

**FUNCTIONAL BRAIN MAPPING AND NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS IN ADHD:
MEASURES OF SPECIFIC DEFICITS, DEVELOPMENTAL CONTINUITY AND
DIAGNOSTIC OUTCOME**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH
for the degree of
DOCTOR OF NATURAL SCIENCES

presented by
KATHARINA BEATRICE IMHOF
dipl. sc. nat. ETH
born November 20, 1971
citizen of Morschach (SZ)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Hans Zeier, examiner
Dr. Daniel Brandeis, co-examiner
Prof. Dr. Helmut Krueger, co-examiner
Prof. Dr. Dr. Hans-Christoph Steinhausen, co-examiner

SUMMARY

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most prevalent childhood disorder. Several investigators found a population prevalence of 4% to 5%. ADHD reflects a severe impairment of psychological development. It is characterized by high levels of inattention, hyperactivity and impulsivity, evident in behavioral symptoms and during attention test performance. While the performance data reflect a result of neural processing, the concurrently measured event-related potentials (ERPs) with their millisecond time resolution provide an essential complement which can separate neural processing stages. These processing stages are characterized by several ERP components, including the cognitive P300. ADHD children often have reduced P300 components to cues or to targets, suggesting attentional resource deficits. In addition, they may show specific performance deficits in task conditions requiring response selection and inhibition.

This work involves three laboratory studies including attention tasks with brain mapping comparing ADHD children with control children (chapter 2 and chapter 3) and comparing persistent with non-persistent ADHD children (chapter 4). In addition, developmental and predictive aspects of specific attention deficits are examined in chapter 3 and chapter 4.

In chapter 2 we examined 32-channel ERPs and performance in matched ADHD and control children during spatially compatible, incompatible, and no-go conditions in a spatial Stroop test. No-go errors were increased in ADHD children, indicating that these children are less efficient in response inhibition than controls. The parietal late P300 was attenuated in ADHD children for go stimuli while the more central late P300 for no-go stimuli was unaffected. This argues for an action-related rather than an inhibitory deficit in ADHD. Incompatibility increased the frontal N2 but neither prolonged P300 latency nor interacted with the P300 attenuation of ADHD children, indicating that spatial Stroop incompatibility affected processes which are not impaired in ADHD.

In chapter 3, we addressed the question of developmental lag in ADHD children with a longitudinal brain mapping study. ADHD children resemble younger children in their high levels of motor activity and their poor performance in attention tests. So far, there is no clear evidence if this resemblance results from immaturity of specific

attention systems in ADHD. We studied the development of posterior attention functions in ADHD and control children by measuring their brain electric activity during orienting to cues. Event-related potential (ERP) maps were measured in two testing sessions 1.2 year apart, using a Continuous Performance Test (CPT) with cue-target sequences. Cues evoked P300 microstates with lower amplitude in ADHD than in control children in both sessions, indicating that reduced orienting in ADHD is stable over more than one year. The longitudinal analysis revealed that the cue P300 microstate was stronger in the first session for both groups. Opposite cue P300 microstate effects were thus obtained for ADHD children and for younger children, indicating that these ADHD effects cannot reflect developmental lag.

In chapter 4, we investigated potential predictors of the development and outcome of ADHD, a topic which is of particular clinical interest. We related diagnostic persistence in a 2.4 year follow-up to DSM-III-R-symptoms and to performance of specific attention tests (spatial Stroop/go-nogo and cued Continuous Performance Test, CPT) at intake. Eleven of 22 ADHD children showed diagnostic persistence (pADHD) over this time interval. pADHD children were characterized by significantly more inattentive and hyperactive-impulsive behavior than non-persistent ADHD (nADHD) children in both assessments. The hyperactivity-impulsivity symptom score and a specific spatial Stroop performance deficit, i.e., slower reaction time for left hemifield stimuli, discriminated pADHD best from nADHD children. Together, these measures from the first assessment significantly predicted the stability of ADHD at a rate of 95%. The results indicate that hyperactive-impulsive behavior and right hemisphere processing deficits make independent contributions to the prediction. We suggest that hyperactivity-impulsivity is related to more pronounced frontal, and the right hemisphere deficit to more pronounced posterior dysfunction of attention systems in pADHD children compared to nADHD children.

ZUSAMMENFASSUNG

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) ist eine der häufigsten Störungen im Kindesalter. Verschiedene Studien haben in der Bevölkerung eine Prävalenz von 4% bis 5% gezeigt. ADHD widerspiegelt eine ernsthafte Beeinträchtigung der psychologischen Entwicklung. Diese Störung ist durch erhöhte Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität charakterisiert, was im Verhalten und in der Leistung von Aufmerksamkeitstests ersichtlich wird. Während Testleistungen Ergebnisse von neuronalen Prozessen wiedergeben, erlauben gleichzeitig gemessene evozierte Potentiale (EPs) mit einer Auflösung im Millisekunden-Bereich eine Trennung dieser neuronalen Verarbeitungsstufen. Diese Verarbeitungsstufen werden durch verschiedene Komponenten des EPs charakterisiert, z.B. durch die kognitive P300. ADHD-Kinder zeigen häufig eine reduzierte P300 Komponente auf Warn- oder Zielreize, was auf Defizite bei den Ressourcen für Aufmerksamkeit schliessen lässt. Ausserdem können sie in Testbedingungen die eine Antwort-Selektion oder Antwort-Hemmung verlangen spezifische Leistungsdefizite zeigen.

