

2005 00 3 00 A

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

伊万里市黒川町における老化に関する長期疫学総合研究に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 山田茂人

平成18 (2006) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
伊万里市黒川町における老化に関する長期疫学総合研究	-----	1
山田茂人		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	4
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	5

別添 2

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書
伊万里市黒川町における老化に関する長期疫学総合研究

（主任又は分担）研究者 山田茂人 佐賀大学医学部精神医学講座教授

研究要旨 10年前より佐賀県伊万里市黒川町の65歳以上の一般住民を対象に頭部MRI撮像、MMSE、生活調査を行い、前方視的に老化の実態の調査を行っている。37例の同一人物の10年間の頭部MRI画像の比較では側脳室前角幅の増加とMMSE得点の減少には有意な相関が認められた。すなわち側脳室前角幅は知的機能低下を捉えるための簡便なMRI画像の指標になることが示唆された。また、150例のMMSE得点と唾液中MHPG濃度の関連を検討した結果、女性のMMSE得点と唾液中MHPG濃度に有意な負の相関が認められた。すなわち、採取が簡便な唾液中のMHPGを測定することにより初期の認知症スクリーニングのための指標となる可能性が示唆された。

A 研究目的

今後わが国が超高齢化社会を迎えるにあたり、地域社会を如何に維持し活力ある社会として発展させていくかは我々に課せられた喫緊の課題である。佐賀県伊万里市黒川町では15年前より地元有志を中心に高齢者の健康維持を目的として一般住民に対する認知症予防事業が開始された。その概要は65歳以上の高齢者に対する頭部MRI撮像とMMSEやかなひろいテストを施行し、前認知症段階の人をスクリーニングして、医療機関に紹介するとともに、地区住民を対象に老人健康教室を開催して健康に関する啓蒙活動や趣味の会を介して地域のコミュニケーションの充実をはかり、地域の活性化をはかることで高齢化社会に対処しようとするものである。我々も昨年度よりこの事業に参加し、前方視的に一般高齢者の老化の実態を調査して、認知症の早期診断と早期介入の方法とこれらの住民活動の有効性を評価することを目標としている。

B 研究方法

1、MRI画像と知的機能の経時変化

10年前にMRIを撮像し、今回も研究に参加した50名の高齢者のMRI画像の経時変化と、知的機能の変化の関連を調べた。脳MRI画像の変化の指標にはJobstらの方法(Lancet, 1994)を用いた。すなわち、OMラインから前方に20度傾斜したスライスで5mm幅で側脳室を撮像し、左右海馬前角外側の接線に垂線を引き側脳質外縁までの距離の最大値を側脳室下角幅(TW)とした(Table 1)。また測定したスライス面の最大頭蓋横径を頭蓋横幅(CW)とし、TW/CW比を算出し、今回のTW/CWから初回のTW/CWを減じ萎縮の程度を算出した。また今回のMMSE得点から前回のMMSE得点を減じた値を求め認知機能の変化を算出した。また今回はMMSEのほか時計描画テスト(CDT)、前頭葉機能検査(FA B)、Beckうつ病評価尺度(BDI)を行い左右のTW/CWとの関連を調べた。

(倫理面への配慮)

研究参加者には口頭で研究の概要を説明し研究への参加希望者から文書で同意を得た。また本研究

は佐賀大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

2、唾液中3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)濃度及び知的機能の関連

昨年度の50例と本年度の100例について知的機能検査(MMSE, FAB, CDT, CDR)及びノルアドレナリン代謝産物である唾液中MHPG濃度の関連を調べた。唾液の採取は専用のスピッツ(Salivette)を用いた。Maasらの方法に準じて、GC-MSにてC¹³ラベルのMHPGの安定同位体を内部標準物質として、酢酸エチルで抽出した後、トリフルオロ酢酸で誘導体化したのちGas chromatography Mass spectrometry (GC-MS)にてMHPG濃度の定量を行った。結果は唾液中MHPGをng/mlで表示した。

