



Universitätsklinikum Heidelberg – Zentrum für psychosoziale Medizin

Sektion Experimentelle Psychopathologie und Neurophysiologie

Leitung: Prof. Dr. Matthias Weisbrod

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Doktorgrades (Dr. phil.)
im Fach Psychologie an der Fakultät für Verhaltens- und
Empirische Kulturwissenschaften der

Rupprechts-Karls-Universität Heidelberg

Titel der publikationsbasierten Dissertation

Altersabhängige Veränderungen des EEGs in Kindheit
und Adoleszenz

Vorgelegt von

Dipl.-Psych. Dennis Gmehlin

Jahr der Einreichung
Eppelheim im Mai 2012

Dekan:

Prof. Dr. phil. Klaus Fiedler
Psychologisches Institut

Erstbetreuer:

Prof. Dr. phil. Peter Fiedler
Psychologisches Institut

Zweitbetreuerin:

PD Dr. med. Rieke Oelkers-Ax
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie

VORWORT

One of the strong claims of developmental cognitive neuroscience is that a comprehensive understanding of mature cognition cannot be attained without understanding both normal and abnormal development of the human brain. We cannot understand how the mature system works until we understand how it is constructed in development, and we cannot fully understand that process of normal construction without understanding how development can go awry.

- *Johnson und Pennington (1999)* -

Der vorliegende Mantelteil bildet einen Rahmen für drei empirische Arbeiten, die sich mit altersabhängigen Veränderungen des Elektroenzephalogramms (= EEG) in Kindheit und Adoleszenz beschäftigen. In der Einleitung wird Hirnentwicklung als gemeinsamer Hintergrund der Arbeiten vorgestellt. Im Theorieteil wird das EEG als Methode zur Erfassung von Hirnentwicklung bei Kindern und Jugendlichen dargestellt. Abschließend werden dann frühere Befunde in diesem Bereich skizziert und eigene Hypothesen abgeleitet. Nach einer kurzen Beschreibung des Designs, der Stichprobe und des allgemeinen Vorgehens bei der Erfassung und Auswertung der Daten im Methodenteil werden im Diskussionsteil eigene Befunde zusammengefasst und im Hinblick auf eine mögliche Bedeutung für ein Verständnis normaler und pathologischer Entwicklung erörtert.

Ausgangspunkt der vorliegenden Promotion ist ein Artikel zu frequenzspezifischen Veränderungen der hirnelektrischen Ruheaktivität über das Schulalter (Arbeit I), in den Erkenntnisse der Diplomarbeit des Autors wesentlich verfeinert eingingen. Die auf diesem Weg beschriebene hirnelektrische Aktivität wurde dann in einem weiteren Manuskript im Hinblick auf altersabhängige Veränderungen ihrer räumlichen Synchronisierung analysiert (Arbeit II). Daraus ergibt sich eine umfassende Beschreibung des Ruhe-EEGs in Kindheit und Adoleszenz. Über Veränderungen des Ruhe-EEGs hinaus wurden in Arbeit III altersabhängige Veränderungen ereigniskorrelierter Potentiale beschrieben. Das hierfür herangezogene P3-Paradigma wird im Folgenden als neurophysiologisches Korrelat höherer Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse betrachtet.

Gegenwärtig wird eine Reorganisation des Ruhe-EEGs in Folge von Informationsverarbeitungsprozessen als eine mögliche Grundlage ereigniskorrelierter Potentiale diskutiert. Dieser Zusammenhang unterstreicht die Bedeutung einer gemeinsamen Untersuchung von Ruhe-Aktivität und ereigniskorrelierter Aktivität für ein Verständnis der markanten kognitiven Fortschritte in der Kindheit und Adoleszenz.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die direkt oder indirekt zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben. Dazu zählen die **Probanden**, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Herrn **Prof. Dr. phil. Peter Fiedler** für die psychologische Begutachtung meiner Arbeit, die jederzeit unkomplizierte und angenehme Kommunikation, die rasche Bewältigung organisatorischer Probleme und die Unterstützung bei meinem Stipendium. In besonderer Weise möchte ich Frau **PD Dr. med. Rieke Oelkers-Ax** danken, die mich auch in Zeiten eigener persönlicher und beruflicher Herausforderungen stets tatkräftig unterstützt hat. Unter ihrer kompetenten Betreuung meiner Diplomarbeit wurde der Entschluss für eine Promotion überhaupt erst gefasst. Gemeinsam mit Herrn **Prof. Dr. med. Matthias Weisbrod** danke ich Frau **PD Dr. med. Rieke Oelkers-Ax** und Frau **Dr. med. Christine Thomas** für die Aufnahme und Einbindung in die Sektion „Experimentelle Psychopathologie und Neurophysiologie“, die mir gleichermaßen wichtige und prägende Einblicke in wissenschaftliches Denken und Arbeiten ermöglicht haben. Über die herausragende fachliche Kompetenz hinaus möchte ich mich hier besonders bei Herrn **Prof. Dr. med. Matthias Weisbrod** für hilfreiche Kommentare zu einer ersten Fassung der Arbeit sowie die allgemeine Unterstützung und die persönliche Anteilnahme an meinem weiteren Werdegang bedanken.

Frau **Kerstin Herwig** – leitende technische Assistentin des EEG-Labors des Zentrums für psychosoziale Medizin des Universitätsklinikums Heidelberg – bin ich ebenfalls in besonderer Weise verbunden. Mit ihrer hohen methodischen, organisatorischen und nicht zuletzt zwischenmenschlichen Kompetenz hatte sie entscheidenden Anteil an der Entstehung der Arbeit. Mein herzlicher Dank gilt auch **Dr. phil. Stephan Walther**, der durch seine seltene Doppelqualifikation als Dip.-Psychologe und Dipl.-Informatiker entscheidend zur Quantifizierung der Daten beigetragen hat. Ich danke Frau **Dr. phil. Ute Pfueller** für die höchst angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit im Rahmen meiner Promotion und ihre stets ruhige und gelassene Art. Frau **Dr. sc. hum. Anuradha Sharma** und Herrn **Dr. phil. Frank-Hagen Hofmann** danke ich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens der englischen Manuskripte und des Mantelteils der Promotion. Allen Mitarbeitern der Sektion „Experimentelle Psychopathologie und Neurophysiologie“ danke ich herzlichst für die freundschaftliche Zusammenarbeit in familiärer Atmosphäre und die tatkräftige Unterstützung. In diesem Zusammenhang seien explizit Frau **Dr. phil. Katlehn Rodewald** und Herr **Fritz Fellhauer** genannt.

Ich danke der **Landesgraduierföderung der Universität Heidelberg** für die Gewährung eines Stipendiums, ohne welches die Durchführung meines Vorhabens nicht denkbar

gewesen wäre. Die Datenerhebung wurde durch die **medizinische Fakultät der Universität Heidelberg** (F207040, E1) und die **DFG** (Projekt OE265/1-1, 2) maßgeblich finanziell unterstützt.

Meiner **Familie**, meiner Partnerin **Sonja** und meinem Umfeld danke ich für konkrete Unterstützung, durchgehende Ermutigung in vielerlei Form, zeitweilige Zerstreung und deren Verständnis und Nachsicht für jene Stunden in denen ich bei gemeinsamen Aktivitäten im besten Fall körperlich zugegen war.

LISTE DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN ZUR PUBLIKATIONSBASIERTEN DISSERTATION

ARBEIT I (Beitrag des Autors: 70%):

Gmehlin, D., Thomas, C., Weisbrod, M., Walther, S., Pfueller, U., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2011b). Individual analysis of EEG background-activity within school age: impact of age and sex within a longitudinal data set. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(2), 163-170.

- Beteiligung an der Konzeption der Arbeit mit R. Oelkers-Ax und C. Thomas
- Eigenständige Literaturrecherche und Modellentwicklung
- Beteiligung an der Datenerhebung unter Federführung von K. Herwig
- Federführung bei der Quantifizierung der EEG-Daten in Zusammenarbeit mit K. Herwig und S. Walther sowie eigenständige statistische Auswertung der Daten
- Federführung bei der Ergebnisinterpretation in Zusammenarbeit mit R. Oelkers-Ax und U. Pfueller
- Selbstständiges Verfassen, Gestalten und Einreichen des Manuskriptes sowie Einarbeiten von Kommentaren von R. Oelkers-Ax, C. Thomas und M. Weisbrod

ARBEIT II (Beitrag des Autors: 75%):

Gmehlin, D., Thomas, C., Weisbrod, M., Walther, S., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2011c). Development of brain synchronisation within school-age - individual analysis of resting (alpha) coherence in a longitudinal data set. *Clinical Neurophysiology*, 122(10), 1973-1983.

- Konzeption der Arbeit gemeinsam mit R. Oelkers-Ax und C. Thomas
- Eigenständige Literaturrecherche und Modellentwicklung
- Beteiligung an der Datenerhebung unter Federführung von K. Herwig
- Eigenständige Quantifizierung der EEG-Daten, Export der Daten mit Unterstützung von S. Walther sowie eigenständige statistische Auswertung der Daten
- Federführung bei der Ergebnisinterpretation in Zusammenarbeit mit R. Oelkers-Ax
- Selbstständiges Verfassen, Gestalten und Einreichen des Manuskriptes sowie Einarbeiten von Kommentaren von R. Oelkers-Ax, C. Thomas und M. Weisbrod

ARBEIT III (Beitrag des Autors: 25%):

Pfueller, U., Oelkers-Ax, R., Gmehlin, D., Parzer, P., Roesch-Ely, D., Weisbrod, M., & Bender, S. (2010). Maturation of P300 amplitude and short-term learning as reflected by P300 habituation between trial blocks in children. *International Journal of Psychophysiology*; 79, 184-194.

- Eigenständige Literaturrecherche
- Ergebnisinterpretation gemeinsam mit U. Pfüller und S. Bender
- Überarbeiten des Manuskriptes unter Federführung von U. Pfüller
- Einreichen des Manuskriptes unter Federführung von S. Bender

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	8
Symbol- und Abkürzungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung	11
2. Methodischer, theoretischer und empirischer Hintergrund.....	13
2.1 Einführung in das EEG	14
2.2 Rhythmische Aktivität	15
2.2.1 Alpha-Rhythmen	15
2.2.2 Weitere Rhythmen.....	16
2.2.3 Rhythmische Aktivität und Kognition	17
2.2.3.1 Zusammenhänge zwischen Frequenz und Amplitude im Ruhe-EEG	18
2.2.3.2 Synchronisierung hirnelektrischer (Alpha-)Aktivität	18
2.2.3.3 Rhythmische Aktivität und ereigniskorrelierte Potentiale.....	20
2.2.3.4 Fazit und Bezug zu Entwicklung.....	20
2.3 Das Ruhe-EEG	21
2.3.1 Quantifizierung im Frequenzbereich – Maße der Leistung und Kohärenz.....	21
2.3.1.1 Leistung und PF	22
2.3.1.2 Kohärenz.....	23
2.3.2 Altersabhängige Veränderungen.....	26
2.3.2.1 Leistungsmaße und PF.....	26
2.3.2.1.1 Hypothesen – ARBEIT I.....	28
2.3.2.2 Kohärenzmaße	29
2.3.2.2.1 Hypothesen – ARBEIT II	32
2.4 Ereigniskorrelierte EEG- Aktivität.....	32
2.4.1 Quantifizierung im Zeitbereich – EKP	33
2.4.1.1 Die P3	34
2.4.1.2 Habituation der P3.....	35
2.4.2 Altersabhängige Veränderungen der P3	36
2.4.2.1 Latenz.....	36
2.4.2.1.1 Hypothesen – ARBEIT III.....	36
2.4.2.2 Amplitude.....	37

2.4.2.2.1	Hypothesen – ARBEIT III.....	37
2.4.2.3	Habituation.....	38
2.4.2.3.1	Hypothesen – ARBEIT III.....	38
2.5	Zusammenfassung der Hypothesen und Einordnung.....	38
3.	Methodenteil.....	40
3.1	Design.....	40
3.2	Stichprobe	41
3.3	Ableitung und Quantifizierung.....	42
3.4	Statistische Auswertung	44
3.4.1	Ruhe-Aktivität – ARBEIT I & II	44
3.4.2	Ereigniskorrelierte Aktivität – ARBEIT III.....	45
4.	Diskussion der Ergebnisse.....	46
4.1	Design, Stichprobe und Datenerfassung.....	46
4.2	Ruheaktivität – ARBEIT I & II	48
4.2.1	Leistungsmaße – ARBEIT I.....	48
4.2.1.1	Leistungsmaße als strukturele Korrelate	50
4.2.2	Kohärenzmaße – ARBEIT II	52
4.3	Ereigniskorrelierte Aktivität – ARBEIT III.....	54
4.3.1	Latenz.....	54
4.3.2	Amplitude.....	55
4.3.3	Habituation.....	58
4.4	Zusammenfassung.....	59
4.4.1	Bezug zu normaler Entwicklung.....	59
4.4.2	Bedeutung, Ausblick und Einschränkungen	62
	Literaturverzeichnis	66
	Weitere Arbeiten unter Beteiligung des Autors.....	80
	Erklärung.....	81
	Originalarbeiten	82

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

ABBILDUNG 2.3 A) EEG RUHE-ABLEITUNG MIT GESCHLOSSENEN AUGEN.....	21
ABBILDUNG 2.3.1 A) ZERLEGUNG EINES EEG-SIGNALS IM FREQUENZBEREICH.....	22
ABBILDUNG 2.3.1 B) KOHÄRENZ UND VOLUMENLEITUNG.....	24
ABBILDUNG 2.3.2.1 A) INDIVIDUALISIERUNG VON FREQUENZBÄNDERN.....	27
ABBILDUNG 2.4.1 A). SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES VORGEHENS BEI DER EX- TRAKTION EREIGNISKORRELIERTER POTENTIALE.....	34
ABBILDUNG 4.2.1.1 A) RÄUMLICHE VERTEILUNG INTRAINDIVIDUELLER VERÄNDERUNGEN FÜR KINDER UND JUGENDLICHE IN RELATIVEN LEISTUNGSMAßEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER FREQUENZ.....	52
ABBILDUNG 4.3.3 A) SCATTERPLOT FÜR DIE VARIABLEN ALTER UND AMPLITUDEN- HABITUATION AN DER ELEKTRODE PZ.....	58
TABELLE 4. A) ZUSAMMENFASSUNG AUSGEWÄHLTER ERGEBNISSE DER ARBEITEN I- III.....	46

SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2-K-Modell	oder „two compartmental model“ nach R.W. Thatcher
AD(H)S	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ALM	Allgemeines Lineares Modell
aV	abhängige Variable
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EMG	Elektromyographie
EN	Executive Network
EOG	Elektrookulogramm
FFT	Fast Fourier Transform
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
iPF/PF	(individualisierte) Peak Frequenz im Alpha-Frequenzbereich an parieto-okzipitalen Elektroden
IVG	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
M/Mittelw.	Mittelwert (engl. mean)
MANOVA	multivariate Varianzanalyse (engl. multivariate analysis of variance)
N	Anzahl der Versuchspersonen
P3(00)	Ereigniskorreliertes Potential mit positiver Amplitude und einer Latenz von 300 ms
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-FIT	“Parieto Frontal Intergration Theory“ der Intelligenz
qEEG	quantitatives EEG (engl. quantitative EEG)

SD/Stdabw.	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SN	Saliency Network
T ₁	erster Messzeitpunkt
T ₂	zweiter Messzeitpunkt
uV	unabhängig Variable
Vp(n)	Versuchsperson(en)
α	Irrtumswahrscheinlichkeit

1. EINLEITUNG

Gegenstand der im vorliegenden Mantelteil zusammengefassten Arbeiten ist die Veränderung hirnelektrischer Aktivität über Kindheit und Adoleszenz. Werden solche Veränderungen beschrieben und auf die Dimension Lebensalter bezogen, können sie als Korrelate von Entwicklung aufgefasst werden und zu deren Verständnis beitragen (Oerter & Montada, 2008).

Kindheit und Adoleszenz sind durch markante Veränderungen des Denkens, Fühlens, Handelns und der Gestaltung sozialer Beziehungen gekennzeichnet. Daraus erwachsen Fähigkeiten zur Anpassung des Verhaltens gemäß individueller und zunehmend längerfristiger Ziele unabhängig von den durch Erwachsene vorgegebenen Richtlinien und Strukturen (Steinberg, 2005).

Weniger offensichtlich – jedoch nicht minder relevant – sind Veränderungen der Hirnstruktur und -funktion, die als Korrelate der beobachtbaren Veränderungen im Verhalten und Erleben analysiert werden können (Segalowitz, Santesso, & Jetha, 2010). Aus neuropsychologischer Sicht sind diese Korrelate insofern bedeutsam, als sie einen Zugang zur Erfassung jener Mechanismen erlauben, die Entwicklung zu Grunde liegen (Marshall, 2009). Veränderungen des Gehirns über das Alter und deren Zusammenhang mit beobachtbarem Verhalten werden insbesondere im Rahmen der „De-

velopmental Neuroscience“ (Bell & Wolfe, 2008) beforscht und mehr und mehr in die entwicklungspsychologische Theorienbildung integriert (Segalowitz & Rose-Krasnor, 1992). Befunde aus diesem Schnittbereich legen nahe, dass Entwicklung mit einer Zunahme der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (IVG) und einer Verbesserung exekutiver Kontrollmechanismen¹ einhergeht (Travis, 1998). Letztere verbessern die Koordination und damit die Effizienz kognitiver Funktionen unter Beteiligung motivationaler und affektiver Aspekte (Casey, Jones, & Somerville, 2011; Casey, Getz, & Galvan, 2008).

Eine Beschäftigung mit Hirnentwicklung bedarf der Berücksichtigung wechselseitiger Abhängigkeiten von Struktur und Funktion: So wird die Ausbildung von Strukturen oder räumlich übergreifenden strukturellen Netzwerken² im Gehirn zunehmend als Voraussetzung für kognitive Funktionen gesehen wird (Stevens, 2009). Umgekehrt werden anatomische Strukturen infolge von Erfahrungen, die sich aus einer Nutzung der Funktionen ergeben, verändert (Uhlhaas et al., 2010). Diese Reorganisation ist Grundlage von Lernprozessen und ermöglicht neue

¹ Unter exekutiven Kontrollmechanismen werden im Folgenden die Funktionen Arbeitsgedächtnis, Inhibition und Flexibilität verstanden (Miyake et al., 2000).

² Strukturelle Netzwerke im Gehirn können auf Basis axonaler Verbindungen zwischen differenzierbaren Neuronenpopulationen oder Arealen definiert werden. Ferner können auf Grundlage einer gemeinsamen Aktivierung einzelner Areale unter bestimmten Bedingungen auch funktionelle Netzwerke beschrieben werden (Bressler & Menon, 2010).

Erfahrungen, so dass fortwährend Strukturen und assoziierte Funktionen des Gehirns ausgestaltet und an die Erfordernisse der jeweiligen Umwelt angepasst werden (Rothenberger, Banaschewski, Siniatchkin, & Heinrich, 2007). Ausgehend von der „reifen“³ Organisation des Gehirns bei Erwachsenen (Bressler & Menon, 2010) wird dabei angenommen, dass Entwicklung in der Kindheit und Adoleszenz eine Differenzierung lokaler Strukturen und deren Integration zu übergreifenden Netzwerken beinhaltet (Stevens, 2009)⁴. An der Ausbildung exekutiver Kontrollmechanismen in der Adoleszenz scheinen dabei insbesondere weitläufige fronto-parietale Netzwerke beteiligt zu sein (Luna & Sweeney, 2004).

Die wechselseitige Bedingtheit von Struktur und Funktion ist eng verknüpft mit der komplexen Interaktion der Einflüsse von Genetik und Umwelt im Rahmen einer konstruktivistischen Auffassung von Entwicklung (Quartz & Sejnowski, 1997). Befunde zu sensitiven Phasen in der Entwicklung deuten auf die Existenz von Zeitfenstern hin, in denen bestimmten Umwelteinflüssen eine exponierte Bedeutung zukommt (Huttenlocher, 2003). Die damit verbundene „Offenheit“ für Erfahrung scheint gleichermaßen grundlegend für eine Anpassung des Gehirns an die Erfordernisse

der Umwelt und eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber schädigenden Einflüssen zu sein (Paus, Keshavan & Giedd, 2008).

Die Empfänglichkeit für schädigende Einflüsse wird gemeinsam mit genetischen Dispositionen als Grundlage psychiatrischer Störungen mit (Erst-)Manifestation im Kindes- und Jugendalter diskutiert (Keshavan, 1999; Oelkers-Ax, 2008). Folglich erscheint eine differenzierte Beschreibung „normaler“ Veränderungen über die Kindheit und Adoleszenz auch für eine Einordnung und ein Verständnis möglicher Abweichungen im Rahmen psychiatrischer Störungen bedeutsam (Rothenberger, 2009), die in der großen Mehrzahl mit kognitiven und insbesondere exekutiven Auffälligkeiten assoziiert sind. Jenseits des Kindes- und Jugendalters könnte das Wissen um altersabhängige Veränderungen des Gehirns auch Einblicke in „reife“ Kognition bei Erwachsenen ermöglichen. Angesichts einer Reduktion der IVG und der Integrität exekutiver Kontrollmechanismen mit zunehmendem Alter (Greenwood, 2000) könnte die vorliegende Fragestellung weiterhin zur Vertiefung des Verständnisses von „normalen“ und pathologischen Abbauprozessen im höheren Alter beitragen.

Eine Beschreibung altersabhängiger Veränderungen der Hirnstruktur und -funktion setzt einen methodischen Zugang voraus, der für die Probanden akzeptabel, finanziell und ethisch vertretbar sowie an die speziellen Erfordernisse der jeweiligen Population und Fragestellung anpassbar ist.

³ Zerebrale Anpassungsprozesse sind kaum von Entwicklung abzugrenzen und treten auch im Erwachsenenalter auf (Oelkers-Ax, 2008).

⁴ Wesentliche anatomische Korrelate dieser Entwicklung werden in Veränderungen der grauen und weißen Substanz gesehen.

2. METHODISCHER, THEORETISCHER UND EMPIRISCHER HINTERGRUND

“We will not fail or falter; we shall not weaken or tire... Give us the tools and we will finish the job”.

- Winston Churchill -

Aufgrund seiner schwindelerregenden Komplexität erscheint das Gehirn in seiner Gesamtheit unermesslich. Erfassbar sind allenfalls Teilaspekte, die es dann bestmöglich zu einem Bild zusammenzufügen gilt. Im auslaufenden 20. Jahrhundert hat insbesondere die Neu- und Weiterentwicklung von Verfahren zur Erfassung der Hirntätigkeit das „Fenster zum Gehirn“ weit(er) aufgestoßen (Junghöfer, 1998).

Seit der Entdeckung der Hirnströme und der ersten Registrierung hirnelektrischer Aktivität beim Menschen durch Berger im Jahre 1929, etablierte sich **das Elektrozephalogramm (EEG)** als wichtige Untersuchungsmethode normaler und pathologischer Hirnfunktion. Das EEG entspricht – unter Absehung von Artefakten – der graphischen Darstellung der summierten elektrischen Aktivität des Gehirns und ist Ausdruck der synergetischen Massenaktivität einiger Milliarden wechselseitig miteinander verschalteter Neurone (Zschocke,

2002). Die Kombination aus Fortschritten bei computergestützten Auswertungsalgorithmen (= quantified EEG oder qEEG) sowie den relativ zu bildgebenden Verfahren⁵ geringen Kosten, der hohen Verfügbarkeit und dem vollständig nichtinvasiven Vorgehen haben die Verwendung der Methode zur (längsschnittlichen) Untersuchung der kindlichen Hirnentwicklung stark befördert (Casey & Munakata, 2002).

Bei der Ableitung hirnelektrischer Aktivität wird traditionell zwischen Spontanaktivität (siehe 2.3) und ereigniskorrelierter Aktivität (siehe 2.4) unterschieden. Veränderungen der **Spontanaktivität** über das Alter wurden mit strukturellen Veränderungen der grauen und weißen Substanz in Verbindung gebracht und erlauben Einblicke in den Entwicklungsstand neuronaler Netzwerke im Gehirn (Segalowitz et al., 2010; Yordanova & Kolev, 2008). Demgegenüber eröffnet **ereigniskorrelierte Aktivität** die Möglichkeit einer direkten Erfassung neuronaler Korrelate kognitiver Prozesse. Diese reichen von „einfacher“ sensorischer Verarbeitung über die mentale Reprä-

⁵ Unter bildgebenden Verfahren werden Messinstrumente zusammengefasst, die es erlauben, anatomische Strukturen präzise zu visualisieren. Funktionelle Formen der Bildgebung visualisieren zusätzlich Stoffwechselprozesse in diesen Strukturen, die als Maß lokaler Hirnaktivität interpretiert werden können. Das EEG bildet demgegenüber hirnphysiologische Vorgänge ab, ohne dass ein direkter Bezug zu anatomischen Strukturen hergestellt werden kann. Folglich wird es – trotz Verbesserungen der räumlichen Auflösung – nicht zu den bildgebenden Verfahren gezählt. Eine Erfassung hirnstruktureller Korrelate mittels EEG-Maßen ist jedoch durchaus sinnvoll und verbreitet.

sensation und Speicherung relevanter Informationen unserer Umwelt, bis hin zu höheren Bewertungsprozessen und der Nutzung dieser Informationen für die Anpassung unseres zukünftigen Verhaltens (Segalowitz et al., 2010).

Im Sinne der in der [Einleitung](#) beschriebenen Abhängigkeit von Hirnstruktur und -funktion wurden wiederholt Zusammenhänge zwischen Spontanaktivität und ereigniskorrelierter Aktivität hergestellt (Basar, 1980; Yordanova & Kolev, 2008)⁶. In diesen Arbeiten wird angenommen, dass ereigniskorrelierte Aktivität – zumindest in Teilen – aus der Reorganisation rhythmischer Aktivität des Ruhe-EEGs hervorgeht. Unter Ruhebedingungen findet sich in der Regel eine globale Synchronisation des EEGs. Diese wird in Folge sensorischer Verarbeitung durch eine höher frequente lokale Synchronisation in verarbeitungsrelevanten Arealen abgelöst. Insofern lässt sich ereigniskorrelierte Aktivität als eine umschriebene Reorganisation auf Basis einer ereignisbedingten Modulation der Phasen und Amplituden des Ruhe-EEGs begreifen (Makeig, 2002; Makeig et al., 2002).

Ausgehend von diesem Zusammenhang liegt die Vermutung nahe, dass Unterschiede im Ruhe-EEG zu unterschiedlichen Reaktionen des Gehirns in Form ereigniskorrelierter Aktivität beitragen (Arieli,

Sterkin, Grinvald, & Aertsen, 1996). Bezogen auf altersabhängige Veränderungen findet sich diese Hypothese in der Literatur unter dem Begriff der „brain response susceptibility“ und postuliert, dass das Gehirn in Folge von Stimulation nur mit Aktivität in einem Frequenzbereich antworten kann, der auch unter Ruhebedingungen bereits hervorgebracht wird (Yordanova & Kolev, 2008). Vor dem Hintergrund der beschriebenen Zusammenhänge empfiehlt sich für eine Untersuchung altersabhängiger Veränderungen hirnelektrischer Aktivität die Berücksichtigung von Ruhe- und Aktivierungsbedingungen.

2.1 EINFÜHRUNG IN DAS EEG

Das EEG spiegelt im Wesentlichen eine komplexe Überlagerung postsynaptischer Aktivität wider, die von kortikalen Pyramidenzellen unter Beteiligung verschiedener Neurotransmittersysteme erzeugt und mittels Elektroden an der Kopfoberfläche abgeleitet werden kann (Zschocke, 2002). Durch die direkte Erfassung neuronaler Aktivität ergibt sich als wesentlicher Vorteil des EEGs eine hervorragende zeitliche Auflösung. Diese ist besonders bei der Erfassung ereigniskorrelierter Aktivität (siehe [2.4](#)) von Bedeutung, da sich so einzigartige Einblicke in die zeitlichen Abläufe der neuronalen Korrelate kognitiver Prozesse ergeben.

Die Messung hirnelektrischer Aktivität an der Kopfoberfläche wird maßgeblich

⁶ Für eine allgemeine Darstellung dieser Zusammenhänge mit kritischer Würdigung muss an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen werden (Sauseng et al., 2007).

von der Anzahl und dem Ausmaß der Synchronisierung der beteiligten Neurone in der Hirnrinde beeinflusst⁷. Die mit dem EEG aufgezeichnete hirnelektrische Aktivität ist in Abhängigkeit von der Positionierung der Elektroden und der gewählten Referenz⁸ durch rhythmische Schwankungen gekennzeichnet, die sich anhand der Parameter Frequenz⁹, Amplitude¹⁰ und Topographie beschreiben lassen. Im Gegensatz zu den eigentlichen Potentialgeneratoren wird die Genese rhythmischer Aktivität im EEG bis heute nur lückenhaft verstanden (Zschocke, 2002).

2.2 RHYTHMISCHE AKTIVITÄT

Ausgehend von der Frequenz der gemessenen Potentialschwankungen werden im klinisch relevanten Frequenzbereich von 1-30 Hz bis heute die Frequenzbänder Delta (1-3 Hz), Theta (3-8 Hz), Alpha (8-13 Hz)

und Beta (13-30 Hz) unterschieden. Über diesen Frequenzbereich hinaus wird in der Forschung auch zunehmend sogenannte Gamma-Aktivität (> 30 Hz) untersucht (Zschocke, 2002).

Als wesentlicher Ankerpunkt hirnelektrischer Aktivität wird der **Alpha-Rhythmus** herangezogen. Ausgehend von der historisch gewachsenen Bedeutung des Alpha-Rhythmus werden Potentialschwankungen im Delta- und Theta-Bereich bis heute als langsame, Schwankungen im Beta- und Gamma-Bereich als schnelle Wellen bezeichnet. Im Zusammenhang mit dem lückenhaften Verständnis der Entstehungsmechanismen rhythmischer Aktivität gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass die klassischen Frequenzbandgrenzen nur zum Teil physiologisch oder funktional fundiert sind (Zschocke, 2002).

2.2.1 ALPHA-RHYTHMEN

Der klassische Alpha-Rhythmus (8-13 Hz) lässt sich besonders ausgeprägt bei geschlossenen Augen in einem Zustand weitgehender körperlicher und mentaler Entspannung mit einem Amplitudenmaximum über okzipital registrieren (Noachtar et al., 2004). Trotz reduzierter Amplituden in anderen Arealen fanden neurophysiologische und funktionell-bildgebende Untersuchungen in aller Regel eine globale Synchronisierung der Alpha-Aktivität unter Ruhebedingungen, die neben parieto-okzipitalen Arealen auch frontale Areale einschließt (Nunez, Wingeier & Silberstein, 2001; Wu, Eichele &

⁷ Abstand und Ausrichtung dieser Potentialgeneratoren zu den Elektroden und die unterschiedliche Leitfähigkeit der Strukturen zwischen den Generatoren und Elektroden sind weitere Einflussgrößen (Zschocke, 2002).

⁸ Unter der Referenz versteht man jede Elektrode oder Elektrodenkombination, gegen die Spannungsänderungen einer anderen Elektrode nach dem Prinzip der Differenzverstärkung abgetragen werden (Zschocke, 2002).

⁹ Die Frequenz elektrischer Potentialschwankungen wird in Wellen pro Sekunde (Einheit: Hz) gemessen. Sie ist definiert als die „Anzahl vollendeter Zyklen repetitiver EEG-Wellen oder Komplexe pro Sekunde“ (Noachtar et al., 2004).

¹⁰ Unter der Amplitude des Signals wird die „Spannungshöhe der EEG-Wellen in Mikrovolt (μV), gemessen vom niedrigsten bis zum höchsten Ausschlag“ verstanden (Noachtar et al., 2004).

Calhoun, 2010). Insofern erfüllt der klassische Alpha-Rhythmus wesentliche Merkmale einer intrinsisch gesteuerten globalen Ruhe- oder Spontanaktivität (Nunez & Srinivasan, 2006). Für die Frequenz des Alpha-Rhythmus findet sich bei ausgeprägten und nahezu normal verteilten interindividuellen Unterschieden im Erwachsenenalter nur eine geringe intraindividuelle Variabilität. Die Alpha-Frequenz (im Folgenden als Peak-Frequenz oder PF bezeichnet) kennzeichnet in Abgrenzung zum Alpha-Rhythmus kein Frequenzband sondern vielmehr diejenige Frequenz, für welche die Amplituden des Alpha-Rhythmus über parieto-okzipitalen Elektroden maximale Werte annehmen (Klimesch, 1999).

Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass die Annahme eines Alpha-Rhythmus eine grobe Vereinfachung darstellt. Vielmehr scheint eine Vielzahl von Rhythmen innerhalb des Frequenzbereiches von 8-13 Hz zu existieren, die sich in Topographie, Morphologie, Genese und zum Teil auch in ihren funktionalen Korrelaten unterscheiden (Nunez et al., 2001)¹¹. Darüber hinaus wurde Alpha-Aktivität nicht nur unter Ruhebedingungen, sondern auch im Rahmen von Informationsverarbeitungsprozessen

¹¹ Neben dem Alpha-Rhythmus können z.B. auch „Mü“- beziehungsweise „Tau“-Rhythmen dem Frequenzbereich zwischen 8-13 Hz zugeordnet werden. Diese lassen sich in Abgrenzung zum Alpha-Rhythmus aber lediglich über zentralen beziehungsweise temporalen Regionen ableiten und werden in Folge motorischer Aktivität sowie deren Vorstellung beziehungsweise auditorischer Verarbeitung blockiert.

abgeleitet (Klimesch, Sauseng & Hanslmayr, 2007).

Die Genese des klassischen Alpha-Rhythmus wird mit einer komplexen Interaktion subkortikaler und kortikaler Strukturen in Verbindung gebracht. Auf subkortikaler Ebene wird vor allem einem thalamischen Rückkopplungssystem unter dem modulierenden Einfluss der Formatio Reticularis eine wichtige Rolle zugeschrieben (Zschocke, 2002). Auf kortikaler Ebene wird die Bedeutung kortiko-kortikaler Assoziationsfasern hervorgehoben (Nunez et al., 2001; Wu et al., 2010). In Abgrenzung zum klassischen Alpha-Rhythmus wird für Alpha-Aktivität im Rahmen von Informationsverarbeitungsprozessen eine stärker kortikale Genese angenommen (Miller, 2007).

2.2.2 WEITERE RHYTHMEN

Durch Augenöffnen und bestimmte Formen kognitiver Verarbeitung wird der klassische Alpha-Rhythmus desynchronisiert. Dieser Vorgang bringt neben einer Erhöhung der Frequenz auch eine Verringerung der Amplituden im EEG mit sich. Topographisch geht die für Ruhe-Aktivität typische globale Synchronisierung des klassischen Alpha-Rhythmus in Aktivität verstärkt lokaler Natur über (Klimesch et al., 2007). Wird hirnelektrische Aktivität zusätzlich im Hinblick auf bestimmte auslösende Ereignisse analysiert, wird auch von ereigniskorrelierter Aktivität gesprochen (siehe [2.4](#)).

In Abgrenzung zum klassischen Alpha-Rhythmus wurde der über frontalen und zentralen Hirnregionen ableitbare **Beta-Rhythmus** (18-30 Hz) lange Zeit als wesentliches hirnphysiologisches Korrelat von Aktivierungs- und Aufmerksamkeitsprozessen aufgefasst. In diesem Zusammenhang wird heute jedoch auch hirnelektrische Aktivität höherer Frequenz (30-70 Hz) untersucht. Diese wird als **Gamma-Rhythmus** bezeichnet. Für beide Formen rhythmischer Aktivität wird von einer intrakortikalen Synchronisierung als Entstehungsmechanismus ausgegangen (Miller, 2007).

Auch langsameren Wellen im Delta- (1-3 Hz) und Theta-Frequenzbereich (3-8 Hz) wird heute Bedeutung im Rahmen von Informationsverarbeitung zugeschrieben. So konnte **Theta-Aktivität** im aktivierten EEG mit Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht werden (Buzsaki, 2005). Dabei wird von einer intrakortikalen Genese unter Beteiligung des Frontallappens und des Hippocampus ausgegangen. **Delta-Wellen** wurden im aktivierten EEG ebenfalls mit höheren kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht (Kolev et al., 1997).

Delta- und Theta-Aktivität findet sich ferner im Ruhe-EEG von Kindern¹². Bei gesunden Erwachsenen sind entsprechende Wellen jedoch überwiegend im Rahmen von Vigilanzminderungen, in verschiedenen

Schlafphasen oder komatösen Zuständen ableitbar. Die beschriebenen Wachheitsgrade, die von komatösen Zuständen über das vorwiegend intrinsisch gesteuerte Schlaf- und Ruhe-EEG bis hin zum aktivierten EEG reichen, lassen sich als ein Kontinuum von „Abschottung“ bis „Offenheit“ gegenüber äußeren Reizen auffassen (Buzsaki, 2006).

2.2.3 RHYTHMISCHE AKTIVITÄT UND KOGNITION

In einflussreichen Übersichtsartikeln wurde kürzlich die Annahme dargelegt, dass neuronale Oszillationen einen Mechanismus zur Informationsverarbeitung im Gehirn darstellen. Für eine umfassendere Auseinandersetzung mit dieser komplexen Thematik empfehlen sich die Arbeiten von Buzsaki (Buzsaki & Draguhn, 2004), Singer (Singer, 2009) und Uhlhaas (Uhlhaas et al., 2009a).

Oszillationen im Gehirn werden dabei als rhythmische Veränderungen in der Erregbarkeit von Neuronen aufgefasst. Durch Schwankungen der Erregbarkeit ergeben sich vorhersagbare Zeitfenster, innerhalb derer am Neuron eingehende Informationen aus dem ZNS¹³ bevorzugt weitergeleitet oder verarbeitet werden können. In diesem Sinne erlaubt rhythmische Aktivität eine Gruppierung (sensorischer) Informationen und codiert die zeitliche Abfolge von Ereignissen, die im Gehirn mental repräsentiert werden. Diese zeitlichen Informationen ermöglichen Aussagen über die

¹² Sog. „Delta slow waves of youth“ in parieto-okzipitalen Arealen (Niedermeyer & Lopes da Silva, 1987).

¹³ Informationen werden im ZNS in Form von Aktionspotentialen codiert (Singer, 2009).

Beziehungen zwischen Ereignissen (Bsp.: über eine zeitlich vorgeordnete Ursache und deren Wirkung) in der Umwelt und sind somit grundlegend für Vorhersagen, auf deren Basis zukünftiges Verhalten gesteuert werden kann (Buzsaki & Draguhn, 2004). Im Rahmen von Erfahrung wird diese interne Repräsentation der Umwelt im wachen Zustand fortlaufend aktualisiert (siehe 2.4.1.1). Jede Aktualisierung lässt sich im Sinne einer Reorganisation der intrinsischen Ruhe-Aktivität durch äußere Reize verstehen und kann anhand ereigniskorrelierter Potentiale erfasst werden. Dieser Mechanismus und die Frequenzen oszillatorischer hirnelektrischer Aktivität wurden phylogenetisch beibehalten. Die weitgehende Konstanz spricht für eine fundamentale Rolle rhythmischer Aktivität im Rahmen kognitiver Prozesse¹⁴.

