

# Zusammenfassung der Dissertation

„Behavioural and cognitive relevance of evoked gamma-band responses in ADHD patients and healthy children“

Dipl.-Psych. Daniel Lenz

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wird untersucht, inwiefern sich elektrophysiologische Manifestationen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in höherfrequenten Bereichen des Elektroenzephalogramms (EEG) nachweisen lassen. Dabei wird insbesondere der Frage nachgegangen, inwieweit Abweichungen früher ereigniskorrelierter, oszillatorischer EEG Aktivität im Gamma-Band (30 Hz – 80 Hz; evozierte Gamma-Band-Antwort, GBA) als Korrelat der ADHS Pathologie in Betracht gezogen werden können.

ADHS gehört zu den häufigsten und stabilsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Um die Diagnose einer ADHS zu stellen, müssen deutliche Probleme in den Bereichen Aufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität spätestens bis zum 7. Lebensjahr in verschiedenen Situationen (z.B. Schule, Familie) auftreten. Je nach Symptomschwerpunkt können ADHS Patienten dabei in einen inattentiven und einen vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtypus sowie einen Mischtypus differenziert werden. Bisher ist ungeklärt, inwieweit es sich bei diesen unterschiedlichen Subtypen tatsächlich um verschiedene Ausprägungen des gleichen Störungsbildes handelt, oder gerade bei der Differenzierung zwischen inattentivem Subtyp und Mischtyp eher von qualitativ unterschiedlichen Störungsbildern mit unterschiedlichem physiologischen und neuronalen Hintergrund auszugehen ist. Bisherige Untersuchungen zu elektrophysiologischen Auffälligkeiten bei ADHS Patienten konnten in den verschiedensten Untersuchungsparadigmen Abweichungen von gesunden Kindern, insbesondere in solchen EEG-Komponenten nachweisen, die mit der aufmerksamen Verarbeitung von Informationen assoziiert sind.

Als Korrelate dieser Defizite werden neben strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen auch Störungen im Hirnstoffwechsel angesehen, die beispielsweise in einer verminderten Verfügbarkeit des Neurotransmitters Dopamin resultieren. Dies ist ein wichtiges Bindeglied zur Bedeutung von Gamma-Aktivität bei ADHS, da ein Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit von Dopamin und hochfrequenten Oszillationen festgestellt werden konnte. Außerdem konnte eine Verbindung zwischen bestimmten Gen-Polymorphismen im Bereich des dopaminergen

Systems und dem Auftreten von ADHS nachgewiesen werden. Interessanterweise wurden diese Polymorphismen bei gesunden Probanden mit Veränderungen der Amplitude evozierter GBA assoziiert. Dadurch erscheint eine Veränderung der Gamma-Aktivität bei ADHS-Patienten naheliegend, wird bislang jedoch nur durch eine publizierte Untersuchung gestützt. Der Mangel an Studien zu hochfrequenter EEG Aktivität bei ADHS ist ungewöhnlich, da Gamma-Aktivität mit kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht wird, die bei ADHS zum Teil stark beeinträchtigt sind. Da die evozierte GBA als eine der frühesten kortikalen Antworten innerhalb des Wahrnehmungsprozesses anzusehen ist, können pathologische Abweichungen in dieser frühen Phase der Informationsverarbeitung zu erheblichen Beeinträchtigungen, z.B. im Bereich der Aufmerksamkeitsfokussierung führen.