3、解析方法

結果の解析にはStadt View IIを用いた。今回のTW/CWとMMSE、CDT、FABとの関連、TW/CWの変化とMMSEの経時変化、及びMHPG濃度と各知的機能検査の指標との関連はPearsonの相関係数を用いた。またMMSE得点の24/25をカットオフポイントとして正常群と認知症群に分け、両者のMHPG濃度の比較は男女別にstudent t-testで行った。P<0.05を有意とした。

C 研究結果

1、10年前にMRI撮像とMMSEを施行した被験者のうち50名が今回参加した(男性18名、年齢83.2±5.6歳, 74 to 94; 女性32名、年齢82.2±4.7歳, 75 to 94)。知的機能検査のMMSE得点は初回(Time A)が26.3±3.2点で今回(Time B)が25.2±4.1点であり平均1.1点の減少が認められたが有意ではなかった(n=50)。50名のうち13名のTime AのMRI画像の定位が不適切のため評価から外した。残る37名のTime AのTW/CWとその時のMMSE得点には相関は認められなかった。Time BのTW/CWと知的機能の関連をみると左側TW/CWとMMSEの間に負の相関(r=-.376, P=.016, n=50) 左側TW/CWとBDI得点との間に正の相関(r=.375, P=.007, n=50)が認められた(Table 2)。またTime Aの左側のTW/CWからTime BのTW/CWを減じた海馬萎縮度はMMSEの経時変化と

正の相関が認められた ($r=.468$, $P=.0031$, $n=37$, Table 3)。

2、昨年度の50例と本年度の100例について精神機能検査(MMSE, FAB, CDT, CDR, BDI)及び唾液中MHPG濃度の関連を調べた。MMSEはFAB ($r=.445$, $P<.0001$), CDT ($r=.498$, $P<.0001$)と高い相関が認められた。またBDIとMMSEには負の相関が認められた ($r=-.181$, $P=.027$, Table 4)。唾液中MHPG濃度は 14.2 ± 4.3 ng/mlで男女差はなかった。MHPGは年齢と正の相関が認められた ($r=0.27$, $P=0.02$, Table 5)。女性のMMSE得点とMHPG濃度に高い負の相関が認められ、年齢による補正後も有意な負の相関 ($r=-0.257$, $P=0.0108$, $n=132$) が認められた。MMSE得点を24/25をカットオフポイントとして正常群と認知障害群に分けると、正常群のMHPGの平均は 14.0 ± 5.7 ng/ml ($n=96$)であり認知症群では 21.2 ± 13.4 ng/ml ($n=18$)となり有意に高値を示した ($t=-.281$, $P=.0006$, Table 6)。一方、男性ではこのような関連は認められなかった。また飲酒習慣、教育歴、喫煙等の生活習慣や高血圧、糖尿病等の成人病に関して正常群と軽度認知症群の間に差は無かった。BDI得点は正常群が 8.9 ± 7.1 、認知症群で 17.4 ± 12.6 で有意差が認められた ($P<.0001$)。

D 考察

1、10年前のMRI画像と今回の画像との比較から求められた海馬萎縮度 (Time A:TW/CW-Time B:TW/CW2) はMMSEの経時変化と正の相関が認められた。この結果は左側脳室下角幅はMMSEで抽出される知的機能低下を反映していることを示唆する。前回のMRIは0.125テスラ今回は0.5テスラの装置を使用したため、MRI画像の定量にJobstらの方法(Lancet, 1994)を用いた。この方法はOMラインから20度前方に傾斜して側頭葉を上側頭回の縁に沿って水平になるようなスライス面で2mm幅で撮っていく方法である。特に高性能のMRIを用いなくとも海馬の萎縮を示す左側脳室下角の最大幅の測定が認知症の診断の一助となる可能性が示唆された。