2.2.3.1 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN FREQUENZ UND AMPLITUDE IM RUHE-EEG

Werden Schwingungen im Rahmen rhythmischer Aktivität als Zeitfenster für separate Verarbeitungsschritte aufgefasst, ergibt sich aus der Frequenz hirnelektrischer Aktivität die „Breite“ eines solchen Zeitfensters. Je geringer die Frequenz, desto breiter sind

diese Zeitfenster. Bei gegebener neuronaler Leitungsgeschwindigkeit bieten deshalb niedrigere Frequenzen die Möglichkeit, mehr Neuronen innerhalb eines Zeitfensters zu erreichen und somit in einen Verarbeitungsschritt einzubinden. Vor diesem Hintergrund lässt sich auch der empirisch vielfach bestätigte Zusammenhang zwischen Frequenz und Amplitude im Ruhe-EEG einordnen: Da die im EEG abgeleiteten Amplituden von der Anzahl und Synchronisierung zu Grunde liegender Neuronen abhängig sind, weisen niedrige Frequenzen aufgrund der gemeinsamen Rekrutierung größerer Neuronenpopulationen im Allgemeinen höhere Amplituden und eine eher globale Topographie auf. Hochfrequente Beta- und Gamma-Aktivität umfasst demgegenüber in der Regel kleinere Neuronenverbände und ist durch geringere Amplituden und eine überwiegend lokale Topographie gekennzeichnet¹⁵.

2.2.3.2 SYNCHRONISIERUNG HIRNELEKTRISCHER (ALPHA-)AKTIVITÄT

Lange Zeit wurde angenommen, dass kognitive Funktionen auf isolierte Prozesse in bestimmten Hirnarealen oder Neuronenpo-

¹⁴ Entsprechend der obigen Ausführungen ergibt sich aus der Frequenz hirnelektrischer Aktivität die Auflösung, mit der Ereignisse differenziert werden können. Diese liegt ausgehend von den typischen EEG-Frequenzen im Millisekundenbereich und ist in Gehirnen unterschiedlicher Größen aufgrund des Aufbaus des Kortex (sog. „small-scale networks“) trotz vergleichbarer neuronaler Leitungsgeschwindigkeit weitgehend konstant (Buzsaki, 2006).

¹⁵ Dieser Zusammenhang lässt sich in Anlehnung an Buzsaki mit einer Metapher aus dem Bereich des Fußballs verdeutlichen: Der gemeinsame Jubel vieler Personen bei einem Tor der Heimmannschaft ist – im Gegensatz zu einem Gespräch zweier Personen in diesem Stadion – über weite Strecken zu hören. Entsprechend führt die (synchrone) Aktivierung einer größeren Zahl von Neuronen zu höheren Amplituden im EEG, die an der Kopfoberfläche leichter erkennbar sind (Buzsaki, 2006).

pulationen zurückgeführt werden können. Gerade in den letzten Jahren verdichten sich jedoch empirische Hinweise dahingehend, dass nicht isolierte, sondern vielmehr verteilte Areale, die flexibel und zeitlich umschrieben im Rahmen von Netzwerken interagieren, eine wahrscheinlichere Grundlage kognitiver Funktionen in Gehirn darstellen (Bressler & Menon, 2010; Varela, Lachaux, Rodriguez & Martinerie, 2001). Eine solche räumliche Verteilung der Komponenten eines Netzwerkes setzt jedoch einen Mechanismus zur Koordination voraus, der – entsprechend der obigen Ausführungen – in rhythmischer Aktivität vermutet werden kann (Singer, 2009). So resultiert eine zeitlich präzise Synchronisierung hirnelektrischer Aktivität innerhalb verschiedener Neuronenverbände in übereinstimmenden Zeitfenstern von Erregbarkeit und erlaubt ein Zusammenbinden (= „brain-binding“) räumlich verteilter Neuronengruppen zu funktionell kooperierenden Verbänden (Buzsaki & Draguhn, 2004).

Vor diesem Hintergrund lässt sich auch die sog. „**inhibition-timing hypothesis**“ (Klimesch et al., 2007) einordnen, die sich mit einer möglichen Bedeutung des **Alpha-Rhythmus** beschäftigt¹⁶. Ausgehend von Alpha-Aktivität als Ausdruck einer akti-

ven Inhibition oder Entkoppelung von Hirnarealen, die nicht an Informationsverarbeitung beteiligt sind (Basar, Schurmann, Basar-Eroglu & Karakas, 1997), wird vermutet, dass global synchronisierte Alpha-Aktivität unter Ruhebedingungen die Bereitschaft für kommende Informationsverarbeitungsprozesse impliziert. Die globale Synchronisation hirnelektrischer Aktivität in frontalen und parieto-okzipitalen Arealen wird folglich als ein Mechanismus aufgefasst, der die aufsteigende („bottom-up“) Verarbeitung eingehender Informationen in sensorischen Arealen zeitlich koordiniert (Mima, Oluwatimilehin, Hiraoka, & Hallett, 2001; von Stein, Chiang, & König, 2000)¹⁷. Ein solcher Zusammenhang zwischen synchronisiertem Alpha und Inhibition liefert einen hypothetischen Rahmen für verschiedenste Befunde, die einen Zusammenhang zwischen Alpha-Ruheaktivität und kognitiven Funktionen belegen (Arieli et al., 1996; Babiloni et al., 2010)¹⁸. Eine „Entkop-

¹⁷ Diese Annahmen lassen sich im Rahmen von Befunden einordnen, die eine zentrale Bedeutung von top-down Mechanismen für visuelle Verarbeitung nahelegen (Hochstein & Ahissar, 2002; Kveraga, Boshyan, & Bar, 2007).

¹⁸ Synchronisierte Alpha-Aktivität in frontalen und parieto-okzipitalen Arealen unter Ruhebedingungen lässt sich möglicherweise mit bildgebenden Befunden zu einem „Default-mode Network“ (= DMN) in Verbindung bringen (Jann et al., 2009; Scheeringa et al., 2011; Wu et al., 2010). In Übereinstimmung mit Untersuchungen auf Basis des EEG/MEG deuten erste bildgebende Befunde darauf hin, dass ein Zugriff auf höhere kognitive Funktionen sowohl mit einer Deaktivierung des DMN (Raichle & Snyder, 2007), als auch einer Aktivierung kognitionsspezifischer Netzwerke einhergeht. Zu letzteren zählen unter anderen das „salience-network“ (= SN) und das „central-executive Network“ (= CEN), das mit der

¹⁶ Das Konzept von Klimesch ist insofern von früheren Auffassungen des „idling“ (Adrian & Matthews, 1934) oder „nilworking“ zu trennen, als Alpha-Aktivität nicht länger als passives Leerlaufphänomen, sondern vielmehr als Ausdruck einer aktiven Inhibition von Informationsverarbeitung aufgefasst wird.

pelung“ oder Hemmung nicht aktiver Areale konnte als mögliche Grundlage effizienter Informationsverarbeitung auch mit Intelligenz in Verbindung gebracht werden (Klimesch et al., 2007).

2.2.3.3 RHYTHMISCHE AKTIVITÄT UND EREIGNISKORRELIERTE POTENTIALIALE

Ausgehend von einer Reorganisation von Ruhe-Aktivität im Rahmen von Informationsverarbeitung lassen sich die unter [2.2.3.1](#) beschriebenen Zusammenhänge zwischen Frequenz, Amplitude und Topographie auch auf ereigniskorrelierte Potentiale übertragen.

Von Stein et al. konnten in einer vielbeachteten Arbeit zeigen, dass langsamere Rhythmen in erster Linie mit einer Integration entfernter (sub-)kortikokortikaler Neuronenverbände assoziiert zu sein scheinen (Von Stein & Sarnthein, 2000). Dazu zählen unter anderem ausgedehnte fronto-parietale und hippocampale Netzwerke, die mit höheren Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozessen in Verbindung gebracht werden. Diese funktionellen Netzwerke lassen sich anhand räumlich und zeitlich ausgedehnter **später Komponenten ereigniskorrelierter Potentiale** erfassen (siehe [2.4](#)), die mit einer Desynchronisation des Alpha-Rhythmus und einer Reorganisation langsamer Delta- und Theta-Wellen

in Verbindung gebracht wurden (Yordanova, Kolev & Polich, 2001).

Im Unterschied dazu konnten räumlich und zeitlich umschriebene **frühe Komponenten ereigniskorrelierter Potentiale** im Rahmen semantischer und sensorischer Verarbeitung mit einer Reorganisation schneller Beta- und Gammaaktivität in Verbindung gebracht werden.

Darüber hinaus existieren Hinweise auf eine hierarchische Abhängigkeit unterschiedlicher Frequenzen im EEG (Jensen & Colgin, 2007), die das Korrelat einer Koordination frequenzspezifischer Netzwerke und entsprechender Funktionen im Gehirn darstellen könnten. In diesem Zusammenhang konnte zum Beispiel eine weitläufige Koordination lokaler Gamma-Aktivität durch Alpha-Rhythmen gezeigt werden (Palva & Palva, 2007).

2.2.3.4 FAZIT UND BEZUG ZU ENTWICKLUNG

Die referierten Befunde sprechen klar gegen frühere Annahmen, rhythmische Aktivität im EEG sei im Wesentlichen ein Epiphänomen neuronaler Stoffwechselprozesse. Zusammenfassend deuten aktuelle Arbeiten darauf hin, dass eine auf Synchronisierung basierende, zeitlich flexible Kooperation von Neuronenverbänden zu räumlich übergreifenden Netzwerken ein wesentliches Korrelat kognitiver Prozesse im Gehirn darstellt. Ferner verdichten sich die Resultate gegenwärtiger Untersuchungen im Sinne der früheren Annahmen Hebb's (Birbaumer &

Kontrolle von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisfunktionen assoziiert ist (Bressler & Menon, 2010).

Schmidt, 2010) dahingehend, dass die zeitliche Synchronisierung neuronaler Aktivität wesentlichen Einfluss auf die Konsolidierung oder Schwächung synaptischer Kontakte im Gehirn nimmt



(Uhlhaas et al., 2010)¹⁹. Insofern **ABB. 2.3 A) EEG RUHE-ABLEITUNG MIT GESCHLOSSENEN AUGEN: ALPHA-AKTIVITÄT ZEIGT SICH INSBESODERE ÜBER PARIETO-OKZIPITALEN ABLEITEPUNKTEN (SIEHE 2.2.1).** QUELLE: DATEN AUS ARBEIT I (VPN: ♀, 18 JAHRE; REFERENZ: LINKED-EARS)

wird in der Synchronisierung hirnelektrischer Aktivität nicht nur ein mögliches neuronales Korrelat kognitiver Funktionen vermutet, sondern – in Verbindung mit Erfahrung – auch ein Mechanismus zur Anpassung der Hirnstruktur an die Erfordernisse der Umwelt (Uhlhaas et al., 2010).

Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung einer Untersuchung altersabhängiger Veränderungen im EEG gesunder Kinder und Jugendlicher für ein Verständnis kognitiver Entwicklung im allgemeinen und möglicher neuronaler Mechanismen von Plastizität sowie deren Veränderung über das Lebensalter im Besonderen (vgl. [1](#)).

2.3 DAS RUHE-EEG

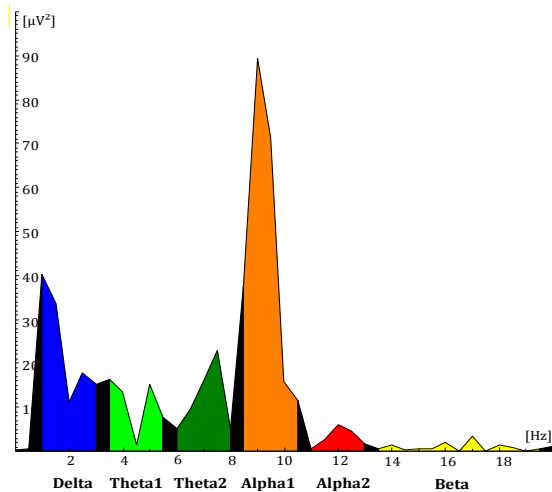
Unter Ruhebedingungen wird – gewöhnlich bei geschlossenen Augen – die sogenannte EEG Ruhe- oder Spontanaktivität abgeleitet, die in aller Regel durch eine globale Synchronisierung des Alpha-Rhythmus gekennzeichnet ist. Spontanaktivität stellt ein allgemeines Maß der Hirnfunktion dar, das sich vor allem in Abhängigkeit von Aktivierung (siehe [2.4](#)), Alter (siehe [2.3.2](#)) und pathologischen Zuständen verändert. Eine Ableitung unter Ruhebedingungen ist in [ABB. 2.3 A](#) oben) exemplarisch dargestellt.

2.3.1 QUANTIFIZIERUNG IM FREQUENZBEREICH – MAßE DER LEISTUNG UND KOHÄRENZ

Unter dem Begriff „quantified EEG“ (qEEG) lassen sich ganz allgemein computergestützte Signalanalysen und die weiterführende statistische Auswertung von EEG-Rohdaten fassen (Duffy et al., 1994). Nach der Digitalisierung des Signals können die Daten nicht

¹⁹ Die Hebb-Regel kann in der gereimten Kurzform „Neurons that fire together, wire together“ zusammengefasst werden (Birbaumer & Schmidt, 2010).

ABB 2.3.1 A) ZERLEGUNG EINES EEG-SIGNALS IM FREQUENZBEREICH: AUF DER X-ACHSE SIND FREQUENZEN VON 1-20 HZ WIEDERGEGEBEN UND GEMÄß DER BÄNDER DELTA, THETA, ALPHA UND BETA UNTERTEILT. AUF DER Y-ACHSE IST DIE LEISTUNG AUFGETRAGEN (SIEHE TEXT). **QUELLE:** DATEN AUS ARBEIT I (VPN: ♀, 18 JAHRE; REFERENZ: AVG)



nur „klassisch“ im Zeitbereich (siehe ABB. 2.3. A)), sondern auch im Frequenzbereich dargestellt und analysiert werden (siehe 2.3.1 A oben)).

Zu den Vorteilen einer Quantifizierung rhythmischer Aktivität mittels Leistungs- und Kohärenzmaßen sowie der PF zählen in erster Linie eine Verbesserung von Objektivität, Reliabilität und Informationsausschöpfung (Pivik et al., 1993). Eine Quantifizierung erfordert allerdings eine sorgfältige Ableitung und Kontrolle der EEG-Rohdaten auf Artefakte sowie eine Vielzahl methodischer Entscheidungen, die die Ergebnisse beeinflussen. Insbesondere biologische Artefakte, bei denen hirnelektrische Potentiale durch körpereigene extrazerebrale Spannungsquellen überlagert werden, können mit altersabhängigen Veränderungen assoziiert sein und somit eine valide

Interpretation von Veränderungen über das Alter erschweren²⁰.

2.3.1.1 LEISTUNG UND PF

Die Überführung der Daten vom Zeitbereich in den Frequenzbereich erfolgt auf Basis einer Frequenz- oder Spektralanalyse. Die „Fast Fourier Transformation“ (FFT) als das klassische Verfahren zur Quantifizierung erlaubt eine Zerlegung des EEG-Signals in vorab definierbare Frequenzkomponenten (Bsp.: Bänder Delta, Theta, Alpha und Beta). Die Ergebnisse werden in Einheiten der Amplitude oder Leistung²¹ angegeben und können als frequenzspezifische Maße der Erregbarkeit von Neuronengruppen oder neuronalen Netzwerken aufgefasst werden (Nunez & Srinivasan, 2006)²². Eine solche Zerlegung ist in ABB. 2.3.1 A) beispielhaft dargestellt (siehe links oben).

Bei **Leistungsmaßen** wird zwischen absoluter und relativer Leistung unterschieden. Die relative Leistung in einem Frequenzband erhält man, wenn die absolute

²⁰ Dies gilt gleichermaßen für Bewegungen der Extremitäten und Augen, die in Folge einer besseren inhibitorischen Kontrolle mit zunehmendem Alter zu einer geringeren Belastung des EEGs mit hochfrequenten EMG und niederfrequenter EOG Artefakten führen können (Somsen & van Beek, 1998).

²¹ Die Leistung (Einheit: μV^2) entspricht dem Quadrat der Amplitude (Einheit: μV). Der Begriff Leistung entspricht dem Begriff „Power“ im Englischen. Im Folgenden wird der Begriff Leistung verwendet.

²² Die Spektralanalyse liefert jedoch lediglich eine beschreibende Analyse des EEGs. Die vorgenommene Zerlegung komplexer Wellenformen in einzelne Frequenzkomponenten erlaubt folglich keine Antwort auf die Frage, ob das EEG tatsächlich durch die Überlagerung einfacher Schwingungen entsteht.

Leistung in diesem Frequenzband auf die absolute Gesamtleistung²³ des Signals relativiert wird. Die relative Leistung gibt folglich für ein bestimmtes Frequenzband die zugehörige Aktivität als Anteil an der absoluten Aktivität im gesamten Frequenzspektrum wieder. Der Vorteil gegenüber der Angabe der absoluten Leistung besteht darin, dass absolute Unterschiede in der Leistung zwischen Personen oder Zeitpunkten verschwinden²⁴. Da die Amplituden im EEG – neben weiteren Faktoren – von der Anzahl umschriebener synaptischer Verbindungen und somit der Dichte der grauen Substanz im Cortex abhängig sind, können Leistungsmaße unter Ruhebedingungen auch als hirnstrukturelle Korrelate interpretiert werden (Segalowitz et al., 2010). Veränderungen in den Amplituden können folglich im Sinne von Veränderungen der Anzahl der Neurone, die in ein neuronales Netzwerk eingebunden sind, aufgefasst werden. Eine Analyse altersabhängige Veränderungen in Leistungsmaßen erlaubt somit Einblicke in eine Differenzierung lokaler Netzwerke durch „Pruning-Prozesse“²⁵ (siehe [1.](#)). Je geringer die Anzahl der Neuronen, die im

Rahmen der internen Repräsentation der Umwelt in einem bestimmten Netzwerk aktiviert werden, desto höher ist die Effizienz neuronaler Prozesse und in der Regel auch die Frequenz zugehöriger rhythmischer Aktivität (siehe [2.2.3](#)).

Die **Alpha-Peak-Frequenz (PF)** wird in aller Regel definiert als diejenige Frequenz im Alpha-Bereich, für welche die Leistung in parieto-okzipitalen Arealen unter Ruhebedingungen einen maximalen Wert annimmt (Klimesch, 1999)²⁶. Ausgehend von den Annahmen zur Genese des klassischen Alpha-Rhythmus, die von einer Beteiligung subkortikaler und kortikokortikaler Assoziationsfasern ausgehen (siehe [2.2.1](#)), lässt sich ein Zusammenhang mit der Leitungsgeschwindigkeit myelinisierter weißer Faserverbindungen und der PF vermuten (Segalowitz et al., 2010). Vor dem Hintergrund von Entwicklung in der Kindheit und Adoleszenz (siehe [1.](#)) können Veränderungen der PF über das Alter Hinweise auf Veränderungen der Geschwindigkeit liefern, mit der fronto-parietale Netzwerke unter Ruhebedingungen miteinander kommunizieren.

2.3.1.2 KOHÄRENZ

Auf Grundlage der Leistung an einer Elektrode kann die Kohärenz hirnelektrischer Aktivität zwischen dieser und einer beliebigen weiteren Elektrode berechnet werden.

²³ Die absolute Gesamtleistung ergibt sich durch Addition der absoluten Leistung über alle betrachteten Frequenzbänder, d.h. über das gesamte Frequenzspektrum, das vorab der Frequenzanalyse zugeführt wurde.

²⁴ Allerdings gilt es zu berücksichtigen, dass relative Maße auf Grund der sich aus der Berechnung ergebenden Interdependenzen nur sehr bedacht ohne Bezug zu absoluten Leistungsmaßen interpretiert werden sollten (Somsen et al., 1997).

²⁵ Unter „Pruning“ wird die Eliminierung nicht genutzter Synapsen in Folge wiederholter Erfahrung mit der Umwelt verstanden

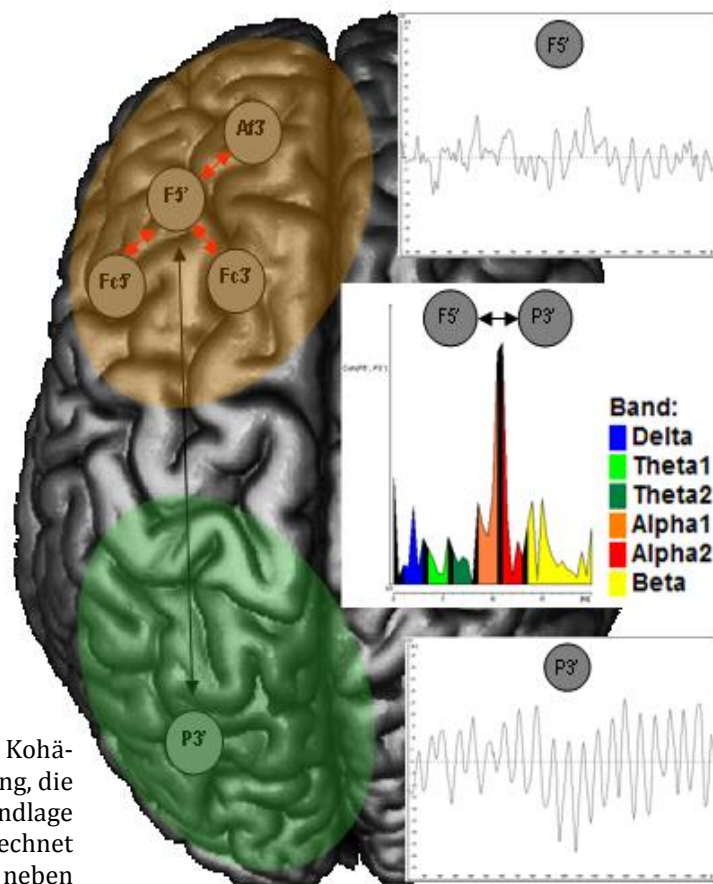
²⁶ In dem in ABB 2.3.1 A) dargestellten Leistungsspektrum lässt sich demzufolge eine PF von 9 Hz ablesen (siehe Seite 22 oben).

Das Kohärenzmaß erlaubt über Leistungsdaten hinaus Aufschluss über die räumliche Synchronisation des EEGs und kann folglich im Sinne einer physiologischen oder funktionalen Koppelung verteilter Neuronenverbände aufgefasst werden (Nunez & Srinivasan, 2006). Diese Koppelung kann – entsprechend der Frequenzanalyse – wiederum für bestimmte Frequenzbänder bestimmt werden. Das Kohärenzmaß variiert dabei zwischen 0 und 1, wobei ein Wert von 0 eine vollständige Unabhängigkeit, und ein Wert von 1 eine perfekte Synchronisation der Aktivität der erfassten Neuronenverbände indiziert. Mathematisch wird im Rahmen der Berechnung von Kohärenzmaßen die absolute Leistung an zwei Elektroden unter Berücksichtigung der Phasenkonsistenz beider Signale zueinander in Beziehung gesetzt²⁷. Phaseninformationen geben dabei Aufschluss über die zeitliche Verschiebung eines Signals relativ zum anderen, wobei eine konstante zeitliche Differenz – oder Phase – wesentlich für eine hohe Kohärenz ist.

In Anlehnung an Leistungsmaße, für die eine enge

Beziehung zur Varianz eines Signals gezeigt werden kann, entspricht die Kohärenz grundsätzlich einem frequenzspezifischen Kovarianz- beziehungsweise Korrelationsmaß (Shaw, 1981, 1984). In diesem Sinne gibt die Kohärenz das Ausmaß an, in dem die hirnelektrische Aktivität an einer Elektrode durch eine andere Elektrode linear vorhergesagt werden kann. Die Berechnung von Kohärenzen und der Zusammenhang mit Leistungsmaßen ist in ABB 2.3.1 B) nachfolgend rechts dargestellt.

ABB 2.3.1 B) KOHÄRENZ UND VOLUMENLEITUNG: KOHÄRENZEN WERDEN AUF BASIS DER LEISTUNGSSPEKTREN ZWEIER ELEKTRODEN BERECHNET (RECHTS). HIER ZEIGT SICH EINE HOHE SYNCHRONISATION IM ALPHA-BEREICH ZWISCHEN FRONTALEN UND PARIETALEN AREALEN. KOHÄRENZEN ZWISCHEN BENACHBARTEN ELEKTRODEN (ORANGE) SIND DURCH VOLUMENLEITUNGSEFFEKTE BELASTET (LINKS: BSP.: F5' & AF3'). QUELLE: DATEN AUS ARBEIT I (VPN: ♀, 18 JAHRE; REFERENZ: AVG)



²⁷ Voraussetzung für eine Berechnung der Kohärenz ist das Vorliegen der absoluten Leistung, die – in den vorliegenden Arbeiten auf Grundlage der FFT – auf Basis komplexer Daten berechnet wurde. Nur komplexe Daten beinhalten neben reellen Amplitudeninformationen auch komplexe Phaseninformationen, die für die Berechnung der Kohärenz zwingend erforderlich sind.

Vergleichbar mit Leistungsmaßen lassen sich auch für Kohärenzen wahrscheinliche hirnstrukturelle Korrelate aufzeigen. Eine systematische Beschreibung von Kohärenzmustern im Ruhe-EEG findet sich in der klassischen Untersuchung von Thatcher (Thatcher, Krause, & Hrybyk, 1986), die kürzlich in einigen Punkten verändert und erweitert wurde (Thatcher, North, & Biver, 2008a). Ausgehend von anatomischen Befunden, die zeigen, dass ~ 95% der myelinisierten Faserverbindungen im Neokortex intrahemisphärischer Natur sind²⁸, formulierte Thatcher ein Zwei-Komponentenmodell (TCM oder „two compartmental model“) kortiko-kortikaler Verbindungen zur Erklärung synchroner Aktivität im (Ruhe-)EEG (Thatcher et al., 2008a). Im Rahmen des Modells werden zwei Arten von Verbindungen innerhalb der weißen Substanz unterschieden, die in Abhängigkeit von der Entfernung der betrachteten Elektroden das Ausmaß kohärenter Aktivität im EEG erklären sollen. In diesem Zusammenhang wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass Kohärenzen in dem Maße steigen, in dem die Zahl und/oder Stärke anatomischer Verbindungen zwischen Neuronenverbänden zunimmt. Kohärente Aktivität zwischen benachbarten Elektroden wird im Modell mit kurzen U-förmigen Faserverbindungen (Länge: 1-3 cm) in Verbindung ge-

²⁸ Die verbleibenden 5% verbinden die beiden Hemisphären oder stellen Verbindungen zu subkortikalen Arealen (Bsp.: Thalamus) her (Braitenberg & Schulz, 1981 zitiert nach Thatcher et al., 1986).

bracht, die direkt unterhalb der grauen Substanz in der weißen Substanz lokalisiert sind²⁹. Folglich wird davon ausgegangen, dass das Ausmaß kohärenter Aktivität mit zunehmender Entfernung der Elektroden abnimmt, da der Einfluss kurzer Faserverbindungen abnimmt. Im Gegensatz dazu wird kohärente Aktivität zwischen weiter entfernten Elektroden (Entfernung > 10 cm) auf lange kortiko-kortikale Nervenfasern im Bereich der tiefen weißen Substanz zurückgeführt (Länge: bis zu 30 cm). Bei Berücksichtigung beider Fasersysteme resultiert dann ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen Kohärenz und Entfernung der Elektroden. Dieses TCM scheint wesentliche Befunde zu Kohärenzen erklären zu können (Thatcher et al., 2008a; Thatcher, North, & Biver, 2008b; van Baal, Boomsma, & de Geus, 2001a; Van Baal et al., 2001b; van Beijsterveldt, Molenaar, de Geus, & Boomsma, 1998).

Bezug nehmend auf die in der Einleitung beschriebenen Befunde (vgl. 1.) könnten altersabhängige Veränderungen in Kohärenzmaßen somit Hinweise auf eine Integration verteilter Neuronenverbände zu übergreifenden Netzwerken auf Grundlage der zunehmendem Myelinisierung rezipro-

²⁹ In der ursprünglichen Fassung von 1986 wurde im Unterschied dazu angenommen, dass Kohärenzen zwischen benachbarten Elektroden in erster Linie Verbindungen in der grauen Substanz abbilden (Golgi Typ II Zellen mit kurzen Axonen: 3-17mm). Angesichts der räumlichen Auflösung des EEGs und Elektrodenabständen von ~ 7 cm in Thatchers Daten erscheint dies jedoch wenig plausibel (Srinivasan, 1999).

ker Faserverbindungen im Bereich der weißen Substanz liefern (Stevens, 2009).

2.3.2 ALTERSABHÄNGIGE VERÄNDERUNGEN

Veränderungen des Ruhe-EEGs sind in den ersten Lebensjahren besonders massiv. Obschon die Entwicklung im Kindes- und Jugendalter langsamer voranschreitet, existieren Hinweise auf wesentliche Veränderungen, die bis ins (frühe) Erwachsenenalter andauern (Matsuura et al., 1985; Oelkers-Ax, 2008). Diese Veränderungen der Spontanaktivität werden dabei häufig als Korrelat struktureller Veränderungen in frequenzspezifischen Netzwerken im Gehirn angesehen (Segalowitz et al., 2010; Yordanova & Kolev, 2008).

Im Folgenden werden lediglich Untersuchungen auf Grundlage quantitativer Parameter berücksichtigt. Ein Überblick über frühe Befunde auf Grundlage visueller Analysen findet sich bei Bell und Wolfe (Bell & Wolfe, 2007), eine verdichtete Übersicht zu qualitativen Veränderungen liefert Niedermeyer (Niedermeyer & Lopes da Silva, 1987). Im Folgenden werden Befunde zu Leistungsmaßen und Kohärenzen separat behandelt.

2.3.2.1 LEISTUNGSMASSE UND PF

Ein konsistenter Befund in der Literatur ist eine Reduktion des Anteils langsamer Aktivität in den Bändern Delta und Theta sowie eine Zunahme des Anteils schnellerer Aktivität in den Bändern Alpha und Beta über

das Kindes- und Jugendalter. In absoluten Maßen finden sich vergleichbare Abnahmen der Leistung in langsamen Frequenzbändern, jedoch keine bedeutsamen Zunahmen schneller Aktivität. Angesichts der Abhängigkeiten bei der Verwendung relativer Maße deuten diese Befunde darauf hin, dass relative Zunahmen schneller Aktivität vorwiegend mit einer absoluten Reduktion langsamer Aktivität zu erklären sind (Somsen et al., 1997). Eine Übersicht über frühere Befunde findet sich bei Segalowitz et al. (2010).

Trotz einer Vielzahl konsistenter Befunde bleiben jedoch einige Fragen offen. So deuten mit Bezug zum Alpha-Band einige Befunde auf eine allgemeine Zunahme der relativen Leistung hin (Clarke, Barry, McCarthy & Selikowitz, 2001; Harmony et al., 1990; John et al., 1980; Matthis et al., 1980) wohingegen andere Studien differenzierte Veränderungen im Sinne einer Abnahme langsamer Alpha-Aktivität (Alpha_1) und einer Zunahme schneller Alpha-Aktivität (Alpha_2) fanden (Benninger, Matthis & Scheffner, 1984; Gasser, Verleger, Bacher & Sroka, 1988b; Matoušek & Petersén, 1973).

Divergierende Befunde ergeben sich auch im Hinblick auf Geschlechterunterschiede im Ruhe-EEG und entsprechende Veränderung über das Schulalter. Obschon einige Untersuchungen keine Geschlechterunterschiede im Ruhe-EEG fanden (Gasser et al., 1988b), deutet die Mehrzahl der Ergebnisse – zumindest in der Kindheit – auf

einen höheren Anteil an Theta- und einen geringeren Anteil an Alpha-Wellen bei Mädchen hin (Benninger et al., 1984; Clarke et al., 2001; Matthis et al., 1980). In Anbetracht der bereits referierten Veränderungen und einer Verringerung der Geschlechterdifferenzen in der Adoleszenz im Rahmen geschlechtsspezifischer Entwicklungsspurts (= „growth-spurts“) (Benninger et al., 1984; Harmony et al., 1990), wurden solche Unterschiede wiederholt im Sinne einer Entwicklungsverzögerung bei Mädchen gedeutet.

Ein grundsätzliches Problem früherer quantitativer Untersuchungen altersabhängiger Veränderungen in Leistungsmaßen ist das überwiegend querschnittliche Vorgehen. Angesichts der beträchtlichen interindividuellen Variabilität frequenzanalytischer Parameter könnten Alterseffekte verdeckt werden. Ein weiterer Nachteil der beschriebenen Untersuchungen besteht in der Verwendung standardisierter Frequenzbänder. Da diese Frequenzbänder

nen bis ins hohe Erwachsenenalter zeigt sich im Lauf der Entwicklung eine schnelle Zunahme im Säuglings- und Kleinkinderalter (ca. 5.5 Hz), die sich über das Kindesalter verlangsamt (ca. 8 Hz), um gegen Ende der Adoleszenz (ca. 10 Hz) ihren vorläufigen Abschluss zu finden (Marcuse et al., 2008; Niedermeyer, 1997). Obwohl also bereits gesunde Kinder in der Mehrzahl der Fälle eine PF innerhalb der klassischen Grenzen des Alpha-Bandes aufweisen, sind bei einer Verwendung standardisierter Frequenzbandgrenzen Veränderungen in Leistungsmaßen mit Zunahmen der PF konfundiert. Diese Problematik ist nachfolgend (Figure 1a) exemplarisch dargestellt:

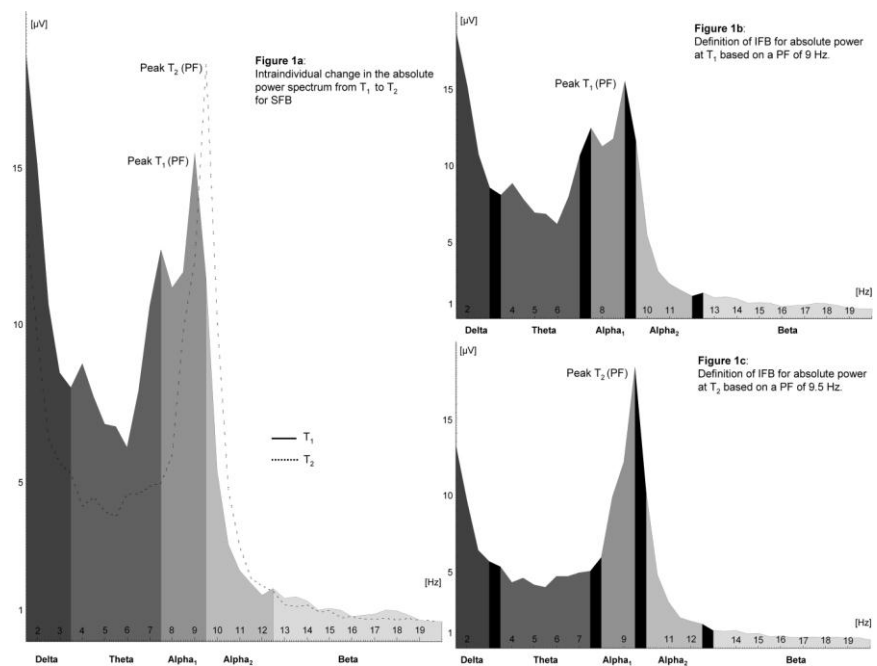


ABB 2.3.2.1 A) INDIVIDUALISIERUNG VON FREQUENZBÄNDERN: VERGLEICH STANDARDISIERTER (LINKS, SFB) UND INDIVIDUALISierter FREQUENZBÄNDER (RECHTS IFB) ZU T₁ UND T₂. QUELLE: ARBEIT I

ausgehend von der PF bei gesunden Erwachsenen definiert wurden, ist unklar, ob sie sinnvoll auf Kinder und Jugendliche angewendet werden können (Bell & Wolfe, 2008; Pivik et al., 1993). Im Gegensatz zu einer beträchtlichen Stabilität der PF bei gesunden Perso-

nen bis ins hohe Erwachsenenalter zeigt sich im Lauf der Entwicklung eine schnelle Zunahme im Säuglings- und Kleinkinderalter (ca. 5.5 Hz), die sich über das Kindesalter verlangsamt (ca. 8 Hz), um gegen Ende der Adoleszenz (ca. 10 Hz) ihren vorläufigen Abschluss zu finden (Marcuse et al., 2008; Niedermeyer, 1997). Obwohl also bereits gesunde Kinder in der Mehrzahl der Fälle eine PF innerhalb der klassischen Grenzen des Alpha-Bandes aufweisen, sind bei einer Verwendung standardisierter Frequenzbandgrenzen Veränderungen in Leistungsmaßen mit Zunahmen der PF konfundiert. Diese Problematik ist nachfolgend (Figure 1a) exemplarisch dargestellt:

Zunahme der PF von T_1 (durchgezogene Linie) nach T_2 (gestrichelte Linie) die Leistung im Alpha_1 -Band dem Alpha_2 -Band zugeschrieben wird. Die Konsequenz wäre eine Zunahme der Leistung im Alpha_2 - und einer Abnahme im Alpha_1 -Frequenzbereich (Benninger et al., 1984; Colon, de Weerd, Notermans & de Graaf, 1979; Gasser et al., 1988a; Gasser et al., 1988b; John et al., 1980; Martinovic, Jovanovic & Ristanovic, 1998; Matoušek & Petersén, 1973). Leider fehlen in der Literatur empirische Befunde, die diesen Zusammenhang anhand einer Erhebung von Leistungsmaßen und der PF an einem Datensatz belegen weitgehend (Somsen et al., 1997).

Insofern ist nicht endgültig geklärt, ob Entwicklung – wie vielfach angenommen – als eine komplexe Sequenz von Substitutionsprozessen in den Bändern (Theta)³⁰, Alpha_1 und Alpha_2 zu verstehen ist (Gasser et al., 1988a; Gasser et al., 1988b; John et al., 1980; Matoušek & Petersén, 1973) oder im Sinne einer einfachen Zunahme der mittleren Frequenz des EEGs (Alvarez Amador et al., 1989). Diese Frage ist auch für ein Verständnis von Auffälligkeiten des EEGs im Rahmen von Störungen und mögliche Grundlagen der Entstehung rhythmischer Aktivität im EEG von Bedeutung. Im Hinblick auf Geschlechterunterschiede könnten ein reduzierter Anteil an Alpha-Wellen so-

wie ein höherer Anteil an Theta-Wellen bei Mädchen die Folge einer geringeren PF im Vergleich zu Jungen sein. Leider fehlen Untersuchungen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der PF weitgehend oder liefern inkonsistente Befunde (Friedl & Vogel, 1979; Marcuse et al., 2008; Matoušek & Petersén, 1973).

2.3.2.1.1 HYPOTHESEN – ARBEIT I

In der Arbeit I wurden altersabhängige Veränderungen in absoluten und relativen Leistungsmaßen getrennt von Veränderungen der PF bei gesunden Kindern und Jugendlichen untersucht. Aufgrund der hohen interindividuellen Varianz von EEG-Daten wurden längsschnittliche Daten mit zwei Messzeitpunkten herangezogen.

Ausgehend von den skizzierten Befunden wird im Folgenden angenommen, dass die Entwicklung des Ruhe-EEGs im gegebenen Zeitraum im Wesentlichen auf einer Abnahme der absoluten Leistung langsamer Aktivität in den Bändern Delta und Theta sowie einer Zunahme der PF basiert (siehe auch ABB 2.3.2.1 A); Figure 1b und c auf Seite 27). Veränderungen der absoluten Leistung gehen einher mit Abnahmen der grauen Substanz. Veränderungen der PF lassen sich vor dem Hintergrund von Veränderungen der weißen Substanz einordnen. Eine Zunahme der PF ist dabei nicht-linear und weist für Kinder größere Beträge auf als für Jugendliche.

