Anand *et al.*, 2005a), nos résultats suggèrent aussi une hypocoherence entre le système cortical et limbique. Cette hypothèse devra cependant être confirmée avec des mesures de cohérence au sein de LORETA.

Il a été proposé que la cohérence EEG est affectée par au moins deux sources de signal indépendantes l'une de l'autre et provenant soit de courts axones originant des cellules stellaires et Martinotti (aussi appelées cellules de Golgi type II), soit de longs axones découlant des cellules pyramidales (aussi appelées cellules de Golgi type I) (Thatcher, Krause et Hrybyk, 1986). La première source est composée principalement de dendrites basaux, d'axones collatéraux et de connexions locales. Ces éléments contribuent à la ségrégation/spécialisation fonctionnelle et interviennent principalement au niveau de la matière grise. La deuxième source est constituée de dendrites apicales et de longs axones se retrouvant principalement dans la matière blanche. Ces éléments sous-tendent de longues connections cortico-corticales impliquées dans l'intégration fonctionnelle. Une compétition neuronale existe dans les aires cérébrales où il y a la présence partagée de ces deux types de connexions. Cela signifie que si les connexions distantes dominent « l'output » d'un assemblage neuronal, alors il y aura moins d'influence de la part des connexions locales. C'est pourquoi une augmentation de la cohérence dans une région du cortex s'effectuera aux dépens de la cohérence ailleurs dans le cortex.

À la lumière des résultats de la présente étude (voir Figure 1 et 2 de l'article 2), il semble que le TDMU soit associé à une faible cohérence des circuits de courtes et de longues distances. Ainsi, l'hyperactivité chronique des régions fronto- limbiques/paralimbiques et l'hypocohérence entre ces régions pourraient expliquer, du moins en partie, les perturbations des composantes émotionnelles, autonomiques,

cognitives, et comportementales caractérisant le TDMU de même que les troubles d'intégration entre ces composantes. Nous proposons que le TDMU soit caractérisé par des problèmes d'intégration et de rétroactions homéostatiques à l'intérieur de ces composantes (par ex., difficulté à changer d'un état émotionnellement négatif à un état positif, difficulté à passer de pensées négatives à des pensées positives, anomalies dans le mécanisme d'appétit-satiété, difficulté de passer d'un comportement d'inertie à un comportement d'approche) et entre ces composantes (par ex., difficulté à réguler de façon consciente et volontaire les émotions négatives, difficulté dans le passage de l'idée à l'action, difficulté dans le transfert de l'émotion/motivation vers le comportement, difficulté à attribuer une saillance à une perception, réactions autonomiques inadéquates en réponse à des stimuli/événements émotionnels, incapacité à expérimenter des émotions liées à des concepts qui induisent normalement une réponse émotionnelle, incapacité à utiliser l'information en regard de la probabilité d'une récompense ou d'une punition afin de guider le comportement). Notre modèle (voir Figure 9) implique que la diminution des symptômes dépressifs soit supportée par l'augmentation des interactions au sein des différents circuits associés aux composantes présentées ci-dessus.

Figure 9. Altération intra et inter-composante dans le TDMU



5.3 Modèle psychoneurologique de la PNT

Comment la PNT a-t-elle permis une modification significative de l'activité cérébrale chez les participants souffrant du TDMU? Les résultats de ce projet, qui ont démontré plusieurs effets de la PNT sur l'activité cérébrale anormale mesurée dans ce trouble, permettent de suggérer différentes hypothèses quant aux mécanismes d'action neuronaux de cette forme de thérapie: 1) elle réduit (normalise) l'intensité anormalement élevée de l'activité cérébrale associée aux symptômes dépressifs, 2) elle augmente la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales sous-tendant les composantes émotionnelles, autonomiques, cognitives et comportementales, 3) elle rétablit l'homéostasie en restaurant le mode par défaut de l'activité cérébrale.

5.3.1 Diminution de l'activité des régions fronto- limbiques/paralimbiques

Les traitements pharmacologiques et de neurostimulations électriques diffuses ou localisées semblent produire des effets antidépresseurs en diminuant l'activité tonique et pathologique de structures cérébrales impliquées dans les composantes affectives, autonomiques, cognitives et comportementales du TDMU. Il est possible que la PNT testée dans ce projet agisse de manière semblable.

Les résultats présentés dans l'article 1 supportent cette hypothèse. Ils démontrent que la réduction de l'amplitude de l'activité rapide haut-Bêta dans les régions cortico- limbiques/paralimbiques de l'hémisphère droit, particulièrement, est corrélée avec la rémission des symptômes dépressifs et anxieux. Cette corrélation doit être interprétée avec précaution due à l'absence d'un groupe contrôle de type liste d'attente. Toutefois, les résultats de l'article 1 montrent de façon convaincante comment les répondants et les non répondants se distinguent post-traitement. Ainsi, ces deux groupes, soumis aux mêmes conditions, au même thérapeute, au même nombre de sessions, et présentant le même type d'activité cérébrale anormale avant le traitement, présentaient des profils d'activité cérébrale opposés à la fin du traitement. Chez les répondants, l'intensité de l'activité rapide haut-Bêta a diminué dans plusieurs régions fronto- limbiques/paralimbiques. De plus, comme indiqué dans le tableau 3 (article 1), le plus grand pourcentage de réduction dans ces régions a été noté dans l'hémisphère droit chez les répondants tandis que les non répondants, une augmentation de l'activité rapide haut-Bêta a été mesurée dans les mêmes régions du côté gauche. Nos résultats suggèrent que ce type d'activité anormale est réversible par la PNT. On pourrait croire que cette activité anormale constitue une mesure de l'état dépressif plutôt que d'un trait dépressif. Cependant, il est intéressant de constater que même après le traitement chez les répondants (voir tableau 2 de l'article 1), le niveau d'intensité de l'activité cérébrale demeure tout de même assez élevé comparativement au groupe non dépressif, suggérant peut-être une certaine vulnérabilité neurobiologique à la rechute. En rapport avec cette

question, on peut se demander si l'ajout de 20 autres sessions de PNT aurait permis une diminution encore plus importante de cette activité.

Une diminution de l'activité anormalement élevée dans les structures sous-tendant les aspects affectifs, autonomiques, cognitifs, et comportementaux du TDMU a aussi été démontrée après un traitement cognitivo-comportemental (Goldapple *et al.*, 2004), pharmacologique (Brody *et al.*, 2001), d'électroconvulsivothérapie (Nobler *et al.*, 2001), de stimulation magnétique transcrânienne répétée (Mottaghy *et al.*, 2002) et de stimulation de structures profondes (Mayberg *et al.*, 2005). À première vue, la PNT semble donc avoir une efficacité aussi grande que ces traitements à normaliser l'activité des régions cérébrales sous-tendant les symptômes du TDMU. Des études comparatives devront toutefois être effectuées afin de comparer la PNT et ces autres approches thérapeutiques au niveau de l'impact sur l'activité cérébrale, l'efficacité à court et long terme, le nombre de sessions requis, le type de changements sur le plan clinique et la généralisation des changements dans la vie quotidienne.

5.3.2 Augmentation de la cohérence intra- et inter-hémisphérique

Le deuxième mécanisme d'action neuronale de la PNT, tel que prédit par le modèle d'hypoconnectivité fonctionnelle (voir section 5.2.2), est l'augmentation de la cohérence entre les régions cérébrales impliquées dans le TDMU. Les résultats de l'étude 2 confirment cette hypothèse. Ces résultats indiquent que la rémission des symptômes est associée à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les différentes

régions cérébrales situées au niveau fronto-central. Il est à souligner que l'hypoconnectivité fonctionnelle a été observée chez des individus ayant un TDMU, notamment au niveau cortico-limbique (Anand *et al.*, 2005a). Cette hypoconnectivité pourrait mener à un problème de communication entre les systèmes cérébraux sous-tendant les composantes cognitives et émotionnelles. Cela entraînerait des troubles de régulation des émotions faisant que l'individu dépressif devrait générer un effort considérable afin d'autoréguler ses réponses émotionnelles. Dans cette perspective, la PNT augmenterait la communication neuronale entre ces systèmes cérébraux et le système viscéromoteur.