Time AのTW/CWと当時のMMSE得点には相関は認められず、10年後のTime BのTW/CWとMMSEの間に相関が認められたことは、被験者が70歳代の初回の測定から10年を経過するうちに脳の萎縮が進み80歳代になって知的機能の低下が顕在化したものと思われる。また、今回の測定でBDI得点と有意な負の相関が認められたことは、BDIで抽出される精神運動抑制がMMSEの点数に反映したのかもかもしれない。

Time Aで24点以上でTime Bで23点以下になった被験者は50名中16名であった。10年間のMMSE得点の減少は平均1.1点であった。先行研究では65歳の健常者のMMSE得点の減少は5年間に0.02点、85歳で5年間に0.57点との報告がある(Unger et al, 1999)。今回は10年間という期間を考慮してもMMSEの変化は先行研究より大きかった。この違いは今回の被験者のなかで認知症になった名を含んでいるためだと思われる。今回の被験者は日頃から精神的健康に関心があり自ら希望した参加者ばかりであるので、一般住民の老化による知的機能低下を正確に反映しているとは言えない。

い。今後は初回検診を受けた人で自発的な検診を受けていない人を研究に組み込んでいく必要がある。

2、MHPGはノルアドレナリンの最終代謝産物である。中枢のノルアドレナリン神経活性を反映する抹消の指標としてこれまで血中濃度や尿中排泄量などが測定され、不安障害、一部のうつ病、せん妄状態で高値になることが知られている。最近、血中や脊髄液中のMHPG濃度が唾液中MHPG濃度と高い相関を示すことからサンプル採取が容易な唾液中MHPG濃度が中枢ノルアドレナリン神経活性の指標になる可能性が示唆されている。我々もクレペリンテストの指標である初頭努力量が唾液中MHPG濃度の基礎値と高い正の相関を示すことを認めた。以前からAlzheimer病における脳脊髄液中のノルアドレナリン代謝産物であるMHPG濃度や血中MHP濃度の増加が数多く報告されている。また進行したAlzheimer病患者の死後脳のノルアドレナリン濃度が低く、MHPG濃度は正常群と変わらないという報告もある。すなわち加齢による神経細胞の脱落がノルアドレナリンの代謝回転を上げるためにMHPG濃度の増加が起こると説明されている。あるいは血小板のモノアミン酸化酵素(MAO-B)活性が加齢とともに上昇するという報告もあり、そのための増加かもしれない。今回我々は唾液中のMHPG濃度が一般女性高齢者の知的機能と相関していることを見出した。MHPG濃度は年齢と有意な相関が認められたが、年齢による補正を行ってもMMSEとMHPGには有意な負の相関が見出された。唾液の採取は簡便で負担も少ないことから今後症例を増やして、認知症スクリーニングの指標の一つになる可能性を検討したい。

Table 1 側脳室下角幅 (TW) / 頭蓋横幅 (CW)

	Time A	Time B
左側	.026 ± .013	.032 ± .025
右側	.027 ± 0.014	.033 ± .022

Table 2 TW/CWとMMSE得点の相関 (r値)

	Time A	Time B
左側 TW/CW	.117	.376* ($P=.016$)
右側 TW/CW	.121	-.213

Table 3 TW/CWの変化とMMSEの変化の相関 (r)

	Time A - Time B
左側	.468** ($P=.0031$)
右側	.048 NS

Table 4 MMSE, CDT, FAB, BDI、年齢の相関

	Age	MMSE	CDT	FAB	BDI
Age		-.32**	-.15	-.19*	-.01
MMSE			.498**	.445**	-.18*
CDT				.364**	-.14
FAB					-.21*

*P<0.05; **P<0.01

Table 5 MHPG濃度と精神機能検査の相関

	MHPG濃度 (r値)			
	男性	P値	女性	P値
MMSE	0.12	0.56	-0.27*	0.014
CDT	0.24	0.22	-0.05	0.67
FAB	-0.13	0.51	-0.15	0.17
BDI	-0.15	0.46	-0.15	0.16

