

## «Arousal-Marker für innere Unruhe bei ADHS-Patienten und gesunden Kontroll-Probanden»

Ein Projekt des Lehrstuhls für Neuropsychologie der Universität Zürich (Prof. Dr. Lutz Jäncke, Doktorandin Marionna Münger) in Zusammenarbeit mit der Gehirn- und Traumastiftung Graubünden (Dr. Andreas Müller)

*Zwischenbericht Juni 2020*

Das Projekt wurde 2019 lanciert und ist aus der klinischen Arbeit entstanden. Nach der Zusicherung der Finanzierung konnte Frau Münger im vergangenen Sommer mit dem Doktorat beginnen.

Im Zentrum des Projektes steht der „Arousal-Index“ (entwickelt von Dr. Müller; Gehirn und Traumastiftung), welcher verschiedene neurophysiologische Kennwerte von Anspannung, Ruhe, Kontrolle und Energetisierung berücksichtigt. In dieser ersten Phase stand die wissenschaftliche Aufarbeitung der Thematik und die dezidierte Auseinandersetzung mit dem Index im Fokus. Wir geben hier einen Einblick in die Literaturrecherchen, Analysen und Schreibarbeiten des ersten Jahres.

## Literaturrecherche

Die Grundhypothese deckt sich mit den theoretischen Arbeiten von Donald Pfaff (Pfaff, 2018), der einen allgemeinen neurophysiologischen Erregungszustand (Arousal) beschreibt, welcher alle emotionalen und physiologischen Prozesse beeinflusst. Es wurden umfassende Literaturrecherchen zum Arousal-Thema getätigt, wobei ein besonderer Fokus auf Studien im Zusammenhang mit ADHS gelegt wurde.

Arousal spielt eine zentrale Rolle bei wichtigen psychologischen Modellen welche verschiedene Formen der Aufmerksamkeit beschreiben (Mesulam, 1981; Posner, 1980; Sturm et al., 2009). Diese frühen Arbeiten spielen eine zentrale Rolle für das Verständnis des Krankheitsbildes von ADHS und den damit einhergehenden Einschränkungen in den exekutiven Funktionen.

In der Vergangenheit wurden unterschiedliche elektrophysiologische Marker für Arousal untersucht, wobei ADHS-Patienten sowohl als unteraktiviert (erhöhte Alpha-Band-Power im EEG (Barry et al., 2009; Zhang et al., 2018)), überaktiviert (erhöhtes Theta/Beta-Verhältnis im EEG (Clarke et al., 2013)) beschrieben wurden. Andere Forschende postulieren eine instabile Arousal-Regulation (Geissler et al., 2014;

Hegerl & Hensch, 2014) als pathologischen ADHS-Mechanismus. Die Kombination dieser unterschiedlichen Erkenntnisse zu einem einzelnen Wert führte zur Entwicklung des Arousal-Index. Mit diesem Index sollen dem klinisch tätigen Personal Informationen bezüglich der kortikalen Grundaktivierung der ADHD-Patienten zur Verfügung gestellt werden, anhand dessen hilfreiche Hinweise für die Therapiegestaltung abgeleitet werden können.