³⁰ Bei einer PF unterhalb des Alpha-Bereiches bei Kleinkindern (Matoušek & Petersén, 1973) kann sich die Zunahme der PF in einer Abnahme von Theta und einer Zunahme von $\text{Alpha}_{(1)}$ -Aktivität äußern.

- (1) Die Mittelwerte der absoluten Leistung in den Bändern Delta und Theta nehmen von T_1 nach T_2 unabhängig von der Topographie signifikant ab.
- (2) Der Mittelwert der PF nimmt von T_1 nach T_2 signifikant zu.
- (3) Veränderungen der PF von T_1 nach T_2 sind für Kinder (6-12 Jahre) signifikant größer als für Jugendliche (12-18 Jahre).

Darüber hinaus wird angenommen, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Komposition des Ruhe-EEGs mit systematischen Unterschieden in der PF bei Jungen und Mädchen in Verbindung gebracht werden können. Infolge unterschiedlicher Zeitfenster und Beträge entwicklungsbedingter Veränderungen (= „growth spurts“) sind diese Geschlechterunterschiede zusätzlich abhängig vom Lebensalter.

- (4) In der Kindheit (6-12 Jahre) weisen Jungen eine signifikant höhere PF auf als Mädchen.

2.3.2.2 KOHÄRENZMAßE

Der systematische Versuch einer hirnstrukturellen Fundierung von Kohärenzen im Ruhe-EEG findet sich im Rahmen des **TCM**. Das TCM ist ein häufig zitiertes Modell, das eine Vielzahl von Befunden in der Literatur adäquat erklärt (Barry et al., 2005b; Thatcher et al., 2008a, 2008b; van Baal et al., 2001a; Van Baal et al., 2001b; van Beijsterveldt et al., 1998). Bei einer Anwendung des Modells auf altersabhängige Ver-

änderung von Synchronisationsmustern ergeben sich jedoch inkonsistente Befunde.

So zeigten Thatcher und andere, dass Entwicklung in der Kindheit und Adoleszenz durch eine Zunahme kohärenter Aktivität im Nahbereich und einer Abnahme der Kohärenzen zwischen entfernten Elektroden gekennzeichnet ist (Thatcher et al., 2008a). Ausgehend von einer zusätzlichen Berücksichtigung von Phaseninformationen wurden diese Befunde im Sinne einer zunehmenden Integration innerhalb lokaler Netzwerke und einer Differenzierung zwischen entfernten Netzwerken interpretiert. Leider wird diese Interpretation – trotz der anspruchsvollen Analyse – durch methodische Probleme und eine Beschränkung der Auswertung auf das Beta-Band nachhaltig in Frage gestellt³¹. Im Gegensatz zu Thatcher gehen Barry und andere von der Annahme aus, dass sich Hirnentwicklung in einer Dif-

³¹ Weitere Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Thatcher legen nahe, dass diese stetigen Veränderungen hirnelektrischer Aktivität punktuell von Phasen beschleunigter und verlangsamter Veränderungen überlagert werden (Thatcher, 1992, 1994). Bei diesen Untersuchungen ist allerdings zu berücksichtigen, dass nicht altersabhängige Veränderungen als solche untersucht wurden, sondern vielmehr der Frage nach nichtlinearen Veränderungen nachgegangen wurde. Aufgrund der großen Menge an Daten und der damit verbundenen Notwendigkeit einer Auswahl einzelner Frequenzbänder, Elektrodenkombinationen und Zeitfenster für die Untersuchungen, sind diese Studien leider nur schwer mit allgemeinen Veränderungen, wie sie in anderen Untersuchungen analysiert wurden, vergleichbar. Zudem gelten methodische Einschränkungen, auf die im Folgenden noch eingegangen wird, für alle Arbeiten Thatchers, da nahezu alle Publikationen zur Entwicklung von EEG-Maßen auf einem Datensatz zu beruhen scheinen.

ferenzierung lokaler Netzwerke und deren fortschreitender Integration über lange Faser-Verbindungen äußert (Barry et al., 2004). In Übereinstimmung mit dieser Annahme fanden sowohl Barry als auch weitere Autoren (Marosi et al., 1997; Srinivasan, 1999) eine Zunahme der Synchronisierung hirnelektrischer Aktivität zwischen frontalen und parieto-okzipitalen Elektroden in verschiedenen Frequenzbändern. Der zweite Teil der Hypothese, der die Differenzierung lokaler Neuronenverbände postuliert, konnte jedoch angesichts nicht-signifikanter Veränderungen der Kohärenzen zwischen benachbarten Elektroden in der Untersuchung von Barry et al. nicht nachgewiesen werden (Barry et al., 2004). Neben Barry und Kollegen haben sich nur wenige weitere Arbeitsgruppen mit altersabhängigen Veränderungen von Kohärenzen beschäftigt, ohne jedoch einen direkten Bezug zum TCM herzustellen. Angesichts der geringen Relevanz dieser Arbeiten für die vorliegende Fragestellung werden die zugehörigen Befunde an dieser Stelle nicht weiter dargestellt (Gasser et al., 1988a; Gasser, Jennen-Steinmetz, & Verleger, 1987; Gasser, Rousson, & Schreiter Gasser, 2003; Marosi et al., 1993; Marosi et al., 1992; Schmid et al., 1992).

Ein wesentliches Problem der bisher beschriebenen Studien ist die unzureichende Berücksichtigung von **Referenzeffekten**. Ausgehend vom Prinzip der Differenzverstärkung ist hirnelektrische Aktivität an einer beliebigen Elektrode immer von der Aktivität in der Referenzelektrode abhängig.

Folglich wird auch die Kohärenz zwischen zwei Elektroden immer durch gemeinsame Aktivität in der Referenz beeinflusst. In diesem Zusammenhang wiesen bereits Fein et al. darauf hin, dass bei Verwendung einer natürlichen Referenz Amplitude und Phase des Referenzsignals die Berechnung von Kohärenzen beeinflussen können (Fein, Raz, Brown & Merrin, 1988). Wesentlich für eine valide Interpretation von Kohärenzen ist also eine „ruhige Referenz“, die im EEG jedoch faktisch nicht herzustellen ist (Schiff, 2005). Eine Annäherung an eine referenzfreie Ableitung liefern jedoch – eine entsprechend hohe Zahl von Elektroden (≥ 64) vorausgesetzt – die technisch hergestellte Durchschnittsreferenz³² (= „common average reference“) und die – zumindest theoretisch – referenzfreie Quellstromdichte (= CSD)³³. In empirischen Untersuchungen und Simulationsstudien konnte die Forschergruppe um Nunez die besondere Eignung beider Maße für die Interpretation von Kohärenzmaßen belegen. (Nunez et al., 1999; Nunez et al., 1997).

Neben der Wahl der Referenz wird die Interpretation von Kohärenzen ferner durch das physikalische Prinzip der **Volumenleitung** erschwert. Volumenleitungseff-

³² Für eine kurze Erläuterung siehe [3.3](#) im Methodenteil.

³³ Die Quellstromdichte ist die zweite räumliche Ableitung der Skalppotentialverteilung und wird auch als „current source density“ oder CSD bezeichnet (Nunez & Srinivasan, 2006). Auf Vorteile dieses Maßes im Zusammenhang mit sog. Volumenleitungseffekten wird weiter unten eingegangen.

fekte resultieren aus dem hohen elektrischen Widerstand des Schädelknochens und äußern sich darin, dass selbst lokale hirnelektrische Aktivität über große Areale der Schädeloberfläche „verwischt“ wird (Nunez et al., 1999; Nunez et al., 1997). Folglich werden Kohärenzen zwischen benachbarten Elektroden (Abstand < 10 cm) artifiziell erhöht. Aufgrund der Krümmung der geschlossenen Schädeloberfläche findet sich eine geringere artifizielle Erhöhung von Kohärenzen auch für sehr weit entfernte Elektrodenkombinationen (Abstand > 25 cm). In der Konsequenz liefern Kohärenzen auf Grundlage von EEG-Potentialen nur für Elektrodenabstände zwischen 10 und 25 cm interpretierbare Ergebnisse. Diese Problematik ist auf der linken Seite von ABB 2.3.1 B) auf Seite 24 schematisch dargestellt. Volumenleitungseffekte lassen sich durch die Berechnung der CSD reduzieren, die eine Verbesserung der räumlichen Auflösung des EEGs erlaubt. Auf dieser Grundlage können auch Kohärenzen für Elektroden, die weniger als 10 cm voneinander entfernt sind, sinnvoll interpretiert werden. Dabei gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass CSD-Maße lokale hirnelektrische Aktivität auf Kosten globaler Aktivität hervorheben. Insofern sind Durchschnittsreferenz (Erfassung globaler Aktivität) und Quellstromdichte (Erfassung lokaler Aktivität) als einander ergänzende Verfahren anzusehen, ohne dass sich eine allgemeine Überlegenheit eines Verfahrens ableiten ließe³⁴.

³⁴ In Anlehnung an Nunez (Nunez & Srinivasan,

Abschließend lässt sich festhalten, dass die wenigen Untersuchungen, die sich mit altersabhängigen Veränderungen von Kohärenzen befassen, nahezu ausschließlich auf querschnittlichen Daten basieren. Auch ist – vergleichbar mit Untersuchungen zu Leistungsmaßen – auf Grund der Verwendung standardisierter Frequenzbandgrenzen von einer Konfundierung der Entwicklung von Kohärenzmaßen und der PF auszugehen³⁵. Dies erscheint besonders vor dem Hintergrund einer frequenzspezifischen globalen Synchronisierung des Ruhe-EEGs im Bereich der PF als problematisch (Nunez et al., 2001).

Eine Klärung der inkonsistenten Befunde bei der Anwendung des TCM auf Ent-

2006) lässt sich der Unterschied zwischen Skalppotentialen und Quellstromdichte anhand einer groben Metapher beschreiben: Stellt man der Aktivität von Neuronen im Gehirn das Verhalten von Menschen auf der Erde gegenüber, dann erfassen Skalppotentiale eher Verhalten auf der Ebene von Ländern (= global). Demgegenüber erfasst die Quellstromdichte eher Verhalten auf der Ebene von Städten (= lokal). In Anlehnung an diese Metapher machen Kohärenzen also eine quantitative Aussage darüber, inwieweit das Verhalten von Menschen in einem bestimmten Teil der Welt auf Grundlage des Verhaltens in einem anderen Teil (linear) vorhergesagt werden kann. In diesem Zusammenhang lässt sich auch der Informationszuwachs einer Kombination lokaler und globaler Maße verdeutlichen: Betrachtet man z.B. die Essgewohnheiten in China und den USA, ergibt sich auf dieser globalen Ebene wahrscheinlich ein eher geringer Zusammenhang. Vergleicht man allerdings die gleiche Variable zwischen San Francisco (insbesondere China Town) und Peking findet sich auf dieser lokalen Ebene wahrscheinlich ein höherer Zusammenhang.

³⁵ Eine Ausnahme bildet die methodisch herausragende Untersuchung von Srinivasan, die sich jedoch auf Synchronisierung im Bereich der PF beschränkt (Srinivasan, 1999).

wicklung erfordert neben der Berücksichtigung von Volumenleitungs- und Referenzeffekten eine systematische Untersuchung von Kohärenzen in Abhängigkeit von den Elektrodenabständen. Angesichts der Veränderungen der PF in der Kindheit und Adoleszenz und deren Bedeutung für die Synchronisierung des Ruhe-EEGs werden im Rahmen einer Anwendung individualisierter Frequenzbänder Kohärenzen zusätzlich für die PF erfasst.

2.3.2.2.1 HYPOTHESEN – ARBEIT II

Arbeit II befasst sich mit altersabhängigen Veränderungen lokaler (CSD-Transformation) und globaler EEG-Kohärenzen (Skalp-Potentiale) bei gesunden Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung von Veränderungen der PF. Zu diesem Zweck wurden längsschnittliche Daten mit zwei Messzeitpunkten herangezogen.

Bezug nehmend auf die aktuelle Revision des TCM von Thatcher werden die Hypothesen mit Bezug zu strukturellen Veränderungen der weißen Substanz formuliert. Eine Zunahme der weißen Substanz zeigt sich in aktuellen anatomischen Untersuchungen, die mittels MRT und DTI³⁶ eine nahezu lineare Zunahme der Myelinisierung kurzer und langer Faserverbindungen über die gesamte Entwicklung bis ins frühe Erwachsenenalter belegen (Lebel et al., 2008;

³⁶ DTI von englisch: „diffusion tensor imaging“ zur Abbildung der Integrität der weißen Substanz anhand der axonalen Dichte, der Myelinisierung, der Dicke und der Ausrichtung axonaler Verbindungen.

Paus, 2010). Diese Veränderungen weisen auf die Ausbildung weitläufiger reziproker Verbindungen hin, die eine dramatische Zunahme der funktionalen Integration räumlich voneinander abgegrenzter Neuronenverbände vermuten lassen (Singer, 1995). Für Kohärenzmaße wird folglich eine Zunahme lokaler und globaler Kohärenzen vermutet.

- (1) Der Mittelwert der Kohärenzen nimmt von T_1 nach T_2 sowohl zwischen fronto-parietalen Elektroden als auch zwischen benachbarten Elektroden unabhängig von der Topographie zu.

Angesichts der exponierten Bedeutung von Alpha-Aktivität für das Ruhe-EEG wird angenommen, dass diese Veränderungen insbesondere den Alpha-Bereich betreffen.

- (2) Die allgemeine Zunahme der Mittelwerte der Kohärenzen von T_1 nach T_2 ist im Frequenzbereich der PF signifikant größer als in den verbleibenden Bändern.

2.4 EREIGNISKORRELIERTE EEG-AKTIVITÄT

Eine Messung unter Stimulation beinhaltet die unmittelbaren Reaktionen des Gehirns auf äußere oder innere Ereignisse, deren Verarbeitung im EEG typische Potentialverläufe hervorruft. Diese Potentialverläufe werden heute mit einer Reorganisation der

überwiegend intrinsischen Ruheaktivität in beteiligten Hirnarealen in Verbindung gebracht. Während frühe Antworten primär durch die Reizeigenschaften determiniert zu sein scheinen und als exogene Komponenten bezeichnet werden, spiegeln spätere, sogenannte endogene Komponenten, eher für den Messwertträger spezifische, komplexe Hirnleistungen wider (Schandry, 2006). Insofern werden unter exogenen ereigniskorrelierten Hirnpotentialen (EKP) im Folgenden Potentialschwankungen im EEG verstanden, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Verarbeitung psychologisch bedeutsamer Ereignisse stehen.

Während altersabhängige Veränderungen in der Ruheaktivität in erster Linie als Korrelate hirnstruktureller Reifungsprozesse angesehen werden, (siehe [2.3.1](#)), erlauben EKPs eine direktere Erfassung von Veränderungen der Hirnfunktion über das Alter. Durch die Aufzeichnung von Potentialschwankungen im Millisekunden Bereich ergeben sich einzigartige Einblicke in hirnphysiologische Korrelate kognitiver Prozesse³⁷.

³⁷ Entgegen der herausragenden zeitlichen Auflösung besteht ein Nachteil gegenüber bildgebenden Verfahren jedoch darin, dass aus einer bestimmten Topographie von Oberflächenpotentialen nicht eindeutig auf eine räumliche Konstellation zu Grunde liegender Generatoren geschlossen werden kann. Diese als inverses Problem bezeichnete Tatsache betrifft grundsätzlich auch eine Lokalisation von Quellen, deren Schätzung nur über Zusatzannahmen möglich wird (Davidson, Jackson & Larson, 2000). Durch den Einsatz von EEG-Aufzeichnungsgeräten zur

2.4.1 QUANTIFIZIERUNG IM ZEITBE- REICH – EKP

Die Amplituden ereigniskorrelierter Potentiale sind in aller Regel klein. Sie können deshalb nicht ohne weiteres von der Ruheaktivität, die sie als „Rauschen“ überlagert, differenziert werden. Durch wiederholte Darbietungen identischer Ereignisse und die zeitsynchrone Mittelung der resultierenden Signalabschnitte können jedoch die typischen „Wellenmuster“ ereigniskorrelierter Potentiale extrahiert werden (Birbaumer & Schmidt, 2010). Dieser Vorgang ist in ABB 2.4.1 A) auf der folgenden Seite schematisch dargestellt. Ein EKP ist in der Regel durch mehrere, aufeinanderfolgende „Berge und Täler“ gekennzeichnet, die als Komponenten bezeichnet werden. Gebräuchliche Kennwerte zur Beschreibung der Komponenten sind die Richtung und Höhe des Amplitudenausschlags nach Positiv oder Negativ in Mikrovolt (μV) sowie ihre Latenz in Millisekunden (ms) für eine bestimmte Lokalisation an der Schädeloberfläche. Die Amplitudenwerte können als Abstand zur Baseline oder als Differenz zwischen den Gipfeln (= Peak) aufeinanderfolgender Komponenten angegeben werden³⁸. Unter der Latenz wird das Zeitintervall zwischen der Präsentation

Mehrkanableitung sowie Transformationen (CSD) konnte jedoch in gewissem Umfang zumindest die räumliche Auflösung der Methode verbessert werden.

³⁸ Die Baseline ergibt sich als die über einen bestimmten Zeitraum gemittelte Aktivität vor dem untersuchten Stimulus.

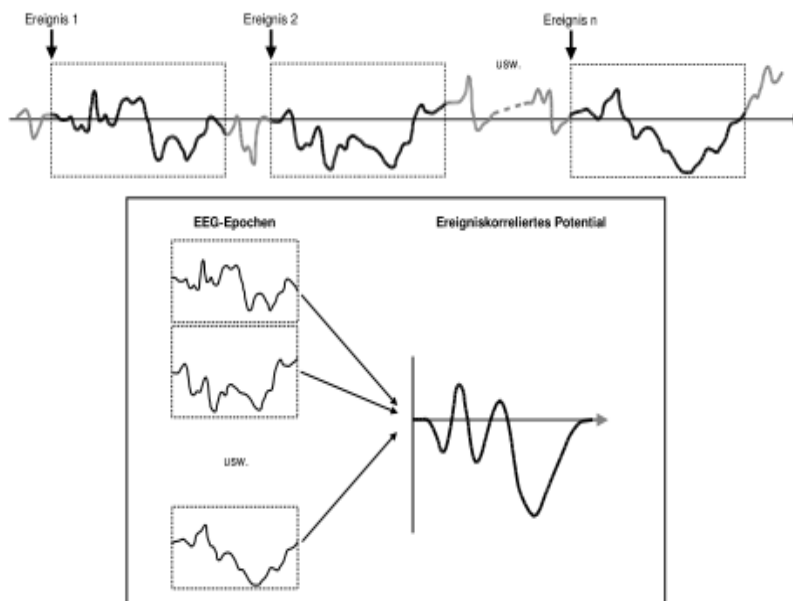


ABB 2.4.1 A). SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES VORGEHENS BEI DER EXTRAKTION EREIGNISKORRELIERTER POTENTIALE. QUELLE: (TRIER, 2003)

des Reizes und dem Amplitudenmaximum oder -minimum verstanden.

Im Sinne einer seriellen Verarbeitung wurde eine einzelne Komponente lange Zeit als hirnelektrisches Abbild eines bestimmten kognitiven Verarbeitungsschrittes betrachtet. Ausgehend von dem Wissen um parallele Verarbeitung im Gehirn ist diese Annahme jedoch kaum länger haltbar. Vielmehr ist davon auszugehen, dass EKP in ihrer charakteristischen Abfolge von Komponenten den Beitrag unterschiedlicher Neuronenpopulationen im zeitlichen Verlauf kognitiver Prozesse abbilden.

2.4.1.1 DIE P3

Das wahrscheinlich bestuntersuchte EKP ist die sogenannte P3-Komponente, die als Teil einer Gruppe später Positivierungen mit einer Latenz zwischen 250-600 ms ein positives Maximum über frontalen (P3a) und parieto-okzipitalen (P3b) Elektroden auf-

weist. Als endogene Komponente kann sie als räumlich eher diffuse Antwort weitreichender fronto-parietaler und temporaler Netzwerke mit Bezug zu bewusstem Erleben aufgefasst werden³⁹. Sie ist an keine Sinnesmodalität gebunden und tritt in Folge einer Verletzung von Erwartungen auf. Klassischerweise wird die P3 im Rahmen sensorischer

Oddball-Protokolle abgeleitet, die häufige und seltene Stimu-

li in zufälliger Reigenfolge kombinieren. Dabei ist zwischen P3a und P3b zu unterscheiden. Die P3b wird durch aktive Verarbeitungsprozesse bei aufgabenrelevanten Stimuli evoziert, wohingegen die P3a⁴⁰ – im Sinne einer Orientierungsreaktion – auch nach neuen oder unerwarteten Reizen ohne Relevanz für die vorliegende Aufgabe zur Darstellung kommt.

Die P3 wurde mit einer Vielzahl – in der Regel höherer – kognitiver Verarbeitungsprozesse in Beziehung gesetzt. Die Vielzahl der Modelle lässt erahnen, dass sich

³⁹ Als Korrelat bewussten Erlebens wird eine räumlich und zeitlich ausgedehnte neuronale Aktivierung diskutiert. Eine solche Aktivierung als Grundlage endogener Komponenten deckt sich mit Befunden, die eine Beteiligung langsamer Frequenzen an der Genese endogener Komponenten zeigen (siehe 2.2.3).

⁴⁰ Die stärker frontal betonte Amplitude der P3a wurde als Maß für die Neuheit eines Reizes unter anderem mit dem Ausmaß der Aufmerksamkeitszuwendung und der zur Verfügung stehenden kognitiven Kapazität für die Reizverarbeitung in Verbindung gebracht (Polich, 2007).

bis heute kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der P3 und einer neuropsychologischen Funktion sichern lässt. Im Folgenden soll kurz auf das sogenannte „Context-updating Modell“ von Donchin eingegangen werden, das – in Anlehnung an neuere Befunde (Polich, 2007) – hinsichtlich einiger Aspekte erweitert wird. In der vorliegenden Arbeit wird die P3 als Maß einer aufmerksamkeitsabhängigen Aktualisierung der internen Repräsentation der Umwelt (= „context-updating“) durch eine Enkodierung neuer Information ins Arbeitsgedächtnis angesehen (siehe [2.2.3](#)). Verlangt ein unerwarteter Reiz eine Modifikation der internen Repräsentation der Umwelt, tritt über die P3a hinaus die P3b auf. Die Amplitude der Positivierung ist dabei abhängig von der Verletzung einer gegebenen Erwartung und nimmt mit zunehmender subjektiver Auftretenswahrscheinlichkeit eines Reizes ab. Insofern wird in der **Amplitude** ein Maß für die rekrutierten Aufmerksamkeitsressourcen zur Verarbeitung eines Reizes unter den gegebenen inneren und äußeren Bedingungen vermutet. Die **Latenz** der P3b wurde mit der Geschwindigkeit von Informationsverarbeitungs- und insbesondere Evaluationsprozessen im Gegensatz zu antwortbezogenen Prozessen in Verbindung gebracht.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die P3b, die der Einfachheit wegen nachfolgend als P3 bezeichnet wird.

2.4.1.2 HABITUATION DER P3

Im Folgenden wird unter Habituation eine Abnahme der Amplitude der P3 im Verlauf aufeinanderfolgender Blöcke eines Oddball-Paradigmas verstanden. Ausgehend von der Annahme, dass die P3-Amplitude die durch eine Aktualisierung des Arbeitsgedächtnisses gebundenen kognitiven Ressourcen widerspiegelt, wird angenommen, dass die Abnahme der Amplitude eine Abnahme der notwendigen kognitiven Ressourcen indiziert, die Folge einer Automatisierung des zu Grunde liegenden Bewertungs- und Aktualisierungsvorganges ist. Diese Veränderungen werden dabei auf unmittelbare neuronale Plastizität und einfaches nicht-assoziatives Lernen zurückgeführt (Lammers & Badia, 1989; Lew & Polich, 1993; Pan, Takeshita & Morimoto, 2000; Romero & Polich, 1996).

Entgegen der Befunde zur Habituation der Amplitude fanden sich in früheren Untersuchungen keine Hinweise auf eine Veränderung der Latenz in aufeinanderfolgenden Blöcken (Carrillo-de-la-Pena & Garcia-Larrea, 1999; Lew & Polich, 1993; Ravden & Polich, 1998; Romero & Polich, 1996). Frühere Untersuchungen deuten ferner darauf hin, dass unter anderem die Modalität der herangezogenen Stimuli, die geforderte Reaktion und die Anzahl der Reize eine Rolle beim Auftreten von Habituationseffekten spielen (Pfueller, 2004).

2.4.2 ALTERSABHÄNGIGE VERÄNDERUNGEN DER P3

Geht man davon aus, dass die P3 höhere kognitive Prozesse abbildet, die für eine interne Repräsentation und Beurteilung der Umwelt zum Zwecke der Steuerung unseres Verhaltens von entscheidender Bedeutung sind, verspricht eine Analyse der Veränderungen der P3 über das Schulalter wichtige Einblicke in die kognitive Entwicklung (siehe [1.](#)). Altersabhängige Veränderungen in der Habituation der Komponente erlauben darüber hinaus die Analyse von Veränderungen einfacher, nicht-assoziativer Lernprozesse auf Basis unmittelbarer neuronaler Plastizität.

Im Vergleich mit zahlreichen Studien zur P3 im Erwachsenenalter finden sich weit weniger systematische Untersuchungen zu altersabhängigen Veränderungen der visuellen P3 im Kindes- und Jugendalter. Zur Entwicklung der Habituation der P3 fehlen entsprechende Studien nahezu vollständig (Pfueller, 2004).

2.4.2.1 LATENZ

Mit zunehmendem Alter fand sich in allen Untersuchungen eine Abnahme der Latenz der P3 von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter (Hruby & Marsalek, 2003). Versuche einer Quantifizierung des Zusammenhanges zwischen Alter und Latenz führten jedoch im Zusammenhang mit geringen Stichprobenumfängen und eingeschränktem Altersrange zu inkonsistenten Ergebnissen. So fanden einige Autoren (Katsanis, Iacono

& McGue, 1996) einen linearen Zusammenhang zwischen Lebensalter und Latenz, wohingegen andere Arbeitsgruppen eine bessere Passung für ein quadratisches Modell errechneten (Fuchigami et al., 1993; Polich, Ladish & Burns, 1990). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Arbeit von Johnson (Johnson, 1989), die neben einem linearen und quadratischen Vorgehen die Stichprobe in zwei Gruppen teilte und jeweils ein lineares Modell berechneten. Dabei zeigten das lineare Vorgehen in zwei Gruppen sowie das quadratische Vorgehen eine bessere Modellpassung als die lineare Regression über die Gesamtgruppe.

Die beschriebene Abnahme der Latenz über Kindheit und Adoleszenz ging auf der Ebene direkt beobachtbaren Verhaltens mit einer Reduktion der Reaktionszeiten einher. Vor diesem Hintergrund wurde die Latenzverkürzung im EEG mit einer Zunahme der IVG in Verbindung gebracht. Entsprechende Veränderungen konnten auch für das Ruhe-EEG in Form einer Zunahme der Peak-Frequenz gezeigt werden. Als mögliche, gemeinsame strukturelle Grundlage dieser Veränderungen kommt eine Erhöhung der neuronalen Kommunikationsgeschwindigkeit in Folge der zunehmenden Myelinisierung weißer Faserverbindungen über die Schulzeit in Betracht (Segalowitz et al., 2010).

2.4.2.1.1 HYPOTHESEN – ARBEIT III

Ausgehend von den referierten Befunden wird in Übereinstimmung mit einer Zunah-

me der PF im Ruhe-EEG eine Abnahme der P3-Latenz vermutet, die auf Verhaltensebene mit einer Reduktion der Reaktionszeit einhergeht.

- (1) Die Latenzen der P3-Komponente und die Variable Alter zeigen für Probanden im Alter von 6 – 18 Jahren einen negativen Zusammenhang.
- (2) Gleiches gilt für die Reaktionszeiten und die Variable Alter in der gleichen Stichprobe.

Hinsichtlich der Beschreibung des Zusammenhanges zwischen den beiden Variablen und dem Alter wird davon ausgegangen, dass Veränderungen in der Gesamtgruppe (6-18 Jahre) nicht linearer Natur sind und mit zunehmendem Alter abnehmen. Genaue Aussagen über die mathematische Funktion zur Beschreibung des Verlaufes konnten auf Basis der gegebenen Befunde nicht sinnvoll abgeleitet werden.

- (3) Die oben beschriebenen Veränderungen in physiologischen und Verhaltensmaßen sind nicht-linear und nehmen mit zunehmendem Alter ab.

Die Hypothesen (1) bis (3) wurden in der Arbeit III an einer großen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen querschnittlich untersucht. Ausgangspunkt war eine Ableitung hirnelektrischer Aktivität im Rahmen eines kindgerechten visuellen P3-Paradigmas. Auf die resultierenden Latenz-Daten wurden vier mathematische Modelle altersabhängiger Veränderungen angewendet und hinsichtlich ihrer Vorhersagegüte

verglichen⁴¹. Das beschriebene methodische Vorgehen ist für die Untersuchung altersabhängiger Veränderungen der Amplitude und Habituation, die im Folgenden dargestellt werden, identisch.

2.4.2.2 AMPLITUDE

Für die visuelle Modalität überwiegen in der Literatur Hinweise auf eine moderate Abnahme der Amplituden der P3 (Segalowitz et al., 2010). Allerdings wurden in einigen Untersuchungen keine Hinweise auf einen statistisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen Alter und Amplitude gefunden (Fuchigami et al., 1993; Johnson, 1989; Ladish & Polich, 1989).

2.4.2.2.1 HYPOTHESEN – ARBEIT III

Trotz der in Teilen inkonsistenten Befunde in der gesichteten Literatur wird vor dem Hintergrund einer Abnahme langsamer Aktivität in den Bändern Delta und Theta unter Ruhebedingungen eine Abnahme der P3-Amplituden über das Alter angenommen (siehe [2.2.3](#)).

- (4) P3-Amplitude und die Variable Alter zeigen einen negativen Zusammenhang

Aufgrund der Hinweise auf eine Entwicklung höherer kognitiver Prozesse über die Adoleszenz hinaus wird ein linearer Zusammenhang zwischen Amplitude und Alter

⁴¹ Bei den Modellen wird grundsätzlich zwischen linearen und nichtlinearen Modellen unterschieden (siehe [3.4.2](#)).

für die untersuchte Altersspanne angemessen.

- (5) Veränderungen in der P3-Amplitude sind linearer Natur und sind sowohl hinsichtlich ihres Betrages als auch ihrer Richtung konstant über das untersuchte Alter.

2.4.2.3 HABITUATION

Untersuchungen zur Habituation der P3-Komponente wurden hauptsächlich mit jungen Erwachsenen in der akustischen Modalität durchgeführt. Ergebnisse zu altersabhängigen Veränderungen von Habitationsprozessen in der visuellen Modalität fehlen deshalb weitestgehend (Pfueller, 2004).

Hinsichtlich der Verhaltensdaten ergaben sich bei Erwachsenen weder Hinweise auf Veränderungen der Fehlerraten noch der Reaktionszeiten im Verlauf mehrerer Habitationsdurchgänge. Diese Befunde decken sich mit den weitgehenden stabilen P3-Latenzen im Verlauf der Untersuchungen. Hinsichtlich der Amplituden ergeben sich jedoch heterogene Befunde, wobei Hinweise auf eine Abnahme der Amplituden überwiegen. Die inkonsistenten Befunde sind wahrscheinlich zusätzlich durch unterschiedliche Aufgabentypen, Modalitäten der Präsentation und Zeitabstände zwischen den einzelnen Durchgängen mitbedingt.

2.4.2.3.1 HYPOTHESEN – ARBEIT III

Mit Hilfe eines kindgerechten Paradigmas und adäquaten Erholungspausen zwischen den einzelnen Blöcken wurde in Arbeit III

versucht, Ermüdungseffekten vorzubeugen. Ausgehend von der Annahme, dass die Habituation der P3-Amplitude ein Maß für unmittelbare neuronale Plastizität darstellt, wäre denkbar, dass jüngere Probanden größere Habituationseffekte zeigen. Grundlage dieser Hypothese ist ein weniger reifes und folglich plastischeres Gehirn bei jüngeren Kindern. Die damit verbundene geringere Effizienz bei der Repräsentation der Umwelt wurde im Rahmen höherer Amplituden der P3-Komponente bei jüngeren Probanden bereits in den Hypothesen (4) und (5) beschrieben (siehe [2.4.2.2.1](#)).

- (6) Der mittlere Betrag von Habitationsprozessen (im Sinne einer Abnahme der P3-Amplituden im Verlauf des Paradigmas) ist für Kinder größer als für Jugendliche.

2.5 ZUSAMMENFASSUNG DER HYPOTHESEN UND EINORDNUNG

Die Arbeiten I bis III untersuchen sowohl Veränderungen des Ruhe-EEGs als auch ereigniskorrelierter P3-Potentiale in der Kindheit und Adoleszenz. Ausgehend von der markanten Zunahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im Schulalter (Casey et al., 2008; Steinberg, 2005)(siehe [1](#)) werden bedeutsame Veränderungen in den erfassten neurophysiologischen Korrelaten erwartet, die im Folgenden unter besonderer Hervorhebung der Zusammenhänge zwischen

diesen Maßen nochmals kurz zusammengefasst werden sollen.

Die postulierten frequenzspezifischen Veränderungen hirnelektrischer Spontanaktivität lassen sich im Sinne einer Differenzierung (Leistungsmaße: Arbeit I, Hypothese (1) und Synchronisierung (Kohärenzmaße: Arbeit II, Hypothese (1)) neuronaler Netzwerke verstehen. Als Korrelate einer Zunahme der Geschwindigkeit und Effizienz von Informationsverarbeitung werden insbesondere in der Zunahme der mittleren Frequenz des „Alpha-Netzwerkes“ unter Ruhebedingungen (PF: Arbeit I, Hypothesen (2) und (3)) und der zunehmenden Integration dessen frontaler und parieto-okzipitaler Bestandteile (Kohärenzmaße, Arbeit II, Hypothese (2)) wichtige Mechanismen kognitiver Entwicklung vermutet. In Übereinstimmung mit unterschiedlichen Entwicklungsverläufen bei Mädchen und Jungen werden für die Frequenz dieses „Alpha-Netzwerkes“ ferner altersabhängige Geschlechterunterschiede postuliert (PF: Arbeit I, Hypothese (4)).

Vor dem Hintergrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen Spontanaktivität und EKP im Allgemeinen sowie eines Zusammenhangs zwischen Delta und Theta-Wellen und späteren endogenen Komponenten im Speziellen, sollte sich eine Zunahme der Effizienz beim Zugriff auf ein frontoparietales Netzwerk im Rahmen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe in einer Abnahme der Amplitude der P3-Komponente äußern (EKP: Arbeit III, Hypothesen (4) und (5)).

Bezug nehmend auf eine mögliche Habituation der P3-Komponente im Verlauf des Paradigmas wurden zusätzlich Hypothesen zur unmittelbaren neuronalen Plastizität formuliert und auf das Lebensalter bezogen werden (EKP: Arbeit III, Hypothese (6)). In dieser neuronalen Plastizität wird ein kurzfristiger Mechanismus vermutet, der über eine fortwährende Rekapitulation von Erfahrungen mit der Umwelt zu den vermuteten Veränderungen in den Amplituden der P3-Komponente über das Alter beiträgt. Dieser Zusammenhang verdeutlicht die wechselseitige Abhängigkeit von Struktur und Funktion im Gehirn im Rahmen von Entwicklung. Vor dem Hintergrund einer Zunahme der PF unter Ruhebedingungen sollte sich schließlich eine Zunahme der IVG in einer Reduktion der Latenz der P3 (EKP: Arbeit III, Hypothesen (1) und (3)) sowie der Reaktionszeiten (Verhaltensmaße: Arbeit III, Hypothesen (2) und (3)) zeigen.

Die postulierten Veränderungen dienen als neuropsychologische Korrelate kognitiver Entwicklung der Erfassung wahrscheinlicher Grundlagen von Entwicklung im Verlauf der Kindheit und Adoleszenz. Über grundlegende Informationen für ein Verständnis normaler Entwicklung hinaus sollen relevante Implikationen für Abweichungen von einer normalen Entwicklung, wie sie im Rahmen kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen vermutet werden, abgeleitet werden.

3. METHODENTEIL

Nachfolgend sollen zunächst das allgemeine methodische Vorgehen skizziert und die Stichprobe beschrieben werden. Im nächsten Abschnitt werden dann wesentliche Schritte bei der Ableitung und Verarbeitung der EEG-Daten dargestellt, um dann abschließend kurz auf das Vorgehen bei der statistischen Auswertung der Daten einzugehen. Grundsätzlich wird die Methodik im Folgenden überblicksartig unter Berücksichtigung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeiten dargestellt. Für detaillierte Informationen können die Methodenteile der jeweiligen Manuskripte herangezogen werden.

3.1 DESIGN

Der vorliegende Mantelteil bildet einen Rahmen für verschiedene Arbeiten, deren gemeinsames Ziel darin besteht, einen Beitrag zur wissenschaftlichen Untersuchungen altersabhängiger Veränderungen im EEG von Kindern und Jugendlichen zu leisten. Die zugehörigen Hypothesen wurden im Rahmen eines *ex-post-facto*-Designs auf Grundlage längs- und querschnittlicher Daten überprüft. Im Verlauf einer Längsschnittanalyse wird ein und dieselbe Stichprobe mit demselben Messinstrument bezüglich eines oder mehrerer Merkmale wiederholt untersucht. Dies erlaubt eine direkte Erfassung intraindividuelle Veränderungen

gen. Bei einer querschnittlichen Untersuchung werden mehrere Stichproben zum gleichen Zeitpunkt betrachtet, so dass die Variation der Variable Alter auf verschiedene Ausprägungen der Variable in den Stichproben zurückgeht (vgl. Gmehlin, 2008).

Der höhere Aufwand eines längsschnittlichen Ansatzes kann sich insofern lohnen, als die Querschnittsmethode keine Informationen über individuelle Entwicklungsverläufe bereitstellt, sondern diese indirekt aus Gruppenunterschieden rekonstruiert (Oerter & Montada, 2008). In den vorliegenden Arbeiten I & II ermöglicht eine längsschnittliche Betrachtung von Messwertträgern die Klärung früherer inkonsistenter Befunde auf Grundlage querschnittlicher Daten, die wiederholt mit der hohen interindividuellen Varianz von EEG-Ruhe Maßen in Verbindung gebracht wurden (Benninger et al., 1984; Gasser et al., 1988b). Des Weiteren erlaubt das längsschnittliche Vorgehen eine höhere Effizienz bei der inferenzstatistischen Auswertung im Sinne einer höheren Teststärke (Werner, 1997). Um auf Grundlage von nur 2 Messzeitpunkten mögliche nicht-lineare Veränderungen zu erfassen, wurden längs- und querschnittliche Daten in den Arbeiten I und II miteinander kombiniert⁴².

⁴² So wurden intraindividuelle Veränderungen von T₁ nach T₂ (Längsschnitt) zwischen Kindern und Jugendlichen (Querschnitt) verglichen. Detaillierte Angaben dazu finden sich in den Arbeiten I und II.