*P<0.05

Table 6 正常群と認知障害群のMHPG濃度

	N	MMSE<24	MMSE>25	P
全員	134	18.7±12.2*	14.2±6.1	0.018
男性	28	10.5±2.9	12.2±6.2	0.583
女性	106	21.2±12.8**	14.9±6.0	0.006

*P<0.05; **P<0.01

E 結論

10年間の海馬の萎縮の指標となる左側脳室下角腔の開大の程度はMMSE得点の低下と高い負の相関が認められ、ルーチンで撮像できる左側脳室下角腔の開大が認知症診断の指標となることが示唆された。また、女性の唾液中MHPG濃度はMMSEと負の相関があり簡便な認知症スクリーニングの指標の一つになる可能性が示唆された。

F 健康危険情報 特記事項なし

G 研究発表

1、論文発表

Association between scores on the General Health Questionnaire-28 and saliva level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycole in normal volunteers. Li GY, Ueki H, Yamamoto Y, Kawashima T, Yamada Y. Biological Psychology in press

2、学会発表

立石哲也、渡辺 至、国武 裕、川島敏郎、小島直樹、山田茂人、伊万里市黒川町における老化に関する長期縦断疫学研究 -高齢者の知的機能とMRI脳画像との関連- 第25回日本精神科診断学会 新潟

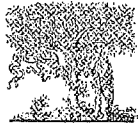
研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Li GY, Ueki H, Yamamoto Y, Kawahima T, Yamada Y	Association between scores on the General Health Questionnaire-28 and saliva level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycole in normal volunteers.	Biological Psychology	In press		2006



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

BIOLOGICAL
PSYCHOLOGY

Biological Psychology xxx (2006) xxx–xxx

www.elsevier.com/locate/biopsycho

Brief report

Association between the scores on the general health questionnaire-28 and the saliva levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in normal volunteers

G.Y. Li, H. Ueki, Y. Yamamoto, S. Yamada*

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Saga University, 5-1-1 Nabeshima, Saga 849-8501, Japan

Received 2 September 2005; accepted 4 January 2006

Abstract

To access the saliva level of 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (sMHPG) as an index of mental health in normal volunteers, we investigated the relationship between the sMHPG and the scores on the general health questionnaire-28 (GHQ-28). A total of 270 normal volunteers answered the GHQ-28 and the sMHPG levels were determined. The sMHPG levels in women and men were comparable. There was a significant negative correlation between the social dysfunction score on the GHQ-28 and sMHPG levels in women ($P = 0.0035$), but not in men. Moreover, the sMHPG levels also correlated with the total GHQ-28 score ($P = 0.0205$), the anxiety and the insomnia score ($P = 0.0306$) in women. These data indicate a high social dysfunction score on the GHQ-28 to be associated with a reduced noradrenergic neuronal tone thus possibly reflecting psychomotor retardation in women.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Saliva MHPG; GHQ-28; Normal volunteers

1. Introduction

The general health questionnaire (GHQ) was edited by Goldberg (1972), and the short version (GHQ-28) has been widely used for screening psychiatric patients in the general population (Goldberg and Hillier, 1979). However, biological associations with scores on the GHQ-28 remain unclear.

3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) is a major metabolite of noradrenaline in human brain, which readily diffuses into the cerebrospinal fluid or general circulation. The plasma level of MHPG is reported to reflect noradrenergic neuronal tone in humans (Leckman et al., 1980; Yang et al., 1997). It has recently been reported that the saliva level of MHPG (sMHPG) correlates significantly with plasma and cerebrospinal fluid levels of MHPG, and thus it may be a useful marker for detecting changes in the central and peripheral catecholamine metabolism (Drebing et al., 1989; Reuster et al., 2002). Patients with anxiety disorders tend to show high plasma (Roy et al., 1986; Pliszka et al., 1988; Sevy et al., 1989) or saliva levels of MHPG (Yamada, 1998). In contrast, low plasma and urinary