Diese Arbeit umfasst drei Laboruntersuchungen, die Aufmerksamkeitstests mit Brain Mapping beinhalten und ADHD-Kinder mit Kontrollkindern (Kapiteln 2 und 3) und persistierende mit nicht-persistierenden ADHD-Kindern (Kapitel 4) vergleichen. Ausserdem wird ADHD in Kapitel 3 auf die Entwicklung und in Kapitel 4 auf die Voraussagbarkeit der Persistenz untersucht.

In Kapitel 2 haben wir 32-Kanal EPs und die Leistung von ADHD-Kindern und gematchten Kontrollkindern während räumlich kompatiblen, inkompatiblen und no-go Bedingungen in einem räumlichen Stroop Test untersucht. Die erhöhte Anzahl der no-go Fehler der ADHD-Kinder zeigt, dass diese Kinder weniger erfolgreich Antworten hemmen können als Kontrollkinder. Die parietale P300 nach go Stimuli war bei ADHD-Kindern vermindert, während die mehr zentrale P300 nach no-go Stimuli unbeeinflusst war. Dies spricht eher für ein handlungsbezogenes Defizit als für ein Defizit bei Hemmprozessen bei ADHD. Inkompatibilität erhöhte die frontale N2, verlängerte aber weder die P300 Latenz noch interagierte sie mit der P300 Verminderung der ADHD-

Kinder, was darauf schliessen lässt, dass die räumliche Stroop-Inkompatibilität Prozesse beeinflusste, welche bei ADHD nicht beeinträchtigt sind.

In Kapitel 3 gingen wir der Frage der verzögerten Entwicklung von ADHD-Kindern mittels einer Längsschnitt-Studie mit Brain Mapping nach. ADHD-Kinder gleichen jüngeren Kindern in Bezug auf ihr hohes Niveau an motorischer Aktivität und ihre schwache Leistung bei Aufmerksamkeitstests. Es gibt keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass diese Ähnlichkeit aus einer Unreife von spezifischen Aufmerksamkeitssystemen bei ADHD resultiert. Wir untersuchten die Entwicklung von posterioren Aufmerksamkeitsfunktionen bei ADHD- und bei Kontrollkindern, indem deren elektrische Gehirnaktivitäten während der Orientierung beim Warnreiz gemessen wurden. Karten von ereignisbezogenen Potentialen (ERP) wurden während zwei 1.2 Jahre auseinanderliegenden Testsessionen gemessen, in denen ein Continuous Performance Test (CPT) mit Zielsequenzen verwendet wurde. Die Reize riefen in beiden Sitzungen geringere Amplituden in den P300 Mikrozuständen bei ADHD- als bei Kontrollkindern hervor, was darauf schliessen lässt, dass die reduzierten Orientierungsprozesse bei ADHD über mehr als ein Jahr hin stabil bleibt. Die Längsschnitt-Analyse zeigte, dass der Warnreiz-P300 Mikrozustand in der ersten Sitzung für beide Gruppen stärker war. Umgekehrte Effekte im Mikrozustand der Warnreiz-P300 wurden demzufolge für ADHD-Kinder und für jüngere Kinder ermittelt. Dies liegt den Schluss nahe, dass diese ADHD-Effekte nicht eine verzögerte Entwicklung reflektieren.

In Kapitel 4 untersuchten wir mögliche Faktoren zur Vorhersage des Verlaufs von ADHD, ein Thema, das von besonderem klinischen Interesse ist. Wir verglichen die diagnostische Persistenz über 2.4 Jahre hinweg mit den DSM-III-R-Symptomen und mit der Leistung bei spezifischen Aufmerksamkeitstests (räumlicher Stroop/go-nogo und CTP mit Warnreiz), die bei der Erstuntersuchung durchgeführt wurden. 11 der 22 ADHD-Kinder zeigten diagnostische Persistenz (pADHD) über dieses Zeitintervall. pADHD Kinder wurden bei beiden Testsitzungen durch signifikant höheres unaufmerksames und hyperaktiv-impulsives Verhalten als dasjenige der nicht-persistenten ADHD-Kinder (nADHD) charakterisiert. Die Anzahl der Hyperaktivität-Impulsivität Symptome und ein spezifisches Defizit in der Leistung des räumlichen Stroop Tests für Stimuli der linken Gesichtshälfte unterschied die pADHD am

deutlichsten von den nADHD-Kindern. Zusammengenommen zeigten diese Messungen aus der ersten Untersuchung die Stabilität von ADHD mit 95% voraus. Die Resultate zeigen, dass hyperaktives-impulsives Verhalten und Defizite in der rechts-hemisphärischen Verarbeitung unabhängig voneinander zur Voraussage beitragen. Wir glauben, dass Hyperaktivität-Impulsivität verstärkt mit frontalen und die Defizite der rechten Hemisphäre mehr mit posterioren Dysfunktionen im Aufmerksamkeitssystem von pADHD-Kindern im Vergleich zu nADHD-Kindern korreliert ist.