## Neurophysiologische Charakterisierung von ADHD-Subgruppen

In einer ersten Arbeit haben wir Leistungen in einem VCPT-Aufmerksamkeitstest (VCPT: visual continuous performance test) bei einer großen Stichprobe von >600 Personen (davon mehr als ein Drittel ADHD-Patienten) untersucht. Die Ergebnisse dieser ersten Analyse sind zu einem wissenschaftlichen Paper zusammengefasst worden (Titel: *«Behavioral and neurophysiological markers of ADHD in Children, adolescents and adults: A large-scale clinical study.»*, siehe Anhang) und werden noch in diesem Monat zur Publikation in einer wissenschaftlichen Zeitschrift eingereicht. Im Zusammenhang mit diesen Analysen hat sich gezeigt, dass ADHD-Patienten wie erwartet erhöhte Fehlerquoten und Reaktionszeit-Variabilitäten sowie verminderte Amplituden und verlängerte Latenzen bei der Mehrzahl der untersuchten evozierten Potenzialen aufweisen. Die Verhaltensdaten zeigen Gruppenunterschiede mit Effektgrößen nach Cohen von  $d=0.5-0.6$  und diejenigen der neurophysiologischen Daten von  $d=0.2-0.5$ . Diese Befunde sind insofern von Bedeutung, als dass sie die Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen auch in einer großen klinischen Stichprobe (wahrscheinlich die bislang größte Stichprobe zu diesem Thema) belegen konnten. Die Gruppenunterschiede waren in unserer ökologisch validen (nicht-Laboruntersuchung) Untersuchung klein bis moderat, was die Nutzbarkeit in der klinischen Diagnose deutlich einschränkt. Insofern besteht Handlungsbedarf bei der Suche nach besser geeigneten Biomarkern, um den kortikalen Erregungszustand von psychiatrischen Patienten und vor allem ADHD-Patienten zu erfassen.

Wir konnten jedoch zeigen, dass die Gruppenmittelwerte der neurophysiologischen Marker über zwei Jahre sehr stabil blieben und mit Intraklassen-Korrelationen von über  $r = 0.8$  assoziiert waren. Beispielsweise das Theta-Beta-Verhältnis war mit einer Reliabilität von  $r=0.91$  ( $CI_{95\%}: 0.89-0.91$ ) ebenso wie die fronto-zentrale Alpha-Band-Power ( $r=0.85$ ,  $CI_{95\%}: 0.84-0.85$ ) bemerkenswert hoch. Erstaunlicherweise liegen diese Werte deutlich über der Reliabilität der psychometrischen Intelligenz (IQ) ( $r=0.64$ ,  $CI_{95\%}: 0.63-0.66$ ). Dies deutet darauf hin, dass diese EEG-Parameter (und

wahrscheinlich auch noch weitere) gut geeignet sind, um aus ihnen stabile Biomarker zu entwickeln. Erste erfolgreiche Ansätze zur Entwicklung von Biomarkern, welche sogar zur Identifizierung von individuellen Personen eingesetzt werden können, haben wir kürzlich hochrangig publizieren können (Valizadeh et al., 2019). Ähnliche Ansätze zur Extraktion von Biomarkern werden wir auch in diesem Projekt weiter verfolgen (s.u.).

## Arousal-Index – explorative Analysen

Um den aus der klinischen Arbeit entstanden Arousal-Index besser zu verstehen und mit etablierten wissenschaftlichen Konzepten zu verbinden, wurden unterschiedliche explorative Analyse durchgeführt.

Die Gruppenmittelwerte des Arousal-Indexes zwischen der ADHD- und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Dies ist möglicherweise auf die starke Streuung, sowie mögliche ADHD-Subgruppen zurückzuführen. Frühere Arbeiten unsererer Forschungsgruppe haben gezeigt, dass sich ADHS-Patienten aufgrund ihrer kortikalen Aktivierungsmuster in Subgruppen einteilen lassen (Mueller et al., 2011).

Wir konnten auch zeigen, dass der Arousal-Index während der Messungen mit geöffneten Augen signifikant höher ist, als während der Messung mit geschlossenen Augen. Dies zeigt, dass die Formel grundlegende Aktivierungs- bzw. Ruhe-Prozesse durch adäquat widerspiegelt.

Interessante Einblicke konnten aus Korrelationsanalysen gewonnen werden. Insgesamt fielen die Korrelationen zwischen dem Arousal-Index und dem VIGALL-Index (einem etablierten neurophysiologischen Messinstrument zur Messung der Vigilanz) sowie die Korrelationen mit globalen Power-Werten verschiedener EEG-Frequenzbänder recht hoch aus ( $r = -0.48$ ; die negative Korrelation ist auf die Rolle von Alpha in den beiden Formeln zurückzuführen). Da der VIGALL-Index für längere Messungen entwickelt wurde und insbesondere den Verlauf über die Zeit analysiert, ist der Vergleich des Arousal-Indexes mit dem Mittelwert des VIGALL-Index in seiner Aussagekraft limitiert. Weiter korreliert der Arousal-Index stark mit den globalen Alpha-, Beta- und Gamma-Power-Werten ( $r > 0.7$ ). Dies weist auf redundante Informationen in der Formel hin und ermöglicht eventuell eine weitere Vereinfachung. Bevorstehende Regressions- und Faktorenanalyse welche den Einfluss der einzelnen Terme aus der Formel untersuchen, werden hier weiter Klarheit schaffen.