Il est intéressant de constater qu'une augmentation de la cohérence cérébrale a été observée durant la méditation (Dillbeck et Vesely, 1986; Aftanas et Golocheikine, 2001) ou après une pratique intensive de la méditation (Dillbeck et Bronson, 1981; Gaylord, Orme-Johnson et Travis, 1989; Travis et Arenander, 2006), en écoutant de la musique stimulante (Iwaki, Hayashi et Hori, 1997), durant un état joyeux (Hinrichs et Machleidt, 1992) et durant le rappel d'expériences personnelles à connotation sexuelle (Tucker et Dawson, 1984). Ces pratiques et états pourraient contribuer à augmenter la connectivité cérébrale fonctionnelle et constituer des ingrédients thérapeutiques dans le TDMU. À ce sujet, certaines études démontrent qu'une thérapie cognitive basée sur la méditation de type "mindfulness" («pleine conscience») semble être efficace pour réduire les risques de rechute du TDMU (Teasdale *et al.*, 2000; Kingston *et al.*, 2007).

5.3.3 Restauration du mode par défaut de l'activité cérébrale

L'article 1 a mis en lumière que le cortex cingulaire postérieur/précunéus (CCPP) était la seule région cérébrale où l'augmentation d'activité post-traitement était corrélée avec la rémission des symptômes dépressifs en état de repos. Il est intéressant de constater que cette région est connue pour être la plus active pendant un état de repos chez des individus sains. En effet, des études en TEP ont démontré que le CCPP présente le niveau le plus élevé du métabolisme du glucose chez l'humain éveillé au repos (Raichle *et al.*, 2001). Typiquement, ce métabolisme diminue lorsque le cerveau s'engage dans une tâche cognitive, émotionnelle ou motrice. En IRMf, cette suppression de l'activité a été traduite par une désactivation (Tâche d'activation < Niveau de base), interprétée comme un indicateur d'interruption de l'activité mentale qui persiste durant le niveau de base (Gusnard *et al.*, 2001). Ce mode par défaut (Raichle *et al.*, 2001) semble refléter le flot de pensées constantes qui est inhibé pendant l'exécution de tâches. Une étude d'IRMf a démontré que l'activité du CCPP était inversement corrélée à celle du cortex préfrontal ventrolatéral bilatéral et du cortex dorsolatéral droit (Greicius *et al.*, 2003). Ces résultats indiquent une relation antagoniste entre le CCPP et les régions préfrontales. En lien avec les résultats de notre projet, ces résultats suggèrent qu'une augmentation de l'activité du CCPP pourrait être liée à une diminution de l'activité des régions préfrontales, particulièrement du côté droit.

Dans le modèle de Mayberg (voir Fig. 2), le CCPP fait partie du système dorsal relié à l'attention/cognition (Mayberg *et al.*, 2003). Le CCPP est la région qui se désactive le

plus au cours du sommeil profond (Maquet *et al.*, 1997), du sommeil paradoxal (Maquet *et al.*, 1996), pendant la sédation ou une anesthésie profonde avec le propofol (Fiset *et al.*, 1999) et pendant un état végétatif (Laureys *et al.*, 1999). Des liens anatomiques importants entre le CCPP et le système d'activation du tronc cérébral semblent jouer un rôle crucial entre le niveau de conscience (éveil, vigilance) et le contenu de la conscience (conscience de l'environnement et relation avec soi) (Vogt et Laureys, 2005). Ces observations suggèrent que l'activité tonique du CCPP durant un état de repos est impliquée dans la maintenance de l'allocation des ressources attentionnelles non intentionnelles afin de continuellement évaluer l'information en provenance du monde extérieur en mettant cette information en lien avec celle provenant du milieu interne (Vogt et Laureys, 2005). Lorsqu'un individu est soumis à une tâche qui implique une sélection de l'attention, l'activité tonique du CCPP s'atténuerait pour laisser place aux régions plus frontales. Chez les individus déprimés, il est possible que le mécanisme automatisé d'allocation des ressources attentionnelles aux stimuli de l'environnement soit sur-utilisé et biaisé chroniquement par l'attente de recevoir de l'information menaçante ou négative en provenance du monde extérieur. Cela créerait ainsi un état d'hypervigilance (« idle mode » ou « busy brain ») où les appréhensions seraient renforcées par le fait que le milieu interne est surexcité. Ainsi, un des mécanismes de l'effet thérapeutique de la PNT serait de rétablir le mode par défaut de l'activité cérébrale, caractérisé par une diminution de l'hypervigilance et un état de quiétude cérébrale.

5.4 Limitations et considération méthodologiques

La raison principale pour laquelle nous n'avons pas créé de groupe contrôle est qu'il fallait d'abord démontrer si la PNT proposée avait la capacité d'entraîner une modification de l'activité cérébrale associée à une amélioration clinique. Cependant, à cause du devis expérimental utilisé dans notre projet, il est difficile d'affirmer avec certitude que les changements de symptômes sont dus uniquement à la PNT et non pas à l'effet placebo, au simple passage du temps, à la régression naturelle vers la moyenne ou aux variations intrinsèques dues à l'enregistrement EEG. De plus, la question de la stabilité de l'effet de la PNT à long terme n'a pas pu être évaluée. Pour pallier à ces limitations, nous proposons quelques suggestions pour des projets futurs:

- 1) Contrôler l'effet placebo. Pour mesurer si l'effet placebo peut induire une modification de l'activité cérébrale, une mesure de l'activité cérébrale et une réévaluation des symptômes devraient être effectuées chez un groupe d'individus dépressifs deux à trois semaines suivant le début du traitement (voir Leuchter *et al.*, 2002). Ainsi, l'activité cérébrale pourrait être corrélée avec la diminution rapide des symptômes. Ces participants devraient être ensuite exclus de l'étude, mais leur activité cérébrale pourrait être comparée avec celle des participants qui termineraient l'étude.
- 2) Contrôler la spécificité du choix de l'électrode. Dans ce cas-ci, les membres de l'un des deux groupes (dépressifs équivalents et randomisés) s'entraîneraient à moduler l'amplitude de la même bande de fréquence que dans l'autre groupe, mais à partir d'une autre électrode associée à une région cérébrale non reliée aux symptômes.

- 3) Contrôler la spécificité de la bande de fréquence. Les membres de l'un des deux groupes (dépressifs équivalents et randomisés) s'entraîneraient à moduler l'amplitude d'une bande de fréquence non reliée aux symptômes, à partir de la même électrode que celle utilisée par les membres de l'autre groupe.
- 4) Contrôler la régression naturelle vers la moyenne et le passage du temps. Il s'agit d'ajouter un groupe dépressif équivalent au groupe expérimental (de type liste d'attente), mais qui ne recevrait pas de traitement dans un premier temps. Un enregistrement de l'activité cérébrale serait effectué avant et après que le groupe expérimental ait terminé le traitement.
- 5) Contrôler l'effet du thérapeute. Dans le groupe PNT, le thérapeute jouerait un rôle actif tandis que dans le groupe neurofeedback, le thérapeute n'interagirait que très peu avec les participants.
- 6) Contrôler les variations intrinsèques à l'enregistrement EEG et les variations de l'état dépressif. L'évaluation EEG peut créer un contexte favorisant une augmentation de l'anxiété chez les individus. De plus, même si la stabilité test-retest en EEG est assez bonne (Fein *et al.*, 1984; Tomarken *et al.*, 1992b; Wheeler, Davidson et Tomarken, 1993; Jones *et al.*, 1997; Kondacs et Szabo, 1999; Vuga *et al.*, 2006), elle varie davantage pour les individus souffrant du TDMU (Debener *et al.*, 2000). Au moins trois évaluations EEG espacées de deux semaines (durée minimale du TDMU) devraient être effectuées avant le début du traitement. L'analyse spectrale pourrait moyennner la puissance absolue de chaque bande de fréquence dans ces trois sessions.