In dieser Dissertation werden drei Untersuchungen mit dem Ziel präsentiert, frühe visuelle Verarbeitungsprozesse von ADHS Patienten zu charakterisieren und mit altersgleichen gesunden Kindern zu vergleichen. Dafür wird auf die Messung elektrischer Hirnaktivität mittels EEG zurückgegriffen, wobei die Analyse ereigniskorrelierter GBA den primären Fokus aller drei Studien bildet. In der ersten Studie wurde untersucht, inwieweit bei ADHS Patienten überhaupt Veränderungen in der visuell evozierten GBA nachweisbar sind und ob diese in Zusammenhang mit Verhaltensmaßen stehen. Den Probanden wurden hierfür Bilder mit natürlichen Szenen präsentiert, die unterschiedlich bearbeitet werden sollten. In einem folgenden Rekognitionstest, der identische und neue Bilder enthielt, mussten die Probanden angeben, ob es sich bei dem jeweiligen Stimulus um ein altes oder neues Bild handelt. Die Analyse der evozierten GBA während der Stimulus-Enkodierung ergab in der ADHS Gruppe eine starke, aufgabenbezogene Erhöhung der Aktivität über parieto-okzipitalen Arealen im Vergleich zu den gesunden Kindern. Bemerkenswert ist außerdem, dass diese Erhöhung ereigniskorrelierter GBA nicht mit der folgenden behavioralen Rekognitionsleistung assoziiert war, wohingegen gesunde Probanden eine positive Korrelation zwischen der Amplitude der evozierten GBA während der Stimulusenkodierung und der späteren Rekognitionsleistung aufwiesen. Während es demnach bei gesunden Kindern einen Zusammenhang zwischen der behavioralen Rekognitionsrate und der evozierten GBA in der Form gab, dass Kinder mit erhöhter GBA während der Enkodierung später auch mehr Bilder erinnerten, führte die generelle Erhöhung der GBA in der Gruppe der ADHS Patienten nicht zu einer besseren Rekognitionsrate. Dieses Ergebnis kann als Beleg für einen unspezifisch erhöhten Erregungslevel und die zusätzliche Aktivierung von Verarbeitungsressourcen bei ADHS Patienten angesehen werden.

In zwei weiteren Studien wurde anschließend der Frage nachgegangen, ob sich die kognitive Bedeutsamkeit der evozierten GBA im Bereich früher Abgleichprozesse mit Gedächtnisinhalten, wie er bei gesunden Erwachsenen beschrieben wurde, auch bei gesunden Kindern und ADHS Patienten nachweisen lässt. In dem

zweiten Experiment wurde dafür auf ein Paradigma zurückgegriffen, welches bei gesunden Erwachsenen nachweisen konnte, dass ereigniskorrelierte Oszillationen im Gamma-Band den erfolgreichen Abgleichprozess zwischen eingehenden Informationen und einem vorhandenen Gedächtniseintrag widerspiegeln. Wenn es sich dabei, wie im ‘Match-and-Utilization-Model (MUM)’ von Herrmann et al. (2004) postuliert, um einen generellen Mechanismus während des Informationsverarbeitungsprozesses handelt, sollte sich dieser auch bei gesunden Kindern nachweisen lassen. In der zweiten Studie wurde daher das identische Stimulusmaterial, welches aus einfachen Strichzeichnungen bekannter Objekte oder unbekannter Figuren bestand, zur Beantwortung dieser Frage herangezogen. Bei der Analyse der evozierten GBA konnte allerdings im Folgenden für keinen Stimulustyp eine klar ersichtliche Aktivitätserhöhung im Gamma-Band infolge der Stimulation beobachtet werden, die sich vom Hintergrundrauschen differenzieren ließ. Ausgehend von Studien, wonach eine Interaktion von Stimulusparametern (z.B. Größe) mit dem Alter der untersuchten Stichprobe die Amplitude der evozierten GBA moduliert, erschien eine Modifikation des Stimulusmaterials notwendig. Daher wurden für die dritte Untersuchung die verwendeten Stimuli hinsichtlich ihrer Größe und Salienz überarbeitet sowie deren Anzahl erhöht, um zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses im gemessenen EEG Signal beizutragen. Als Ergebnis war nun auch für gesunde Kinder eine klar umschriebene ereigniskorrelierte GBA sichtbar, die ebenso wie bei gesunden Erwachsenen zwischen bekannten und unbekanntem Reizen differenzierte. Die evozierte GBA kann daher als Korrelat eines generellen Mechanismus angesehen werden, der schon in frühen Entwicklungsstadien eine grobe Klassifikation eingehender Informationen ermöglicht. Die evozierte GBA von ADHS Patienten zeigt hingegen keine Differenzierung zwischen bekannten und unbekanntem Reizen. Dies deutet auf eine Beeinträchtigung in der schnellen Klassifikation eingehender sensorischer Informationen hin. Hinsichtlich der Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen von ADHS Patienten legt dieses Ergebnis im Rahmen des postulierten MUM zwei Schlussfolgerungen nahe. Zum einen können Probleme der Daueraufmerksamkeit zu einer Verschlechterung der Stimulusevaluation und Enkodierung beitragen, was direkte Auswirkungen auf den Abgleichprozess an sich hat. Zum anderen könnte der beeinträchtigte Abgleichprozess Probleme im Bereich der Fokussierung auf relevante Informationen und des Filterns irrelevanter Informationen hervorbringen.