Angesichts der höheren Ökonomie der Querschnittsmethode erscheint ihre Anwendung vor allem zum Zweck der Hypothesengenerierung sinnvoll. Für die Untersuchungen altersabhängiger Veränderungen der ereigniskorrelierten P3-Komponente und deren Habituation über das Kindes- und Jugendalter wurde angesichts der geringeren Anzahl an Vorbefunden auf ein querschnittliches und somit stärker hypothesengenerierendes Vorgehen zurückgegriffen. Die reduzierte Teststärke dieses Vorgehens wurde durch eine größere Stichprobe auszugleichen versucht. Dieses gröbere und eher „unscharfe“ querschnittliche Vorgehen dient einer ersten globalen Beschreibung von Entwicklungsverläufen.

3.2 STICHPROBE

Die Rekrutierung der Versuchspersonen erfolgte am Universitätsklinikum Heidelberg im Rahmen einer umfassenden Untersuchung der physiologischen Korrelate und der Entstehungsdynamik von Kopfschmerzen (Oelkers-Ax, 2008). Grundlage der vorgestellten Arbeiten ist eine Querschnittsuntersuchung an gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren, die von 1999-2001 (Messzeitpunkt T_1) durchgeführt und durch eine Wiederholungsuntersuchung ausgewählter Maße (Messzeitpunkt T_2 : 2003-2004) zu einem Längsschnitt erweitert wurde. In diesem Rahmen bezieht sich die vorliegende Arbeit III zur ereignis-

korrelierten P3 auf querschnittliche Daten (T_1), wohingegen die beiden publizierten Manuskripte I und II zur Veränderung von Ruhe-Aktivität auf längsschnittlichen Daten (T_1 und T_2) beziehungsweise deren Kombination mit querschnittlichen Daten basieren. Die exakte Beschreibung der Stichproben, die jeweilige Alters- und Geschlechterverteilung sowie Ausfälle von Messwertträgern oder einzelnen Datenpunkten können wiederum den jeweiligen Methodenteilen der Arbeiten im Anhang entnommen werden.

Eine erste Kontaktaufnahme mit potentiellen Kontrollprobanden zu T_1 erfolgte über Medienaufrufe im Intranet des Universitätsklinikums Heidelberg, bei Kinderärzten und Schulen im Raum Heidelberg sowie durch eine mündliche Weitergabe der Anfrage. Nach erfolgreicher Kontaktaufnahme wurden im Rahmen einer Voruntersuchung Probanden mit primären Kopfschmerzen oder mit Angehörigen ersten Grades mit Migräne/Spannungskopfschmerzen ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren manifeste psychiatrische Diagnosen, Minderbegabungen und/oder die Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente. Die verbleibenden Probanden und deren Erziehungsberechtigte wurden bei Interesse an der Studie umfassend aufgeklärt und über den Ablauf, die Ziele und mögliche Risiken der Studie informiert⁴³.

⁴³ Die gesamte Studie wurde entsprechend der Declaration of Helsinki (1996) und den damit verbundenen Vorgaben hinsichtlich der ethischen Prinzipien im Rahmen medizinischer For-

Den elektrophysiologischen Untersuchungen gingen eine Visusprüfung und eine Abklärung der Händigkeit nach dem Edinburgh-Handedness-Inventory (Oldfield, 1971) voraus. Im Anschluss wurden neben weiteren physiologischen Parametern⁴⁴ bei N = 81 Probanden mit einer Altersspanne von 6-18 Jahren (M = 11.6 ± 3.3 Jahren) und vergleichbarer Geschlechterverteilung (♂ = 42; ♀ = 39) ereigniskorrelierte P3-Potentiale und ein Ruhe-EEG abgeleitet. Durch eine Folgeuntersuchung zum Messzeitpunkt T₂ nach ≈ 4 Jahren (M = 3.8 ± 0.4 Jahren) wurden die Ruhe-EEG Daten zu einem Längsschnitt erweitert. Von insgesamt N = 81 Personen erklärten sich N = 68 Personen (≈ 85 %) zu einer Nachuntersuchung bereit. Von diesen mussten leider N = 11 wegen technischer Probleme zu T₁ oder T₂ ausgeschlossen werden. Somit lagen von insgesamt N = 57 Probanden letztlich sowohl zu T₁ als auch T₂ die notwendigen EEG-Ruhe-Ableitungen vor.

schung mit menschlichen Probanden durchgeführt (Tokyo amendment). Das Vorgehen wurde von der Ethikkommission der Universität Heidelberg genehmigt.

⁴⁴ Die gesamte elektrophysiologische Untersuchung umfasste weitere Verfahren und dauerte exklusive Setzen der Elektroden ca. 2.5 h. Vor der Ableitung der P3 wurden visuell evozierte Potentiale und die CNV erfasst (Oelkers-Ax, 2008). Die Erfassung der P3-Potentiale erfolgte dann nach dem Ruhe-EEG (Dauer: ca. 10 min) am Ende der Untersuchung und dauerte ca. 25 min. Zwischen den Untersuchungen wurde auf adäquate Ruhepausen geachtet.

3.3 ABLEITUNG UND QUANTIFIZIERUNG

Im Folgenden werden die allgemeinen Bedingungen der Ableitung beschrieben. Auf die jeweiligen Besonderheiten wird jeweils in den Artikeln eingegangen. Die Aufzeichnung des EEGs erfolgte nachmittags in einem geschirmten Raum mit äquidistanten 64-Kanal-Elektrodenhauben unter Berücksichtigung des Kopfumfanges der Probanden. Die Verwendung der passenden Haube – wie auch deren korrekte Positionierung – wurde für jede Versuchsperson durch Vermessen des Kopfes gewährleistet. Die Widerstände der Elektroden wurden durch ein leichtes Anrauen der Kopfhaut und das Auftragen einer Elektrodenpaste gleichmäßig unter 5 kΩ reduziert. Die Platzierung von 4 Elektroden zur Aufzeichnung des Elektrooculogramms (EOGs) erfolgte mit Hilfe von Klebestreifen einen cm über und unter dem linken Auge (vertikale Augenbewegungen) sowie an den äußeren Canthi des rechten und linken Auges (horizontale Augenbewegungen). Die Erdungselektrode wurde abseits der Haube am Mastoid platziert. Das Setzen der Elektrodenhaube dauerte ca. 60-75 min.

Die Registrierung des Signals erfolgte über eine Referenzmontage, wobei die Elektroden Cz (Vertex zu T₁) beziehungsweise Iz (Inion zu T₂) als Bezugspunkt gewählt wurden. Für die Registrierung wurden ein Hochfrequenzfilter (Low pass) bei 70 Hz sowie ein Kerbfilter bei 50 Hz geschal-

tet. Eine Tiefpassfilterung (High pass) wurde nachträglich im Rahmen der Auswertung bei 0.53 Hz hinzugefügt. Die Signale wurden jeweils verstärkt, bei 256 Hz digitalisiert und am PC gespeichert. Während der gesamten Ableitung war eine erfahrene EEG-Assistentin zur Überwachung des EEGs anwesend. Bei Auffälligkeiten des EEGs wurde versucht, das Problem unmittelbar zu lösen; entsprechende Abschnitte wurden im EEG markiert.

Voraussetzung für die Quantifizierung der Hirnströme bildet eine sorgfältige Kontrolle der EEG-Rohdaten auf Artefakte (Nuwer, 1988). Aufgrund der Vielzahl von Augenbewegungen und „Blinks“ in den vorliegenden Daten sowie der damit einhergehenden Kontamination vor allem frontal registrierter Potentialschwankungen, wurde ein regressionsanalytischer Augenkorrekturalgorithmus angewendet (Gratton, Coles & Donchin, 1983). Im Rahmen der weiteren Auswertung wurden manuelle und automatisierte Vorgehensweisen zu einer sorgfältigen, mehrstufigen Artefaktkorrektur kombiniert. Detaillierte Angaben finden sich in den jeweiligen Arbeiten. Für die Ruhe-EEG-Daten wurde besonders auf die Entfernung von Vigilanzminderungen geachtet⁴⁵.

⁴⁵ Zur Identifikation von Vigilanzminderungen wurde auf Markierungen im EEG (siehe oben) sowie folgende Kriterien geachtet: Hinweise auf ein Ausfallen oder eine Reduktion der Amplituden des Alpha-Rhythmus, dessen Verschiebung nach frontal und oder eine beginnende Einstreuung von Theta-Wellen in zentralen Arealen.

Im Anschluss an die umfassende Artefaktkorrektur wurde die Durchschnittsreferenz (= AVG-Referenz) gebildet (Nunez & Srinivasan, 2006). Die Durchschnittsreferenz als Sonderfall der Referenzableitung ist eine technisch hergestellte Referenz, welche die Aktivität in einer Elektrode jeweils auf die durchschnittliche Aktivität in den verbleibenden Elektroden bezieht⁴⁶. Für die gegebene Elektrodenzahl von $N = 64$ ist das Verfahren anderen Referenzen im Hinblick auf die Belastung durch Artefakte und eine adäquate Darstellung von Amplitude, Polarität und topographischer Verteilung des EEGs überlegen (siehe [2.3.2.2](#)). Neben der Durchschnittsreferenz wurde für die Analyse des Ruhe-EEGs zusätzlich die Quellstromdichte (= CSD) berechnet. Durch eine computergestützte Transformation klassischer Skalppotentiale erlaubt die CSD bei der gegebenen Elektrodenzahl eine Reduktion von Volumenleitungseffekten (siehe [2.3.2.2](#)).

Für das Vorgehen bei der Individualisierung der Frequenzbänder sowie der Berechnung der Leistungsmaße und Kohärenzen einerseits und der Analyse der ereigniskorrelierten Aktivität andererseits, muss an dieser Stelle auf die jeweiligen Arbeiten verwiesen werden.

⁴⁶ Für die Durchschnittsreferenz lässt sich mathematisch zeigen, dass unter der Voraussetzung einer ausreichenden Zahl von Elektroden ($N \geq 64$), die gleichmäßig die gesamte Schädeloberfläche bedecken, die Summe der Aktivität über alle Elektroden Null ergibt.

3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Ruhe-EEG Daten und ereigniskorrelierte Potentiale wurden mitunter mittels verschiedener statistischer Programme und Verfahren ausgewertet. Im Folgenden werden das allgemeine Vorgehen und die Verfahren kurz vorgestellt. Detailliertere Angaben finden sich wiederum in den jeweiligen Manuskripten im Anhang.

3.4.1 RUHE-AKTIVITÄT – ARBEIT I & II

In den beiden Arbeiten zum Ruhe-EEG wurden erste Berechnungen⁴⁷ und das Einlesen der Daten in das statistische Analyseprogramm über ein speziell angepasstes Makro automatisiert. Die signifikanzstatistische Beurteilung der Hypothesen erfolgte auf Grundlage univariater Varianzanalysen mit Messwiederholung (= ANOVA) im Rahmen des allgemeinen linearen Modells (= ALM)⁴⁸.

Darüber hinaus wurden intraindividuelle Veränderungen in den untersuchten Frequenzbändern und der PF zusätzlich auf Basis linearer Steigungskoeffizienten quantifiziert (vgl. Gmehlin, 2008; Klein, 2001). Diese Steigungskoeffizienten (= Slopes) geben das Ausmaß individueller Veränderungen zwischen den beiden Messzeitpunkten unter Berücksichtigung des Retestintervalls

an. Im Rahmen univariater Varianzanalysen ohne Messwiederholung wurden diese Steigungskoeffizienten – unter Berücksichtigung weiterer Faktoren – zwischen Kindern und Jugendlichen verglichen, um Hinweise auf nicht-lineare Veränderungen zu erhalten⁴⁹. Dieses Vorgehen entspricht einer Kombination längs- und querschnittlicher Daten. Für alle varianzanalytischen Effekte wurden zusätzlich Effektstärken (partielles η^2) berechnet.

Da in den vorliegenden Arbeiten zur Ruhe-Aktivität mehrere Mittelwertvergleiche an einem Datensatz durchgeführt wurden, galt es Probleme einer multiplen Testung zu bedenken (Abt, 1983). Um den Einfluss einer Alpha-Fehler-Kumulierung zu berücksichtigen, wurde für die a-priori formulierten Hypothesen (vgl. 2.5) in Form geplanter Kontraste eine Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm vorgenommen (Seaman, Levin & Serlin, 1991). Weitere, nicht korrigierte Effekte, die im Rahmen des Ergebnisteils angesprochen werden, sind demgegenüber mit Vorsicht im Sinne eines hypothesengenerierenden Vorgehens zu interpretieren. Durch eine Auswahl relevanter Effekte wird ferner die Problematik einer Abhängigkeit der einzelnen Frequenzbänder, die im Rahmen der univariaten varianzanalytischen Auswer-

⁴⁷ Dazu zählen die Individualisierung der Frequenzbänder, das Mitteln der Daten über relevante Elektroden und die Transformation der Daten als Voraussetzung für die angewandten parametrischen statistischen Analysen.

⁴⁸ Informationen über die Voraussetzungen des Verfahrens und das genaue Vorgehen können Gmehlin (2008) und den jeweiligen Arbeiten im Anhang entnommen werden.

⁴⁹ Unterscheidet sich das Ausmaß der Veränderungen zwischen Kindern und Jugendlichen, kann von nicht-linearen Veränderungen ausgegangen werden. Die Art der Veränderungen kann dann aus den jeweiligen Unterschieden abgeleitet werden. Voraussetzungen für dieses Vorgehen werden in Gmehlin (2008) beschrieben.

tung unberücksichtigt bleibt, entschärft (vgl. Gmehlin, 2008).

3.4.2 EREIGNISKORRELIERTE AKTIVITÄT – ARBEIT III

Bei der querschnittlichen Untersuchung zu altersabhängigen Veränderungen ereigniskorrelierter Aktivität wurden gemäß eines regressionsanalytischen Vorgehens in einem ersten Schritt die mathematischen Modelle für die P3-Daten geschätzt. Dafür wurde auf ein breites Spektrum in der Entwicklungsforschung bekannter Funktionen zurückgegriffen. Dazu zählen ein einfaches lineares, ein quadratisches und ein altersinverses Modell. Zusätzlich wurden getrennte lineare Modelle für zwei Altersgruppen berechnet. In einem nächsten Schritt wurde das Bayesianische Informationskriterium (Bayes Informations Criterion = BIC) herangezogen, um ein geeignetes Modell auszuwählen. Der Vorteil des BIC als statistischer Indikator für die Güte eines Modells besteht darin, dass sowohl die Varianzaufklärung in den Daten als auch die Parameteranzahl des zu Grunde liegenden Modells berücksichtigt werden (StataCorp., 2003).

Neben der Untersuchung altersabhängiger Veränderungen der P3-Komponente wurden auch Habituationseffekte der P3 untersucht. Zu diesem Zweck wurden univariate Varianzanalysen mit Messwiederholung herangezogen, um mögliche Veränderungen der Amplitude, Latenz oder Reaktionszeit über die drei aufeinander-

derfolgenden Blöcke des Paradigmas zu identifizieren.

In einem zweiten Schritt wurden individuelle Habituationsverläufe dieser Parameter über Steigungskoeffizienten quantifiziert und mittels univariater Varianzanalysen zwischen Kindern und Jugendlichen verglichen. Für post-hoc Kontraste wurde über den Tukey-Test eine Adjustierung des Alpha-Fehler Niveaus vorgenommen.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Im Folgenden werden kurz einige methodische Voraussetzungen für eine Interpretation der Ergebnisse behandelt. Im Anschluss werden wesentliche Befunde zunächst getrennt nach Ruhe- und ereigniskorrelierter Aktivität zusammengefasst und nachfolgend diskutiert. Die Darstellung erfolgt mit Bezug auf die unter Abschnitt 2.3.2.1.1, 2.3.2.2.1 und 2.4.2.1/2/3.1 formulierten Hypothesen. Abschließend erfolgt eine integrierte Diskussion aller Befunde

tere Ergebnisse sowie die zugehörigen Tabellen und Abbildungen sind in den jeweiligen Arbeiten im Anhang im Detail dargestellt.

4.1 DESIGN, STICHPROBE UND DATENERFASSUNG

Die Interpretierbarkeit längsschnittlicher Designs der Arbeiten I & II kann durch Testungseffekte gemindert werden (Amelang & Zielinski, 2002). Testungseffekte erscheinen für die vorliegenden Daten auf Grund der strikten Standardisierung des Vorgehens im

Rahmen einer Erfassung physiologischer Maße jedoch weitestgehend ausgeschlossen. Angesichts fehlender Hinweise auf selektive Stichprobenveränderungen ist außerdem grundsätzlich von einer gegebenen Generalisierbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Das Vorgehen einer Kombination längs- und querschnittlicher Daten

mittels linearer Steigungskoeffizienten in den Arbeiten I & II stellt ein eher grobes Vorgehen zur Erfassung möglicher nichtlinearer Veränderungen im Kindes und Ju-

		Ruhe-EEG		EKP: P3-Komponente	
		<u>Alter (Kinder/Jugendliche)</u>		<u>Alter (Kinder/Jugendliche)</u>	
Leistung (relativ)	Delta	↓↓/↓↓		Amplitude	↓↓/↓↓
	Theta	↓↓/↓			-
	Alpha	→/→			
	Beta	↑/↑			
PF	iPF	↑↑/↑		Latenz	↓↓/↓
	Delta	↑/↑↑			-
Kohärenz (global)	Theta	↑/↑↑			
	Alpha	↑/↑			
	Beta	↑/↑↑			
	iPF	↑↑/↑			

TAB 4. A) ZUSAMMENFASSUNG AUSGEWÄHLTER ERGEBNISSE DER ARBEITEN I-III: DIE PFEILE GEBEN VERÄNDERUNGEN ÜBER DAS LEBENSALTER SEPARAT FÜR KINDER UND JUGENDLICHE SOWIE GETRENNT FÜR DAS RUHE-EEG (LINKS) UND DIE P3 (RECHTS) AN.

hinsichtlich ihrer Bedeutung für normale und pathologische Entwicklung.

Einige wesentliche Ergebnisse sind in TAB 4. A) überblicksartig dargestellt. Wei-

gendalter dar. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass umschriebene nicht-lineare Veränderungen unentdeckt blieben. Auch die relativ kleine Stichprobe in Kombination mit dem hohen Altersrange (6-18 Jahre zum Messzeitpunkt T_1) legt die Notwendigkeit einer Replikation der Daten nahe. Obschon die Teststärke zum Aufdecken intraindividuelle Veränderungen mehr als ausreichte, ergaben sich im Rahmen querschnittlicher Vergleiche bei mittleren Effektengrößen vereinzelt Hinweise auf ein zu geringes N.

Der Rückgriff auf ein querschnittliches Design in der Arbeit III erscheint im Sinne eines primär explorativen Vorgehens legitim. Die geringere statistische Power relativ zu einem Längsschnitt wurde im Rahmen einer größeren Stichprobe ausgeglichen.

Im Zusammenhang mit demographischen Merkmalen der Stichprobe(n) der Arbeiten I-III ist der hohe Bildungshintergrund und sozioökonomische Status (= SÖS) der Familien zu berücksichtigen. Dieser kann als typisches Merkmal von Probanden, die in Baden-Württemberg und insbesondere im Umkreis von Heidelberg rekrutiert wurden, gelten. Die resultierende Homogenität der Stichprobe könnte durch eine Reduktion der Varianz zur Aufdeckung von varianzanalytischen Effekten beigetragen haben. Angesichts von Befunden, die Hinweise auf eine Entwicklungsverzögerung in relevanten EEG-Maßen bei geringem SÖS fanden (Harmony et al., 1990; Marshall et

al., 2008; Otero, Pliego-Rivero, Fernandez & Ricardo, 2003a), sollten jedoch die Besonderheiten der vorliegenden Stichprobe bei einem Vergleich mit anderen Stichproben mit ähnlicher Altersverteilung berücksichtigt werden.

Die verhältnismäßig hohe Zahl der Ausschlüsse von Messwertträgern in Folge der Quantifizierung der EEG-Daten ist der Notwendigkeit einer umfangreichen Artefaktkorrektur der Daten geschuldet. Aufgrund der Abhängigkeit der Zahl bestimmter Artefakte vom Alter⁵⁰ und einer möglichen Verzerrung von Leistungs- und Kohärenzmaßen durch diese Artefakte (Cantero, Atienza, Salas & Gomez, 1999; Ulrich & Frick, 1986), ist eine sorgfältige Kontrolle der EEG-Rohdaten wesentliche Voraussetzung für eine Interpretierbarkeit altersabhängiger Veränderungen (Duffy, 1994; Pivik et al., 1993; Somsen & van Beek, 1998). In einer Überprüfung der EEG-Daten im Anschluss an die Artefaktkorrektur konnten keine Hinweise auf entsprechende Einflüsse von Artefakten identifiziert werden.

Befunde zur Reliabilität der verwendeten Maße belegen für das gewählte Vor-

⁵⁰ In diesem Zusammenhang sind insbesondere Augenartefakte (\uparrow Delta-Aktivität) und Muskelartefakte (\uparrow Beta-Aktivität) zu nennen, die mit zunehmendem Alter auf Grund einer Verbesserung der inhibitorischen Kontrolle seltener auftreten. Auch für die Häufigkeit von Vigilanzminderungen (\uparrow Theta- und \downarrow Alpha-Aktivität und \downarrow PF) ist ein Einfluss des Alters nicht auszuschließen.

gehen⁵¹ befriedigende bis gute Kennwerte, die eine sinnvolle Analyse altersabhängiger Veränderungen erlauben. Für Leistungsmaße zeigen methodische Untersuchungen eine Zunahme der Reliabilitäten über das Alter, wobei sich bereits im Schulalter eine Messgenauigkeit zeigt, die der von Erwachsenen entspricht (Vuga et al., 2008). Im Vergleich mit Leistungsmaßen zeigen Kohärenzmaße etwas geringere, aber noch befriedigende Reliabilitäten (Gasser, Bacher & Steinberg, 1985; Gudmundsson et al., 2007; Kondacs & Szabo, 1999). Für die ereigniskorrelierte P3-Komponente finden sich ebenfalls befriedigende bis gute Kennwerte (Segalowitz & Barnes, 1993).

4.2 RUHEAKTIVITÄT – ARBEIT I&II

Altersabhängige Veränderungen der Ruheaktivität in Kindheit und Adoleszenz wurden mittels Leistungs- und Kohärenzmaßen untersucht. Das längsschnittliche Vorgehen erlaubt die Abbildung intraindividuelle Veränderungen und folglich eine Reduktion der ausgeprägten interindividuellen Varianz von EEG-Daten. Die Individualisierung der Frequenzbänder auf Grundlage der jeweiligen PF erlaubt über eine weitere Reduktion interindividuelle Unterschiede hinaus eine von Veränderungen der PF unabhängige

Untersuchung der Frequenzzusammensetzung hirnelektrischer Aktivität über das Schulalter.

4.2.1 LEISTUNGSMAßE – ARBEIT I

In Arbeit I (siehe [2.3.2.1.1](#)) fand sich hypothesenkonform eine Zunahme der PF in der Kindheit und Adoleszenz von 9.2 auf 9.7 Hz (**Hypothese (2)**). Das Ausmaß der Veränderungen war dabei im Sinne nicht-linearer Veränderungen für Kinder größer als für Jugendliche (**Hypothese (3)**). Diese Befunde decken sich mit früheren Befunden, die von einer nicht-linearen Zunahme der PF ausgehen, die im frühen Erwachsenenalter bei ca. 10 Hz einen vorläufigen Abschluss findet (Chiang et al., 2011; Katada, Ozaki, Suzuki & Suhara, 1981; Marcuse et al., 2008; Niedermeyer, 1997).

In **absoluten Leistungsmaßen** fanden sich nach Kontrolle der PF signifikante Veränderungen lediglich für die Bänder Delta und Theta (**Hypothese (1)**). Angesichts der allgemeinen Abnahme der absoluten Leistung sind Einflüsse durch altersabhängige Veränderungen der Dicke und Dichte der Schädeldecke auf die Ergebnisse nicht auszuschließen. In Anbetracht von Befunden, die einen weitgehenden Abschluss anatomischer Veränderungen der Struktur des Schädels in den ersten 5 Lebensjahren zeigen (Sgouros et al., 1999) und von einem zu vernachlässigenden Einfluss dieser Variable auf Leistungsmaße ausgehen (Hagemann, Hewig, Walter & Naumann, 2008), wird je-

⁵¹ Begünstigende Faktoren in den vorliegenden Untersuchungen sind die gewählte Referenz, die Länge der EEG-Ableitung, die sorgfältige Artefaktkorrektur und bevorzugte Berücksichtigung des Alpha-Rhythmus für Ruheaktivität.

doch nicht von einer maßgeblichen Verzerrung absoluter Maße ausgegangen.

Für **relative Leistungsmaße** zeigte sich neben einer Abnahme des Anteils langsamer Aktivität in den Bändern Delta und Theta lediglich eine geringfügige Zunahme im Beta-Band (van Albada et al., 2010).

Diese Befunde sprechen für die Annahme der unter [2.3.2.1.1](#) formulierten **Hypothese (1)**, dass Veränderungen des EEGs in der Kindheit und Adoleszenz im Wesentlichen durch eine Berücksichtigung langsamer Aktivität und der PF beschrieben werden können (Alvarez Amador et al., 1989; Somsen et al., 1997)⁵². Die verbreitete Auffassung von Entwicklung als einer festgeschriebenen Abfolge von Substitutionsprozessen, innerhalb derer schnelle Aktivität stufenweise auf Kosten langsamer Aktivität zunimmt, stellt folglich eine mögliche Beschreibung dar, in der jedoch Amplituden- und Frequenzmaße konfundiert sind. In anderen Worten lassen sich also Befunde, die eine Zunahme der Leistung im Alpha₂- auf Kosten des Alpha₁-Bandes bei Kindern und Jugendlichen beschreiben (Gasser et al., 1988a; Gasser et al., 1988b; John et al., 1980; Mabbott et al., 2006; Matoušek & Petersén, 1973), weniger mit faktischen Veränderungen entsprechender Amplituden erklären,

⁵² Diese Befunde stimmen in bemerkenswerter Weise mit den Schlussfolgerungen einer neueren Untersuchung von Cragg et al. (2011) überein, die den Autoren bei der Publikation der vorliegenden Arbeit(en) und der Verfassung weiter Teile des Mantelteils noch nicht bekannt waren.

sondern sind vielmehr Folge einer altersabhängigen Wanderungen des Alpha-Peaks hin zu höheren Frequenzen (vgl. [2.3.2.1](#) und insbesondere ABB 2.3.2.1 A)). Insofern kann die frühere Annahme von Substitutionsprozessen auch als Artefakt einer fragwürdigen Anwendung standardisierter, an Erwachsenen gewonnener Frequenzbänder auf eine entwicklungspsychologische Fragestellung interpretiert werden (Marshall, Bar-Haim & Fox, 2002; Orekhova, Stroganova, Posikera & Elam, 2006). In Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Stichprobe beziehungsweise der zugehörigen PF kann sich die beschriebene Konfundierung in unterschiedlichen Frequenzbändern äußern⁵³. Obschon ein Zusammenhang zwischen altersabhängigen Veränderungen der PF und der Leistung in benachbarten Frequenzbändern in Übersichtsartikeln bereits postuliert wurde (Klimesch, 1999), wurde dieser – insbesondere für Jugendliche – unseres Wissens nicht systematisch erfasst und analysiert.

Die Annahmen zu Geschlechterunterschieden (siehe [2.3.2.1.1](#)) im Ruhe-EEG konnten nur bedingt bestätigt werden. So ließen sich weder für die Gesamtgruppe noch für Kinder oder Jugendliche die grundsätzlich erwartungskonformen Unterschiede

⁵³ Bei einer PF unterhalb des Alpha-Bereichs bei Kleinkindern (Matoušek & Petersén, 1973) führt die Zunahme der PF zu einer Abnahme von Theta und einer Zunahme von Alpha₍₁₎-Aktivität. Bei einer PF im Alpha-Bereich und einer Differenzierung des Alpha-Bandes, äußert sich eine Zunahme der PF in einer Abnahme von Alpha₁ und einer Zunahme von Alpha₂-Wellen. Dieser Zusammenhang wurde für ein besseres Verständnis in ABB 2.3.2.1 a) veranschaulicht.

hinsichtlich der PF signifikanzstatistisch absichern. Somit konnte die Hypothese von Geschlechterunterschieden in der PF als Grundlage inkonsistenter Befunde in früheren Untersuchungen mit standardisierten Frequenzbändern nicht bestätigt werden (**Hypothese (4)**). Eine tendenziell höhere PF bei Jungen in der Kindheit und Adoleszenz in den vorliegenden Daten deckt sich jedoch mit aktuellen Befunden (Chiang et al., 2011; van Albada et al., 2010) und könnte früheren Befunde zu höheren Alpha-Anteilen und geringeren Theta-Anteilen im EEG von Jungen zu Grunde liegen. In Anbetracht der Befunde, die auf unterschiedliche Richtungen und Ausprägungen dieser Geschlechterunterschiede über die Lebensspanne hindeuten, erscheint eine Interpretation dieser Unterschiede im Sinne einer einfachen Entwicklungsverzögerung bei Mädchen jedoch fragwürdig (Rothenberger et al., 2007). Angesichts mittlerer Effektstärken sollten mögliche Geschlechterunterschiede in der PF in zukünftigen Untersuchungen zumindest bedacht werden.

Insgesamt erscheinen Geschlechterunterschiede im EEG relativ zu altersabhängigen Veränderungen jedoch eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (Matsuura et al., 1985; van Albada et al., 2010). Explorativ ergaben sich in Arbeit I zusätzliche Hinweise auf eine geschlechtsspezifische zeitliche Koordination von Entwicklungsprozessen. So fand sich für Jungen ein signifikant größeres Ausmaß absoluter Veränderungen in den Bändern Delta, Theta und Beta in der

Adoleszenz. Demgegenüber waren bei Mädchen entsprechende Veränderungen in der Kindheit ausgeprägter. Diese Befunde lassen sich als Hinweise auf eine frühere Entwicklung hirnelektrischer Aktivität bei Mädchen relativ zu Jungen verstehen (Feinberg & Campbell, 2010; Nanova et al., 2008) und widersprechen Annahmen einer Entwicklungsverzögerung bei Mädchen (Clarke et al., 2001; Gasser et al., 1988b).

4.2.1.1 LEISTUNGSMASSE ALS STRUKTURELE KORRELATE

Altersabhängige Veränderungen im Ruhe-EEG können als Korrelate der Entwicklung struktureller Netzwerke im Gehirn angesehen werden (Segalowitz et al., 2010). Im Folgenden sollen die Befunde der Arbeit I vor dem Hintergrund hirnstruktureller Veränderungen diskutiert werden. In der betrachteten Altersspanne konnten für die graue und die weiße Substanz wiederholt Veränderungen nachgewiesen werden (Casey, Galvan & Hare, 2005), die bis ins frühe Erwachsenenalter – und darüber hinaus – andauern⁵⁴.

Im Allgemeinen zeigt das Volumen der **grauen Substanz** einen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang mit dem Alter, mit Zunahmen bis in die frühe Kindheit und einer anschließenden Abnahme. Abnahmen der grauen Substanz wurden mit „Pruning“-Prozessen (d.h. der Eliminierung nicht

⁵⁴ Die graue Substanz umfasst im Wesentlichen Nervenzellen und deren Synapsen, die weiße Substanz demgegenüber lange, myelinisierte Verbindungen zwischen entfernten Nervenzellen.

zweckmäßiger Synapsen) in Verbindung gebracht (Picton & Taylor, 2007), die zu einer Feinabstimmung neuronaler Netzwerke beitragen (Paus et al., 2008). Parallele Veränderungen in der grauen Substanz (Gogtay et al., 2004; Gogtay & Thompson, 2010) und dem allgemeinen Hirnmetabolismus (Chugani, Phelps & Mazziotta, 1987) einerseits und der absoluten Leistung in den Bändern Delta und Theta andererseits legen nahe, dass Abnahmen langsamer hirnelektrischer Aktivität auf synaptische „Pruning“-Prozesse zurückgeführt werden können (Boord, Rennie & Williams, 2007). Dieser Zusammenhang wird auch durch zusätzliche topographische Analysen für die vorliegenden Daten gestützt⁵⁵. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit der elektrophysiologischen und strukturellen Literatur eine Betonung altersabhängiger Abnahmen langsamer Aktivität in frontalen und parieto-okzipitalen Regionen (siehe Abbildung 4.2.2.1 A) auf der nächsten Seite). Größere Veränderungen in parieto-okzipitalen relativ zu frontalen Arealen sind dabei konsistent mit früheren querschnittlichen Untersuchungen hirnelektrischer Ru-

he-Aktivität (Clarke et al., 2001; Katada et al., 1981; Matoušek & Petersén, 1973) und Hinweisen auf eine spätere Entwicklung frontaler Areale (Yakovlev & Lecours, 1967).

Eine Zunahme der **weißen Substanz** wurde in der Literatur wiederholt als anatomische Grundlage einer Erhöhung der neuronalen Leitungsgeschwindigkeit beschrieben (Salami, Itami, Tsumoto, & Kimura, 2003). Im mathematisch fundierten Modell von Albada et al. (2011)⁵⁶ konnte eine Zunahme der kortiko-thalamischen Leitungsgeschwindigkeit mit einer Zunahme der PF in der Kindheit und Adoleszenz in Verbindung gebracht werden. Weiterhin konnten die Autoren in Übereinstimmung mit den vorliegenden Daten eine höhere PF bei Jungen im Vergleich mit Mädchen feststellen und diese mit einer geringen Leitungsgeschwindigkeit in entsprechenden Verbindungen bei Mädchen in Beziehung setzen. Eine mögliche strukturelle Erklärung für diese Geschlechterunterschiede wurde von den Autoren in einem höheren Anteil weißer Substanz in den Gehirnen von Jungen vermutet.

⁵⁵ Angesichts der hohen Komplexität einer topographischen Analyse wurden topographische Veränderungen der untersuchten Leistungsmaße in Arbeit I nicht berücksichtigt. Da für die im Folgenden dargestellten vorläufigen Ergebnisse auf standardisierte Frequenzbänder zurückgegriffen wurde, sind insbesondere die Befunde im Alpha-Bereich mit Vorsicht zu interpretieren (siehe Abbildung 4.2.2.1 A)). Die relative Zunahme der Leistung im Alpha₂-Band ist hier auf die Zunahme der PF zurückzuführen. Veränderungen in den verbleibenden Frequenzbändern sind für die vorliegenden Daten weitgehend unabhängig von der PF.

⁵⁶ Dieses Modell geht auf Arbeiten von Rennie, Robinson & Wright (2002b) zurück. Eine Beschreibung des EEGs anhand mathematischer Modelle bietet gegenüber den vorliegenden quantitativen Parametern den Vorteil eines direkten Bezuges zu physiologischen Grundlagen. Auf Grund der Komplexität der Modelle werden im Folgenden jedoch nur einzelne Aspekte in vereinfachter Form dargestellt. Eine Anwendung dieser Modelle ist auch im Rahmen der Untersuchung EKP möglich (siehe [4.3](#)).

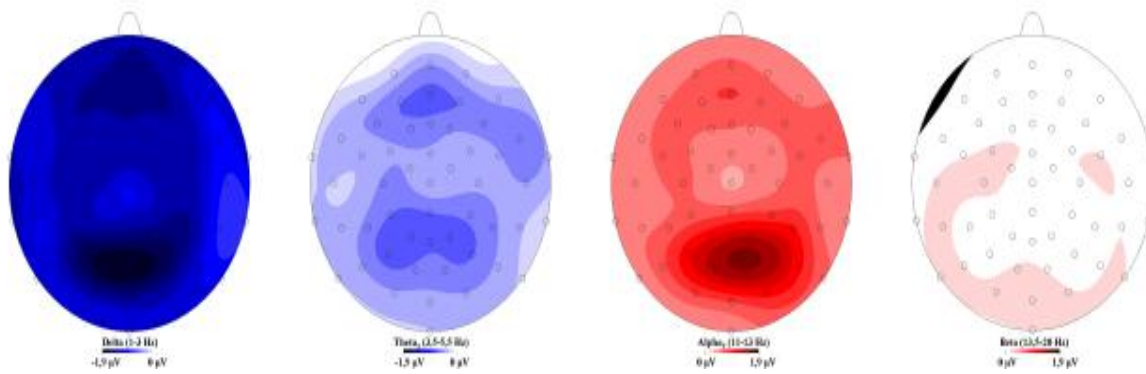


ABB 4.2.1.1 A) RÄUMLICHE VERTEILUNG INTRAINDIVIDUELLER VERÄNDERUNGEN FÜR KINDER UND JUGENDLICHE IN RELATIVEN LEISTUNGSMÄßEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER FREQUENZ: DIE FARBEN GEBEN VERÄNDERUNGEN IN MIKRO-VOLT [μV] WIEDER (BLAU FÜR AB- UND ROT FÜR ZUNAHMEN). FÜR WEITERE ERKLÄRUNGEN SIEHE FUßNOTE ⁵⁵. QUELLE: UNPUBLIZIERTE DATEN ARBEIT I

Eine Zunahme der weißen Substanz wurde ferner mit einer zunehmenden Integration entfernter Areale und der Ausbildung weitläufiger Netzwerke in Verbindung gebracht (Fornari, Knyazeva, Meuli & Maeder, 2007; Singer, 1995). Diese Veränderungen betreffen in der Kindheit und Adoleszenz insbesondere höhere assoziative Netzwerke, die mehrere Areale unter Beteiligung frontaler Strukturen umfassen (Stevens, 2009). Eine Möglichkeit zur Erfassung solcher Veränderungen besteht in der Analyse von Veränderungen der Synchronisation hirnelektrischer Aktivität über das Alter.

4.2.2 KOHÄRENZMAßE – ARBEIT II

In der aktuellen Version des TCM von Thatcher wird ein Zusammenhang zwischen langen und kurzen Faserverbindungen der weißen Substanz und Kohärenzen im Ruhe-EEG hergestellt. In Übereinstimmung mit den unter [2.3.2.2.1](#) formulierten Hypothesen zeigten sich in Arbeit II Zunahmen der lokalen und globalen Kohärenzen über das Schulalter (*Hypothese (1)*). Konsistent mit

Befunden zu altersabhängigen Veränderungen in der Adoleszenz (Srinivasan, 1999) und den Ergebnissen zu Kohärenzen bei Erwachsenen (Nunez et al., 2001), waren diese Zunahmen im Alpha-Bereich – und hier insbesondere im Bereich der PF – besonders ausgeprägt (*Hypothese (2)*). Die vorliegenden Befunde lassen sich ferner mit anatomischen Veränderungen in kurzen (Wilke, Krageloh-Mann & Holland, 2007) und langen Faserverbindungen (Lebel et al., 2008) der weißen Substanz vereinbaren und sprechen für eine Zunahme der funktionellen Integration umschriebener und insbesondere weitläufiger fronto-parietaler Netzwerke in der Kindheit und Adoleszenz (Singer, 1995).