7) Contrôler l'effet de la relaxation. Il n'est pas impossible que la réduction des symptômes dépressifs soit liée à la relaxation. Afin d'étudier cette question deux groupes (dépressifs équivalents et randomisés) seraient constitués. Les membres d'un groupe recevant une PNT seraient comparés aux membres de l'autre groupe à qui on enseignerait une technique de relaxation reconnue.

8) Contrôler la spécificité de la PNT versus la TCC. Puisque la PNT implique divers éléments, il est difficile d'estimer la contribution de ces éléments dans la réduction des symptômes. La PNT que nous avons proposé intégrait des stratégies adaptées de la TCC et impliquait une interface cerveau-ordinateur. La TCC traditionnelle se divise en deux aspects. Premièrement, la partie cognitive enseigne des stratégies pour modifier les pensées négatives ou maladaptées (Beck *et al.*, 1979; Jacobson *et al.*, 1996). Deuxièmement, la partie comportementale vise à exposer la personne à des tâches répétitives (en imagination, jeux de rôle ou *in vivo*) de plus en plus difficiles qui, à force d'être renforcées, augmentent le sens de maîtrise et de plaisir (Jacobson *et al.*, 1996). La PNT utilisée dans ce projet faisait appel à ces aspects. L'interface cerveau-ordinateur permettait de démontrer le lien entre pensées, émotions et activité cérébrale spécifique. Via l'induction volontaire de ruminations, le participant se rendait rapidement compte de l'impact qu'il a sur son activité cérébrale. Cela servait à établir un lien de co-responsabilité entre sa conscience, ses pensées, ses états émotionnels et l'activité de son cerveau. Une fois ce lien effectué, la PNT exposait le participant à des expériences répétées de succès, de contrôle et de plaisir, via les récompenses associées à la régulation réussie de l'activité cérébrale. Pour le moment, il n'est pas possible d'établir

l'importance relative des divers éléments de la PNT dans l'amélioration clinique.

D'autres études devront être effectuées afin d'isoler l'effet de chacun de ces éléments.

Bien que les études proposées ci-dessus seraient importantes à effectuer sur le plan scientifique, leur faisabilité est douteuse. En effet, puisque les participants TDMU devraient obligatoirement être avertis qu'ils ont une chance sur deux de faire partie du groupe placebo (ou non expérimental), ils pourraient se décourager rapidement. Dès les premières sessions d'entraînement, s'ils avaient moindrement de la difficulté à réguler l'activité de leur cerveau, ils pourraient croire rapidement qu'ils sont dans le groupe placebo (ou non expérimental), et ainsi diminuer de façon importante leurs efforts. Même s'ils étaient assurés de recevoir le véritable traitement par la suite, ils ne seraient probablement pas prêts à doubler le nombre de sessions (soit de passer de 10 à 20 semaines de rencontres bi-hebdomadaires).

Un autre point à considérer dans les limitations est le groupe de comparaison choisi dans la présente étude. L'activité cérébrale d'individus dépressifs québécois a été comparée avec celle d'individus non dépressifs américains faisant partie d'une base de données normative EEG. Bien que les normes américaines semblent différentes des normes canadiennes et québécoises pour les tests intellectuels de type Weschsler, il est bien admis que la distribution et l'intensité des patrons d'activité EEG chez des individus sains varient très peu selon la culture et l'ethnie (Ahn *et al.*, 1980; John *et al.*, 1980; Alvarez, Valdes et Pascual, 1987).

5.5 Impact et perspectives futures

Bien qu'actuellement, le diagnostic du TDMU ne nécessite pas le recours à des mesures biologiques, il y aurait plusieurs avantages à utiliser une technique d'imagerie cérébrale comme l'EEG tant au niveau de l'évaluation initiale qu'à la fin du traitement (Coburn *et al.*, 2006; Linden, 2006). Ces avantages sont:

- 1) La détection d'anomalies organiques (par ex., lésions, tumeurs).
- 2) La contribution au diagnostique différentiel car l'EEG permet d'identifier différents endophénotypes reliés à des sous-types diagnostiques. Ainsi, une personne dépressive présentant un excès d'activité lente n'appartient peut-être pas à la même sous-catégorie diagnostique qu'une personne dépressive présentant un excès d'activité rapide et répondra peut-être différemment à divers traitements.
- 3) L'identification de biomarqueurs permettant de prédire la réussite à certains traitements, des critères objectifs de succès à certains traitements ainsi que la vulnérabilité biologique aux rechutes. À ce sujet, mentionnons qu'une étude a montré que les individus dépressifs caractérisés par un faible niveau de la puissance relative en Thêta étaient associés au groupe répondant après quatre semaines de traitement à l'imipramine (Knott *et al.*, 1996) ou six semaines de paroxétine (Knott *et al.*, 2000). Une autre étude montraient que les individus ayant un TDMU caractérisés par une plus grande amplitude d'activité Alpha en frontal gauche (Bruder *et al.*, 2001) ou en occipital (Bruder *et al.*, 2007) répondaient moins bien à un traitement de 12 semaines à la

fluoxetine. Par ailleurs, une étude de localisation de sources EEG a révélé que les individus dépressifs qui ont répondu le mieux à un traitement de nortriptyline étaient caractérisés par un excès d'activité Thêta dans le cortex cingulaire antérieur rostral (BA 24/32) (Pizzagalli *et al.*, 2001). Il est intéressant de constater qu'aucune de ces études n'a montré une corrélation positive entre une réduction d'activité haut-Bêta et une amélioration symptomatique. Par contre, dans le présent projet, les participants TDMU présentaient un excès d'activité haut-Bêta et 24 sur 30 prenaient une médication antidépressive qui ne fonctionnait pas. Il apparaît donc possible qu'un excès d'activité rapide soit associé à une meilleure réponse à un traitement non pharmacologique.

4) La psychoéducation. Il est beaucoup plus facile d'enseigner à des individus souffrant du TDMU qu'il existe un lien entre l'activité du cerveau et les symptômes dépressifs en leur montrant leur propre activité cérébrale EEG (représentée en temps réel sur un écran d'ordinateur). Pour l'individu dépressif, une telle procédure permet de concrétiser le problème en l'observant réellement et en le situant à l'intérieur de soi (Wickramasekera, 1999). Attribuer la cause et le maintien des symptômes dépressifs à une activité cérébrale anormale permet de se déculpabiliser et de déstigmatiser le trouble psychiatrique (« je ne suis pas fou, c'est à cause d'une activité anormale dans mon cerveau »). Une telle attribution permet aussi de déculpabiliser les parents de ne pas avoir offert une éducation adéquate. Tout comme le diabétique peut attribuer sa maladie à un dysfonctionnement du pancréas, l'individu dépressif peut attribuer ses difficultés à un dysfonctionnement cérébral.

Nous aimerions conclure cette section en mentionnant que si la PNT peut être conceptualisée comme un contexte d'apprentissage (par ex., adoption de nouvelles réactions émotionnelles, autonomiques, cognitives et comportementales), alors ce processus d'apprentissage devrait produire des modifications au niveau des connections synaptiques et même produire des altérations au niveau structural et génétique (Kandel, 1998, 1999). D'ici à ce que des études démontrent qu'il en est véritablement ainsi, il serait bénéfique que les individus ayant un TDMU croient en leur capacité à modifier l'activité de leur cerveau.