Die Ergebnisse der Studien verdeutlichen, dass frühe ereigniskorrelierte Gamma-Aktivität als ein geeigneter elektrophysiologischer Marker für ADHS anzusehen ist. Dieser zeigt außerdem, dass ADHS Patienten schon Defizite auf sehr frühen Stufen visueller Informationsverarbeitung aufweisen, wohingegen gesunde Kinder den Zusammenhang zwischen evozierter GBA und behavioralen Maßen sowie kognitiven Prozessen verdeutlichen. Dies könnte von hoher praktischer Relevanz sein, da sich hier mögliche Ansatzpunkte für neue diagnostische und vor allem auch therapeutische Vorgehensweisen (z.B. im Rahmen von Neurofeedback-Therapien) bei ADHS finden.

## Abstract

Neurophysiological studies yield contrary results whether attentional problems of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are related to early visual processing deficits. Evoked gamma-band responses (GBRs; 30 Hz – 80 Hz) have been assigned a pivotal role during visual processing as they are among the first cortical responses. In particular, they are related to behavioural performance as well as cognitive processes such as attention and memory being impaired in ADHD. Therefore, the current thesis aims to characterise early visual processing of ADHD patients by means of evoked GBR analysis in comparison to healthy participants.

In the first experiment, EEG was recorded during the encoding phase of a visual short-term memory paradigm. In a subsequent recognition test, participants had to judge pictures as being old or new. The analysis of evoked GBRs during stimulus encoding revealed a strong enhancement for ADHD patients in parieto-occipital areas. Notably, this augmentation was not associated with recognition performance, whereas healthy subjects exhibited a strong positive correlation between evoked GBR during stimulus encoding and subsequent recognition performance. This can be interpreted as evidence for enhanced excitation levels and an unspecific activation of processing resources in ADHD patients that are not linked with a better performance.

Two further experiments examined whether evoked GBR patterns during early information processes could be indicative of an early visual processing deficit in ADHD patients. For healthy adults evoked GBRs were related to memory matching processes and are enhanced when known stimuli are processed. Prior studying early memory matching processes in ADHD patients, the second study elucidated whether already healthy children show similar enhanced evoked GBRs for known stimuli. As a result, no clearly visible evoked GBRs could be observed. Previous research suggested that the bottom-up input might not have been sufficient to evoke a distinct evoked GBR in children. After modification of the stimulus set in the third study, enhanced evoked GBRs for healthy children could be observed that were augmented for known stimuli similarly to healthy adults. Contrary, ADHD patients did not demonstrate such differentiation indicating disadvantages at early visual processing stages as they lack an early memory based classification. This could possibly result in an impaired ability to rapidly reallocate attentional resources to relevant stimuli and suggests that impaired early automatic stimulus classification in ADHD patients could be involved in deficits of selective and sustained attention.

My results clearly demonstrate for the first time that visual evoked GBRs are indeed involved in the pathophysiology of ADHD as these patients show altered GBR amplitudes during visual stimulus encoding. Furthermore, whereas the results in healthy children confirm the notion that evoked GBRs are functional relevant for early memory based classification processes, ADHD patients exhibit a different pattern of evoked GBRs not reflecting such cognitive processes. This indicates an early disadvantage within processing of visual information that might also impact later processing stages.