Die dargelegten Hinweise auf eine zunehmende Integration frontaler und parieto-okzipitaler Areale in Kombination mit der unter [4.2.1.1](#) beschriebenen Differenzierungen innerhalb dieser Areale und einer Zunahme der PF lassen sich im Sinne einer Entwicklung eines übergreifenden funktionellen „Alpha-Netzwerkes“ in Kindheit und

Adoleszenz interpretieren (James, Halliday, Stephens & Farmer, 2008; Muller, Gruber, Klimesch & Lindenberger, 2009; Poulsen, Picton & Paus, 2009; Uhlhaas et al., 2009b). Die sich ausbildende Organisation dieses Netzwerkes (Srinivasan, 1999) scheint mit den Prinzipien sogenannter „small scale networks“ vereinbar, die durch vielfach verschaltete lokale Neuronenpopulationen gekennzeichnet sind, die über wenige lange Faserverbindungen miteinander in Verbindung stehen (Buzsaki, 2006). Von dieser Auffassung ausgehend, fand Thatcher eine zunehmende Integration lokaler und Differenzierung entfernter Areale (Thatcher et al., 2008a). In Übereinstimmung mit diesen Befunden sprechen die vorliegenden Daten für eine zunehmende Integration lokaler Neuronenverbände. Die vorliegenden Hinweise auf eine Zunahme der Synchronisierung zwischen frontalen und parieto-okzipitalen Neuronenpopulationen sind jedoch nicht mit den Ergebnissen Thatchers vereinbar.

Grundsätzlich erscheint die Annahme sogenannter „small scale networks“ jedoch durchaus mit einer zunehmenden Integration entfernter Neuronenverbände auf Basis weniger myelinisierter Faserverbindungen vereinbar. Im Gegensatz zu Thatcher sehen Barry et al. (Barry et al., 2004)⁵⁷ Hirn-

entwicklung als eine Differenzierung lokaler Netzwerke und deren fortschreitende Integration über lange Faserverbindungen (Quartz & Sejnowski, 1997). Konsistent mit dieser Annahme konnte in den vorliegenden Daten eine Zunahme globaler Kohärenzen zwischen frontalen und parieto-okzipitalen Neuronenverbänden nachgewiesen werden. Eine Zunahme lokaler Kohärenzen in den vorliegenden Daten scheint demgegenüber der Annahme der Autoren zu widersprechen. Diese hatten – angesichts nicht signifikanter Veränderungen lokaler Kohärenzen im Rahmen einer 32 Kanal-EEG-Untersuchung – eine unzureichende räumliche Auflösung in den eigenen Daten als mögliche Erklärung für die negativen Befunde zu Differenzierungsprozessen vermutet. Als alternative Erklärung ließe sich jedoch anführen, dass hirnstrukturelle Differenzierungsprozesse auf Basis von Kohärenzmaßen grundsätzlich nicht abgebildet werden können. Für diese zweite Erklärung sprechen – neben den vorliegenden Befunden zu Leistungsmaßen – Hinweise, dass Kohärenzmaße im Wesentlichen myelinisierte Faserverbindungen im Bereich von einigen cm abbilden (Srinivasan, 1999).

Die Ergebnisse der Arbeit II legen die vorläufige Schlussfolgerung einer Zunahme der lokalen und globalen funktionalen Integration des Gehirns auf Basis weißer

⁵⁷ Hier ist zu berücksichtigen, dass Barry und Kollegen von einer früheren Version von Thatchers Modell ausgehen, das noch die Bedeutung der grauen Substanz für Kohärenzen zwischen benachbarten Elektroden hervorhebt (Thatcher et al., 1986). Vor diesem Hintergrund postulieren

die Autoren eine Abnahme lokaler Kohärenzen durch die zunehmende Komplexität der Verschaltungen. Dies scheint jedoch mit der beschriebenen Abnahme der grauen Substanz schwerlich vereinbar (siehe [4.2.1.1](#)).

Faserverbindung nahe (Leocani & Comi, 1999). Für eine Untersuchung von Differenzierungsprozessen im Bereich der grauen Substanz sollten entgegen des Vorgehens von Barry et al. weniger Kohärenz- als vielmehr Leistungsmaße herangezogen werden (Barry et al., 2004). Dies belegt nochmals eindrücklich die Bedeutung einer kombinierten Erfassung von Leistungs- und Kohärenzmaßen für ein Verständnis von Entwicklung⁵⁸.

Die Veränderungen in Leistungs- und Kohärenzmaßen werden von entsprechenden Veränderungen im Schlaf-EEG⁵⁹ begleitet (Campbell & Feinberg, 2009; Jenni & Carskadon, 2004; Tarokh, Carskadon & Achermann, 2010). Dieser Zusammenhang legt zustandsunabhängige Veränderungen und somit eine gemeinsame anatomische Grundlage in Form von Veränderungen der grauen und weißen Substanz (Feinberg & Campbell, 2010) nahe. Parallele Veränderungen im Ruhe- und Schlaf-EEG deuten ferner darauf hin, dass Einblicke in einen Zustand zum Verständnis des jeweils anderen beitragen können (siehe [2.2.3](#)). Dies gilt

⁵⁸ Angesichts einer zusätzlichen statistischen Abhängigkeit zwischen Leistungs- und Kohärenzmaßen (Nunez & Srinivasan, 2006) ist ferner eine Berücksichtigung der Leistung für die Interpretation von Kohärenzen zu fordern (siehe Arbeit II).

⁵⁹ Diese Befunde betreffen neben einer Abnahme langsamer Aktivität in den Bändern Delta und Theta auch eine Zunahme der mittleren Frequenz von Schlafspindeln, für die – vergleichbar mit der PF im Ruhe-EEG – eine thalamo-kortikale Genese angenommen wird. Für Kohärenzen zwischen frontalen und parietalen Elektroden wurden ebenfalls Zunahmen über das Alter gefunden.

gleichermaßen für eine Betrachtung ereigniskorrelierter Aktivität, die im Folgenden vor dem Hintergrund von Veränderungen des Ruhe-EEGs zusammengefasst und diskutiert werden soll.

4.3 EREIGNISKORRELERTE AKTIVITÄT – ARBEIT III

In Arbeit III konnten in Übereinstimmung mit den formulierten Hypothesen (siehe [2.4.2.1/2/3.1](#)) signifikante Zusammenhänge zwischen verschiedenen P3-Maßen und dem Lebensalter gefunden werden.

4.3.1 LATENZ

Die Latenz der P3-Komponente nahm hypothesenkonform (siehe [2.4.2.1.1](#)) mit zunehmendem Alter ab (*Hypothese (1)*). Bei differenzierter Betrachtung fand sich eine ausgeprägte Abnahme bis zum 11. Lebensjahr, die sich in der Folgezeit zunehmend verlangsamte (*Hypothese (3)*). Entsprechend zeigte das BIC die beste Passung für ein altersinverses Modell von Veränderungen in der Kindheit und Adoleszenz.

Diese Befunde decken sich mit der nicht-linearen Zunahme der PF in den vorliegenden Daten (vgl. [4.2.1](#)) und einer Zunahme der allgemeinen IVG in der Kindheit und Adoleszenz (Travis, 1998). Vergleichbare Veränderungen in auditorischen (Kerr, van Albada, Rennie & Robinson, 2010) sowie somatosensorischen Potentialen (Allison, Hume, Wood & Goff, 1984) und der

PF im Ruhe-EEG sprechen für eine gemeinsame Grundlage hirnelektrischer Aktivität (Rennie, Robinson & Wright, 2002a).

Auf Verhaltensebene konnte – ebenfalls erwartungskonform – eine Abnahme der Reaktionszeiten über das Alter identifiziert werden (*Hypothese (2)*). Auch hier schrieb das BIC einem altersinversen Modell die beste Passung zu (*Hypothese (3)*). Die vorliegenden Befunde sind konsistent mit einer Reihe von Untersuchungen, die eine Abnahme der Reaktionszeiten in Kindheit und Adoleszenz zeigen (Fuchigami et al., 1993; Johnson, 1989). Die Berechnung der Korrelation zwischen Latenz und Reaktionszeit ergab für die vorliegenden Daten in Übereinstimmung mit früheren Befunden einen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Maßen unabhängig vom Alter (Verleger, 1997).

Hinsichtlich des nichtlinearen Verlaufes der Veränderungen ähneln die vorliegenden Ergebnisse Befunden zur Entwicklung bewusst gesteuerter Augenbewegungen, für die ebenfalls von einer Beteiligung frontaler Areale ausgegangen werden kann (Klein, 2001; Klein & Feige, 2005).

4.3.2 AMPLITUDE

Die Amplituden der P3 (siehe [2.4.2.2.1](#)) zeigten eine nahezu lineare Abnahme über Kindheit und Adoleszenz (*Hypothese (4)*) und liefern Hinweise darauf, dass die Entwicklung hirnelektrischer Aktivität bis ins frühe Erwachsenenalter andauert (Uhlhaas

et al., 2009b). Eine Abnahme der Amplituden deckt sich mit einem Teil früherer Befunde zu altersabhängigen Veränderungen der visuellen P3 anderer Arbeitsgruppen (Segalowitz et al., 2010). Auch das BIC zeigte in den vorliegenden Daten die beste Passung für ein lineares Modell (*Hypothese (5)*). Die geringen Unterschiede zwischen dem linearen Modell und anderen Anpassungen spiegeln dabei die inkonsistenten Befunde in der Literatur wider (vgl. Pfueller, 2004). Eine Konfundierung der Ergebnisse durch Veränderungen des Schädels (Huiskamp et al., 1999) kann nicht vollständig ausgeschlossen werden (siehe auch [4.2.1](#)), erscheint jedoch auch auf Grund eines eher geringen Einflusses der Schädeldicke auf P3-Amplituden weniger bedeutsam (Polich et al., 1990).

Vor dem Hintergrund verschiedener Hinweise auf eine Beteiligung langsamer Ruhe-Aktivität an der Genese der P3-Komponente (Anokhin et al., 2001; Kolev et al., 1997; Yordanova & Kolev, 1998) ist eine Abnahme der ereigniskorrelierten P3-Amplituden gut mit einer Reduktion der Leistung in den Bändern Delta und Theta unter Ruhebedingungen vereinbar (vgl. [4.2.1](#)). Topographische Merkmale der Abnahme langsamer Aktivität unter Ruhebedingungen decken sich dabei mit der Abnahme des Volumens der grauen Substanz in Folge von „Pruning“-Prozessen (vgl. [4.2.1.1](#)). So werden Reduktionen des Volumens in Arealen, die für basale sensorische und motorische Funktionen verantwortlich

sind, bereits in der Kindheit weitestgehend abgeschlossen, wohingegen höhere frontale und parietale Areale über die Kindheit und sogar Adoleszenz hinaus entsprechenden Veränderungen unterworfen sind (Yakovlev & Lecours, 1967; Gogtay, 2004). Ausgehend von Studien, die eine Beteiligung frontoparietaler Netzwerke an der Entstehung der P3-Komponente zeigen (Polich, 2007), erscheinen die vorliegenden Befunde zu linearen Abnahmen der P3-Amplituden in Kindheit und Adoleszenz durchaus plausibel. Diese Befunde decken sich ferner mit bildgebenden Untersuchungen an Erwachsenen, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz und P3-Amplituden zeigen (Ford et al., 1994).

Grundsätzlich sind die Amplituden ereigniskorrelierter Potentiale jedoch nicht nur von der Anzahl, sondern auch von der zeitlichen Synchronisierung beteiligter Neuronen(verbände) abhängig (Varela et al., 2001). Obschon die vorliegenden Kohärenz-Daten indirekte Hinweise auf eine mit dem Alter einhergehende Zunahme der Synchronisation unter Ruhebedingungen liefern (vgl. 4.2.2), fehlen in den Arbeiten I-III bisher entsprechende Maße für ereigniskorrelierte Aktivität⁶⁰. Befunde aus anderen Ar-

beitsgruppen auf Grundlage auditorischer Reize belegen eine geringere lokale und globale Synchronisierung in der Kindheit relativ zur Adoleszenz und zum (höheren) Erwachsenenalter (Yordanova & Kolev, 2008; Muller, 2009). Diese Befunde weisen auf eine weniger präzise zeitliche Koordination hirnelektrischer Aktivität innerhalb frontaler sowie zwischen frontalen und parietalen Arealen im Rahmen kognitiver Prozesse hin und lassen sich mit einer diffusen zeitlichen Lokalisation der P3-Komponente bei Kindern relativ zu Jugendlichen in den vorliegenden Daten vereinbaren (Segalowitz & Davies, 2004; Stige et al., 2007). Als eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede in der Stabilität hirnelektrischer Synchronisationsmuster kann ausgehend von den vorliegenden Daten eine Zunahme lokaler und globaler Kohärenzen unter Ruhebedingungen über die Kindheit und Adoleszenz vermutet werden (Uhlhaas et al., 2010). Höhere Amplituden auditorisch evozierter Potentiale in den Bändern Delta, Theta und Alpha bei Kindern im Vergleich mit Jugendlichen in den beschriebenen Untersuchungen finden sich in einer Abnahme der P3-Amplituden im Verlauf der Schulzeit in den vorliegenden Daten wieder. Die klaren Hinweise auf eine Abnahme der Amplituden trotz der zunehmenden Synchronisierung, sprechen für eine deutliche Zunahme der Effizienz informationsverarbeitender Prozesse (Picton & Taylor, 2007). Diese Veränderungen spiegeln sich auch in einer Abnahme der räumlichen Ausbreitung der P3-Potentiale auf der Kopfoberfläche

⁶⁰ Zeit-Frequenz-Analysen erlauben die Berechnung von Maßen für die lokale (PLI = „Phase Locking Index“ für eine Elektrode) und globale (PC = „Phase Coherence“ zwischen Elektroden) reizbedingte Synchronisation hirnelektrischer Aktivität auf Basis der Variabilität der Einzelsegmente ereigniskorrelierter Potentiale (Makeig, Debener, Onton & Delorme, 2004).

wieder (Segalowitz & Davies, 2004; Stige et al., 2007)⁶¹.

Ausgehend von den vorliegenden Befunden besteht eine mögliche Interpretation der Abnahme der P3-Amplitude über das Alter in einer zunehmenden Effizienz der Bewertung und mentalen Repräsentation der Umwelt im Arbeitsgedächtnis. In diesem Zusammenhang sind allerdings unterschiedliche Schwierigkeiten der Aufgaben für Kinder und Jugendliche zu bedenken (Segalowitz et al., 2010), die aufgrund höherer Fehlerzahlen und längerer Reaktionszeiten bei Kindern als wahrscheinlich anzunehmen sind. Angesichts der einfachen Aufgabe in Arbeit III, die die verfügbare kognitive Verarbeitungskapazität weder bei Kindern noch Jugendlichen übersteigen sollte (Polich, 2007), könnten geringere Schwierigkeiten bei Jugendlichen zu einer geringeren Rekrutierung von Aufmerksamkeitsressourcen führen, die sich wiederum in geringeren Amplituden der P3 ausdrücken. Im Rahmen der vorliegenden Daten ist diese Interpretation nicht auszuschließen, erscheint jedoch angesichts der mit einer Zunahme der Effizienz konsistenten Verände-

rungen unter Ruhebedingungen als alleinige Erklärung der Befunde wenig plausibel. Diese Problematik unterstreicht auch die Vorteile einer Verwendung von Ruhe-EEG Daten, für die keine Konfundierung der Maße mit der Schwierigkeit vorliegt.

Die in Arbeit III objektivierten Hinweise auf unterschiedliche Entwicklungsverläufe der Amplitude und Latenz in der Schulzeit lassen sich im Rahmen unterschiedlicher physiologischer und anatomischer Korrelate begreifen (Casey et al., 2005). Während Veränderungen der P3-Amplitude in erster Linie mit einer Reduktion der grauen Substanz in Verbindung gebracht werden können, scheinen Veränderungen der Latenz im Wesentlichen durch eine Myelinisierung weißer Faserverbindungen bedingt (Picton & Taylor, 2007; Segalowitz et al., 2010; Travis, 1998)⁶². Insofern können die vorliegenden Befunde zu Veränderungen der Latenz und Amplitude der P3 als hirnelektrische Korrelate einer weitgehend gegenläufigen Entwicklung der grauen und weißen Substanz über die Kindheit und Adoleszenz aufgefasst werden.

⁶¹ Eine diffusere räumliche Ausbreitung der Komponenten bei jüngeren Kindern zeigt sich in der topographischen Darstellung der P3-Komponente. Hier zeigen Jugendliche eine stärker umschriebene Lokalisation der Aktivität (siehe Arbeit III, Abb. 4). Unter der oben erwähnten zeitlichen Diffusion kann die Breite einer Komponente in Form eines Zeitfensters in ms verstanden werden. Auch hier zeigen Jugendliche schmalere Komponenten (siehe Arbeit III, Abb.3). Beide Maße sind jedoch rein deskriptiv, eine signifikanzstatistische Absicherung wurde nicht vorgenommen.

⁶² Ein Zusammenhang zwischen der Zunahme der thalamo-kortikalen Signalleitungsgeschwindigkeit in Folge einer zunehmenden Myelinisierung und der Latenz auditorisch evozierter Potentiale konnte auch auf Grundlage mathematischer Modelle (siehe Abschnitt [4.3.1](#)) nachgewiesen werden. Ein Problem bei der Interpretation dieser Daten besteht jedoch darin, dass auditorische Verarbeitung untersucht wurde und insbesondere die endogene P3b – möglicherweise im Zusammenhang mit ihrer Komplexität – nur bedingt durch das Modell erklärt werden konnte.

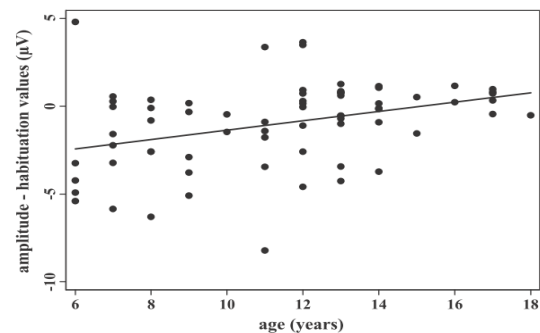
4.3.3 HABITUATION

Die vorliegenden Daten zeigen eine signifikante Abnahme der Amplituden im Verlauf der Untersuchung für jüngere Kinder. Für Jugendliche konnten entsprechende Veränderungen nicht nachgewiesen werden. Diese Befunde sprechen somit für bedeutsame altersabhängige Veränderungen der Habituation der P3-Amplitude in der vorliegenden Stichprobe. Für diese Veränderungen lassen sich unterschiedliche Erklärungen anführen.

Ausgangspunkt der folgenden Interpretation ist die Annahme, dass die P3-Amplitude die durch eine Aktualisierung der internen Repräsentation der Umwelt gebundenen neuronalen Ressourcen widerspiegelt⁶³. Vor diesem Hintergrund besteht eine mögliche Erklärung der Abnahme der Amplituden im Verlauf der Untersuchung (= Habituation) bei jüngeren Probanden darin, dass eine immer geringere Anzahl von Neuronen für die interne Repräsentation der Umwelt benötigt wird. Habituation bei Kindern wäre somit als ein basaler Lernprozess zu verstehen (Sambeth et al., 2004), der eine zunehmende Effizienz bei der Bearbeitung der Aufgabe durch eine zunehmend selektivere Auswahl von Neuronenverbänden erlaubt. Eine geringere oder fehlende Habituation bei Jugendlichen könnte demgegenüber Folge einer effizienteren neuronalen Repräsentation der Umwelt sein, auf die die Pro-

banden bereits zu Beginn des Paradigmas zurückgreifen können. Diese Interpretation wird durch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Habituation und dem Alter in den vorliegenden Daten gestützt (siehe ABB 4.3.3 A)).

ABB 4.3.3 A) SCATTERPLOT FÜR DIE VARIABLEN ALTER UND AMPLITUDENHABITUATION AN DER ELEKTRODE PZ: WEITERE ERKLÄRUNGEN FINDEN SICH IM TEXT. QUELLE: ARBEIT III



In der ABB gibt ein negatives Vorzeichen eine Abnahme der Amplituden über die Blöcke 1-3 an. Größere Beträge zeigen dabei stärker ausgeprägte Veränderungen⁶⁴.

Die postulierten Habituationseffekte bei Kindern könnten im Sinne kurzfristiger Lernprozesse zu einer Stärkung ausgewählter neuronaler Verbindungen beitragen, während andere Verbindungen – mangels Nutzung – zurückgebildet werden (Castro-Alamancos & Connors, 1996). Insofern könnte in den beschriebenen basalen Lernprozessen ein möglicher Mechanismus vermutet werden, der in Folge kumulierter Erfahrung mit der Umwelt zu überdauernden

⁶³ Für mögliche alternative Erklärungen jenseits der „Context-updating Theorie“ kann an dieser Stelle nur auf die weiterführende Literatur verwiesen werden (Polich, 2007; Verleger, 1997).

⁶⁴ Eine leichte Abnahme der Reaktionszeiten im Verlauf der Untersuchung in der Gesamtgruppe spricht gegen einfache Ermüdungseffekte als Grundlage der beschriebenen Amplitudenveränderungen bei Kindern.

Veränderungen des neuronalen Systems im Sinne einer Anpassung an die Erfordernisse selbiger beiträgt (= „Pruning“ nicht benötigter Verbindungen).

Ein Problem dieser Interpretation besteht jedoch in einer möglichen Konfundierung der Ergebnisse durch die Schwierigkeit der Aufgaben. Insofern könnten Habituationseffekte bei Kindern Folge einer Reduktion der aufgewendeten Aufmerksamkeitsressourcen sein, die bei Jugendlichen auf Grund von Deckeneffekten der einfachen Aufgaben fehlt. Angesichts möglicher alternativer Erklärungen für die vorliegenden Daten und des hypothetischen Charakters der Argumentation sind weitere Untersuchungen, die hinsichtlich der Schwierigkeit angepasste Aufgaben für Kinder und Jugendliche sowie Zeit-Frequenz-Analysen zur Differenzierung der Mechanismen bei der Genese ereigniskorrelierter Potentiale verwenden, hochgradig wünschenswert.

4.4 ZUSAMMENFASSUNG

Kindheit und Adoleszenz sind durch bedeutende Veränderung kognitiver, emotionaler und motivationaler Aspekte des Verhaltens und Erlebens gekennzeichnet. Neben einer Verbesserung kognitiver Kontrollmechanismen und einer damit verbundenen Zunahme der Effizienz (Neubauer & Fink, 2009), wird auch eine Zunahme der Geschwindigkeit (Kail & Ferrer, 2007) von Informationsverarbeitung als wesentliche

Grundlage der sich ausbildenden charakteristischen Fähigkeiten zur unabhängigen Anpassung eigenen Verhaltens gemäß langfristiger Ziele angesehen (Travis, 1998).

4.4.1 BEZUG ZU NORMALER ENTWICKLUNG

Zunehmende kognitive Fähigkeiten in der Kindheit und Adoleszenz konnten im Rahmen der psychologischen Intelligenzforschung belegt werden. Die „Parieto-Frontal Integration Theory“⁶⁵ (= P-FIT) fasst aktuelle hirnstrukturelle und hirnfunktionelle Korrelate von Intelligenz zusammen (Jung & Haier, 2007) und betont die Bedeutung eines fronto-parietalen Netzwerkes für die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit. Konsistent mit dieser Übersichtsarbeit zeigen bildgebende Untersuchungen an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen negative Korrelationen des IQ mit dem Volumen der grauen Substanz in frontalen und parieto-okzipitalen Arealen sowie positive Korrelationen mit der weißen Substanz im Allgemeinen und langen myelinisierten Faserverbindungen zwischen diesen Arealen im Besonderen (Goh et al., 2011; Tamnes et al., 2011). Entsprechende Zusammenhänge konnten in neurophysiologischen Untersuchungen zwischen den Amplituden und der

⁶⁵ Der Begriff Theorie sollte in diesem Zusammenhang mit Vorsicht gebraucht werden, da lediglich eine Vielzahl früher empirischer Ergebnisse zusammengefasst wurde. Da keine neuen, falsifizierbaren Hypothesen abgeleitet werden, hält sich der erkenntnistheoretische Gewinn in engen Grenzen.

Synchronisierung hirnelektrischer Ruhe-Aktivität und der allgemeinen intellektuellen Befähigung über eine breite Altersspanne nachgewiesen werden (Anokhin, Lutzenberger & Birbaumer, 1999; Jausovec & Jausovec, 2000b; Schmid, Tirsch & Scherb, 2002).

Die vorliegenden **Ruhe-EEG** Daten zeigen in Übereinstimmung mit den referierten Befunden eine allgemeine Differenzierung neuronaler Verbände (Leistungsmaße, vgl. [4.2.1](#)) sowie eine zunehmende lokale und globale Synchronisierung dieser Verbände zu einem fronto-parietalen „Alpha-Netzwerk“ (Kohärenzmaße, vgl. [4.2.2](#)). Unsere Befunde decken sich ferner mit konstruktivistischen Auffassungen, die kognitive Entwicklung als eine fortschreitende Integration sich ausdifferenzierender Netzwerkkomponenten verstehen (Quartz & Sejnowski, 1997; Stevens, 2009). Gemeinsam mit einer generellen Abnahme der Amplituden als wahrscheinlichem Korrelat neuronaler „Pruning-Prozesse“ sind diese Veränderungen konsistent mit einer Zunahme der Koordination und Effizienz neuronaler Vorgänge (Whitford et al., 2007)⁶⁶.

⁶⁶ In diesem Zusammenhang ist allerdings zu bedenken, dass Veränderungen in strukturellen Maßen nur Teile der Varianz in EEG-Maßen aufklären. Neben einer Analyse der hirnstrukturellen Korrelate von Veränderungen in EEG-Maßen sollten deshalb auch weitere Faktoren, wie Veränderungen von Neurotransmittersystemen in der Kindheit und Adoleszenz bedacht werden (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006; Dimpfel, 2008).

Darüber hinaus belegen die vorliegenden Daten eine Zunahme der Frequenz des beschriebenen „Alpha-Netzwerkes“ im Schulalter. Diese Frequenz (PF) wurde in der EEG-Literatur im Sinne einer Bereitschaft (= „Preparedness“) für höhere kognitive Prozesse interpretiert, welche vorübergehende und überdauernde Einflüsse auf die Leistungsfähigkeit abbilden könnte (Angelakis, Lubar, Stathopoulou & Kounios, 2004). Mit mittlerer Effektgröße finden sich in der Literatur positive Korrelationen zwischen der PF einerseits und Arbeitsgedächtnisleistungen (Klimesch, 1999; Richard Clark et al., 2004) und spezifischen mentalen Leistungen in den Bereichen des schlussfolgernden Denkens und sprachlicher Fähigkeiten (Anokhin & Vogel, 1996) andererseits. Eine häufig kolportierte Beziehung zu IVG oder allgemeiner Intelligenz konnte demgegenüber nicht gesichert werden (Posthuma, Neale, Boomsma & de Geus, 2001)⁶⁷.

Die vorliegenden Daten deuten auf gemeinsame strukturelle Grundlagen des Ruhe-EEGs und ereigniskorrelierter Potentiale hin und sind grundsätzlich konsistent mit einer Beteiligung hirnelektrischer Ruhe-Aktivität an der Entstehung ereigniskorrelierter Potentiale (Yordanova & Kolev, 2008). Eine differenzierte Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Ruheaktivität

⁶⁷ Die inkonsistenten Befunde in verschiedenen Arbeiten können wahrscheinlich durch eine Abhängigkeit der Zusammenhänge vom Ausmaß der allgemeinen Aktivierung erklärt werden (Klimesch, Doppelmayr, Schimke & Pachinger, 1996).

und der P3-Komponente im Rahmen von Entwicklung ist allerdings nur auf Basis von Zeit-Frequenzanalysen möglich (Makeig et al., 2004). Dieses Vorhaben kann und soll mit der vorliegenden Stichprobe in zukünftigen Arbeiten in Angriff genommen werden.

Die ereigniskorrelierte P3-Komponente wurde in der vorliegenden Arbeit als Korrelat von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozessen betrachtet (Boucher et al., 2010). Vor dem Hintergrund der Veränderungen im Ruhe-EEG lässt sich eine Abnahme der Amplituden der visuellen P3 im Sinne einer zunehmenden Effizienz bei der Bewertung und internen Repräsentation der Umwelt interpretieren. In diesem Zusammenhang konnte jedoch in Folge einer Konfundierung der Ergebnisse durch die Schwierigkeit des Paradigmas ein möglicher Einfluss der rekrutierten Aufmerksamkeitsressourcen nicht ausgeschlossen werden. Eine Abnahme der Latenz spricht für schnellere Evaluations- und Enkodierungsprozesse relevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis und ist konsistent mit einer Zunahme der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit in der Kindheit und Adoleszenz (Kail & Ferrer, 2007). Sowohl zeitliche als auch topographische Aspekte der beschriebenen Veränderungen decken sich mit der Entwicklung fronto-parietaler Netzwerke im Schulalter (Uddin, Supekar, Ryali & Menon, 2011), die im Zusammenhang mit altersabhängigen Veränderungen der grauen und weißen Substanz in der Literatur beschrieben wurden (Casey et al., 2005).

Die „Parieto-Frontal Integration Theory“ stellt die Bedeutung eines fronto-parietalen Netzwerkes für die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit heraus (Jung & Haier, 2007). Entsprechend konnte ein negativer Zusammenhang zwischen IQ und der Latenz der P3 in Untersuchungen auf Basis visueller und auditorischer Reize in der Kindheit und dem Erwachsenenalter gezeigt werden (De Pascalis, Varriale & Matteoli, 2008; Jausovec & Jausovec, 2000a; Martin et al., 1993). Die in den vorliegenden Daten objektivierte Abnahme der Amplituden der P3 über das Schulalter erscheint grundsätzlich mit der P-FIT sowie älteren Arbeiten zur neuronalen Effizienz von Intelligenz vereinbar (Neubauer & Fink, 2009). Zusammenhänge zwischen visuellen P3-Amplituden und Intelligenz sind im Vergleich mit Latenzen jedoch weniger konsistent. Mögliche Erklärungen dafür sind Unterschiede zwischen den Modalitäten, Einflüsse der zeitlichen Synchronisation auf Amplitudenmaße (Segalowitz et al., 2010) sowie wahrscheinliche Einflüsse des Alters auf Zusammenhänge zwischen P3-Amplitude und Intelligenz (Shaw et al., 2006).

Die in den vorliegenden Arbeiten objektivierte Hinweise auf eine Zunahme der Effizienz neuronaler Prozesse (Bsp.: Amplituden, Topographie) ist ferner konsistent mit funktionell-bildgebenden Befunden, die einen Übergang von diffusen Aktivierungen zu zunehmend fokalen Aktivierungen bei kognitiven Aufgaben im Rahmen von Entwicklung in der Adoleszenz zeigen konn-

ten (Durston et al., 2006). Ein vergleichbarer Übergang von diffuser zu fokaler Aktivierung konnte – vor dem Hintergrund einer wesentlich verkürzten Zeitspanne – auch in Lernparadigmen bei Erwachsenen gefunden werden (Ungerleider, Doyon & Karni, 2002). Die vorliegenden Befunde zur Habituation der P3 lassen ebenfalls vermuten, dass wiederholte Erfahrung mit der Umwelt über einfache Lernmechanismen zu einer höheren Effizienz neuronaler Prozesse beitragen kann. In diesem Korrelat neuronaler Plastizität kann – unter Berücksichtigung des vorläufigen Charakters der Ergebnisse – eine mögliche Grundlage langfristiger „Pruning“-Prozesse vermutet werden.

4.4.2 BEDEUTUNG, AUSBLICK UND EINSCHRÄNKUNGEN

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise, dass prä-, peri- und postnatale Komplikationen sowie frühkindliche negative Erfahrungen mit objektivierbaren Veränderungen hirnelektrischer Aktivität in der Kindheit, Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter einhergehen (Harmony et al., 1990; Marshall et al., 2008; Miskovic, Schmidt, Boyle & Saigal, 2009; Otero, Pliego-Rivero, Fernandez & Ricardo, 2003b; Teicher et al., 1997). Befunde, die abweichende Kohärenzen und höhere Anteile langsamer Aktivität im Ruhe-EEG betroffener Personen zeigen, wurden dabei in der Regel im Sinne einer Entwicklungsverzögerung des ZNS interpretiert. Versuche, diese Auffälligkeiten mit der Entwicklung psychischer Störungen in Verbindung zu bringen,

sollten jedoch aufgrund methodischer Probleme der Studien und des korrelativen Designs (Miskovic et al., 2010) mit Vorsicht interpretiert werden.

In Anbetracht der beschriebenen mannigfaltigen Veränderungen in der Kindheit und insbesondere Adoleszenz kann es kaum verwundern, dass einige bedeutsame psychiatrische Störungen wie Autismus, AD(H)S, Lernstörungen oder Schizophrenie erstmals in diesem Zeitraum ausbrechen (Paus et al., 2008). In Übereinstimmung mit einer Konzeptualisierung dieser Störungen als Entwicklungsstörungen, die als wesentliche Symptome kognitive Beeinträchtigungen aufweisen, gehen diese Erkrankungen auch mit Auffälligkeiten im EEG einher (Barry, Clarke & Johnstone, 2003a).

Im **Ruhe-EEG** zeigen sich bei den genannten Störungen – neben überschießender Beta-Aktivität – immer wieder höhere Anteile langsamer Aktivität sowie reduzierte Alpha-Anteile in frontalen und parieto-okzipitalen Arealen (Barry et al., 2003a; Boutros et al., 2008; Coben, Clarke, Hudspeth & Barry, 2008; Fonseca et al., 2006; Gasser et al., 2003; Pop-Jordanova, Zorcec, Demerdzieva & Gucev, 2010). Durch eine Verwendung standardisierter Frequenzbänder in den beschriebenen Untersuchungen und Hinweisen auf eine reduzierte PF im Rahmen einiger dieser Störungen (Katada et al., 1981) ist jedoch unklar, inwieweit die beschriebenen Unterschiede tatsächlich auf Unterschiede in den Amplituden rückführbar sind. Angesichts

der Hinweise auf unterschiedliche strukturelle Korrelate von Amplitudenmaßen und der PF (van Albada et al., 2010), wäre ein differenziertes Vorgehen für ein Verständnis der anatomischen und neurophysiologischen Grundlagen der untersuchten Erkrankungen von Bedeutung⁶⁸.

Die bisherigen Ausführungen zu Leistungsmaßen im Ruhe-EEG gelten gleichermaßen für Vergleiche von Kohärenzen zwischen gesunden und klinischen Gruppen (Leocani & Comi, 1999; Murias, Swanson & Srinivasan, 2007; Murias, Webb, Greenson & Dawson, 2007). Darüber hinaus deuten die vorliegenden Daten auf ein weiteres Problem bei der Interpretation von Kohärenzen im Rahmen von Störungen hin. Die in der Literatur wiederholt anzutreffende Praxis höhere Kohärenzen in klinischen Gruppen im Sinne einer reduzierten kortikalen Differenzierung neuronaler Netzwerke zu interpretieren (Barry et al., 2011; Barry et al., 2003a; Barry et al., 2004; Gasser et al., 1987; Gasser et al., 2003; Marosi et al., 1995;

⁶⁸ Die Möglichkeiten eines solchen Vorgehens lassen sich am Beispiel pathologischer Veränderungen im höheren Alter aufzeigen (Moretti et al., 2004). So konnten die Autoren anhand eines Vergleiches dementieller Syndrome mit unterschiedlicher Ätiologie zeigen, dass Veränderungen der PF und der Leistung im Alpha-Bereich unabhängig voneinander auftreten können. So scheint eine Reduktion der Leistung im Alpha-Bereich bei demenziellen Syndromen des Alzheimer Typus mit einer verringerten cholinergen Modulation kortiko-kortikaler weißer Faserverbindungen assoziiert zu sein. Eine Verlangsamung der PF – wie sie vor allem im Rahmen vaskulärer Demenzen auftritt – konnte demgegenüber mit einer Schädigung der subkortikalen weißen Substanz in Verbindung gebracht werden.

Miskovic et al., 2009) sollte vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse hinterfragt werden. Angesichts der Hinweise auf eine Zunahme lokaler Kohärenzen im Rahmen normaler Entwicklung, könnten erhöhte lokale Kohärenzen im Rahmen kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen auch auf eine erhöhte Integration relevanter Neuronenverbände – möglicherweise als Folge pathologischer oder kompensatorischer Mechanismen (Barry et al., 2011) – hinweisen⁶⁹. Durch eine Kombination von Kohärenz- und Leistungsmaßen könnten über die Integration hirnelektrischer Aktivität hinaus auch Differenzierungsprozesse untersucht werden. Angesichts eines wiederholt postulierten Ungleichgewichts lokaler und globaler Verarbeitung im Rahmen von Schizophrenie (Doniger et al., 2002) und Autismus (Happé & Frith, 2006) könnte ein solches Vorgehen Einblicke in die pathophysiologischen Grundlagen beider Erkrankungen ermöglichen.

Neben Ruhe-EEG Maßen zeigen sich auch für ereigniskorrelierte Potentiale Auffälligkeiten im Rahmen von psychiatrischen Störungen. So finden sich Abweichungen in der **ereigniskorrelierten P3-Komponente** bei Schizophrenie, AD(H)S und geistiger Behin-

⁶⁹ Diese Argumentation bezieht sich gleichermaßen auf die Interpretation von Unterschieden zwischen den Hemisphären (Thatcher, 1994; Thatcher et al., 1986; Tucker, Roth & Bair, 1986) und allgemeine topographische Unterschiede (Barry, Clarke, McCarthy & Selikowitz, 2005a).

derung (Barry, Johnstone & Clarke, 2003b; Itagaki et al., 2011; Moran & Hong, 2011).

Im Rahmen schizophrener Erkrankungen konnten geringere Amplituden mit einem reduzierten Volumen der grauen Substanz in bestimmten Arealen in Verbindung gebracht werden (McCarley et al., 2002). Diese Befunde an überwiegend jungen Erwachsenen lassen sich gut mit Erklärungsmodellen zur Entstehung der Erkrankung vereinbaren und mit entsprechenden Befunden zu exzessiven „Pruning“-Prozessen bei betroffenen Personen im Verlauf der Adoleszenz in Verbindung bringen (Feinberg, 1982). Reduzierte Latenzen der P3-Komponente im Rahmen schizophrener Erkrankungen scheinen mit Beeinträchtigungen der Integrität der weißen Substanz als Folge abweichender Entwicklungsprozesse in der Adoleszenz im Zusammenhang zu stehen (Kubicki et al., 2007). Dies deckt sich mit neurophysiologischen Hinweisen auf eine reduzierte Integration frontaler und parieto-okzipitaler Areale im Rahmen visueller Wahrnehmungsleistungen (Uhlhaas et al., 2006). Angesichts der wiederholt beschriebenen hirnstrukturellen und -funktionellen Auffälligkeiten im Rahmen schizophrener Erkrankungen und deren Zusammenhang mit pathologischer Hirnentwicklung in der Adoleszenz können die vorliegenden Daten für eine Einordnung pathologischer Entwicklungsmuster herangezogen werden. Ausgehend von indirekten Hinweisen auf Beeinträchtigungen der neuronalen Plastizität könnte auch eine An-

wendung des Habituationsparadigmas Einblicke in mögliche neurophysiologische Mechanismen schizophrener Erkrankungen liefern (Uhlhaas et al., 2010). In diesem Zusammenhang sollten jedoch die in den vorliegenden Arbeiten beschriebenen Maße durch Zeit-Frequenz-Analysen miteinander verknüpft werden. Auf dieser Grundlage können Veränderungen in der zeitlichen Synchronisation auch für ereigniskorrelierte Aktivität erfasst und von Veränderungen der Amplituden differenziert werden (Roth et al., 2007).