Bibliographie

- Aftanas, L.I., Golocheikine, S.A. (2001). Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive state and internalized attention: high-resolution EEG investigation of meditation. *Neurosci Lett.*, 310(1), 57-60.
- Ahn, H., Prichep, L., John, E.R., Baird, H., Trepetin, M., Kaye, H. (1980). Developmental equations reflect brain dysfunctions. *Science*, 210(4475), 1259-62.
- Allen, J.J., Urry, H.L., Hitt, S.K., Coan, J.A. (2004). The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*, 41(2), 269-80.
- Alvarez, A., Valdes, P., Pascual, R. (1987). EEG developmental equations confirmed for Cuban schoolchildren. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 67(4), 330-2.
- American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)*, Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000.
- American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2001.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., S. Gao, Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A., Lowe, M.J. (2005a). Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 57(10), 1079-88.

- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., S. Gao, Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A., Lowe, M.J. (2005b). Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an FMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 30(7), 1334-44.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Gardner, K., Lowe, M.J. (2007). Reciprocal effects of antidepressant treatment on activity and connectivity of the mood regulating circuit: an FMRI study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 19, 274-82.
- Barden, N., Reul, J.M., Holsboer, F. (1995). Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci.*, 18(1), 6-11.
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., Höschl, C. (2007). Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res.*, 41(3-4), 319-25.
- Baxter, L.R. Jr, Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Schwartz, J.M., Gerner, R.H., Selin, C.E., Sumida, R.M. (1985). Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry*, 42(5):441-7.
- Baxter, L.R. Jr., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Selin, C.E., Gerner, R.H., Sumida, R.M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46(3), 243-50.

- Baxter, L.R. Jr., Schwartz, J.M., Bergman, K.S., Szuba, M.P., Guze, B.H.,
Mazziotta, J.C., Alazraki, A., Selin, C.E., Ferng, H.K., Munford, P., et al. (1992).
Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for
obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49(9), 681-9.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., Emery, G. *Cognitive therapy of depression*. New
York: The Guilford Press, 1979.
- Beauregard, M., Paquette, V., Levesque, J. (2006). Dysfunction in the neural circuitry of
emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*, 17:843-846.
- Bosch-Bayard, J., Valdés-Sosa, P., Virues-Alba, T., Aubert-Vázquez, E., John, E.R.,
Harmony, T., Riera-Díaz, J., Trujillo-Barreto, N. (2001). 3D statistical parametric
mapping of EEG source spectra by means of variable resolution electromagnetic
tomography (VARETA). *Clin Electroencephalogr.*, 32(2), 47-61.
- Brody, A.L., Saxena, S., Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Maidment, K., Phelps, M.E.,
Baxter, L.R. Jr. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy
and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res.*, 84(1), 1-
6.
- Brody, A.L., Saxena, S., Silverman, D.H., Alborzian, S., Fairbanks, L.A., Phelps, M.E.,
Huang, S.C., Wu, H.M., Maidment, K., Baxter, L.R. Jr. (1999). Brain metabolic
changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine.
Psychiatry Res., 91(3), 127-39.
- Brody, A.L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L.A., Fairbanks, L.A., Alborzian, S.,
Phelps, M.E., Huang, S.C., Wu, H.M., Ho, M.L., Ho, M.K., Au, S.C., Maidment,

- K., Baxter, L.R. Jr. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58(7), 631-40.
- Bruder, G.E., Fong, R., Tenke, C.E., Leite, P., Towey, J.P., Stewart, J.E., McGrath, P.J., Quitkin, F.M. (1997). Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry*, 41(9), 939-48.
- Bruder, G.E., Sedoruk, J.P., Stewart, J.W., McGrath, P.J., Quitkin, F.M., Tenke, C.E. (2007). Electroencephalographic Alpha Measures Predict Therapeutic Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and Post-Treatment Findings. *Biol Psychiatry* (sous presse).
- Brunelin, J., Poulet, E., Boeueve, C., Zeroug-vial, H., d'Amato, T., Saoud, M. (2007). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *Encephale*, 33(2), 126-34.
- Buss, K.A., Schumacher, J.R., Dolski, I., Kalin, N.H., Goldsmith, H.H., Davidson, R.J. (2003). Right frontal brain activity, cortisol, and withdrawal behavior in 6-month-old infants. *Behav Neurosci.*, 117(1), 11-20.
- Calkins, S.D., Fox, N.A., Marshall, T.R. (1996). Behavioral and physiological antecedents of inhibited and uninhibited behavior. *Child Dev.*, 67(2), 523-40.
- Carlson, J.N., Fitzgerald, L.W., Keller, R.W., Glick, S.D. (1991). Side and region dependent changes in dopamine activation with various durations of restraint stress. *Brain Res.*, 550, 313-318.

- Carlson, J.N., Fitzgerald, L.W., Keller, R.W., Glick, S.D. (1993). Lateralized changes in prefrontal cortical dopamine activity induced by controllable and uncontrollable stress in the rat. *Brain Res.*, 630, 178–187.
- Carmichael S.T., Price J.L. (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol.* 363(4), 615-641.
- Catafau, A.M., Perez, V., Gironell, A., Martin, J.C., Kulisevsky, J., Estorch, M., Carrió, I., Alvarez, E. (2001). SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Res.*, 30, 106(3), 151-60.
- Coburn, K.L., Lauterbach, E.C., Boutros, N.N., Black, K.J., Arciniegas, D.B., Coffey, C.E. (2006). The Value of Quantitative Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 18, 460-500.
- Cook, I.A., Leuchter, A.F., Morgan, M., Witte, E., Stubbeman, W.F., Abrams, M., Rosenberg, S., Uijtdehaage, S.H. (2002). Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 120-31.
- Coutin-Churchman, P., Añez, Y., Uzcátegui, M., Alvarez, L., Vergara, F., Mendez, L., Fleitas, R. (2003). Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. *Clin Neurophysiol.*, 114(12), 2294-306.

- Cozolino, L. *The Neuroscience of Psychotherapy: Building and rebuilding the human brain*. New York: W.W. Norton & Company, 2006.
- Damasio, A.R. *L'erreur de Descartes*, Paris: Éditions Odile Jacob, 1995
- Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., Hichwa, R.D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci.*, 3, 1049-1056.
- Davidson, R.J., Fox, N.A. (1989). Frontal brain asymmetry predicts infants' response to maternal separation. *J Abnorm Psychol.*, 98(2), 127-31.
- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain & Cognition*, 20, 125-151.
- Davidson, R.J. (1994). Asymmetric brain function, affective style, and psychopathology: the role of early experience and plasticity. *Development and Psychopathology*, 6, 741-758.
- Davidson, R.J. (1995). Cerebral Asymmetry, Emotion, and Affective Style. Dans Davidson, R.J. & Hugdahl, K. (Eds.). *Brain Asymmetry*. Cambridge, MA: MIT Press., 1995.
- Davidson, R.J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, 35(5), 607-14.
- Davidson, R.J., Coe, C.C., Dolski, I., Donzella, B. (1999). Individual differences in prefrontal activation asymmetry predict natural killer cell activity at rest and in response to challenge. *Brain Behav Immun.*, 13(2), 93-108.