## Ausblick

Die oben beschriebenen Analysen und Erkenntnisse sind die Grundlage, um die im Gesuchsdossier beschriebenen Forschungsfragen weiterzuverfolgen. Konkret haben wir uns für die nächste Forschungsperiode folgende Ziele gesetzt:

1. Wir werden den Einfluss der Lebensspanne und des Geschlechts auf den Arousal-Index näher analysieren.
2. Mithilfe des Arousal-Index sollen Subgruppen von ADHS- und Depressionspatienten identifiziert werden, die letztlich unterschiedlichen Therapieregimen zugeordnet werden.
3. Die Stabilität bzw. Reliabilität des Arousal-Index soll über mehrere Messzeitpunkt analysiert werden.
4. Wir werden aufgrund der ersten explorativen Analysen auch an Verbesserungen des Arousal-Index arbeiten. Eine Idee ist, den Arousal-Index topographisch zu verfeinern und ggfs. durch zusätzliche intrakortikale Schätzungen zu ergänzen. Hierbei interessiert vor allem, ob die Frontalkortexanteile des Arousals möglicherweise bessere Arousal-Schätzungen liefern. Wir denken auch darüber nach, ob wir uns vermehrt mit rechtsseitigen Kennwerten für die Berechnung des Arousal-Index auseinandersetzen müssen. Bekanntlich haben ja fMRT-Untersuchungen gezeigt, dass vor allem rechtsseitige fronto-parietale Netzwerke an der Arousal-Kontrolle beteiligt sind.
5. Wir werden auch die Dynamik des Arousal-Index näher analysieren, denn wir vermuten, dass in der Dynamik dieses Kennwertes über die Zeit hinweg nützliche Informationen über den Zustand der Hirnaktivität ablesbar sind.
6. Auf der Grundlage unserer letzten Arbeiten zur Individualität des Ruhe-EEGs (Valizadeh et al., 2019) werden wir auch andere Ansätze zur Berechnung eines Arousal-Index überprüfen. Wie in der oben aufgeführten Publikation berichtet, könnte der Arousal-Index durch Hinzunahme von dynamischen Konnektivitätsmustern ergänzt werden.

Barry, R. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., & Brown, C. R. (2009). EEG differences in children between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(10), 1806–1811.

Clarke, A. R., Barry, R. J., Dupuy, F. E., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2013). Excess beta activity in the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A disorder of arousal? *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 89(3), 314–319.

Geissler, J., Romanos, M., Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). Hyperactivity and sensation

seeking as autoregulatory attempts to stabilize brain arousal in ADHD and mania?

*ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(3), 159–173.

Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 44, 45–57.

Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10, 309–325.

Mueller, A., Candrian, G., Grane, V. A., Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., & Baschera, G. M. (2011). Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and a support vector machine: a validation study. *Nonlinear Biomedical Physics*, 5, 5.

Pfaff, D. (2018). *How Brain Arousal Mechanisms Work: Paths Toward Consciousness* (Vol. 1). Cambridge University Press.

Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32(1), 3–25.

Sturm, W., Herrmann, M., & Münte, T. F. (2009). *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*. Spektrum Akademischer Verlag.

Valizadeh, S. A., Riener, R., Elmer, S., & Jäncke, L. (2019). Decrypting the electrophysiological individuality of the human brain: Identification of individuals based on resting-state EEG activity. *NeuroImage*, 197, 470–481.

Zhang, D.-W., Johnstone, S. J., Roodenrys, S., Luo, X., Li, H., Wang, E., Zhao, Q., Song, Y., Liu, L., Qian, Q., Wang, Y., & Sun, L. (2018). The role of resting-state EEG localized activation and central nervous system arousal in executive function performance in children with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 129(6), 1192–1200.