Diese Ausführungen gelten gleichermaßen für Autismusspektrumserkrankungen (Uhlhaas & Singer, 2007) sowie Lernstörungen und AD(H)S, die ebenfalls mit Abweichungen der Synchronisierung hirnelektrischer Aktivität in Verbindung gebracht wurden (Uhlhaas & Singer, 2006). Erweitert man die zeitliche Spanne der Betrachtung im Sinne von Entwicklung als lebenslangem Prozess, könnte das Wissen um altersabhängige Veränderungen in der Kindheit und Adoleszenz auch zum Verständnis pathologischer Veränderungen im höheren Alter beitragen (siehe [4.4.2](#)). In diesem Zusammenhang kann an dieser Stelle nur kurz auf zwei weitere Arbeiten unter Beteiligung des Autors verwiesen werden, in denen inhibitorische Mechanismen sensorischer Verarbeitung dahingehend untersucht wurden, ob sie eine Differenzierung zwischen normalem Altern und pathologischen Veränderungen im Rahmen von Demenzen erlauben (Gmehlin et al., 2011).

Eine überwiegend atheoretische Quantifizierung von EEG-Daten hat in Kombination mit einer unzureichenden Berücksichtigung altersabhängiger Besonderheiten und voreiligen Schlussfolgerungen zwischenzeitlich zu einer erheblichen Skepsis gegenüber dem Verfahren beigetragen. Neuere Entwicklungen zeigen jedoch, dass das EEG wesentliche, eigenständige Beiträge in den Bereichen klinischer Diagnostik (Bolwig, 2008) und Forschung (Buzsaki & Draguhn, 2004; Segalowitz et al., 2010; Uhlhaas et al., 2010; Varela et al., 2001) zu leisten vermag. Obschon frühere „neurometrische“ Bemühungen auf alleiniger Grundlage der Hirnfunktion (John et al., 1983; John, Pritchep, Fridman & Easton, 1988) zu einer psychiatrischen und neurologischen Diagnosestellung zu gelangen äußerst kritisch bewertet werden müssen (Coburn et al., 2006), verspricht das EEG einzigartige Einblicke in die neurophysiologischen Korrelate psychiatrischer Störungen (Banaschewski & Brandeis, 2007; Rothenberger, 2009). Voraussetzung dafür ist allerdings eine umfassende und differenzierte Beschreibung „normaler“ Veränderungen über das Alter. Dieser Beschreibung ist die vorliegende Arbeit gewidmet. Die dargestellten Befunde erlauben weiterhin Einblicke in die neurophysiologischen Grundlagen reifer Kognition und entsprechende Veränderungen im höheren Alter.

In der Zusammenschau legen die vorliegenden Arbeiten nahe, dass markante Veränderungen in der Bewertung und men-

talen Repräsentation der Umwelt wesentlich durch eine Zunahme der Geschwindigkeit und Effizienz der beteiligten neurophysiologischen Prozesse bedingt sind. Eine wahrscheinliche strukturelle Grundlage dafür wird in der fortschreitenden Differenzierung frontaler und parietaler Areale sowie deren Integration zu einem übergreifenden Netzwerk in der Kindheit und Adoleszenz vermutet. Eine adäquate interne Repräsentation der Umwelt ist dabei wesentliche Voraussetzung für die flexible Anpassung des Verhaltens in einer Umgebung, die Kindern und Jugendlichen im Verlauf der Schulzeit zunehmend komplexere Leistungen abverlangt. Einige der in den vorliegenden Arbeiten untersuchten Variablen liefern dabei Hinweise, dass die beschriebenen kognitiven Veränderungen über die Adoleszenz hinaus andauern. Die Berücksichtigung kurzfristiger Lernmechanismen liefert ferner Anhaltspunkte für eine Abhängigkeit der analysierten Prozesse von Erfahrung. Insofern lassen sich altersabhängige Veränderungen in den untersuchten Maßen im Sinne einer wechselseitigen Abhängigkeit von Struktur und Funktion im Rahmen der fortschreitenden Anpassung des Gehirns an die Erfordernisse der Umwelt verstehen (Uhlhaas et al., 2010). Daraus erwachsen die für die Adoleszenz typischen Fähigkeiten zur Anpassung des Verhaltens gemäß eigener, zunehmend längerfristiger Ziele.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abt, K. (1983). Significance testing of many variables. Problems and solutions. *Neuropsychobiology*, 9(1), 47-51.
- Adrian, E. D., & Matthews, B. H. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *Journal of Physiology*, 81(4), 440-471.
- Allison, T., Hume, A. L., Wood, C. C., & Goff, W. R. (1984). Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 58(1), 14-24.
- Alvarez Amador, A., Valdes Sosa, P. A., Pascual Marqui, R. D., Galan Garcia, L., Biscay Lirio, R., & Bosch Bayard, J. (1989). On the structure of EEG development. *Clin Neurophysiol*, 73(1), 10-19.
- Amelang, M., & Zielinski, W. (2002). *Psychologische Diagnostik und Intervention* (2ed ed.). Heidelberg: Springer.
- Angelakis, E., Lubar, J. F., Stathopoulou, S., & Kounios, J. (2004). Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness. *Clin Neurophysiol*, 115(4), 887-897.
- Anokhin, A. P., Lutzenberger, W., & Birbaumer, N. (1999). Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents. *Int J Psychophysiol*, 33(3), 259-273.
- Anokhin, A. P., van Baal, G. C., van Beijsterveldt, C. E., de Geus, E. J., Grant, J., & Boomsma, D. I. (2001). Genetic correlation between the P300 event-related brain potential and the EEG power spectrum. *Behav Genet*, 31(6), 545-554.
- Anokhin, A. P., & Vogel, F. (1996). EEG Alpha Rhythm Frequency and Intelligence in Normal Adults. *Intelligence*, 23, 1-14.
- Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A., & Aertsen, A. (1996). Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, 273(5283), 1868-1871.
- Babiloni, C., Marzano, N., Iacoboni, M., Infarinato, F., Aschieri, P., Buffo, P., Del Percio, C. (2010). Resting state cortical rhythms in athletes: a high-resolution EEG study. *Brain Res Bull*, 81(1), 149-156.
- Banaschewski, T., & Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry Allied Disciplines*, 48(5), 415-435.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Hajos, M., Dupuy, F. E., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2011). EEG coherence and symptom profiles of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Neurophysiol*, 122(7), 1327-1332.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003a). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 114(2), 171-183.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2005a). Adjusting EEG coherence for inter-electrode distance effects: an exploration in normal children. *Int J Psychophysiol*, 55(3), 313-321.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2005b). EEG coherence adjusted for inter-electrode distance in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol*, 58(1), 12-20.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M., Johnstone, S. J., &

- Rushby, J. A. (2004). Age and gender effects in EEG coherence: I. Developmental trends in normal children. *Clin Neurophysiol*, 115(10), 2252-2258.
- Barry, R. J., Johnstone, S. J., & Clarke, A. R. (2003b). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol*, 114(2), 184-198.
- Basar, E. (1980). *EEG-brain dynamics. Relation between EEG and brain evoked potentials*. Amsterdam: Elsevier.
- Basar, E., Schurmann, M., Basar-Eroglu, C., & Karakas, S. (1997). Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *Int J Psychophysiol*, 26(1-3), 5-29.
- Bell, M. A., & Wolfe, C. D. (2007). Changes in brain functioning from infancy to early childhood: evidence from EEG power and coherence working memory tasks. *Dev Neuropsychol*, 31(1), 21-38.
- Bell, M. A., & Wolfe, C. D. (2008). The Use of the Electroencephalogram in Research on Cognitive Development. In L. A. Schmidt & S. J. Segalowitz (Eds.), *Developmental Psychophysiology: Theory, systems and methods* (pp. 150-170). New York: Cambridge University Press.
- Benninger, C., Matthis, P., & Scheffner, D. (1984). EEG development of healthy boys and girls. Results of a longitudinal study. *Clin Neurophysiol*, 57(1), 1-12.
- Birbaumer, N., & Schmidt, F. (2010). *Biologische Psychologie* (Vol. 7). Heidelberg: Springer.
- Bolwig, T. G. (2008). EEG and psychiatry: time for a resurrection. *Acta Psychiatr Scand*, 117(4), 241-243.
- Boord, P. R., Rennie, C. J., & Williams, L. M. (2007). Integrating "brain" and "body" measures: correlations between EEG and metabolic changes over the human lifespan. *J Integr Neurosci*, 6(1), 205-218.
- Boucher, O., Bastien, C. H., Muckle, G., Saint-Amour, D., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2010). Behavioural correlates of the P3b event-related potential in school-age children. *Int J Psychophysiol*, 76(3), 148-157.
- Boutros, N. N., Arfken, C., Galderisi, S., Warrick, J., Pratt, G., & Iacono, W. (2008). The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res*, 99(1-3), 225-237.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci*, 14(6), 277-290.
- Buzsaki, G. (2005). Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15(7), 827-840.
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford: University Press.
- Buzsaki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926-1929.
- Campbell, I. G., & Feinberg, I. (2009). Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(13), 5177-5180.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Salas, R. M., & Gomez, C. M. (1999). Alpha EEG coherence in different brain states: an electrophysiological index of the arousal level in human subjects. *Neurosci Lett*, 271(3), 167-170.
- Carrillo-de-la-Pena, M. T., & Garcia-Larrea, L. (1999). On the validity of interblock averaging of P300 in clinical settings. *Int J Psychophysiol*, 34(2), 103-112.
- Casey, B., Jones, R. M., & Somerville, L. H. (2011). Braking and Accelerating of the Adolescent Brain. *J Res Adolesc*, 21(1), 21-33.

- Casey, B. J., Galvan, A., & Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 239-244.
- Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*, 28(1), 62-77.
- Casey, B. J., & Munakata, Y. (2002). Converging methods in developmental science: an introduction. *Dev Psychobiol*, 40(3), 197-199.
- Casey, B. J., Tottenham, N., & Fossella, J. (2002). Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Dev Psychobiol*, 40(3), 237-254.
- Castro-Alamancos, M. A., & Connors, B. W. (1996). Short-term synaptic enhancement and long-term potentiation in neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(3), 1335-1339.
- Chiang, A. K., Rennie, C. J., Robinson, P. A., van Albada, S. J., & Kerr, C. C. (2011). Age trends and sex differences of alpha rhythms including split alpha peaks. *Clin Neurophysiol*, 122(8), 1505-1517.
- Chugani, H. T., Phelps, M. E., & Mazziotta, J. C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol*, 22(4), 487-497.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clin Neurophysiol*, 112(5), 806-814.
- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., & Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 119(5), 1002-1009.
- 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(4), 460-500.
- Colon, E. J., de Weerd, J. P., Notermans, S. L., & de Graaf, R. (1979). EEG spectra in children aged 8, 9 and 10 years. Reference values. *J Neurol*, 221(4), 263-268.
- Cragg, L., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., Poulsen, C., Martinu, K., Leonard, G., & Paus, T. (2011). Maturation of EEG power spectra in early adolescence: a longitudinal study. *Dev Sci*, 14(5), 935-943.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Larson, C. L. (2000). Human Electroencephalography. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 27-52). Cambridge: University Press.
- de Graaf-Peters, V. B., & Hadders-Algra, M. (2006). Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Human Dev*, 82(4), 257-266.
- De Pascalis, V., Varriale, V., & Matteoli, A. (2008). Intelligence and P3 components of the event-related potential elicited during an auditory discrimination task with masking. *Intelligence*, 36, 35-47.
- Dimpfel, W. (2008). Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat electropharmacogram. *Neuropsychobiology*, 58(3-4), 178-186.
- Doniger, G. M., Foxe, J. J., Murray, M. M., Higgins, B. A., & Javitt, D. C. (2002). Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59(11), 1011-1020.
- Duffy, F. H. (1994). The Role of Quantified Electroencephalography in Psychological Research. In G. Dawson & K. W. Fischer (Eds.), *Human Behavior and the Developing*

- Brain* (pp. 93-133). New York: The Guilford Press.
- Duffy, F. H., Hughes, J. R., Miranda, F., Bernad, P., & Cook, P. (1994). Status of quantitative EEG (QEEG) in clinical practice, 1994. *Clin Electroencephalogr*, 25(4), VI-XXII.
- Durston, S., Davidson, M. C., Tottenham, N., Galvan, A., Spicer, J., Fossella, J. A., & Casey, B. J. (2006). A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Dev Sci*, 9(1), 1-8.
- Fein, G., Raz, J., Brown, F. F., & Merrin, E. L. (1988). Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69(6), 581-584.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17(4), 319-334.
- Feinberg, I., & Campbell, I. G. (2010). Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization. *Brain Cogn*, 72(1), 56-65.
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M., Chiodi, M. G., Cerqueira, J. N., & Tonelotto, J. M. (2006). Quantitative EEG in children with learning disabilities: analysis of band power. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(2B), 376-381.
- Ford, J. M., Sullivan, E. V., Marsh, L., White, P. M., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (1994). The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Clin Neurophysiol*, 90(3), 214-228.
- Fornari, E., Knyazeva, M. G., Meuli, R., & Maeder, P. (2007). Myelination shapes functional activity in the developing brain. *Neuroimage*, 38(3), 511-518.
- Friedl, W., & Vogel, F. (1979). [The sex differences in the normal resting EEG of young adults (author's transl)]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 10(2), 70-79.
- Fuchigami, T., Okubo, O., Fujita, Y., Okuni, M., Noguchi, Y., & Yamada, T. (1993). Auditory event-related potentials and reaction time in children: evaluation of cognitive development. *Dev Med Child Neurol*, 35(3), 230-237.
- Gasser, T., Bacher, P., & Steinberg, H. (1985). Test-retest reliability of spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 60(4), 312-319.
- Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., & Mocks, J. (1988a). Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69(2), 100-109.
- Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., & Verleger, R. (1987). EEG coherence at rest and during a visual task in two groups of children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 67(2), 151-158.
- Gasser, T., Rousson, V., & Schreiter Gasser, U. (2003). EEG power and coherence in children with educational problems. *J Clin Neurophysiol*, 20(4), 273-282.
- Gasser, T., Verleger, R., Bacher, P., & Sroka, L. (1988b). Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69(2), 91-99.
- Gmehlin, D. (2008). *Altersabhängige Veränderungen im EEG gesunder Kinder und Jugendlicher. Längsschnittliche Analyse der Frequenzzusammensetzung unter Berücksichtigung der Topographie und des Geschlechts*. Diploma Thesis, Heidelberg.
- Gmehlin, D., Kreisel, S. H., Bachmann, S., Weisbrod, M., & Thomas, C. (2011a). Age effects on preattentive and early attentive auditory processing of redundant stimuli: is sensory gating affected by physiological aging? *J Geront. Series A, Biological Sciences*

- and Medical Sciences*, 66(10), 1043-1053.
- Gmehlin, D., Thomas, C., Weisbrod, M., Walther, S., Pfuller, U., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2011b). Individual analysis of EEG background-activity within school age: impact of age and sex within a longitudinal data set. *Inter J Dev Neurosci*, 29(2), 163-170.
- Gmehlin, D., Thomas, C., Weisbrod, M., Walther, S., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2011c). Development of brain synchronisation within school-age - individual analysis of resting (alpha) coherence in a longitudinal data set. *Clin Neurophysiol*, 122(10), 1973-1983.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(21), 8174-8179.
- Gogtay, N., & Thompson, P. M. (2010). Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn*, 72(1), 6-15.
- Goh, S., Bansal, R., Xu, D., Hao, X., Liu, J., & Peterson, B. S. (2011). Neuroanatomical correlates of intellectual ability across the life span. *Dev Cog Neurosci*, 1, 305-312.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Clin Neurophysiol*, 55(4), 468-484.
- Gudmundsson, S., Runarsson, T. P., Sigurdsson, S., Eiriksdottir, G., & Johnsen, K. (2007). Reliability of quantitative EEG features. *Clin Neurophysiol*, 118(10), 2162-2171.
- Hagemann, D., Hewig, J., Walter, C., & Naumann, E. (2008). Skull thickness and magnitude of EEG alpha activity. *Clin Neurophysiol*, 119(6), 1271-1280.
- Happe, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism and Dev Disorders*, 36(1), 5-25.
- Harmony, T., Marosi, E., Diaz de Leon, A. E., Becker, J., & Fernandez, T. (1990). Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75(6), 482-491.
- Hochstein, S., & Ahissar, M. (2002). View from the top: hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron*, 36(5), 791-804.
- Hruby, T., & Marsalek, P. (2003). Event-related potentials--the P3 wave. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 63(1), 55-63.
- Huiskamp, G., Vroeijsstijn, M., van Dijk, R., Wieneke, G., & van Huffelen, A. C. (1999). The need for correct realistic geometry in the inverse EEG problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(11), 1281-1287.
- Huttenlocher, P. R. (2003). Basic neuroscience research has important implications for child development. *Nat Neurosci*, 6(6), 541.
- Itagaki, S., Yabe, H., Mori, Y., Ishikawa, H., Takanashi, Y., & Niwa, S. (2011). Event-related potentials in patients with adult attention-deficit/hyperactivity disorder versus schizophrenia. *Psychiatr Res*, 189(2), 288-291.
- James, L. M., Halliday, D. M., Stephens, J. A., & Farmer, S. F. (2008). On the development of human corticospinal oscillations: age-related changes in EEG-EMG coherence and cumulant. *Euro J Neurosci*, 27(12), 3369-3379.
- Jann, K., Dierks, T., Boesch, C., Kottlow, M., Strik, W., & Koenig, T. (2009). BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network. *Neuroimage*, 45(3), 903-916.

- Jausovec, N., & Jausovec, K. (2000a). Correlations between ERP parameters and intelligence: a reconsideration. *Biol Psychology*, 55(2), 137-154.
- Jausovec, N., & Jausovec, K. (2000b). Differences in resting EEG related to ability. *Brain Topogr*, 12(3), 229-240.
- Jenni, O. G., & Carskadon, M. A. (2004). Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep*, 27(4), 774-783.
- Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci*, 11(7), 267-269.
- John, E. R., Ahn, H., Prichep, L., Trepetin, M., Brown, D., & Kaye, H. (1980). Developmental equations for the electroencephalogram. *Science*, 210(4475), 1255-1258.
- John, E. R., Prichep, L., Ahn, H., Easton, P., Fridman, J., & Kaye, H. (1983). Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. *Prog Neurobiol*, 21(4), 239-290.
- John, E. R., Prichep, L. S., Fridman, J., & Easton, P. (1988). Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science*, 239(4836), 162-169.
- Johnson, R., Jr. (1989). Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology*, 26(6), 651-667.
- Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sciences*, 30(2), 135-154; discussion 154-187.
- Junghöfer, M. (1998). *Räumlich hochauflösendes EEG: Prinzipien der Generierung, Meßtechnik und Signalanalyse*. PhD, Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Konstanz, Konstanz.
- Kail, R. V., & Ferrer, E. (2007). Processing speed in childhood and adolescence: longitudinal models for examining developmental change. *Child Dev*, 78(6), 1760-1770.
- Katada, A., Ozaki, H., Suzuki, H., & Suhara, K. (1981). Developmental characteristics of normal and mentally retarded children's EEGs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 52(2), 192-201.
- Katsanis, J., Iacono, W. G., & McGue, M. K. (1996). The association between P300 and age from preadolescence to early adulthood. *Int J Psychophysiol*, 24(3), 213-221.
- Kerr, C. C., van Albada, S. J., Rennie, C. J., & Robinson, P. A. (2010). Age trends in auditory oddball evoked potentials via component scoring and deconvolution. *Clin Neurophysiol*, 121(6), 962-976.
- Keshavan, M. S. (1999). Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatric Res*, 33(6), 513-521.
- Klein, C. (2001). Developmental functions for saccadic eye movement parameters derived from pro- and antisaccade tasks. *Exp Brain Res*, 139(1), 1-17.
- Klein, C., & Feige, B. (2005). An independent components analysis (ICA) approach to the study of developmental differences in the saccadic contingent negative variation. *Biol Psychology*, 70(2), 105-114.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(2-3), 169-195.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schimke, H., & Pachinger, T. (1996). Alpha frequency, reaction time, and the speed of processing information. *J Clin Neurophysiol*, 13(6), 511-518.
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the

- inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*, 53(1), 63-88.
- Kolev, V., Demiralp, T., Yordanova, J., Ademoglu, A., & Isoglu-Alkac, U. (1997). Time-frequency analysis reveals multiple functional components during oddball P300. *Neuroreport*, 8(8), 2061-2065.
- Kondacs, A., & Szabo, M. (1999). Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. *Clin Neurophysiol*, 110(10), 1708-1716.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., . . . Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatric Res*, 41(1-2), 15-30.
- Kveraga, K., Boshyan, J., & Bar, M. (2007). Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition. *J Neurosci*, 27(48), 13232-13240.
- Ladish, C., & Polich, J. (1989). P300 and probability in children. *J Experimental Child Psychol*, 48(2), 212-223.
- Lammers, W. J., & Badia, P. (1989). Habituation of P300 to target stimuli. *Physiology and Behavior*, 45(3), 595-601.
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*, 40(3), 1044-1055.
- Leocani, L., & Comi, G. (1999). EEG coherence in pathological conditions. *J Clin Neurophysiol*, 16(6), 548-555.
- Lew, G. S., & Polich, J. (1993). P300, habituation, and response mode. *Physiology and Behavior*, 53(1), 111-117.
- Luna, B., & Sweeney, J. A. (2004). The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 296-309.
- Mabbott, D. J., Noseworthy, M., Bouffet, E., Laughlin, S., & Rockel, C. (2006). White matter growth as a mechanism of cognitive development in children. *Neuroimage*, 33(3), 936-946.
- Makeig, S. (2002). Response: event-related brain dynamics -- unifying brain electrophysiology. *Trends Neurosci*, 25(8), 390.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci*, 8(5), 204-210.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T. P., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E., & Sejnowski, T. J. (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*, 295(5555), 690-694.
- Marcuse, L. V., Schneider, M., Mortati, K. A., Donnelly, K. M., Arnedo, V., & Grant, A. C. (2008). Quantitative analysis of the EEG posterior-dominant rhythm in healthy adolescents. *Clin Neurophysiol*, 119(8), 1778-1781.
- Marosi, E., Harmony, T., Becker, J., Bernal, J., Reyes, A., Rodriguez, M., & Fernandez, T. (1993). Sex differences in EEG coherence in normal children. *Int J Neurosci*, 72(1-2), 115-121.
- Marosi, E., Harmony, T., Becker, J., Reyes, A., Bernal, J., Fernandez, T., Guerrero, V. (1995). Electroencephalographic coherences discriminate between children with different pedagogical evaluation. *Int J Psychophysiol*, 19(1), 23-32.
- Marosi, E., Harmony, T., Reyes, A., Bernal, J., Fernandez, T., Guerrero, V., Rodriguez, H. (1997). A follow-up study of EEG coherences in children with different pedagogical evaluations. *Int J Psychophysiol*, 25(3), 227-235.
- Marosi, E., Harmony, T., Sanchez, L., Becker, J., Bernal, J., Reyes, A., Fernandez, T.

- (1992). Maturation of the coherence of EEG activity in normal and learning-disabled children. *Clin Neurophysiol*, 83(6), 350-357.
- Marshall, P. J., Bar-Haim, Y., & Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin Neurophysiol*, 113(8), 1199-1208.
- Marshall, P. J., Reeb, B. C., Fox, N. A., Nelson, C. A., 3rd, & Zeanah, C. H. (2008). Effects of early intervention on EEG power and coherence in previously institutionalized children in Romania. *Development and Psychopathology*, 20(3), 861-880.
- Martin, F., Delpont, E., Suisse, G., Richelme, C., & Dolisi, C. (1993). Long latency event-related potentials (P300) in gifted children. *Brain and Dev*, 15(3), 173-177.
- Martinovic, Z., Jovanovic, V., & Ristanovic, D. (1998). EEG power spectra of normal preadolescent twins. Gender differences of quantitative EEG maturation. *Neurophysiol Clin*, 28(3), 231-248.
- Matoušek, M., & Petersén, I. (1973). Frequency Analysis of the EEG in Normal Children and Adolescents. In P. Kellaway & I. Petersén (Eds.), *Automation of Clinical Electroencephalography* (pp. 75-102). New York: Raven Press.
- Matsuura, M., Yamamoto, K., Fukuzawa, H., Okubo, Y., Uesugi, H., Moriiwa, M., Shimazono, Y. (1985). Age development and sex differences of various EEG elements in healthy children and adults--quantification by a computerized wave form recognition method. *Clin Neurophysiol*, 60(5), 394-406.
- Matthis, P., Scheffner, D., Benninger, C., Lipinski, C., & Stolzis, L. (1980). Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 49(5-6), 626-635.
- McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., Zarate, C., Shenton, M. E. (2002). Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59(4), 321-331.
- Miller, R. (2007). Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *Int J Psychophysiol*, 64(1), 18-23.
- Mima, T., Oluwatimilehin, T., Hiraoka, T., & Hallett, M. (2001). Transient interhemispheric neuronal synchrony correlates with object recognition. *J Neuroscience*, 21(11), 3942-3948.
- Miskovic, V., Schmidt, L. A., Boyle, M., & Saigal, S. (2009). Regional electroencephalogram (EEG) spectral power and hemispheric coherence in young adults born at extremely low birth weight. *Clin Neurophysiol*, 120(2), 231-238.
- Miskovic, V., Schmidt, L. A., Georgiades, K., Boyle, M., & Macmillan, H. L. (2010). Adolescent females exposed to child maltreatment exhibit atypical EEG coherence and psychiatric impairment: linking early adversity, the brain, and psychopathology. *Development and Psychopathology*, 22(2), 419-432.
- Moran, L. V., & Hong, L. E. (2011). High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37(4), 659-663.
- Moretti, D. V., Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Ferreric, F., . . . Rossini, P. M. (2004). Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 115(2), 299-308.
- Muller, V., Gruber, W., Klimesch, W., & Lindenberger, U. (2009). Lifespan differences in cortical dynamics of

- auditory perception. *Dev Sci*, 12(6), 839-853.
- Murias, M., Swanson, J. M., & Srinivasan, R. (2007). Functional connectivity of frontal cortex in healthy and ADHD children reflected in EEG coherence. *Cereb Cortex*, 17(8), 1788-1799.
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry*, 62(3), 270-273.
- Nanova, P., Lyamova, L., Hadjigeorgieva, M., Kolev, V., & Yordanova, J. (2008). Gender-specific development of auditory information processing in children: an ERP study. *Clin Neurophysiol*, 119(9), 1992-2003.
- Neubauer, A. C., & Fink, A. (2009). Intelligence and neural efficiency. *Neurosci and Biobehav Rev*, 33(7), 1004-1023.
- Neubauer, A. C., Grabner, R. H., Freudenthaler, H. H., Beckmann, J. F., & Guthke, J. (2004). Intelligence and individual differences in becoming neurally efficient. *Acta Psychologica*, 116(1), 55-74.
- Niedermeyer, E. (1997). Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol*, 26(1-3), 31-49.
- Niedermeyer, E., & Lopes da Silva, F. (1987). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields* (2ed ed.). Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Noachtar, S., Binnie, C., Ebersole, J., Maguère, F., Sakamoto, A., & Westmoreland, B. (2004). Glossar der meistgebrauchten Begriffe in der klinischen Elektroenzephalographie und Vorschläge für die EEG-Befunderstellung. *Klin Neurophysiol*, 35, 5-21.
- Nunez, P. L., Silberstein, R. B., Shi, Z., Carpenter, M. R., Srinivasan, R., Tucker, D. M., Wijesinghe, R. S. (1999). EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol*, 110(3), 469-486.
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). *Electric Fields of the Brain. The Neurophysics of EEG* (2nd ed.). Oxford: University Press.
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5), 499-515.
- Nunez, P. L., Wingeier, B. M., & Silberstein, R. B. (2001). Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp*, 13(3), 125-164.
- Nuwer, M. R. (1988). Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *J Clin Neurophysiol*, 5(1), 1-43.
- Oelkers-Ax, R. (2008). *Entwicklung von Informationsverarbeitung und kognitiven Prozessen während des Schulalters: Beitrag von Reifungsmodellen zum pathogenetischen Verständnis von neuropsychiatrischen Störungen am Beispiel der Migräne*. PD Habilitation, Heidelberg, Neckargemünd.
- Oerter, R., & Montada, L. (2008). *Entwicklungspsychologie* (6th ed.). Weinheim: Beltz Psychologie Verlags Union.
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Posikera, I. N., & Elam, M. (2006). EEG theta rhythm in infants and preschool children. *Clin Neurophysiol*, 117(5), 1047-1062.
- Otero, G. A., Pliego-Rivero, F. B., Fernandez, T., & Ricardo, J. (2003). EEG development in children with sociocultural disadvantages: a

- follow-up study. *Clin Neurophysiol*, 114(10), 1918-1925.
- Palva, S., & Palva, J. M. (2007). New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends in Neurosci*, 30(4), 150-158.
- Pan, J., Takeshita, T., & Morimoto, K. (2000). P300 habituation from auditory single-stimulus and oddball paradigms. *Int J Psychophysiol*, 37(2), 149-153.
- Paus, T. (2010). Growth of white matter in the adolescent brain: myelin or axon? *Brain Cogn*, 72(1), 26-35.
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Rev Neurosci*, 9(12), 947-957.
- Pfueller, U. (2004). *Entwicklung und Habituation der P300 EKP-Komponente bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne* PhD, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg.
- Pfueller, U., Oelkers-Ax, R., Gmehlin, D., Parzer, P., Roesch-Ely, D., Weisbrod, M., & Bender, S. (2010). Maturation of P300 amplitude and short-term learning as reflected by P300 habituation between trial blocks in children. *Int J Psychophysiol*; 79, 184-194.
- Picton, T. W., & Taylor, M. J. (2007). Electrophysiological evaluation of human brain development. *Dev Neuropsychol*, 31(3), 249-278.
- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox, N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30(6), 547-558.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118(10), 2128-2148.
- Polich, J., Ladish, C., & Burns, T. (1990). Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size. *Int J Psychophysiol*, 9(3), 237-248.
- Pop-Jordanova, N., Zorcec, T., Demerdzieva, A., & Gucev, Z. (2010). QEEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autistic spectrum disorder. *Nonlinear Biomedical Physics*, 4(1), 4.
- Posthuma, D., Neale, M. C., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. (2001). Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behav Genet*, 31(6), 567-579.
- Poulsen, C., Picton, T. W., & Paus, T. (2009). Age-related changes in transient and oscillatory brain responses to auditory stimulation during early adolescence. *Dev Sci*, 12(2), 220-235.
- Quartz, S. R., & Sejnowski, T. J. (1997). The neural basis of cognitive development: a constructivist manifesto. *Behavioral and Brain Sciences*, 20(4), 537-556; discussion 556-596.
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37(4), 1083-1090.
- Ravden, D., & Polich, J. (1998). Habituation of P300 from visual stimuli. *Int J Psychophysiol*, 30(3), 359-365.
- Rennie, C. J., Robinson, P. A., & Wright, J. J. (2002a). Unified neurophysical model of EEG spectra and evoked potentials. *Biol Cybern*, (86), 457-471.
- Rennie, C. J., Robinson, P. A., & Wright, J. J. (2002b). Unified neurophysical model of EEG spectra and evoked potentials. *Biol Cybern*, 86(6), 457-471.
- Richard Clark, C., Veltmeyer, M. D., Hamilton, R. J., Simms, E., Paul, R., Hermens, D., & Gordon, E. (2004). Spontaneous alpha peak frequency predicts working memory performance across the age span. *Int J Psychophysiol*, 53(1), 1-9.

- Romero, R., & Polich, J. (1996). P3(00) habituation from auditory and visual stimuli. *Physiology and Behavior*, *59*(3), 517-522.
- Roth, A., Roesch-Ely, D., Bender, S., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2007). Increased event-related potential latency and amplitude variability in schizophrenia detected through wavelet-based single trial analysis. *Int J Psychophysiol*, *66*(3), 244-254.
- Rothenberger, A. (2009). Brain oscillations forever - neurophysiology in future research of child psychiatric problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *50*(1-2), 79-86.
- Rothenberger, A., Banaschewski, T., Siniatchkin, M., & Heinrich, K. (2007). Entwicklungsneurophysiologie. In B. Herpertz-Dahlmann, F. Resch, M. Schulte-Marwort & A. Warnke (Eds.), *Entwicklungspsychiatrie - Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen* (2 ed., pp. 55-88). Stuttgart: Schattauer.
- Rothenberger, A., & Huther, G. (1997). The role of psychosocial stress in childhood for structural and functional brain development: neurobiological basis of developmental psychopathology. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*, *46*(9), 623-644.
- Salami, M., Itami, C., Tsumoto, T., & Kimura, F. (2003). Change of conduction velocity by regional myelination yields constant latency irrespective of distance between thalamus and cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(10), 6174-6179.
- Sambeth, A., Maes, J. H., Quian Quiroga, R., Van Rijn, C. M., & Coenen, A. M. (2004). Enhanced re-habituation of the orienting response of the human event-related potential. *Neurosci Letters*, *356*(2), 103-106.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gruber, W. R., Hanslmayr, S., Freunberger, R., & Doppelmayr, M. (2007). Are event-related potential components generated by phase resetting of brain oscillations? A critical discussion. *Neurosci*, *146*(4), 1435-1444.
- Schandry, R. (2006). *Biologische Psychologie* (2ed ed.). Weinheim: Beltz Psychologie Verlags Union.
- Scheeringa, R., Fries, P., Petersson, K. M., Oostenveld, R., Grothe, I., Norris, D. G., Bastiaansen, M. C. (2011). Neuronal dynamics underlying high- and low-frequency EEG oscillations contribute independently to the human BOLD signal. *Neuron*, *69*(3), 572-583.
- Schiff, S. J. (2005). Dangerous phase. *Neuroinformatics*, *3*(4), 315-318.
- Schmid, R. G., Tirsch, W. S., Rappelsberger, P., Weinmann, H. M., & Poppl, S. J. (1992). Comparative coherence studies in healthy volunteers and Down's syndrome patients from childhood to adult age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *83*(2), 112-123.
- Schmid, R. G., Tirsch, W. S., & Scherb, H. (2002). Correlation between spectral EEG parameters and intelligence test variables in school-age children. *Clin Neurophysiol*, *113*(10), 1647-1656.
- Seaman, M. A., Levin, J. R., & Serlin, R. C. (1991). New Developments in Pairwise Multiple Comparisons: Some Powerful and Practicable Procedures. *Psychol Bull*, *110*(3), 577-586.
- Segalowitz, S. J., & Barnes, K. L. (1993). The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiol*, *30*(5), 451-459.
- Segalowitz, S. J., & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. *Brain Cogn*, *55*(1), 116-133.
- Segalowitz, S. J., & Rose-Krasnor, L. (1992). The construct of brain maturation in

- theories of child development. *Brain Cogn*, 20(1), 1-7.
- Segalowitz, S. J., Santesso, D. L., & Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain Cogn*, 72(1), 86-100.
- Sgouros, S., Natarajan, K., Hockley, A. D., Goldin, J. H., & Wake, M. (1999). Skull base growth in childhood. *Pediatr Neurosurg*, 31(5), 259-268.
- Shaw, J. C. (1981). An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis. *J Med Eng Technol*, 5(6), 279-288.
- Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1(3), 255-266.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, 440(7084), 676-679.
- Singer, W. (1995). Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science*, 270(5237), 758-764.
- Singer, W. (2009). Distributed processing and temporal codes in neuronal networks. *Cognitive Neurodynamics*, 3(3), 189-196.
- Somsen, R. J., van't Klooster, B. J., van der Molen, M. W., van Leeuwen, H. M., & Licht, R. (1997). Growth spurts in brain maturation during middle childhood as indexed by EEG power spectra. *Biol Psychol*, 44(3), 187-209.
- Somsen, R. J., & van Beek, B. (1998). Ocular artifacts in children's EEG: selection is better than correction. *Biol Psychol*, 48(3), 281-300.
- Srinivasan, R. (1999). Spatial structure of the human alpha rhythm: global correlation in adults and local correlation in children. *Clin Neurophysiol*, 110(8), 1351-1362.
- Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends Cogn Sci*, 9(2), 69-74.
- Stevens, M. C. (2009). The developmental cognitive neuroscience of functional connectivity. *Brain Cogn*, 70(1), 1-12.
- Stige, S., Fjell, A. M., Smith, L., Lindgren, M., & Walhovd, K. B. (2007). The development of visual P3a and P3b. *Dev Neuropsychol*, 32(1), 563-584.
- Supekar, K., Musen, M., & Menon, V. (2009). Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS Biology*, 7(7).
- Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Ostby, Y., Westlye, L. T., Due-Tonnessen, P., Bjornerud, A., & Walhovd, K. B. (2011). The brain dynamics of intellectual development: waxing and waning white and gray matter. *Neuropsychologia*, 49(13), 3605-3611.
- Tarokh, L., Carskadon, M. A., & Achermann, P. (2010). Developmental changes in brain connectivity assessed using the sleep EEG. *Neuroscience*, 171(2), 622-634.
- Teicher, M. H., Ito, Y., Glod, C. A., Andersen, S. L., Dumont, N., & Ackerman, E. (1997). Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 160-175.
- Thatcher, R. W. (1992). Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn*, 20(1), 24-50.
- Thatcher, R. W. (1994). Cyclic Cortical Reorganisation: Origins of Human Cognitive Development. In G. Dawson & K. W. Fischer (Eds.), *Human Behavior and the Developing Brain* (pp. 232-266). New York: The Guilford Press.
- Thatcher, R. W., Krause, P. J., & Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64(2), 123-143.
- Thatcher, R. W., North, D. M., & Biver, C. J. (2008a). Development of cortical

- connections as measured by EEG coherence and phase delays. *Hum Brain Mapp*, 29(12), 1400-1415.
- Thatcher, R. W., North, D. M., & Biver, C. J. (2008b). Intelligence and EEG phase reset: A two compartmental model of phase shift and lock. *Neuroimage*, 42(4), 1639-1653.
- Thomas, C., Gmehlin, D., Kreisel, S. H., Toepfer, M., Arolt, V. & Weisbrod, M. Multistage auditory gating correlates differentially to neuropsychological performance in ageing and alzheimer's disease. Submitted to the *J Psychiatr & Neurosci*.
- Travis, F. (1998). Cortical and cognitive development in 4th, 8th and 12th grade students. The contribution of speed of processing and executive functioning to cognitive development. *Biol Psychology*, 48(1), 37-56.
- Trier, U. (2003). Ereigniskorrelierte Potentiale. from Universität Trier <http://cognition.iig.uni-freiburg.de/teaching/veranstaltungen/ss03/Neuro/Ereigniskorrelierte%20Potential.e.pdf>
- Tucker, D. M., Roth, D. L., & Bair, T. B. (1986). Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 63(3), 242-250.
- Uddin, L. Q., Supekar, K. S., Ryali, S., & Menon, V. (2011). Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *J Neurosci*, 31(50), 18578-18589.
- Uhlhaas, P. J., Linden, D. E., Singer, W., Haenschel, C., Lindner, M., Maurer, K., & Rodriguez, E. (2006). Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci*, 26(31), 8168-8175.
- Uhlhaas, P. J., Pipa, G., Lima, B., Melloni, L., Neuenschwander, S., Nikolic, D., & Singer, W. (2009a). Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Front Integr Neurosci*, 3, 17.
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Rodriguez, E., Rotarska-Jagiela, A., & Singer, W. (2010). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci*, 14(2), 72-80.
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Singer, W., Haenschel, C., Sireteanu, R., & Rodriguez, E. (2009b). The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(24), 9866-9871.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155-168.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2007). What do disturbances in neural synchrony tell us about autism? *Biological Psychiatry*, 62(3), 190-191.
- Ulrich, G., & Frick, K. (1986). A new quantitative approach to the assessment of stages of vigilance as defined by spatiotemporal EEG patterning. *Percept Mot Skills*, 62(2), 567-576.
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 553-564.
- van Albada, S. J., Kerr, C. C., Chiang, A. K., Rennie, C. J., & Robinson, P. A. (2010). Neurophysiological changes with age probed by inverse modeling of EEG spectra. *Clin Neurophysiol*, 121(1), 21-38.
- van Baal, G. C., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. (2001a). Longitudinal genetic analysis of EEG coherence in young twins. *Behav Genet*, 31(6), 637-651.
- Van Baal, G. C. M., van Beijsterveldt, C. E. M., Molenaar, P. C. M., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. C. (2001b). A Genetic Perspective on the Developing Brain: Electrophysiological Indices of

- Neural Functioning in Young and Adolescent Twins. *European Psychologist*, 6(4), 254-263.
- van Beijsterveldt, C. E., Molenaar, P. C., de Geus, E. J., & Boomsma, D. I. (1998). Genetic and environmental influences on EEG coherence. *Behav Genet*, 28(6), 443-453.
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2(4), 229-239.
- Verleger, R. (1997). On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, 34(2), 131-156.
- von Stein, A., Chiang, C., & Konig, P. (2000). Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(26), 14748-14753.
- Von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha theta synchronization. *Int J Psychophysiol*, 38, 301-313.
- Vuga, M., Fox, N. A., Cohn, J. F., Kovacs, M., & George, C. J. (2008). Long-term stability of electroencephalographic asymmetry and power in 3 to 9 year-old children. *Int J Psychophysiol*, 67(1), 70-77.
- Werner, J. (1997). *Lineare Statistik* (2ed ed.). Weinheim: Beltz Psychologie Verlags Union.
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum Brain Mapp*, 28(3), 228-237.
- Wilke, M., Krageloh-Mann, I., & Holland, S. K. (2007). Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. *Exp Brain Res*, 178(3), 296-307.
- Wu, L., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2010). Reactivity of hemodynamic responses and functional connectivity to different states of alpha synchrony: a concurrent EEG-fMRI study. *Neuroimage*, 52(4), 1252-1260.
- Yakovlev, P. I., & Lecours, A.-R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation in the brain. In A. Minkowski. In A. Minkowski (Ed.), *Regional development of the brain in early life* (pp. 3-70). Oxford: Blackwell.
- Yordanova, J., & Kolev, V. (1998). Event-related alpha oscillations are functionally associated with P300 during information processing. *Neuroreport*, 9(14), 3159-3164.
- Yordanova, J., & Kolev, V. (2008). Event-Related Brain Oscillations in Normal Development. In L. A. Schmidt & S. J. Segalowitz (Eds.), *Developmental Psychophysiology - Theory, Systems and Methods* (1 ed., Vol. 1, pp. 15-68). Cambridge: Cambridge University Press.
- Yordanova, J., Kolev, V., & Polich, J. (2001). P300 and alpha event-related desynchronization (ERD). *Psychophysiol*, 38(1), 143-152.
- Zschocke, S. (2002). *Klinische Elektroenzephalographie* (2ed ed.). Berlin: Springer.