- Davidson, R.J., Lewis, D.A., Alloy, L.B., Amaral, D.G., Bush, G., Cohen, J.D., Drevets, W.C., Farah, M.J., Kagan, J., McClelland, J.L., Nolen-Hoeksema, S., Peterson, B.S. (2002a). Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry*, 52(6), 478-502.
- Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B., Putnam K. (2002b). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol.*, 53, 545-74.
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., Kayser, J. (2000). Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology*, 41(1), 31-7.
- Denenberg, V.H. (1981). Hemispheric laterality in animals and the effects of early experience. *Behav. Brain Sci.* 4, 1-49.
- Denenberg, V.H., Gall, J.S., Berrebi, A., Yutzey, D.A. (1986). Callosal mediation of cortical inhibition in the lateralized rat brain. *Brain Res.*, 397, 327-332.
- Dierks, T., Becker, T., Maurer, K. (1993). Brain electrical activity in depression described by equivalent dipoles. *J Affect Disord.*, 28(2), 95-104.
- Dillbeck, M.C., Bronson, E.C. (1981). Short-term longitudinal effects of the transcendental meditation technique on EEG power and coherence. *Int J Neurosci.*, 14(3-4), 147-51.
- Dillbeck, M.C., Vesely, S.A. (1986). Participation in the transcendental meditation program and frontal EEG coherence during concept learning. *Int J Neurosci.*, 29(1-2), 45-55.

- Drevets, W.C., Raichle, M.E. (1992). Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. *Psychopharmacol Bull.*, 28(3), 261-74.
- Drevets, W.C. (1994). Geriatric depression: brain imaging correlates and pharmacologic considerations. *J Clin Psychiatry*, 55 Suppl A, 71-81; discussion 82, 98-100.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R. Jr, Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627), 824-7.
- Drevets, C.W. (2000). Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biol Psychiatry*, 48, 813-829.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Bardgett, M.E., Reich, T., Todd, R.D., Raichle, M.E. (2002). Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav.*, 71(3), 431-47.
- Drevets, W.C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci.*, 1121, 499-527.
- Etkin, A., Pittenger, C., Polan, H.J., Kandel, E.R. (2005). Toward a neurobiology of psychotherapy: basic science and clinical applications. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 17(2), 145-58.
- Fein, G., Galin, D., Yingling, C.D., Johnstone, J., Nelson, M.A. (1984). EEG spectra in 9-13-year-old boys are stable over 1-3 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 58(6), 517-8.

- Fernández-Bouzas, A., Harmony, T., Fernández, T., Ricardo-Garcell, J., Casián, G., Sánchez-Conde, R. (2001). Cerebral blood flow and sources of abnormal EEG activity (VARETA) in neurocysticercosis. *Clin Neurophysiol.* 112(12), 2281-7.
- Fernández-Bouzas, A., Harmony, T., Fernández, T., Ricardo-Garcell, J., Santiago, E. (2004). Variable resolution electromagnetic tomography (VARETA) in evaluation of compression of cerebral arteries due to deep midline brain lesions. *Arch Med Res.*, 35(3), 225-30.
- Fiset, P., Paus, T., Daloz, T., Plourde, G., Meuret, P., Bonhomme, V., Hajj-Ali, N., Backman, S.B., Evans, A.C. (1999). Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci.*, 19(13), 5506-13.
- Fitzgerald, P.B., Huntsman, S., Gunewardene, R., Kulkarni, J., Daskalakis, Z.J. (2006). A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 9(6), 655-66.
- Flor-Henry, P., Lind, J.C., Koles, Z.J. (2004). A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression. *Psychiatry Res.*, 130(2), 191-207.
- Ford, M., Goethe, J., Dekker, D. (1986). EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biological Psychiatry*, 21, 1175-1188.

- Fox, N.A., Davidson, R.J. (1986). Taste-elicited changes in facial signs of emotion and the asymmetry of brain electrical activity in human newborns. *Neuropsychologia*, 24(3), 417-22.
- Fox, N.A., Rubin, K.H., Calkins, S.D., Marshall, T.R., Coplan, R.J., Porges, S.W., Long, J.M., Stewart, S. (1995). Frontal activation asymmetry and social competence at four years of age. *Child Dev.*, 66(6), 1770-84.
- Fuchs, T. (2004). Neurobiology and psychotherapy: an emerging dialogue. *Curr Opin Psychiatr*, 17, 479-485.
- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Långström, B., Fredrikson, M. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 59(5), 425-33.
- Gabbard, G.O. (2000). A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry*, 177, 117-22.
- Gaylord, C., Orme-Johnson, D., Travis, F. (1989). The effects of the transcendental meditation technique and progressive muscle relaxation on EEG coherence, stress reactivity, and mental health in black adults. *Int J Neurosci.*, 46(1-2), 77-86.
- George, M.S., Ketter, T.A., Parekh, P.I., Horwitz, B., Herscovitch, P., Post, R.M. (1995) Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry*, 152(3), 341-51.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Kimbrell, T.A., Little, J.T., Williams, W.E., Danielson, A.L., Greenberg, B.D., Hallett, M., Post, R.M., 1997. Mood

- improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am. J. Psychiatry*, 154 (12), 1752–1756.
- Gold, P.W., Charney, D.S. (2002). Diseases of the mind and brain: depression: a disease of the mind, brain, and body. *Am J Psychiatry*, 159(11), 1826.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch General Psychiatry*, 61, 34-41.
- Goleman, D. *L'intelligence émotionnelle: Comment transformer ses émotions en intelligence*, Paris : Éditions Robert Laffont, 1997.
- Gordon, E., Cooper, N., Rennie, C., Hermens, D. Williams, L.M. (2005). Integrative neuroscience: the role of a standardized database. *Clin EEG Neurosci.*, 36:64-75.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(1), 253-8.
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(7), 4259-64.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-50.

- Hammond, D.C. (2005). Neurofeedback with anxiety and affective disorders. *Child Adolescent Psychiatr Clin N Am.*, 14(1), 105-123.
- Harmon-Jones, E., Allen, J.J.B. (1997). Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: Covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 159-163.
- Hayakawa H, Shimizu M, Nishida A, Motohashi N, Yamawaki S. (1994). Increase in serotonin 1A receptors in the dentate gyrus as revealed by autoradiographic analysis following repeated electroconvulsive shock but not imipramine treatment. *Neuropsychobiology*, 30, 53-6.
- Henriques, J. B., Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 22-31.
- Henriques, J. B. & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 535-545.
- Hinrichs, H., Machleidt, W. 1992. Basic emotions reflected in EEG-coherences. *Int J Psychophysiol.*, 13(3), 225-32.
- Hirschfeld, R.M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 6, 4-6.
- Henry, J.P., (1997). Psychological and physiological responses to stress: The right hemisphere and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, an inquiry into problems of human bonding. *Acta Physiol. Scand.*, (Suppl. 640), 10-25.

- Hughes, J.R., John, E.R. (1999). Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 11, 190-208.
- Hunter, M., Smith, R.L., Hyslop, W., Rosso, O.A., Gerlach, R., Rostas, J.A., Williams, D.B., Henskens, F. (2005). The Australian EEG database. *Clin EEG Neurosci.*, 36(2), 76-81.
- Husain, M.M., Rush, A.J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., Biggs, M.M., O'Connor, K., Rasmussen, K., Litle, M., Zhao, W., Bernstein, H.J., Smith, G., Mueller, M., McClintock, S.M., Bailine, S.H., Kellner, C.H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry.* 65(4), 485-91.
- Iwaki, T., Hayashi, M., Hori, T. (1997). Changes in alpha band EEG activity in the frontal area after stimulation with music of different affective content. *Percept Mot Skills*, 84(2), 515-26.
- Izquierdo, A., Suda, R.K., Murray, E.A. (2004). Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *J Neurosci.*, 24(34), 7540-8.
- Jacobson, N.S., Dobson, K.S., Truax, P.A., Addis, M.E., Koerner, K., Gollan, J.K., Gortner, E., Prince, S.E. (1996). A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin Psychol.*, 64(2), 295-304.