levels of MHPG have also been found in some patients with depression (Muscuttola et al., 1984; Scatton et al., 1986; Carr et al., 1988; Azorin et al., 1990). We recently reported that the noradrenergic neuronal activity, as assessed by sMHPG, can predict the performance of continuous tasks requiring concentrated attention of male volunteers. A poor adaptive ability to the continuous tasks has been shown to be associated with a low level of sMHPG (Li et al., 2004). The plasma MHPG was correlated with state anxiety in healthy subjects exposed to the anticipatory stress of receiving electric shocks (Uhde et al., 1984). As a result, the MHPG levels in biological fluids may reflect some aspects of mental functioning in humans. To access the saliva level of MHPG as an index of mental health in normal volunteers, we investigated the relationship between the scores on the GHQ-28 and sMHPG levels in normal volunteers.

2. Methods

2.1. Participants

A total of 270 healthy staff members of five public offices who attend a mental health lecture were recruited. The participants included 162 men aged 45.7 ± 10.2 (range 19–67 years) and 108 women aged 41.8 ± 13.6 (range 22–59 years).

* Corresponding author. Tel.: +81 952 34 2304; fax: +81 952 34 2048.
E-mail address: yamadash@post.saga-med.ac.jp (S. Yamada).

Table 1
Correlation between each item of the GHQ-28 and MHPG saliva level in all subjects

GHQ-28 vs. sMHPG	Total (N = 270) z-Value (P-value)	Men (n = 162) z-Value (P-value)	Women (n = 108) z-Value (P-value)
Somatic symptoms score vs. MHPG	-1.14 (0.256)	-0.525 (0.599)	-0.925 (0.349)
Anxiety and insomnia score vs. MHPG	-1.66 (0.097)	-0.039 (0.969)	-2.16 (0.0306)*
Social dysfunction score vs. MHPG	-3.32 (0.0009)**	-1.49 (0.136)	-2.91 (0.0035)**
Severe depression score vs. MHPG	-1.99 (0.047)*	-0.56 (0.513)	-1.956 (0.0505)
Total score vs. MHPG	-1.95 (0.051)	-0.438 (0.663)	-2.30 (0.0205)*

* P < 0.05.

** P < 0.01.

2.2. Procedure

They answered GHQ-28, and thereafter saliva was collected between 13:00 and 14:00 h using a Salivette (Sarstedt, Netherlands). sMHPG was determined by gas chromatography–mass spectrometry and expressed as ng/ml as previously reported (Yamada et al., 1998). GHQ-28 consists of 28 questions about one's mental condition. Questions are rated on a four-point scale (e.g. from 'better than usual as code 1 to 'much worse than usual' as code 4). The GHQ-28 score was calculated using an original scoring method, such as codes 1 and 2 = 0, codes 3 and 4 = 1. Each question was distributed among the four items, namely, somatic symptoms, anxiety and insomnia, social dysfunction and severe depression. The data were represented for each item and the total score. This study was approved by the Institutional Review Board of Saga University Faculty of Medicine.

2.3. Data analysis

All data were analyzed using a commercially available statistical package (Stat View 4.5 Abacus Concepts Inc., USA). The gender difference of each item or the total scores of GHQ-28 was calculated by the Mann–Whitney U-test. The relationship between sMHPG, age and each item or total scores of GHQ-28 was examined using Spearman's rank order correlation after controlling for the effects of age. P values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

3. Results and discussion

3.1. Scores of GHQ-28 in normal volunteers

Each item score of GHQ-28 except the social dysfunction score in women was significantly higher than that in men (the somatic symptoms score, 2.17 ± 2.15 for men, 2.96 ± 2.21 for women, P = 0.0023; the anxiety and insomnia score, 1.74 ± 1.74 for men, 2.54 ± 2.21 for women, P = 0.0012; the social dysfunction score, 0.90 ± 1.36 for men, 1.19 ± 1.56 for women, not significant; the severe depression score, 0.38 ± 1.01 for men, 0.87 ± 1.56 for women, P = 0.0054; the total score, 5.17 ± 4.48 for men, 7.56 ± 5.74 for women, P = 0.0004) as observed in earlier studies (Goldberg, 1979).