WEITERE ARBEITEN UNTER BETEILIGUNG DES AUTORS

Gmehlin, D., Kreisel, S. H., Bachmann, S., Weisbrod, M., & Thomas, C. (2011a). Age effects on preattentive and early attentive auditory processing of redundant stimuli: is sensory gating affected by physiological aging? *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 66(10), 1043-1053.

Thomas, C., Gmehlin, D., Kreisel, S. H., Toepper, M., Arolt, V. & Weisbrod, M. Multistage auditory gating correlates differentially to neuropsychological performance in ageing and alzheimer's disease. Submitted to the *Journal Psychiatry & Neuroscience*.

Gmehlin, D., Thomas, C., Weisbrod, M., Walther, S., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2010). Entwicklung von Hirnsynchronisationsmustern im Schulalter – Längsschnittliche Analyse von EEG-Kohärenzen in individualisierten Frequenzbändern. Poster: *Biologische Kinder und Jugendpsychiatrie*, Ulm.

ERKLÄRUNG

Erklärung gemäß § 8 Abs. 1 Buchst. b) der Promotionsordnung der Universität Heidelberg für die Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die Zitate gekennzeichnet habe.

Erklärung gemäß § 8 Abs. 1 Buchst. c) der Promotionsordnung der Universität Heidelberg für die Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften

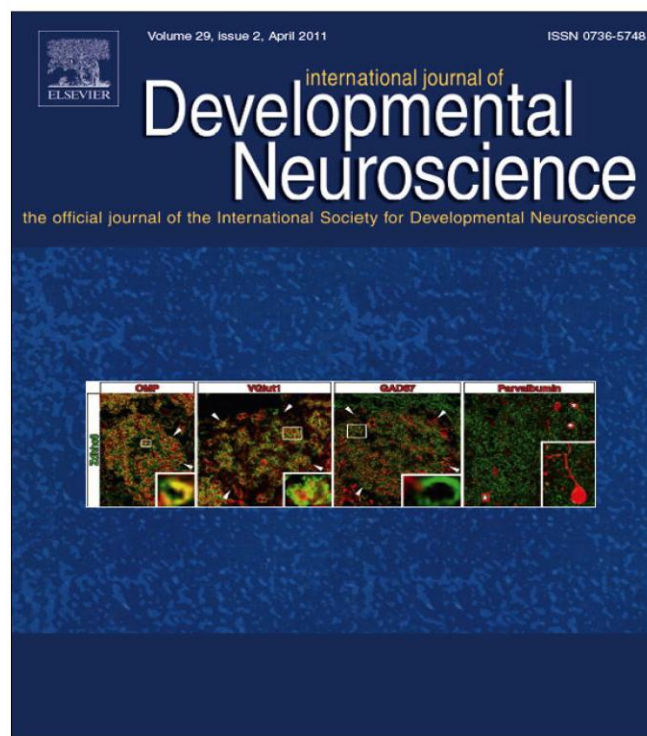
Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation in dieser oder einer anderen Form nicht anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Name, Vorname _____

Datum, Unterschrift _____

ORIGINALARBEITEN

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>

Author's personal copy

Int. J. Devl Neuroscience 29 (2011) 163–170



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Developmental Neuroscience

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijdevneu

Individual analysis of EEG background-activity within school age: impact of age and sex within a longitudinal data set

Dennis Gmehlin^{a,*}, Christine Thomas^{a,d}, Matthias Weisbrod^{a,c}, Stephan Walther^a, Ute Pfüller^{a,c}, Franz Resch^b, Rieke Oelkers-Ax^{a,b}

^a Section of Experimental Psychopathology and Neurophysiology, Department of Psychiatry, University of Heidelberg, Voss-Strafße 4, 69115 Heidelberg, Germany

^b Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Heidelberg, Germany

^c Psychiatric Department, SRH Clinical Centre, Karlsbad-Langensteinbach, Germany

^d Department of Geriatric Psychiatry, Centre of Psychiatry and Psychotherapy, Ev. Hospital Bielefeld-Bethel, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 August 2010

Received in revised form

12 November 2010

Accepted 29 November 2010

Keywords:

EEG

Longitudinal development

Peak frequency

Individualized band power

Sex

ABSTRACT

Objectives: Quantitative EEG can monitor changes in brain function during development and may help to understand developmental disorders. However, current EEG-databases are primarily based on standardized frequency bands which disregard age-related changes in alpha peak frequency (PF) and therefore complicate the interpretation of spectral estimates in the theta and alpha range.

Methods: We used a two point longitudinal design in order to analyze intraindividual changes in 40 healthy children and adolescents with age (T_1 : 6–18 years; interval approximately 4 years). Using a 64-channel eyes closed resting EEG we calculated absolute/relative power in individualized frequency bands (IFB: delta, theta, $\alpha_{1/2}$ and beta) based on PF.

Results: PF increased with age, with changes being larger for children than adolescents. Controlling for changes in PF, changes in absolute/relative $\alpha_{1/2}$ power and in absolute beta power were minor. Relative beta power, however, increased while absolute/relative delta and theta power decreased massively.

Sex-differences in PF did not reach significance. However, boys exhibited larger changes during adolescence than girls for all absolute power measures except alpha.

Conclusion: Normal EEG development during school-age is mainly based on an absolute decrease of slow frequency activity and increases of PF which may be interpreted in terms of a reorganization of the EEG towards a higher frequency oscillatory scale rather than a maturation of the theta– $\alpha_{1/2}$ band power sequence. Age-related changes differed between boys and girls suggesting a different developmental timing for the sexes. In future studies a combined analysis of PF and IFB may help to specify deviations in developmental disorders.

© 2010 ISDN. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Development in childhood and adolescence is marked by dramatic changes in both brain structure and function (Whitford et al., 2007; Feinberg and Campbell, 2010). Electroencephalography (EEG) as a direct and non-invasive measure of brain function is particularly well suited for the repeated examination of children and adolescents. An exact description of the normal development of brain function is of utmost importance as it may provide basic information for the understanding, diagnosis and therapy of different disorders like schizophrenia, autism and ADHD, which are associated with developmental problems (Coburn et al., 2006).

The resting EEG recorded from the scalp is a complex summation of multiple waves of different frequencies. For the purpose of quantification spectral analysis can be used to estimate amplitude or power measures in the frequency-bands delta, theta, alpha and beta providing reliable information about the excitability of neural networks and their change with age (Nunez and Srinivasan, 2006).

1.1. Age-related changes in the EEG power spectrum

Considering both older qualitative (Smith, 1938; Lindsley, 1939) and recent quantitative studies (Dustman et al., 1999; Clarke et al., 2001; Whitford et al., 2007) in EEG developmental literature, one consistent finding is a reduction of the proportion of slow waves in the delta and theta range accompanied by a relative increase of faster alpha and beta activity during childhood and adolescence (Segalowitz et al., 2010). Generally these relative changes have been shown to be based on a strong decrease in absolute delta and theta power (Matoušek and Petersén, 1973; Somsen et al., 1997).

Abbreviations: IFB, individualized frequency bands; SFB, standardized frequency bands; PF, peak frequency.

* Corresponding author. Tel.: +49 6221 56 5533; fax: +49 6221 56 5477.

E-mail address: Dennis.Gmehlin@med.uni-heidelberg.de (D. Gmehlin).

0736-5748/\$36.00 © 2010 ISDN. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.11.005

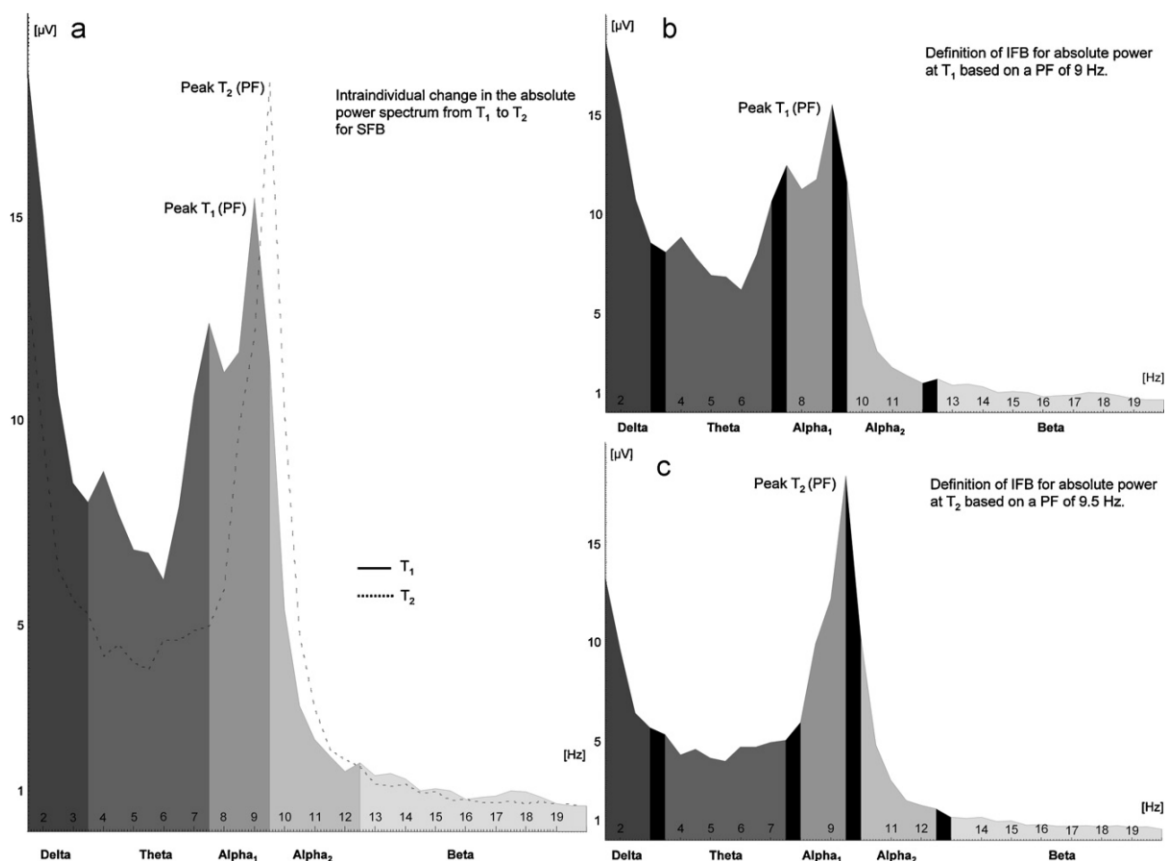


Fig. 1. Comparison of standardized and individualized frequency bands. Subject: Boy, 12 years old at T₁. Power is averaged over all electrodes. (a) SFB are defined according to Gasser et al. (1988a,b). (b and c) In contrast to SFB, IFB are defined without overlap. Additional information is given in Section 2.3.

Nevertheless a few questions remain unanswered. Concerning the alpha-band some results speak in favour of a general increase of relative alpha activity (John et al., 1980; Matthis et al., 1981; Clarke et al., 2001) whereas other studies found a more differentiated picture with relative alpha₁ decreasing and alpha₂ increasing with age (Gasser et al., 1988b). Unfortunately an integration of these inconsistent results is complicated by different definitions of the alpha band. Inconsistent results in EEG developmental literature are also evident with regard to sex differences. Though some authors have not been able to identify sex differences (Gasser et al., 1988b), the majority of studies found more relative theta and less relative alpha in girls (Matthis et al., 1980; Benninger et al., 1984; Clarke et al., 2001; Nanova et al., 2008). These results have often been taken as an evidence for a maturational lag of girls compared with boys, which is in contrast to common developmental knowledge. However some studies have also found increased beta activity in girls (Matoušek and Petersén, 1973; Friedl and Vogel, 1979).

Finally a more basic drawback of most quantitative studies is their cross-sectional design. Considering the substantial interindividual variability of EEG parameters this approach may mask age dependent effects. Based on one of the rare longitudinal datasets using spectral analysis, Benninger et al. (1984) showed that interindividual variability was larger than intraindividual change with age. In another longitudinal study dealing with dyslexia, 2/3 of the participants showed minor to severe reading difficulties, complicating statements about normal development (Harmony et al., 1995).

1.2. Impact of peak frequency (PF)

Besides cross-sectional data, all studies cited above used standardized frequency bands (SFB) to describe age-related changes in children and adolescents. However SFB were defined for (healthy) adults and it is a matter of debate if they can be applied to children (Bell and Wolfe, 2008). Peak frequency (PF) in normal adults is defined as the highest spectral estimate in the power spectrum. Despite large interindividual variability, PF in adults is marked by intraindividual stability and roughly corresponds to the alpha rhythm (Klimesch, 1999).

Although children and adolescents already exhibit a PF within the alpha-range (Niedermeyer, 1997), PF slowly increases and reaches an adult level not until the end of adolescence or early adulthood (Marcuse et al., 2008). Consequently, in developmental studies both age-related changes in power and increases in PF account for changes in SFB. A possible influence of PF on band-power in SFB is exemplified in Fig. 1 for a single male subject. In accordance with a PF in the alpha range, Fig. 1 suggests that changes in PF mainly affect the alpha-band. However a possible influence on absolute theta power cannot be excluded.

One possibility to isolate the confounded development in PF and power measures is an application of individualized frequency bands (IFB). Using the PF as an anchor point for alpha, IFB correspond more closely to the actual alpha rhythm and control for intraindividual changes in PF. Thus IFB indicate changes in amplitude, independent of changes in PF. If comparisons between

subjects are made – for example, for the variable sex – IFB reduce variability by accounting for interindividual differences in PF (Klimesch, 1999). Consequently an individual approach to age-related changes in EEG activity may help to understand inconsistent results in EEG developmental literature.

Based on a subdivision of the alpha range within SFB it seems likely that with increasing PF, power is incrementally attributed to the alpha₂ instead of the alpha₁ band. As a consequence alpha₁ decreases whereas alpha₂ increases (Matoušek and Petersén, 1973; Colon et al., 1979; Benninger et al., 1984; Gasser et al., 1988b; Martinovic et al., 1998). However, the results can be expected to differ in case of a pooling of alpha₁ and alpha₂ power (John et al., 1980; Clarke et al., 2001). Moreover, the use of IFB can answer the more basic question, whether power in alpha₁ and alpha₂ also changes independent of increases in PF. Though it was proposed repeatedly that power changes in the alpha-band are related to changes in PF, most studies examining power measures lack corresponding information on changes in PF (Matoušek and Petersén, 1973; John et al., 1980; Benninger et al., 1984; Gasser et al., 1988a,b; Harmony et al., 1990, 1995; Clarke et al., 2001; Gasser et al., 2003) and vice versa (Katada et al., 1981).

Regarding sex differences a pattern of higher theta- and lower alpha-power in girls may stem from a slower PF in girls. Unfortunately studies examining sex differences in PF are rare and the results are inconsistent (Matoušek and Petersén, 1973; Friedl and Vogel, 1979; Marcuse et al., 2008). Moreover, to our knowledge there is no developmental study which discusses sex differences in the light of corresponding differences in PF.

Given the problems associated with the prevalent use of SFB and cross-sectional data in EEG developmental literature, we used IFB based on two point longitudinal data (interval ~4 years) in order to enlighten inconsistent results concerning development in the alpha range and sex differences in power measures. Based on differentiated information on age-related changes in band power and changes in PF, future studies may also specify deviations in developmental disorders (Moretti et al., 2004). Finally one issue is worth mentioning. Though being aware of the fact that change with age differs between brain regions (Gasser et al., 1988a; Buchsbaum et al., 1992), we decided to omit topographic patterns at this stage. Considering the complexity of a topographic analysis, the corresponding information will be provided in a separate paper.

2. Materials and methods

2.1. Sample

A sample of 57 healthy children and adolescents successfully participated in a two-point longitudinal assessment (T₁: 1999–2001; T₂: 2003–2004). None of the participants showed neurological or psychiatric diseases, poor aptitude (IQ ≤ 85) or took any drugs affecting the CNS. However, 10 participants had to be excluded due to excessive EMG/EOG artefacts and/or extended periods of drowsiness at T₁ or T₂. Moreover 3 participants had to be excluded due to matching procedures and 4 due to technical problems. This resulted in a final sample of N=40 participants (♂: 20; ♀: 20). Though we admit that the number of exclusions – especially due to artefacts – was rather high for a resting condition in healthy children and adolescents, this approach was necessary in order to provide both an extensive reduction of artefacts and a sufficient amount of data (>100 s) which is basic for a valid interpretation of EEG data (Pivik et al., 1993).

Participant's age ranged from 6 to 18 years at T₁ with a follow-up period of 3.8 ± 0.4 years. There were no significant sex differences with respect age at T₁ or T₂. However boys and girls differed slightly but significantly with respect to the duration of retest interval (boys: 3.9 ± 0.4; girls: 3.7 ± 0.4; $t(1,38) = 2.14$; $p < 0.05$). Two age groups were formed according to age at T₁. The distribution of participants with reference to sex and age at T₁ and T₂ is shown in Table 1. Age groups did not differ with respect to the retest interval ($t(1,38) = 0.62$; $p = 0.54$).

After the participants and their parents had been instructed about the study, written informed consent was obtained. The complete study was conducted according to the Declaration of Helsinki on biomedical research involving human subjects (Tokyo amendment). In addition, the protocol was approved by the University of Heidelberg Ethics Review Committee.

Table 1

Distribution of subjects with regard to age at T₁/T₂.

Group	N	Age at T ₁ Mean ± SD ^a Range	Age at T ₂ Mean ± SD ^a Range	♂:♀
All	40	11.8 ± 3.3 6.2–18.2	15.6 ± 3.3 9.7–21.6	20:20
Group I [children]	20	9 ± 1.5 6.2–12	12.7 ± 1.6 9.7–16.1	10:10
Group II [adolescents]	20	14.6 ± 1.7 12.2–18.2	18.5 ± 1.6 16.1–21.6	10:10

^a Standard deviation.

2.2. Electrophysiological recordings

The same standardized procedures were used for both T₁ and T₂. Approximately 5 min of resting EEG were recorded during afternoons in a shielded, darkened and quiet room using a computerized 64-channel EEG recording system. Subjects were seated upright in a reclining chair and instructed to relax. The EEG was continuously observed online by an experienced technician and subjects were aroused in case of drowsiness.

Data were recorded with eyes closed against the electrode Cz with a sampling rate of 256 Hz and transformed offline to an average reference. For this purpose sintered silver/silver chloride electrodes were positioned on the head using equidistant electrode caps (Easycap, FMS, Germany) according to head size. Electrodes were named after the equivalent positions in the extended international 10–20 system with small deviations indicated by '. Vertical and horizontal electrooculogram (VEOG and HEOG) was recorded from electrodes attached below the left eye (VEOG) as well as next to the outer canthi (HEOG). Electrode impedances were kept below 5 kΩ. The EEG-signal was digitally filtered (HP: 0.53 Hz; Notch: 50 Hz; LP: 70 Hz), segmented and automatically corrected for both DC-drifts (BrainVisionAnalyzer, Brain Products GmbH, Munich/Germany) and eye movements/blinks (Gratton et al., 1983). Following this, an automatic artefact rejection based on amplitude criteria (≥ 150 μV) was applied and confirmed by visual inspection. For this purpose an experienced technician blind to group membership thoroughly rechecked the complete data with special attention to possible evidence of drowsiness, EOG and EMG artefacts.

Fast Fourier transform (FFT) was calculated on the basis of non-complex data (half spectrum) from 50 artefact-free segments each of 2 s each using the BrainVisionAnalyzer software (BrainProducts GmbH). Participants with less than 50 segments for T₁ and/or T₂ were excluded. Absolute power and relative power normalized to the range of 1–20 Hz were calculated by averaging the power values of all electrodes.

2.3. Individual adjustment of frequency bands

The bands theta, alpha₁, alpha₂ and beta were defined individually by using the respective PF as an anchor point for alpha-activity (Klimesch, 1999). In a first step PF was determined for each subject as the highest spectral estimate within a frequency range of 5–15 Hz in the absolute power spectrum by averaging spectral values over a subset of parieto-occipital electrodes (P1'/2', Pz', P3'/4', Po1'/o2', P7'/8', O1'/2', Oz). Then PF was used as an anchor point for the definition of individualized bands in the alpha₁ [(PF – 1.5 Hz)], alpha₂ [(PF + 0.5 Hz) – (PF + 2.5 Hz)], theta [(PF – 2 Hz) – 3.5 Hz] and beta [(PF + 3 Hz) – 20 Hz] range. The procedure is illustrated in Fig. 1b and c. Basically individual adjustment of frequency bands was done according to Klimesch et al. (2004) with some changes due to decreased PF in children and adolescents. We did not subdivide the theta-band. Moreover, the delta-band [1–3 Hz] was held fixed. In contrast to earlier studies, bands were defined without overlap in order to avoid dependencies. In this context it should be mentioned that power associated with PF was attributed to the alpha₁-band. Based on an average PF of 9.2 Hz at T₁ (SD = 0.92; range: 7–11 Hz) and 9.7 Hz at T₂ (SD = 0.87; range: 7.5–11 Hz) we concluded that our individualization procedure provided adequate frequency bands for children and adolescents.

Absolute and relative power values were obtained for delta, theta, alpha₁, alpha₂ and beta by averaging power values within the defined frequency bands. Then values were transformed to minimize skew and kurtosis for statistical comparison: absolute power ($x = \log x$); relative power ($x = \log(x/100 - x)$) (John et al., 1980; Gasser et al., 1982). As there were no violations of normality for the transformed power measures and PF as tested by the Kolmogorov–Smirnov test (based on Lilliefors statistics) we used parametric statistics.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using STATISTICA 8 (Statsoft, Tulsa/USA). First univariate analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements were conducted to test possible influences of the factors "session" (T₁/T₂) and "sex" (boys/girls) on PF and power measures. The between-subject factor "sex" compares boys with girls. The within-subject factor "session" indicates intraindividual changes in PF and power measures from T₁ to T₂.

Table 2
Summary of *F*-values for ANOVAs (*F*(1,36)).

ANOVA	Absolute power					Relative power					PF
	Delta	Theta	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Delta	Theta	Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	
Session	118.46 ***	46.75 ***	0.45	2.86	0.91	54.03 ***	25.52 ***	5.81	2.88	24.87 ***	21.93 ***
	korr ^a	korr ^a		(0.07) ^b				korr ^a	korr ^a		korr ^a
Sex	0.01	0.39	0.03	0.04	0.21	0.12	1.22	0.01	0.06	0.41	2.18 korr ^a
	Slopes absolute power					Slopes relative power					
Age	1.66	0.3	0.71	0.1	3.3	0.24	8.21 **	0.198	0.55	1.04	9.97 ***
	korr ^a	korr ^a			(0.08) ^b			korr ^a	korr ^a		korr ^a
Age × sex	13.1 ***	8.99 **	0.62	4.09	7.71 **	1.08	2.49	3.05	0.09	0.15	0.3
				(0.10) ^b				(0.08) ^b			

Slopes indicate intraindividual change from T₁ to T₂. Additional information is given in Section 2.4.

* *p* < 0.05.

** *p* < 0.01.

*** *p* < 0.001.

^a α -Level corrected according to the Bonferroni–Holm procedure.

^b In the case of non significant trends *p* < 0.10, effect sizes (η^2) are given in parentheses.

Additionally intraindividual change was operationalized using maturational slopes (Klein, 2001; Oelkers-Ax et al., 2008). For each subject, slopes in the frequency bands delta, theta, alpha_{1/2} and beta were computed using a linear equation (power = intercept + slope × age). Absolute and relative power at T₁ and T₂ and the respective ages in months were used to calculate slope and intercept for every single subject. The same procedure was applied to intraindividual changes in PF. Next, univariate ANOVAs were performed to evaluate the effects of the between-subject factors “age” (children/adolescents) and “sex” as well as corresponding interactions on maturational slopes. The factors “age” and “sex” compare intraindividual change between groups with significant effects indicating that development differs between children/adolescents and boys/girls respectively. Also, it should be noted with respect to the analysis of maturational slopes that using slopes as a dependent variable allows us to control for differences in the retest interval between boys and girls. This is in contrast to an ANOVA design with corresponding interaction effects of the factors “session × age” as well as “session × sex”. Considering our rather small sample, we also calculated effect sizes (η^2) in order to evaluate effects independent of sample size. Based on conventions in the social sciences small, medium and large effects are indicated by $\eta^2 \geq 0.01$, $\eta^2 \geq 0.06$ and $\eta^2 \geq 0.14$ (Cohen, 1988). In this context η^2 indicates the amount of variance explained by a specific factor after controlling for the influence of all other factors.

Since we carried out a substantial number of tests, this might result in an increase of frequency of Type I errors (Abt, 1983). As an α -correction for all comparisons might have been over-conservative, Bonferroni–Holm corrections were only applied to effects of primary interest, which had been chosen a priori according to the following considerations (Segalowitz et al., 2010): As age-related changes in the absolute power spectrum was expected to be most pronounced for slow-wave activity, we corrected the corresponding effects of “session” and “age” for absolute delta and theta power. Regarding relative power we adjusted the effects of “session” and “age” on the bands alpha₁ and alpha₂, as due to strong decreases in absolute slow wave activity increases in relative alpha power provide a useful summary of development. Regarding PF comparisons were corrected for the effects “session”, “age” and “sex”, as we expect sex differences as well as different developmental patterns for children compared with adolescents and boys compared with girls. For the remaining variables the α -level was set to $\alpha = 0.05$. Therefore these comparisons may have to be interpreted with caution and need further replication based on independent data.

3. Results

F-values and significance levels for statistical analysis are reported in Table 2.

3.1. Intraindividual change

Significant effects of the factor “session” indicated an increase in PF from 9.2 to 9.7 Hz from T₁ to T₂. This effect is displayed in Fig. 2a.

For absolute power measures the factor “session” revealed a significant decrease in delta and theta power. There were no significant effects in the alpha₁, alpha₂ or beta band. However, based on a medium effect size a decrease of alpha₂ power just failed to reach significance.

Moreover significant effects of the factor “session” indicated strong decreases in relative delta and theta power. In contrast relative beta power increased significantly from T₁ to T₂. Relative alpha₁ and alpha₂ power increased but the effects did not reach significance after adjustment of α -levels. In this context effect sizes were large for alpha₁ and medium for alpha₂.

3.2. Intraindividual change as a function of age

Comparing intraindividual change between children and adolescents a significant effect of “age” on maturational slopes indicated that intraindividual increases in PF were larger for children than adolescents (Fig. 2b).

For relative theta power, a significant effect of the factor “age” indicated that intraindividual change differed between children and adolescents with decreases being larger in children compared with adolescents.

3.3. Sex differences and intraindividual changes as a function of sex and age

Although boys exhibited a slightly higher PF than girls, the factor “sex” did not reach significance ($\eta^2 = 0.057$). Moreover intraindividual change in PF from T₁ to T₂ did not differ significantly between boys and girls (“age”: $\eta^2 = 0.016$). These findings are displayed in Fig. 2c and d.

We did not find a significant effect of the factor “sex” on absolute power measures. However, comparing children and adolescents with regard to sex, a significant interaction of the factors “age” and “sex” indicated that intraindividual change from T₁ to T₂ depends on both age and sex. In this context significant interactions were found for absolute delta, theta and beta power. As displayed in Fig. 3a and b, these patterns can be interpreted in terms of a different timing of development: While girls show slightly larger changes during childhood, boys exhibit larger changes during adolescence (delta: *F*(1,36) = 13.52; *p* < 0.001; theta: *F*(1,36) = 10.19; *p* < 0.01;

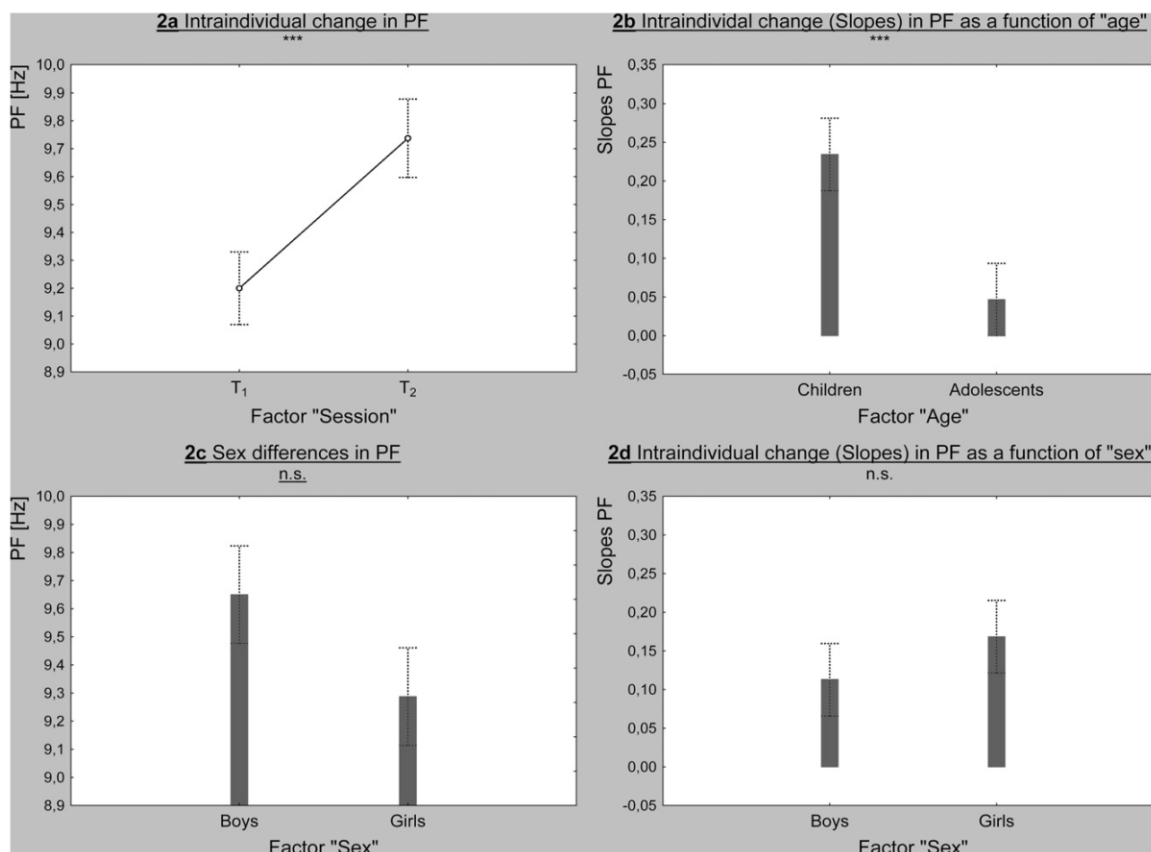


Fig. 2. Intra-individual changes and sex differences in PF. Slopes indicate intra-individual change from T₁ to T₂. Additional information is given in Section 2.4. Dashed bars demonstrate standard errors. n.s., not significant; *** $p < 0.001$.

beta: $F(1,36) = 6.61$; $p < 0.05$). A closer look on beta power additionally suggests that intra-individual change in girls is minimal. In contrast boys show significant decreases in adolescence.

For relative power we did not find a significant effect of the factor "sex" or any interaction effects.

4. Discussion

By combining an individual adjustment of frequency bands with longitudinal data, we described intra-individual development on the basis of physiologically more adequate frequency bands. As this approach reduces variability and tracks intra-individual change independent of PF, we were able to extend EEG developmental knowledge with respect to changes in the alpha range and complex sex differences.

In the present study we examined individual frequency bands that centre on the PF in the respective power spectrum. IFB have – to the best of our knowledge – not been used for the examination of children and adolescents (Bell and Wolfe, 2008). However, studies applying individualized frequency bands in infants and toddlers showed that the frequency range of alpha (and also theta) increases during development (Marshall et al., 2002; Orekhova et al., 2006). Moreover an alternative approach to individualization was introduced for the analysis of non-rapid eye movement (NREM) sleep EEG data, which resulted in the specification and clarification of some age-effects in sleep EEG patterns (Bodizs et al., 2009).

Below we interpret relative power with reference to absolute power. This approach offers the possibility to control for absolute differences in power magnitude without disregarding the dependent character of relative measures.

4.1. Intra-individual change and dependence on age

4.1.1. PF

It is well documented that PF increases from infancy to adulthood. Though entering the alpha frequency range early in childhood, PF continues to increase and reaches an adult level of about 10 Hz not until late adolescence or adulthood (Katada et al., 1981; Niedermeyer, 1997). In line with these findings, our longitudinal data indicates an increase in PF from 9.2 to 9.7 Hz within 4 years. Contrasting intra-individual change in children and adolescents we found that increases were larger during childhood. This is consistent with nonlinear changes in PF reaching a plateau during adolescence (Marcuse et al., 2008).

With regard to developmental disorders it is worth mentioning that mentally retarded children exhibit a slower PF (Katada et al., 1981), which may be related to increased slow wave and decreased fast wave activity in studies using SFB (Gasser et al., 2003). In this context it is an open question to what extent deviations in mental retardation – as well as other developmental disorders – are based on differences in PF or power measures.

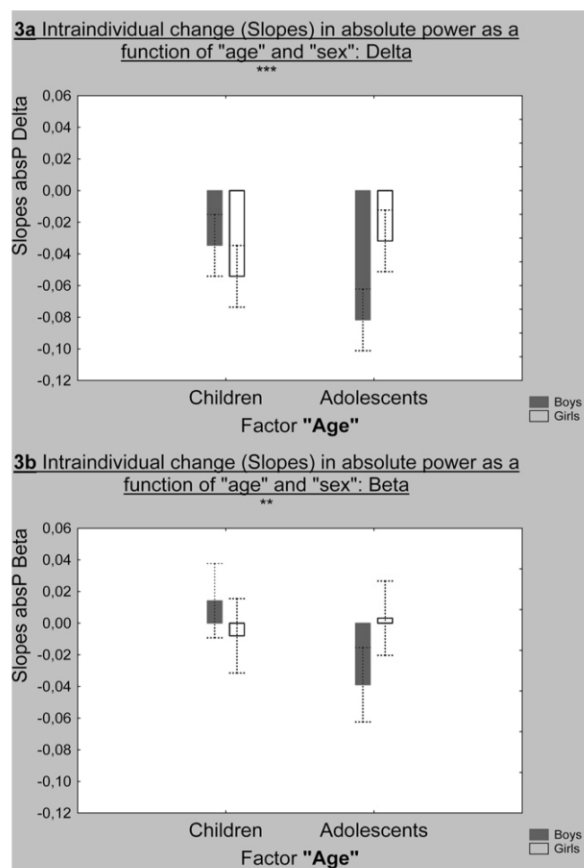


Fig. 3. Sex specific growth spurts in absolute power measures. Slopes indicate intraindividual change from T₁ to T₂. Additional information is given in Section 2.4. Dashed bars demonstrate standard errors. ***p* < 0.01; ****p* < 0.001.

4.1.2. Absolute power

In line with earlier qualitative and quantitative studies based on SFB we found strong decreases of absolute delta and theta power (Smith, 1938; Lindsley, 1939; Matoušek and Petersén, 1973; Gasser et al., 1988b; Somsen et al., 1997; Dustman et al., 1999; Clarke et al., 2001). Recently Campbell and Feinberg (2009) documented massive reductions of delta and theta power in NREM sleep during adolescence. Along with the present findings and results indicating a decrease of slow wave power in rapid-eye movement (REM) sleep (Jenni and Carskadon, 2004), this pattern suggests state-independent changes in slow wave activity with age. Moreover, parallel declines in synaptic density and cortical metabolic rate suggest, that decreases in slow frequency power in both waking and sleeping EEG patterns may be driven by adolescent synaptic elimination after an initial overproduction of neural elements during early childhood (Whitford et al., 2007; Feinberg and Campbell, 2010). In contrast to slow frequency power we did not find intraindividual change in absolute beta power. This fits in well with cross-sectional data using SFB (Somsen et al., 1997; Clarke et al., 2001). However, some studies also found slight decreases in absolute beta power (Matoušek and Petersén, 1973; Gasser et al., 1988b).

Analyzing IFB we did not find significant changes in alpha₁ or alpha₂ power. This is in line with studies based on SFB and a pooling of alpha₁ and alpha₂ (Somsen et al., 1997; Clarke et al., 2001).