- Joensuu, M., Tolmunen, T., Saarinen, P.I., Tiihonen, J., Kuikka, J., Ahola, P., Vanninen, R., Lehtonen, J. (2007). Reduced midbrain serotonin transporter availability in drug-naïve patients with depression measured by SERT-specific [(123)I] nor-Bêta-CIT SPECT imaging. *Psychiatry Res.*, 154(2), 125-31.
- John, E.R., Ahn, H., Prichep, L., Trepetin, M., Brown, D., Kaye, H. (1980). Developmental equations for the electroencephalogram. *Science*, 210(4475), 1255-8.
- John, E.R., Prichep, L.S., Fridman, J., Easton, P. (1988). Neurometrics: Computer assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science*, 293:162-169.
- Johnstone, T., van Reekum, C.M., Urry, H.L., Kalin, N.H., Davidson, R.J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci.*, 27(33), 8877-84.
- Jones, N.A., Field, T., Davalos, M., Pickens, J. (1997). EEG stability in infants/children of depressed mothers. *Child Psychiatry Hum Dev.*, 28(2), 59-70.
- Kalin, N.H., Larson, C., Shelton, S.E., Davidson, R.J., (1998). Asymmetric frontal brain activity, cortisol, and behavior associated with fearful temperament in rhesus monkeys. *Behav. Neurosci.*, 112 (2), 286-292.
- Kalin, N.H., Shelton, S.E., Davidson, R.J., (2000). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone levels are elevated in monkeys with patterns of brain activity associated with fearful temperament. *Biol. Psychiat.*, 47 (7), 579-585.
- Kamiya, J. (1968). Conscious control of brain waves. *Psychology Today*, 1, 56-60.

- Kandel, E.R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry*, 155(4), 457-69.
- Kandel, E.R. (1999). Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry*, 156(4), 505-24.
- Kang, D.H., Davidson, R.J., Coe, C.L., Wheeler, R.E., Tomarken, A.J., Ershler, W.B. (1991). Frontal brain asymmetry and immune function. *Behav Neurosci.*, 105(6), 860-9.
- Kellner, C.H., Knapp, R.G., Petrides, G., Rummans, T.A., Husain, M.M., Rasmussen, K., Mueller, M., Bernstein, H.J., O'Connor, K., Smith, G., Biggs, M., Bailine, S.H., Malur, C., Yim, E., McClintock, S., Sampson, S., Fink, M. (2006). Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*, 63(12):1337-44.
- Kennedy, S.H., Evans, K.R., Krüger, S., Mayberg, H.S., Meyer, J.H., McCann, S., Arifuzzman, A.I., Houle, S., Vaccarino, F.J. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 158(6), 899-905.
- Kennedy, S.H., Konarski, J.Z., Segal, Z.V., Lau, M.A., Bieling, P.J., McIntyre, R.S., Mayberg, H.S. (2007). Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 164(5), 778-88.

- Kho, K.H., van Vreeswijk, M.F., Simpson, S., Zwinderman, A.H. (2003). A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT*, 19(3), 139-47.
- Kimbrell, T.A., Little, J.T., Dunn, R.T., Frye, M.A., Greenberg, B.D., Wassermann, E.M., Repella, J.D., Danielson, A.L., Willis, M.W., Benson, B.E., Speer, A.M., Osuch, E., George, M.S., Post, R.M. (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*, 46(12), 1603-13.
- Kingston, T., Dooley, B., Bates, A., Lawlor, E., Malone, K. (2007). Mindfulness-based cognitive therapy for residual depressive symptoms. *Psychol Psychother.*, 80(Pt 2), 193-203.
- Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar, D., Feinsod, M. (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56 (4), 315-320.
- Klimek, V., Stockmeier, C., Overholser, J., Meltzer, H.Y., Kalka, S., Dilley, G., Ordway, G.A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci.*, 17(21), 8451-8.
- Knott, V.J., Telner, J.I., Lapierre, Y.D., Browne, M., Horn, E.R. (1996). Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord.*, 39(3), 175-84.

- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., Evans, K. (2000). Pre-treatment EEG and it's relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry*, 33(6), 201-5.
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., Evans, K. (2001). EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res.* 106, 123-40.
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., Evans, K. (2002). EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *J Affect Disord.*, 69(1-3), 241-9.
- Kondacs, A., Szabó, M. (1999). Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. *Clin Neurophysiol.*, 110(10), 1708-16.
- Kwon, J.S., Youn, T., Jung, H.Y. (1996). Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *J Affect Disord.*, 40(3), 169-73.
- Lane, R.D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., Davidson, R.J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry*, 154(7), 926-33.
- Laureys, S., Lemaire, C., Maquet, P., Phillips, C., Franck, G. (1999). Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(1), 121.
- Leuchter, A.F., Cook, I.A., Witte, E.A., Morgan, M., Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*, 159(1), 122-9.

- Lieber, A. (1988). 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 Journal of Clinical Psychiatry*, 10, 84-97.
- Lieber AL, Prichep LS. (1988). Diagnosis and Subtyping of Depressive Disorders by Quantitative Electroencephalography: I. Discriminant Analysis of Selected Variables in Untreated Depressives. *The Hillside Journal of Clinical Psychiatry*, 10:71-83.
- Liggan, D.Y., Kay, J. (1999). Some neurobiological aspects of psychotherapy. A review. *J Psychother Pract Res.*, 8(2), 103-14.
- Linden, M., Habib, T., Radojevic, V. (1996). A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Biofeedback & Self Regulation*, 21, 35-49.
- Linden, D.E. (2006). How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry*, 11(6), 528-38.
- Liotti, M., Mayberg, H.S., Brannan, S.K., McGinnis, S., Jerabek, P., Fox, P.T. (2000). Differential limbic--cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry*, 48(1), 30-42.
- Lisanby, S.H. (2007). Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med.*, 8, 357(19), 1939-45.

- Lubar, J.F., Bahler, W.W. (1976). Behavioral management of epileptic seizures following EEG biofeedback training of the sensorimotor rhythm. *Biofeedback & Self Regulation*, 1, 77-104.
- Lubar, J.F., Swartwood, M.O., Swartwood, J.N., O'Donnell PH. (1995). Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback & Self Regulation*, 20, 83-99.
- Lubar, J.F., Congedo, M., Askew, J.H. (2003). Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. *Int J Psychophysiol.*, 49(3), 175-85.
- Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., Pascual-Leone, A. (2000). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.*, 111(5), 800-5.
- Manji, H.K., Drevets, W.C., Charney, D.S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nat Med.*, 7(5), 541-7.
- Maquet, P., Péters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596), 163-6.
- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Péters, J.M., Luxen, A., Franck, G. (1997). Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci.*, 17(8), 2807-12.

- Martin, S.D., Martin, E., Rai, S.S., Richardson, M.A., Royall, R. (2001). Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 641-648.
- Matousek, M., Capone, C., Okawa, M. (1981). Measurement of the interhemispherical differences as a diagnostic tool in psychiatry. *Adv. Biol. Psychiatr*, 6:76-80.
- Matousek, M. (1991). EEG patterns in various subgroups of endogenous depression. *Int J Psychophysiol.*, 10(3), 239-43.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., Fox, P.T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156(5), 675-82.
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Silva, J.A., Mahurin, R.K., McGinnis, S., Jerabek, P.A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, 48(8), 830-43.
- Mayberg, H.S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull.*, 65, 193-207.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J.M., Kennedy, S.H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651-60.