3.2. The saliva level of MHPG in normal volunteers

The sMHPG levels in women and men were comparable (11.0 ± 5.5 and 10.3 ± 5.5 ng/ml, respectively) as previously found (Yamada, 2000). sMHPG level was significantly correlated with age in men (r = 0.266, P = 0.0008) but not in women (r = 0.101, P = 0.30). This gender difference may be explained by a variation of MHPG with the menstrual phase in women (Odink et al., 1990).

3.3. A correlation between sMHPG and the scores of GHQ-28

As shown in Table 1, the sMHPG levels after controlling for the effects of age were significantly correlated with the social dysfunction score (z = -2.91, P = 0.0035), the total GHQ-28 score (z = -2.30, P = 0.0205) and the anxiety and insomnia score (z = -2.16, P = 0.0306) in women. On the other hand, there was no correlation between the sMHPG and any item of GHQ-28 in men (Table 1). The data indicated that a high score of social dysfunction on the GHQ-28 was associated with a reduced noradrenergic neuronal tone. The social dysfunction score of the GHQ-28 consists of seven questions, which measure a state of psychomotor retardation. This is the first report showing a significant correlation between scores on GHQ-28 and MHPG in the general female population.

As shown in Table 1, a negative association between sMHPG and scores on GHQ-28 was found in women, but not in men. The mechanism underlying the gender difference was unclear. A gender difference in stress-induced changes in noradrenaline levels and/or cortisol levels in biological fluids has been reported (Forsman and Lundberg, 1982). Estrogen has been shown to modulate both MHPG and mood in humans (Best et al., 1992; Del Rio et al., 1994). sMHPG levels in male psychiatric outpatients with anxiety disorders at their initial consultation were two times higher than those in male volunteers, but the sMHPG levels in young female patients with anxiety disorders has been reported to be the same as those in female volunteers (Yamada et al., 2000). These data indicate that estrogen was associated with a reduction of the noradrenergic neuronal activity in response to mental stress that may, at least partially, explain the gender difference regarding the correlation between the sMHPG level and the GHQ-28 score.

The present study revealed poor mental health as assessed by GHQ-28 to be associated with a low sMHPG in women. Overall, these data indicate that a high score on the GHQ-28, especially a high social dysfunction score, is thus associated with a reduced noradrenergic neuronal tone in women.

References

Azorin, J.M., Raucoules, D., Valli, M., Levy, C., Lancon, C., Luccioni, J.M., Tissot, R., 1990. Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in depressed patients compared with normal controls. *Neuropsychobiology* 23, 18–24.
Best, N.R., Rees, M.P., Barlow, D.A., Cowen, P.J., 1992. Effect of estradiol implant on noradrenergic function and mood in menopausal subjects. *Psychoneuroendocrinology* 17, 87–93.