- Menkes, D.L., Bodnar, P., Ballesteros, R.A., Swenson, M.R. (1999). Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67 (1), 113–115.
- Meyer, J.H., Krüger, S., Wilson, A.A., Christensen, B.K., Goulding, V.S., Schaffer, A., Minifie, C., Houle, S., Hussey, D., Kennedy, S.H. (2001). Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*, 12(18), 4121-5.
- Monastra, V.J. (2005). Electroencephalographic biofeedback (neurotherapy) as a treatment for attention deficit hyperactivity disorder: rationale and empirical foundation. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*, 14(1), 55-82.
- Moore, N.C. (2000). A review of EEG biofeedback treatment of anxiety disorders. *Clinical Electroencephalography*, 31, 1-6.
- Mottaghy, F.M., Keller, C.E., Gangitano, M., Ly, J., Thall, M., Parker, J.A., Pascual-Leone, A. (2002). Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res.*, 115(1-2), 1-14.
- Mulert, C., Jager, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Moller, H.J., Juckel, G., Hegerl, U. (2004). Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage*, 22, 83-94.

- Murray, C.J., Lopez, A.D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1498-1504.
- Nahas, Z., Teneback, C.C., Kozel, A., Speer, A.M., DeBrux, C., Molloy, M., Stallings, L., Spicer, K.M., Arana, G., Bohning, D.E., Risch, S.C., George, M.S. (2001). Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 13(4), 459-70.
- Nieber, D., Schlegel, S. (1992). Relationships between psychomotor retardation and EEG power spectrum in major depression. *Neuropsychobiology*, 25(1), 20-3.
- NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. (1985). Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Panel. *Am J Psychiatry*, 142, 469-976.
- Nobler, M.S., Oquendo, M.A., Kegeles, L.S., Malone, K.M., Campbell, C.C., Sackeim, H.A., Mann, J.J. (2001). Decreased regional brain metabolism after ect. *Am J Psychiatry*, 158(2), 305-8.
- Nowak, G., Dulinski, J. (1991). Effect of repeated treatment with electroconvulsive shock (ECS) on serotonin receptor density and turnover in the rat cerebral cortex. *Pharmacol Biochem Behav*, 38, 691-4.
- Nunez, P. *Electrical Fields of the Brain*. Oxford University Press, New York, 1981.
- Nunez, P., Srinivasan, R. *Electric fields of the brain*, Second Edition, Oxford University Press (2006).

- Nyström, C., Matousek, M., Hällström, T. (1986). Relationships between EEG and clinical characteristics in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.*, 73(4), 390-4.
- Oakes, T.R., Pizzagalli, D.A., Hendrick, A.M., Horras, K.A., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Koger, J.V., Davidson, R.J. (2004). Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain. *Hum Brain Mapp.*, 21, 257-270.
- Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J., Gabrieli, J.D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci.*, 14, 1215-1229.
- Paquette, V., Levesque, J., Mensour, B., Leroux, J.M., Beaudoin, G., Bourgoin, P., Beaugard, M. (2003). "Change the mind and you change the brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*, 18, 401-409.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M., Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117(Pt 4), 847-58.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., Catala, M.D., (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348 (9022), 233-237.

- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65.
- Pascual-Marqui, R.D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 24 Suppl D:5-12.
- Pascual-Marqui, R.D. (2007). Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. arXiv:0710.3341 [math-ph], <http://arxiv.org/pdf/0710.3341>
- Passynkova, N.R., Volf, N.V. (2001). Seasonal affective disorder: spatial organization of EEG power and coherence in the depressive state and in light-induced and summer remission. *Psychiatry Res.*, 108, 169-85.
- Pelletier, M., Bouthillier, A., Lévesque, J., Carrier, S., Breault, C., Paquette, V., Mensour, B., Leroux, J.M., Beaudoin, G., Bourgouin, P., Beauregard, M. (2003). Separate neural circuits for primary emotions? Brain activity during self-induced sadness and happiness in professional actors. *Neuroreport*, 14(8), 1111-6.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 54(5), 515-28.
- Pizzagalli, D.A., Nitschke, J.B., Oakes, T.R., Hendrick, A.M., Horras, K.A., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Koger, J.V., Benca, R.M., Pascual-Marqui, R.D., Davidson, R.J. (2002). Brain electrical tomography in depression:

the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. *Biol Psychiatry*, 52:73-85.

Pizzagalli, D.A., Oakes, T.R., Davidson, R.J. (2003). Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, 40, 939-949.

Plotsky, P.M., Owens, M.J., Nemeroff, C.B. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am.*, 21(2), 293-307.

Pollock, V.E., Schneider, L.S. (1990). Quantitative, waking EEG research on depression. *Biol Psychiatry*, 27(7), 757-80.

Prichep, L.S., John, E.R., Tom, M.L. (2001). Localization of deep white matter lymphoma using VARETA: a case study. *Clin Electroencephalogr.*, 32(2), 62-6.

Prichep, L.S. (2005). Use of Normative Databases and Statistical Method in Demonstrating Clinical Utility of QEEG: Importance and Cautions. *Clin EEG Neurosci.*, 36:82-87.

Rabe, S., Beauducel, A., Zöllner, T., Maercker, A., Karl, A. (2006). Regional brain electrical activity in posttraumatic stress disorder after motor vehicle accident. *J Abnorm Psychol*, 115(4), 687-98.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(2), 676-82.

- Ray, W.J., Cole, H.W. (1985). EEG alpha activity reflects attentional demands, and Bêta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science*, 228(4700), 750-2.
- Rilling, J.K., Winslow, J.T., O'Brien, D., Gutman, D.A., Hoffman, J.M., Kilts, C.D. (2001). Neural correlates of maternal separation in rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*, 49(2), 146-57.
- Roffman, J.L., Marci, C.D., Glick, D.M., Dougherty, D.D., Rauch, S.L. (2005). Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychol Med.*, 35(10), 1385-98.
- Rosenfeld, J.P., Cha, G., Blair, T., & Gotlib, I.H. (1995). Operant (biofeedback) control of left-right frontal alpha power differences: Potential neurotherapy for affective disorders. *Biofeedback and Self Regulation*, 20, 241-258.
- Rosenfeld, J.P., Baehr, E., Baehr, R., Gotlib, I.H., & Ranganath, C. (1996). Preliminary evidence that daily changes in frontal alpha asymmetry correlate with changes in affect in therapy sessions. *Int J of Psychophysiol*, 23, 137-141.
- Rosenfeld, J.P. (2000). An EEG biofeedback protocol for affective disorders. *Clinical Electroencephalogr*, 31, 7-12.
- Sackeim, H.A., Luber, B., Katzman, G.P., Moeller, J.R., Prudic, J., Devanand, D.P., Nobler, M.S. (1996). The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 53(9), 814-24.

- Sackeim, H.A., Luber, B., Katzman, G.P., Moeller, J.R., Prudic, J., Devanand, D.P., Nobler, M.S. (1996). The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 53(9), 814-24.
- Sackeim, H.A., Haskett, R.F., Mulsant, B.H., Thase, M.E., Mann, J.J., Pettinati, H.M., Greenberg, R.M., Crowe, R.R., Cooper, T.B., Prudic, J. (2001). Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285(10), 1299-307.
- Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., Ohnishi, T., Matsuda, H., Yasuda, A., Sato, A., Diksic, M., Kuboki, T. (2006). Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*, 33, 218-226.
- Sanacora, G., Mason, G.F., Rothman, D.L., Hyder, F., Ciarcia, J.J., Ostroff, R.B., Berman, R.M., Krystal, J.H. (2003). Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry*, 160, 577-9.
- Santiago-Rodríguez, E., Harmony, T., Fernández-Bouzas, A., Hernández, A., Martínez-López, M., Graef, A., García, J.C., Silva-Pereyra, J., Fernández, T. (2002). EEG source localization of interictal epileptiform activity in patients with partial complex epilepsy: comparison between dipole modeling and brain distributed source models. *Clin Electroencephalogr.*, 33(1), 42-7.
- Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., Alborzian, S., Maidment, K.M., Zohrabi, N., Ho, M.K., Huang, S.C., Wu, H.M., Baxter, L.R. Jr. (2002). Differential cerebral

- metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59(3), 250-61.
- Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122(5), 509-22.
- Schaffer, C. E., Davidson, R. J., Saron, C. (1983). Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry*, 18, 753-762.
- Schmidt, L.A., Fox, N.A., Schulkin, J., Gold, P.W. (1999). Behavioral and psychophysiological correlates of self-presentation in temperamentally shy children. *Dev Psychobiol.*, 35(2), 119-35.
- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R. Jr, Martin, K.M., & Phelps, M.E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 109-113.
- Schwartz, J.M. (1998). Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry*, 173 (Suppl.35), 38-44.
- Seifert, A.R., Lubar, J.F. (1975). Reduction of epileptic seizures through EEG biofeedback training. *Biol Psychology*, 3, 157-184.
- Seminowicz, D.A., Mayberg, H.S., McIntosh, A.R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z., Rafi-Tari, S. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *NeuroImage*, 22:409-418.

- Shaw, J.C., O'Connor, K.P., Ongley, C. (1977) The EEG as a measure of cerebral functional organization. *Br J Psychiatry*, 130, 260-4.
- Shaw, J.C. (1981). An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis, *J Med Eng Technol.*, 5, 279-88.
- Shaw, J.C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review, *Int J Psychophysiol.*, 1 , 255-66.
- Sobotka, S.S., Davidson, R.J., Senulis, J.A. (1992). Anterior brain electrical asymmetries in response to reward and punishment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 83(4), 236-47.
- Speer, A.M., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., Repella, J., Willis, M.W., Herscovitch, P., Post, R.M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 48(12), 1133-41.
- Statistique Canada, *Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes : santé mentale et bien-être*, Ottawa, 2003.
- Sterman, M.B. (1973). Neurophysiologic and clinical studies of sensorimotor EEG biofeedback training: some effects on epilepsy. *Semin Psychiatry*, 5, 507-525.
- Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., Mentzel, H.J., Miltner, W.H. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*, 29,125-135.

- Sullivan, R.M., Gratton, A., (1998). Relationships between stress-induced increases in medial prefrontal cortical dopamine and plasma corticosterone levels in rats: role of cerebral laterality. *Neuroscience*, 83, 81–91.
- Sullivan, R.M., Gratton, A. (1999). Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci.*, 19, 2834–2840.
- Sullivan, R.M., Szechtman, H. (1995). Asymmetrical influence of mesocortical dopamine depletion on stress ulcer development and subcortical dopamine systems in rats: implications for psychopathology. *Neurosci.* 65, 757–766.
- Sullivan RM, Gratton A. (2002). Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2):99-114.
- Sutton, S. K., Davidson, R. J. (1997). Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems. *Psychological Science*, 8, 204-210.
- Swartz, C.M. (1997). Neuroendocrine effects of electroconvulsive therapy (ECT). *Psychopharmacol Bull.*, 33(2), 265-71.
- Swingle, P.G. (1998). Neurofeedback treatment of pseudoseizure disorder. *Biol Psychiatry*, 44, 1196-1199.
- Tarn, M., Edwards, J.G., Sedgwick, E.M. (1993). Fluoxetine, amitriptyline and the electroencephalogram. *J Affect Disord.*, 29(1), 7-10.

- Teasdale, J.D., Segal, Z.V., Williams, J.M., Ridgeway, V.A., Soulsby, J.M., Lau, M.A. (2000). Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol.*, 68(4), 615-23.
- Thatcher, R.W., Krause, P.J, Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 64, 123-43.
- Thatcher, R.W. (2000). EEG operant conditioning (biofeedback) and traumatic brain injury. *Clinical Electroencephalography*, 31, 38-44.
- Thatcher, R.W., Walker, R.A., Biver, C.J., North, Duane N., Curtin, R. (2003). Quantitative EEG Normative Databases: Validation and Clinical Correlation. *Journal of Neurotherapy*, 7, 87-121.
- Thatcher, R.W., North, D., Biver, C. (2005). Evaluation and validity of a LORETA normative EEG database. *Clin EEG Neurosci.*, 36, 116-122.
- Thibodeau, R., Jorgensen, R.S., Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol.*, 115(4), 715-29.
- Thatcher, R.W. (2000). EEG operant conditioning (biofeedback) and traumatic brain injury. *Clinical Electroencephalography*, 31, 38-44.
- Thompson, L. Thompson, M. (1998). Neurofeedback combined with training in metacognitive strategies: effectiveness in students with ADD. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 23, 243-263.

- Thornton, K. (2000). Improvement/rehabilitation of memory functioning with Neurotherapy/QEEG biofeedback. *Journal of Head Trauma & Rehabilitation*, 15, 1285-1296.
- Thornton, K. (2002). The improvement/rehabilitation of auditory memory functioning with EEG biofeedback. *NeuroRehabilitation*, 17, 69-80.
- Tomarken, A. J., Davidson, R. J., Henriques, J. B. (1990). Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59, 791-801.
- Tomarken, A.J., Davidson, R.J., Wheeler, R.E., Doss, R.C. (1992a). Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *J Pers Soc Psychol.*, 62(4), 676-87.
- Tomarken, A.J., Davidson, R.J., Wheeler, R.E., Kinney, L. (1992b). Psychometric properties of resting anterior EEG asymmetry: temporal stability and internal consistency. *Psychophysiology*, 29(5), 576-92.
- Travis, F., Arenander, A. (2006). Cross-sectional and longitudinal study of effects of transcendental meditation practice on interhemispheric frontal asymmetry and frontal coherence. *Int J Neurosci.*, 116(12), 1519-38.
- Tucker, D.M., Dawson, S.L. (1984). Asymmetric EEG changes as method actors generated emotions. *Biol Psychol.*, 19(1), 63-75.
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361(9360), 799-808.

- Vitacco, D., Brandeis, D., Pascual-Marqui, R., Martin, E. (2002). Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum Brain Mapp.*, 17,4-12.
- Vogt, B.A., Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res.*, 150, 205-17.
- Vuga, M., Fox, N.A., Cohn, J.F., George, C.J., Levenstein, R.M., Kovacs, M. (2006). Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls. *Int J Psychophysiol.*, 59(2), 107-15.
- Wagner, M., Fuchs, M., Kastner, J. (2004). Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources. *Brain Topogr.*, 16(4), 277-80.
- Wiedemann, G., Pauli, P., Dengler, W., Lutzenberger, W., Birbaumer, N., Buchkremer, G. (1999). Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 56(1), 78-84.
- Wheeler, R. E., Davidson, R. J., Tomarken, A. J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style. *Psychophysiology*, 30, 82-89.
- Wickramasekera, I. (1999). How does biofeedback reduce clinical symptoms and do memories and beliefs have biological consequences? Toward a model of mind-body healing. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 24(2), 91-105.
- Wittling, W. (1997). The right hemisphere and the human stress response. *Acta Physiol. Scand.*, (Suppl. 640), 55-59.

- Wong, Y.N., Cassano, W.J. Jr., D'mello, A.P. (2000). Acute-stress-induced facilitation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroendocrinology*, 71(6), 354-65.
- Worrell, G.A., Lagerlund, T.D., Sharbrough, F.W., Brinkmann, B.H., Busacker, N.E., Cicora, K.M., O'Brien, T.J. (2000). Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr.*, 12(4), 273-82.
- Zumsteg, D., Wennberg, R.A., Treyer, V., Buck, A., Wieser, H.G. (2005). H2(15)O or 13NH3 PET and electromagnetic tomography (LORETA) during partial status epilepticus. *Neurology*, 65, 1657-1660.