- 140 Carr, V., Edwards, J., Prior, M., 1988. Urinary MHPG, platelet 3H-imipramine
151 binding and symptomatology in depression: an exploratory study of clinical
152 heterogeneity. *Biological Psychiatry* 23, 560–574.
- 153 Del Rio, G., Velardo, A., Zizzo, G., Avogaro, A., Cipolli, C., DellaCasa, L.,
154 Marrama, P., McDonardo, I.A., 1994. Effect of estradiol on the sympatho-
155 adrenal response to mental stress in normal men. *Journal of Clinical*
156 *Endocrinology and Metabolism* 79, 836–840.
- 157 Drebing, C.J., Freedman, R., Waldo, M., Gerhardt, G.A., 1989. Unconjugated
158 methoxylated catecholamine metabolites in human saliva. Quantitation
159 methodology and comparison with plasma levels. *Biomedical Chromato-*
160 *graphy* 3, 217–220.
- 161 Forsman, L., Lundberg, U., 1982. Consistency in catecholamine and cortisol
162 excretion in males and females. *Pharmacological Biochemical Behaviour*
163 17, 555–562.
- 164 Goldberg, D.P., 1972. The detection of psychiatric illness by questionnaire. In: A
165 technique for the identification and assessment of non-psychotic psychiatric
166 illness. (Maudsley Monographs No. 21), Oxford University Press, London.
- 167 Goldberg, D.P., Hillier, V.F., 1979. A scaled version of the General Health
168 Questionnaire. *Psychological Medicine* 9, 139–145.
- 169 Leckman, J.F., Maas, J.W., Redmond, D.E., Heninger, G.R., 1980. Effects of
170 oral clonidine on plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) in
171 men: Preliminary report. *Life Science* 26, 2179–2185.
- 172 Li, G.Y., Ueki, H., Kawashima, T., Sugataka, K., Muraoka, T., Yamada, S., 2004.
173 Involvement of the noradrenergic system in performance on a continuous task
174 requiring effortful attention. *Neuropsychobiology* 50, 336–340.
- 175 Muscettola, G., Potter, W.Z., Pickar, D., Goodwin, F.K., 1984. Urinary 3-
176 methoxy-4-hydroxyphenylglycol and major affective disorders. A replica-
177 tion and new findings. *Archives of General Psychiatry* 41, 337–342.
- Odink, J., Van der Ploeg, H.M., Van den Berc, G.M.J., Van Kempen, Bruinse,
178 H.W., Louwerse, E.S., 1990. Circadian and circatrigintan rhythms of
179 biogenic amines in premenstrual syndrome (PMS). *Psychosomatic Med-*
180 *icine* 52, 346.
- Pliszka, S.R., Rogeness, G.A., Medrano, M.A., 1988. DBH, MHPG and MAO
182 in children with depressive, anxiety and conduct disorders: relationship to
183 diagnosis and symptom ratings. *Psychiatry Research* 24, 35–44.
- 184 Reuster, T., Rilke, O., Oehler, J., 2002. High correlation between salivary
185 MHPG and CSF MHPG. *Psychopharmacology (Berl)* 162, 415–418.
- 186 Roy, A., Jimerson, D.C., Pickar, D., 1986. Plasma MHPG in depressive
187 disorders and relationship to the dexamethasone suppression test. *American*
188 *Journal of Psychiatry* 143, 846–851.
- Scatton, B., Loo, H., Dennis, T., Benkelfat, C., Gay, C., Poirier-Littre, M.F.,
190 1986. Decrease in plasma levels of 3,4-dihydroxyphenylethylenglycol in
191 major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 88, 220–225.
- 192 Sevy, S., Papadimitriou, G.N., Surmont, D.W., Goldman, S., Mendlewicz, J.,
193 1989. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depres-
194 sive disorder, and healthy subjects. *Biological Psychiatry* 25, 141–152.
- 195 Uhde, T.W., Boulenger, J.P., Post, R.M., Siever, L.J., Vittone, B.J., Jimerson,
196 D.C., Roy-Byrne, P.P., 1984. Fear and anxiety: relationship to noradrenergic
197 function. *Psychopathology* 17 (Suppl. 3), 8–23.
- 198 Yang, R.K., Yehuda, R., Holland, D.D., Knott, P.J., 1997. Relationship between
199 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid in saliva and
200 plasma of healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 42, 821–826.
- 201 Yamada, S., Yamauchi, K., Yajima, J., Hisadomi, S., Maeda, H., Toyomasu, K.,
202 Tanaka, M., 2000. Saliva level of free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
203 (MHPG) as a biological index of anxiety disorders. *Psychiatry Research* 93,
204 217–223.
- 205