However, it is in contrast to findings using SFB and a subdivision of the alpha band, based on which several authors found an increase of alpha₂ and a decrease of alpha₁ (Matoušek and Petersén, 1973; Colon et al., 1979; Gasser et al., 1988b). Based on IFB our data suggest that alpha substitution patterns within SFB are due to increases in PF rather than changes in power. As the mean PF increased from 9.2 to 9.7 Hz in our sample, this explanation also conforms quite well to the definitions of SFB in the respective studies (alpha₁: 7.5–9.5 Hz, alpha₂: 9.5–12.5 Hz). It is worth mentioning that our findings apply to children and adolescents and may be different in younger samples exhibiting a PF below the alpha range (Matoušek and Petersén, 1973). In this developmental stage, a PF entering the standard alpha frequency range may bring about decreases in theta and increases in alpha₁ power.

An impact of PF on changes in alpha power in children was proposed in several reviews of EEG developmental literature (Klimesch, 1999). However, only few studies provide both quantitative measures of power and PF (Samson-Dollfus and Goldberg, 1979; Somsen et al., 1997; Martinovic et al., 1998). In this context Somsen is the only one to explicitly discuss influences of PF on age-related changes in power measures.

4.1.3. Relative power

Similar to absolute power, relative measures indicated a strong decrease in the proportion of delta and theta power. This is consistent with earlier cross-sectional data based on SFB (Matoušek and Petersén, 1973; Gasser et al., 1988b; Somsen et al., 1997; Clarke et al., 2001).

Due to both marked decreases in absolute slow wave activity and minor changes in absolute alpha and beta activity in our data, the proportion of alpha_{1/2} and beta activity increased with age. This is basically in line with earlier quantitative studies using SFB (Segalowitz et al., 2010) documenting a significant increase in the proportion of alpha₂ while the proportion of alpha₁ decreases (Matoušek and Petersén, 1973; Benninger et al., 1984; Martinovic et al., 1998). However, in the present data increases in an individualized alpha range did not reach significance. Though this may also be due to reduced power after correction for multiple comparisons, a closer look at the effect sizes documents larger effects for delta ($\eta^2 = 0.600$), theta ($\eta^2 = 0.415$) and beta ($\eta^2 = 0.409$) compared with alpha₁ ($\eta^2 = 0.139$) and particularly alpha₂ ($\eta^2 = 0.074$). Analogous to absolute measures we propose that this pattern mirrors the developmental transition of the alpha peak frequency rather than changes in power (see Section 4.1.2). In contrast to the alpha band, the proportion of beta significantly increased with age.

Looking beyond development in childhood and adolescence there is also evidence from pathological changes in old age highlighting the significance of IFB. Comparing degradation processes in different forms of dementia, Moretti et al. (2004) demonstrated that PF and power in the alpha range were affected independently. Based on known anatomical lesions in Alzheimer subjects and vascular demented subjects the authors argued that a slowing of PF on the one hand is associated with damage to the sub-cortical white matter system. On the other hand, decreases of alpha power were shown to be related to deficits in the cholinergic modulation of cortico-cortical white matter fibres. Though it is difficult to transfer these findings to normal development, it seems plausible that increases in PF may be due to the myelination of subcortical systems during childhood and adolescence (Lebel et al., 2008). Hence, an increase of PF may stem from a decrease of conduction times in cortico-thalamo-cortical fibre systems (Lopes da Silva et al., 1980). On the other hand, changes in alpha-power may be related to development of intracortical synchronisation mechanisms modulated by cholinergic input (Nunez et al., 2001).

4.2. Sex differences

Though findings concerning gender differences have been inconsistent in EEG developmental literature, several studies based on SFB have demonstrated more relative theta and less relative alpha in the background EEG of girls (Matthis et al., 1980; Benninger et al., 1984). This finding was mainly interpreted in terms of a maturational lag for girls compared with boys (Clarke et al., 2001). In line with others we did not find significant sex differences in power measures (Matoušek and Petersén, 1973; Gasser et al., 1988b). However, as we used IFB, our findings controlled for possible sex differences in PF. In line with a possible influence of PF on sex differences in SFB, we found a higher PF in boys compared with girls. Based on a medium effect size this difference is likely to produce a pattern of sex-differences comparable to those identified in some but not all former studies. But as the effect did not reach significance, further research is needed in order to evaluate an influence of PF on band-power within SFB.

Considering a probable dependence of sex differences on age, developmental differences between boys and girls are discussed below. However, in this context it should be noted that the effects are based on non adjusted α -levels and have to be interpreted with caution. Analyzing intraindividual change and its dependence on age, our results revealed a different timing of development for boys and girls. In this context pronounced development in boys during adolescence suggests growth spurts in absolute delta, theta and beta activity in boys. The pattern of larger changes in girls during childhood did not reach significance but is consistent with earlier development in girls for different physical as well as cognitive measures (Nanova et al., 2008). It is also in agreement with both cross-sectional and longitudinal developmental studies analyzing waking (Benninger et al., 1984; Harmony et al., 1990) and sleeping EEG patterns (Feinberg et al., 2006; Feinberg and Campbell, 2010).

On the whole our findings draw a rather complex picture of sex differences in the resting EEG of children and adolescents. Thus further research is needed to elucidate the exact relations of PF, power and sex during development. Given the large intraindividual variability and a probable dependence on age, we suggest both large and comprehensive samples (including children, adolescents and younger adults) in combination with a longitudinal design in order to adequately examine sex differences and corresponding growth spurts.

4.3. Limitations

One limitation of our study is the lack of topographic information. Our decision to pool the activity of all electrodes in the present study was mainly due to the fact that an adequate topographic analysis for 64 electrodes goes beyond the scope of the present article. We are aware of the fact that our global approach blurs region-specific change (Gasser et al., 1988a; Clarke et al., 2001) and may also mask developmental differences between children and adolescents in some regions. However, we assume that our data provides valid information about global changes in the frequency composition of the resting EEG with age. Additional topographic information will be provided in a separate article.

Concerning EEG developmental studies in general, one known limitation in the interpretation of power measures is a possible influence of skull thickness and bone density on the results. However, using relative measures in combination with an average reference, possible influences of increasing skull thickness and bone density during development were minimized, as these changes cancel out in a mathematic way. Besides, it is unlikely that developmental changes in the skull can explain the differen-

tiated results in absolute power, as the conductivity of the skull is largely independent of temporal frequency in the examined EEG frequency range (Nunez et al., 2001). Furthermore, intraindividual changes in the amount drowsiness or eye-movements are possible confounding variables that can limit the validity of EEG developmental data. However, as artefact free recordings at T_1 and T_2 did not differ significantly with regard to absolute EOG power in the delta and theta bands, reductions in delta and theta power cannot be explained by systematic differences in the occurrence of eye-movements or blinks. By monitoring of drowsiness during the recordings and conducting an additional thorough artefact correction, we tried to minimize a possible influence of drowsiness on intraindividual development in the theta and alpha range.

With regard to study design one drawback of the current study is the use of only two points of measurement. Though comparing intraindividual change in children and adolescents allows detecting nonlinear development, it is a rather coarse approach and may miss more circumscribed nonlinear trends. Moreover the use of 2 s segments in the present study limits the frequency resolution of the FFT to 0.5 Hz (Pivik et al., 1993). Though longer segments provide a higher frequency resolution, we used 2 s segments in order to maximize the amount of continuous artefact free data while still allowing an adequate frequency resolution for the present study (Marshall et al., 2002).

5. Conclusion

By means of a longitudinal design and IFB the present study indicates that mostly increases in PF and absolute decreases in slower band-power contribute to developmental changes in the EEG power spectrum rather than a maturation in the theta-alpha₁-alpha₂ band power sequence. Within SFB increases in PF may mainly affect age-related changes in alpha power, whereas the impact on theta power may be minor for school-age. However in younger samples as well as pathological conditions changes in PF may affect both development of alpha and theta power. Additionally our study provides evidence, that sex differences are more complex than previously thought as they may be related to both PF and age. The present findings have different implications. For one thing, they provide basic information for an understanding of evoked and event-related brain potentials, which are regarded as originating from the reorganization of EEG background activity (Yordanova and Kolev, 1997; Klimesch et al., 2004). Moreover, they are fundamental for the formulation of comprehensive models integrating physiological, anatomical and cognitive development (Bell, 1998). Based on a differentiation of PF and band power, the present findings also provide an approach for a more accurate and efficient analysis of deviations in developmental disorders. Similar to studies in dementia, such an approach may facilitate assumptions about the anatomical correlates of the disorder (Moretti et al., 2004).

Conflicts of interest

The authors have reported no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft (OE 265/1-1, 2). The authors would like to thank Anuradha Sharma for language proof reading and Kerstin Herwig for helping with data acquisition, EEG pre-processing including removing of artefacts and for very helpful discussion.

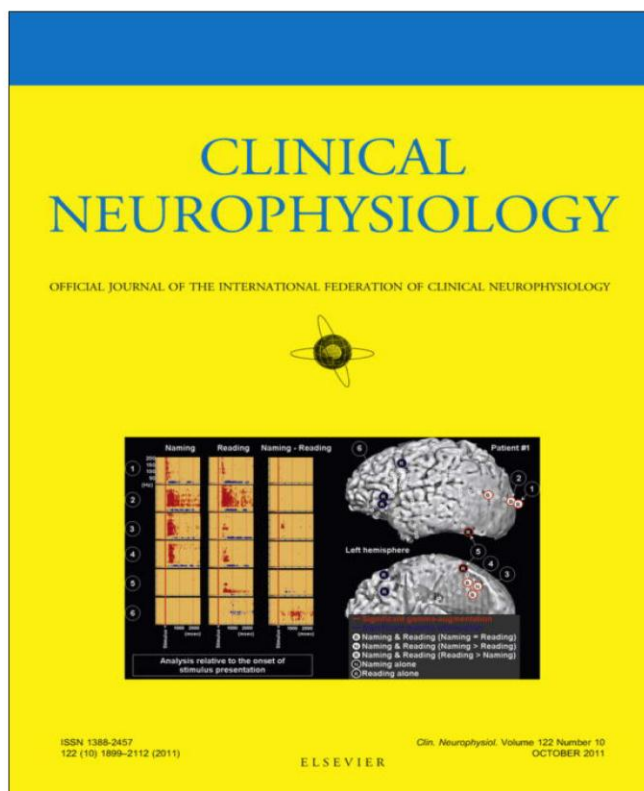
Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.11.005.

References

- Abt, K., 1983. Significance testing of many variables. Problems and solutions. *Neuropsychobiology* 9, 47–51.
- Bell, M.A., 1998. The ontogeny of the EEG during infancy and childhood: implications for cognitive development. In: Garreau, B. (Ed.), *Neuroimaging in Child Neuropsychiatric Disorders*. Springer, Berlin, pp. 97–111.
- Bell, M.A., Wolfe, C.D., 2008. The use of the electroencephalogram in research on cognitive development. In: Schmidt, L.A., Segalowitz, S.J. (Eds.), *Developmental Psychophysiology: Theory, Systems and Methods*. Cambridge University Press, New York, pp. 150–170.
- Benninger, C., Matthis, P., Scheffner, D., 1984. EEG development of healthy boys and girls. Results of a longitudinal study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 57, 1–12.
- Bodizs, R., Kormendi, J., Rigo, P., Lazar, A.S., 2009. The individual adjustment method of sleep spindle analysis: methodological improvements and roots in the fingerprint paradigm. *J. Neurosci. Methods* 178, 205–213.
- Buchsbaum, M.S., Mansour, C.S., Teng, D.G., Zia, A.D., Siegel Jr., B.V., Rice, D.M., 1992. Adolescent developmental change in topography of EEG amplitude. *Schizophr. Res.* 7, 101–107.
- Campbell, I.G., Feinberg, I., 2009. Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 5177–5180.
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., 2001. Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clin. Neurophysiol.* 112, 806–814.
- 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, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, second ed. Lawrence Erlbaum Associates, London.
- Colon, E.J., de Weerd, J.P., Notermans, S.L., de Graaf, R., 1979. EEG spectra in children aged 8, 9 and 10 years. Reference values. *J. Neurol.* 221, 263–268.
- Dustman, R.E., Shearer, D.E., Emmerson, R.Y., 1999. Life-span changes in EEG spectral amplitude, amplitude variability and mean frequency. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1399–1409.
- Feinberg, I., Higgins, L.M., Khaw, W.Y., Campbell, I.G., 2006. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291, R1724–1729.
- Feinberg, I., Campbell, I.G., 2010. Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization. *Brain Cogn.* 72, 56–65.
- Friedl, W., Vogel, F., 1979. The sex differences in the normal resting EEG of young adults (author's transl). *EEG EMG Z. Elektroenzephalogr. Elektromyogr. Verwandte Geb.* 10, 70–79.
- Gasser, T., Bacher, P., Mocks, J., 1982. Transformations towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 53, 119–124.
- Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., Mocks, J., 1988a. Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 69, 100–109.
- Gasser, T., Verleger, R., Bacher, P., Sroka, L., 1988b. Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 69, 91–99.
- Gasser, T., Rousson, V., Schreiter Gasser, U., 2003. EEG power and coherence in children with educational problems. *J. Clin. Neurophysiol.* 20, 273–282.
- Gratton, G., Coles, M.G., Donchin, E., 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55, 468–484.
- Harmony, T., Marosi, E., Diaz de Leon, A.E., Becker, J., Fernandez, T., 1990. Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75, 482–491.
- Harmony, T., Marosi, E., Becker, J., Rodriguez, M., Reyes, A., Fernandez, T., Silva, J., Bernal, J., 1995. Longitudinal quantitative EEG study of children with different performances on a reading-writing test. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 95, 426–433.
- Jenni, O.G., Carskadon, M.A., 2004. Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep* 27, 774–783.
- John, E.R., Ahn, H., Pritchep, L., Trepetin, M., Brown, D., Kaye, H., 1980. Developmental equations for the electroencephalogram. *Science* 210, 1255–1258.
- Katada, A., Ozaki, H., Suzuki, H., Suhara, K., 1981. Developmental characteristics of normal and mentally retarded children's EEGs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 52, 192–201.
- Klein, C., 2001. Developmental functions for saccadic eye movement parameters derived from pro- and antisaccade tasks. *Exp. Brain Res.* 139, 1–17.
- Klimesch, W., 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 29, 169–195.
- Klimesch, W., Schack, B., Schabus, M., Doppelmayr, M., Gruber, W., Sauseng, P., 2004. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1–N1 complex and are related to memory performance. *J. Brain Res. Cogn. Brain Res.* 19, 302–316.
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., Beaulieu, C., 2008. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 40, 1044–1055.
- Lindsley, D., 1939. A longitudinal study of the occipital alpha rhythm in normal children: frequency and amplitude standards. *J. Genet. Psychol.* 55, 197–213.
- Lopes da Silva, F.H., Vos, J.E., Mooibroek, J., Van Rotterdam, A., 1980. Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 50, 449–456.
- Marcuse, L.V., Schneider, M., Mortati, K.A., Donnelly, K.M., Arnedo, V., Grant, A.C., 2008. Quantitative analysis of the EEG posterior-dominant rhythm in healthy adolescents. *Clin. Neurophysiol.* 119, 1778–1781.
- Marshall, P.J., Bar-Haim, Y., Fox, N.A., 2002. Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1199–1208.
- Martinovic, Z., Jovanovic, V., Ristanovic, D., 1998. EEG power spectra of normal preadolescent twins. Gender differences of quantitative EEG maturation. *Neurophysiol. Clin.* 28, 231–248.
- Matoušek, M., Petersén, I., 1973. Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. In: Kellaway, P., Petersén, I. (Eds.), *Automation of Clinical Electroencephalography*. Raven Press, New York, pp. 75–102.
- Matthis, P., Scheffner, D., Benninger, C., Lipinski, C., Stolzis, L., 1980. Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49, 626–635.
- Matthis, P., Scheffner, D., Benninger, C., 1981. Spectral analysis of the EEG: comparison of various spectral parameters. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 52, 218–221.
- Moretti, D.V., Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Ferrerri, F., Ferri, R., Lanuzza, B., Miniussi, C., Nobili, F., Rodriguez, G., Salinari, S., Rossini, P.M., 2004. Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 115, 299–308.
- Nanova, P., Lyamova, L., Hadjigeorgieva, M., Kolev, V., Yordanova, J., 2008. Gender-specific development of auditory information processing in children: an ERP study. *Clin. Neurophysiol.* 119, 1992–2003.
- Niedermeyer, E., 1997. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int. J. Psychophysiol.* 26, 31–49.
- Nunez, P.L., Wingeier, B.M., Silberstein, R.B., 2001. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum. Brain Mapp.* 13, 125–164.
- Nunez, P.L., Srinivasan, R., 2006. *Electric Fields of the Brain. The Neurophysics of EEG*, second ed. University Press, Oxford.
- Oelkers-Ax, R., Schmidt, K., Bender, S., Reimer, I., Mohler, E., Knauss, E., Resch, F., Weisbrod, M., 2008. Longitudinal assessment of response preparation and evaluation in migraine gives evidence for deviant maturation. *Cephalalgia* 28, 237–249.
- Orekhova, E.V., Stroganova, T.A., Posikera, I.N., Elam, M., 2006. EEG theta rhythm in infants and preschool children. *Clin. Neurophysiol.* 117, 1047–1062.
- Pivik, R.T., Broughton, R.J., Coppola, R., Davidson, R.J., Fox, N., Nuwer, M.R., 1993. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology* 30, 547–558.
- Samson-Dollfus, D., Goldberg, P., 1979. Electroencephalographic quantification by time domain analysis in normal 7–15-year-old children. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 46, 147–154.
- Segalowitz, S.J., Santesso, D.L., Jetha, M.K., 2010. Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain Cogn.* 72, 86–100.
- Smith, J., 1938. The electroencephalogram during normal infancy and childhood. II. The nature of the growth of the alpha waves. *J. Genet. Psychol.* 455–469.
- Somsen, R.J., van't Klooster, B.J., van der Molen, M.W., van Leeuwen, H.M., Licht, R., 1997. Growth spurts in brain maturation during middle childhood as indexed by EEG power spectra. *Biol. Psychol.* 44, 187–209.
- Whitford, T.J., Rennie, C.J., Grieve, S.M., Clark, C.R., Gordon, E., Williams, L.M., 2007. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum. Brain Mapp.* 28, 228–237.
- Yordanova, J., Kolev, V., 1997. Alpha response system in children: changes with age. *Int. J. Psychophysiol.* 26, 411–430.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>

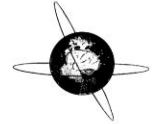
Author's personal copy

Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1973–1983



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph

Development of brain synchronisation within school-age – Individual analysis of resting (alpha) coherence in a longitudinal data set

Dennis Gmehlin^{a,c,*}, Christine Thomas^{a,d}, Matthias Weisbrod^{a,c}, Stephan Walther^a, Franz Resch^b, Rieke Oelkers-Ax^{a,b}

^aSection of Experimental Psychopathology and Neurophysiology, Department of Psychiatry, University of Heidelberg, Germany

^bDepartment of Child and Adolescent Psychiatry, University of Heidelberg, Germany

^cPsychiatric Department, SRH Klinikum, Karlsbad-Langensteinbach, Germany

^dDepartment of Geriatric Psychiatry, Centre of Psychiatry and Psychotherapy, Ev. Hospital Bielefeld-Bethel, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 19 March 2011

Available online 17 April 2011

Keywords:

EEG

CSD

Longitudinal development

Coherence

Individualised bands

Sex

HIGHLIGHTS

- Resting EEG synchronisation increases during school-age.
- Increases are most pronounced near the individual alpha peak frequency.
- Age-related changes appear earlier in girls compared with boys.

ABSTRACT

Objective: Given evidence that synchronisation of neuronal activity may be a correlate of cognition, we examined EEG coherence as function of age and inter-electrode distance in healthy children and adolescents in order to elucidate basic information for a better understanding of developmental disorders associated with deficits in cognitive functions.

Methods: Based on a 64-channel eyes closed resting EEG we combined local and global coherence measures in order to reduce volume conduction and reference effects. We used a two point longitudinal design in order to analyze intraindividual change during school-age ($n = 40$; 6–18 years). Coherence was analyzed within individually adjusted frequency bands and around iPF (= individual alpha peak frequency).

Results: Both local and global resting coherence was largest in the alpha range and particularly around iPF. Local synchronisation was larger in the left compared with the right hemisphere. Controlling for increases in iPF, synchronisation increased with age, with global changes being most pronounced in the alpha range. Moreover age-related changes suggest an earlier development in girls.

Conclusions: Our data provides evidence that both local and global functional integration increases during normal development within school-age.

Significance: This general pattern – combined with more specific effects of sex and frequency – may help to specify deviations in developmental disorders.

© 2011 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Cognition and especially higher executive functions like the filtering or inhibition of irrelevant actions and thoughts mature during school-age and early adulthood and appear to be disrupted in a number of child and adolescent disorders (Casey et al., 2002). Regarding possible neuronal correlates of cognition, it has been proposed that functions rely on a large scale integration of func-

tionally specific brain regions. Though the exact mechanisms of integration are unknown, synchronisation of neuronal activity in distributed regions may be a plausible candidate (Varela et al., 2001).

Electroencephalography (EEG) as a direct and non-invasive measure of brain function allows a reliable quantification of large scale functional synchronisation between neocortical regions via coherence measures (Nunez and Srinivasan, 2006) and is particularly well suited for a repeated examination of children and adolescents.

An exact description of normal development of neuronal synchronisation is of utmost importance as it may provide basic information for an understanding of cognitive functions and the

* Corresponding author. Address: Section Experimental Psychopathology and Neurophysiology, Department of Psychiatry, University of Heidelberg, Voss-Straße 4, 69115 Heidelberg, Germany. Tel.: +49 6221 56 5533; fax: +49 6221 56 5477.

E-mail address: Dennis.Gmehlin@med.uni-heidelberg.de (D. Gmehlin).

diagnosis and therapy of various disorders like schizophrenia, autism and ADHD, which have recently been associated with disturbed development of cognitive functions (Coburn et al., 2006; Banaschewski and Brandeis, 2007).

1.1. Resting alpha activity and cognitive functions

Traditionally, the anchor point for an analysis of brain electrical activity is the alpha rhythm (8–12 Hz), which dominates the eyes-closed resting EEG. Although (resting) alpha has predominantly been described as a passive “idling” phenomenon, recent research provides evidence that synchronised alpha oscillations may play an active role in inhibitory control and the timing of information processing. In this context, eyes closed resting alpha activity is supposed to be an important predictor of the efficacy of cortical information processing during cognitive demands (Klimesch et al., 2007).

1.2. EEG coherence and its application to developmental data

EEG coherency is primarily a statistical measure of the consistency of phase differences of two signals and therefore allows for examination of linear coupling or synchronisation between brain regions as a function of frequency. High coherence between two electrodes indicates functional integration between neuronal populations (Nunez and Srinivasan, 2006).

A systematic description of EEG coherence patterns was given by Thatcher et al. (1986) in a two-compartmental model (TCM) of cortico-cortical associations, in which short and long neuronal fibres contribute differentially to EEG coherence as a function of inter-electrode distance. It is suggested that coherence between proximate electrodes mainly reflects short white matter fibres (1–3 cm) whereas moderate to high coherence at long distances is supposed to reflect long-distance white matter fasciculi (up to 25 cm). The TCM appears to accommodate much of the existing coherence data (van Beijsterveldt et al., 1998; van Baal et al., 2001a,b; Barry et al., 2005; Thatcher et al., 2008a,b).

However, an application of the TCM to developmental data revealed some inconsistent results. Thatcher et al. provide evidence that normal development in childhood and adolescence is marked by an increase of coherence in short-distance connections and a decrease in long-distance connections. These findings were interpreted in the light of an increased integration in local domains paralleled by a differentiation in long distance connections as a function of age (Thatcher et al., 2008b). In contrast to Thatcher, Barry et al. postulated that brain development involves a differentiation of local subsystems and their integration through the maturation of long intracortical connections (Barry et al., 2004). Indeed, their data demonstrated an increase in long distance synchronisation in different frequency bands, which is in line with other studies measuring age-related change in EEG coherence (Marosi et al., 1997; Srinivasan, 1999). However, in contrast to their original hypothesis, Barry et al. did not find reductions in short-distance coherence.

Finally a more basic drawback of both studies was their cross-sectional design. Considering the substantial interindividual variability of EEG parameters, this approach may mask age dependent effects.

1.3. Methodological problems related to the interpretation of coherence data

There is evidence that the use of referenced potentials may limit the interpretation of data obtained by Thatcher and Barry, as EEG coherence between two channels is inflated by activity in the common reference electrode (Fein et al., 1988). Though reference ef-

fects on EEG data cannot be eliminated completely, an average reference (AR) based on dense electrode arrays (≥ 64) distributed over large regions of the scalp was considered the most adequate approach for the examination of large-scale potential measures (Nunez and Srinivasan, 2006).

Another problem limiting the data obtained by Thatcher and Barry data is volume conduction. Volume conduction effects are caused by the poorly conducting skull, which acts as a spatial filter and smears circumscribed brain electrical activity over larger regions of the scalp introducing artificial coherence between channels separated by less than 10 cm. Moreover, at very large inter-electrode distances (>25 cm) there is again a small artificial rise in coherence measures due to the curvature of the closed head surface (Nunez and Srinivasan, 2006). Thus, coherence estimated from EEG potentials provides valid measures for intermediate to long range electrode combinations only (~ 10 – 25 cm). One possibility to reduce volume conduction is a transformation of scalp potentials via CSD (Current Source Density) measures (Nunez et al., 1997, 1999). However, it should be mentioned that the CSD transformation emphasises local activity whereas global or more widespread activity is deemphasised. Consequently the transformation does not only reduce artificial local coherence, which is entirely due to volume conduction, but also diminishes genuine global correlation between distant areas of the neocortical surface (Srinivasan et al., 1998).

1.4. Implications for the present study

Starting from the TCM, resting-state intra-hemispheric EEG coherence as well changes with age were examined as a function of inter-electrode distance in children and adolescents. Long distance coherence between frontal and parieto-occipital electrodes (inter-electrode distance: ~ 15 – 20 cm) was calculated on the basis of global potential data. Short distance coherence was averaged over the whole brain. For short distance coherence, a 64 electrode array (mean nearest-neighbour electrode distance: ~ 4 cm) allowed the estimation of coherence on the basis of local CSD measures in order to reduce volume conduction effects. Additionally, possible effects of hemisphere and sex were examined for both short and long inter-electrode distances.

Given the substantial interindividual variability in EEG parameters, which may mask age-effects in cross-sectional data, we used a longitudinal approach in order to examine intraindividual development.

In the light of a possible relation of alpha synchronisation and inhibitory functions, we were particularly interested in development in the alpha range. In this context, the individual alpha peak frequency (iPF) provides a reasonable anchor point for the analysis of changes in alpha coherence with age. iPF can be estimated reliably from the highest spectral value in the EEG power spectrum. Given evidence that both alpha resting coherence (Nunez et al., 2001) and corresponding changes with age (Srinivasan, 1999) may be accentuated in a rather narrow band around the individual alpha peak, the use of a traditional alpha band (8–12 Hz) may blur circumscribed changes in brain synchronisation, due to averaging in the frequency domain. An individual approach based on iPF also controls for interindividual differences as well as intraindividual increases in alpha frequency with age (Marcuse et al., 2008) and therefore allows examination of oscillations with comparable physiological foundations both within and between subjects. The relation of iPF to the power spectrum, coherence and changes with age is illustrated in Fig. 1.

In addition to iPF, changes in coherence with age were analyzed in the individualised delta, theta, alpha_{1/2} and beta frequency bands. For this purpose, individual iPF was used as an anchor point.

Given the different methodological problems limiting the interpretation of former findings, the present study may resolve some

Author's personal copy

D. Gmehlin et al./Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1973–1983

1975

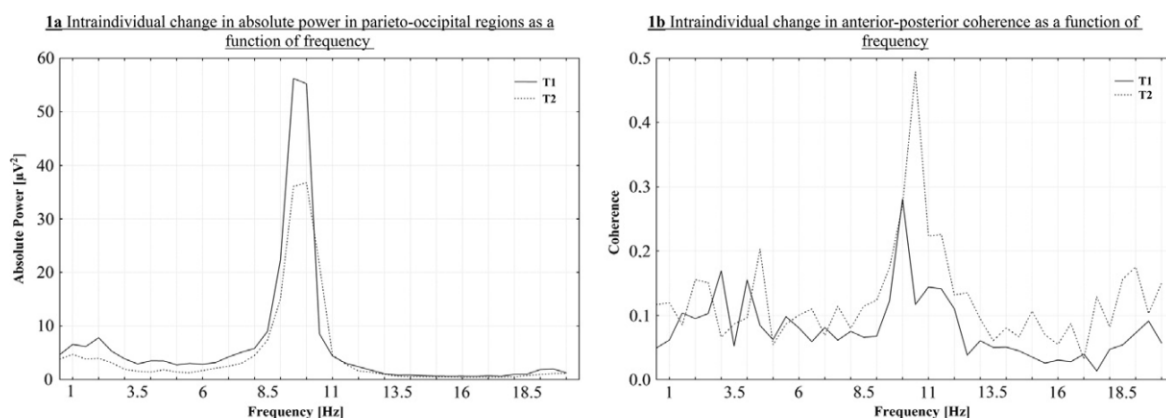


Fig. 1. iPF, coherence and change with age. *Notes:* Subject: boy, 14 years old at T₁. (a) iPF increases from 9.5 Hz (T₁) to 10 Hz (T₂). Absolute power seems to decrease around iPF and for slow delta and theta bands. (b) Global long-distance coherence based on average reference potentials was averaged over anterior–posterior electrode combinations (see Section 2.4). Given small deviations of iPF and peaks in the coherence spectrum, we decided to calculate coherence in a narrow band around iPF (see Section 2.3).

2 Distribution of Age at T1

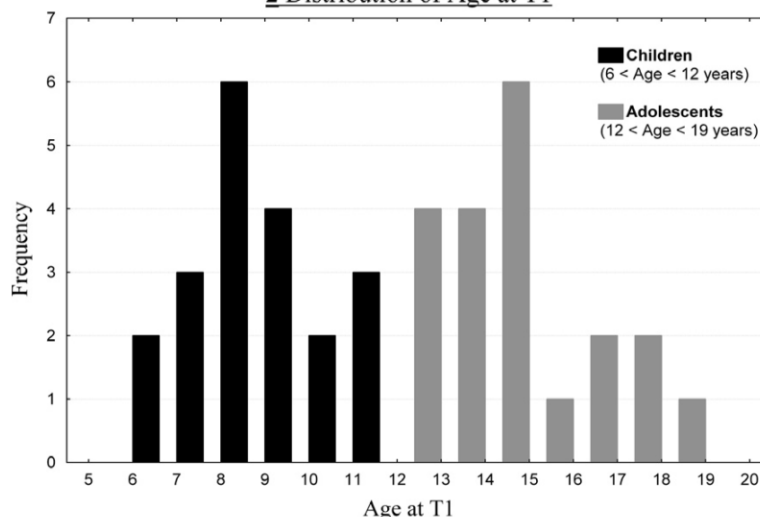


Fig. 2. Age distribution.

inconsistencies with regard to the application of the TCM to developmental data. In the light of massive cognitive development in children and adolescents and a possible relation of alpha synchronisation and inhibitory functions (Klimesch et al., 2007), we expect major changes in resting state alpha coherence within school-age. As the frequency bands delta, theta and beta were also shown to be less synchronised during resting in adults (Nunez et al., 2001), we expect minor changes compared with the alpha-band.

2. Methods

2.1. Sample

We assessed 40 healthy children and adolescents (20 boys and 20 girls). None of the participants showed neurological or psychiatric diseases, poor aptitude (IQ ≤ 85) or took any drugs affecting the CNS. Eighty-three percent of the sample was right-handed with

a highly similar distribution for both sexes. All children in the study were recruited by local newspaper advertisements as well as hospital intranet advertisements from high socioeconomic areas surrounding the city of Heidelberg (Baden-Württemberg, Germany) resulting in a rather homogenous sample with a high educational background.¹

Age ranged from 6 to 18 years at T₁ with a follow-up period of 3.8 ± 0.4 years. The distribution of age at T₁ is displayed in Fig. 2. There were no significant sex differences with respect to age at T₁ or T₂. Unfortunately boys and girls differed slightly but significantly with respect to the duration of the retest interval (boys: 3.9 ± 0.4; girls: 3.7 ± 0.4; $t(1,38) = 2.14$; $p < .05$). However, these differences were controlled for in statistical analyses (see Section 2.5). Two age groups (6–12 years: children and 12–18 years: ado-

¹ About 80% of the parents had a higher education (= "Abitur" or A-level) and half of them an additional master degree. All fathers and mothers graduated at least from middle school and completed a professional education.

1976

D. Gmehlin et al./Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1973–1983

Table 1
Distribution of subjects with regard to age and sex at T₁/T₂.

Group	N	Age at T ₁ mean ± SD (range)	Age at T ₂ mean ± SD (range)	♂:♀
All	40	11.8 ± 3.3 (6.2–18.2)	15.6 ± 3.3 (9.7–21.6)	20:20
Group I (children)	20	9 ± 1.5 (6.2–12)	12.7 ± 1.6 (9.7–16.1)	10:10
Group II (adolescents)	20	14.6 ± 1.7 (12.2–18.2)	18.5 ± 1.6 (16.1–21.6)	10:10

Notes: SD = standard deviation. Mean, SD and range are given in years.

lescents) were formed according to age at T₁. The distribution of participants with reference to sex and age at T₁ and T₂ is shown in Table 1. Age groups did not differ with respect to the retest interval ($t(1,38) = 0.62$; $p = .54$).

After the participants and their parents had been instructed about the study, written informed consent was obtained. The study protocol was approved by the University of Heidelberg Ethics Review Committee and was conducted according to the Declaration of Helsinki (Tokyo amendment).

2.2. Electrophysiological recordings and estimation of CSD

Recording, artefact-correction and qEEG calculations were done with the Brain Vision Analyzer Software 1.05 (Brain Products GmbH, Munich, Germany). Approximately 5 min of resting EEG were recorded for both T₁ and T₂ in a shielded, darkened and quiet room using a computerised 64-channel EEG recording system. Subjects were seated upright in a reclining chair and requested to relax. The EEG was continuously observed online by an experienced technician and subjects were aroused in case of drowsiness.

Data were recorded with eyes closed against the electrode Cz with a sampling rate of 256 Hz with sintered silver/silver chloride electrodes positioned equidistantly by electrode caps (Easycap, FMS, Germany) according to head size. Electrodes were named after the equivalent positions in the extended international 10–20 system with small deviations indicated by '. Vertical and horizontal electrooculogram (VEOG and HEOG) was recorded from electrodes attached below the left eye (VEOG) as well as next to the outer canthi (HEOG). Electrode impedances were constantly kept below 5 k Ω . The EEG-signal was digitally filtered (High-Pass-Filter: 0.5 Hz; Notch-Filter: 50 Hz; Low-Pass-Filter: 70 Hz), segmented and automatically corrected for both DC-drifts and eye movements/blinks. Following this, an automatic artefact rejection based on amplitude criteria ($\geq 150 \mu\text{V}$) was applied and confirmed by visual inspection in all participants. For this purpose an experienced technician blind to group membership thoroughly rechecked the complete data with special attention to EOG artefacts and reductions of vigilance. EOG artefacts due to eye-movements and blinks were identified mostly in frontal electrodes with reference to corresponding activity in vertical and horizontal ocular electrodes. Indicators for a reduction of vigilance were a slowing or intermission of the posterior alpha-rhythm and/or shifts of alpha-activity to more frontal electrodes during the recording. Contributions of muscle potentials to EEG-electrodes were assumed in case of substantial high frequency activity (15–20 Hz).

Data were transformed to an AR. Based on 64 electrodes distributed over large regions of the scalp AR potentials provide a reasonable basis for the calculation of global coherence measures with only little contamination by reference electrode effects (Nunez and Srinivasan, 2006). Additionally, CSD measures were estimated with a third order spline and an additional lambda correction:

1e-005 (Perrin et al., 1989; Babiloni et al., 1995, 1998). Based on 64 electrodes and a high signal to noise ratio due to averaging in the time and frequency domain, current source density (CSD) coherence measures can be effectively used to analyze local synchronisation independent of volume conduction and reference effects (Nunez et al., 1997; Nunez et al., 1999).

2.3. Individual adjustment of frequency bands

The bands theta, alpha_{1/2} and beta were defined individually by using the respective iPF as an anchor point for alpha-activity. In a first step iPF was determined via FFT for each subject as the highest spectral estimate within a frequency range of 6–14 Hz in the absolute power spectrum by averaging spectral values over a subset of parieto-occipital electrodes (P1'/2', Pz', P3'/4', Po1'/o2', P7'/8', O1'/2', Oz). Then iPF was used as an anchor point for the definition of individualised bands in the alpha₁ [(iPF-0.5) – (iPF-2.5 Hz)], alpha₂ [(iPF + 0.5 Hz) – (iPF + 2.5 Hz)], theta [(iPF-3 Hz) – 3.5 Hz] and beta [(iPF + 3 Hz) – 20 Hz] range. Additionally a narrow band around iPF was defined [iPF ± 0.5].

Basically, individual adjustment of frequency bands was done according to Klimesch et al. (2004) with some changes due to decreased iPF in children and adolescents: First we did not subdivide the theta-band. Moreover, the delta-band [1–3 Hz] was held fixed. Except iPF, bands were defined without overlap in order to avoid dependencies.

2.4. Calculation of coherence

First EEG records were segmented into 2-s epochs and transformed via fast Fourier transform (FFT). Coherence was calculated on the basis of complex power (50 artefact-free segments) by estimating the cross-spectral power between two electrodes for all frequency bands and dividing it by the square root of the product of the power at each site within the respective band. This is equivalent to normalizing covariance by variance and results in a frequency specific correlation coefficient, which is primarily sensitive to the phase consistency of both signals. The use of only 100 s of artifact-free data was due to a careful artifact-correction and a relatively high number of EOG artifacts especially in younger children. Basically, an epoch length of 2 s (resulting in a frequency resolution of 0.5 Hz) was selected in order to maximise the amount of continuous artefact free data while allowing an adequate frequency resolution and reliability of the measures (Gudmundsson et al., 2007).

Coherence estimates were calculated for short-distance electrode combinations based on CSD measures and averaged over the whole brain (see Fig. 3b). Since CSD transformations for channels at the edge of the electrode array tend to be noisy and are vulnerable to volume conduction effects, outer electrodes were not used for the calculation of coherence (Nunez and Srinivasan, 2006). Coherence based on AR data was averaged for long distances over combinations of frontal and parieto-occipital electrodes (see Fig. 3a).

The resulting coherence values were averaged in the frequency domain for the bands delta, theta, alpha_{1/2}, beta and iPF. Finally all values were log transformed to minimise skew and kurtosis for statistical comparison. As there were only few violations of normality for the transformed measures as tested by the Kolmogorov–Smirnov test (based on Lilliefors statistics) we used parametric statistics.

2.5. Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using STATISTICA 8 (Statsoft, Tulsa/USA). ANOVA for repeated measurements was conducted in order to examine possible influences of the factors "session" (T₁–T₂), "frequency" (delta/theta/alpha₁/alpha₂/beta/

Author's personal copy

D. Gmehlin et al./Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1973–1983

1977

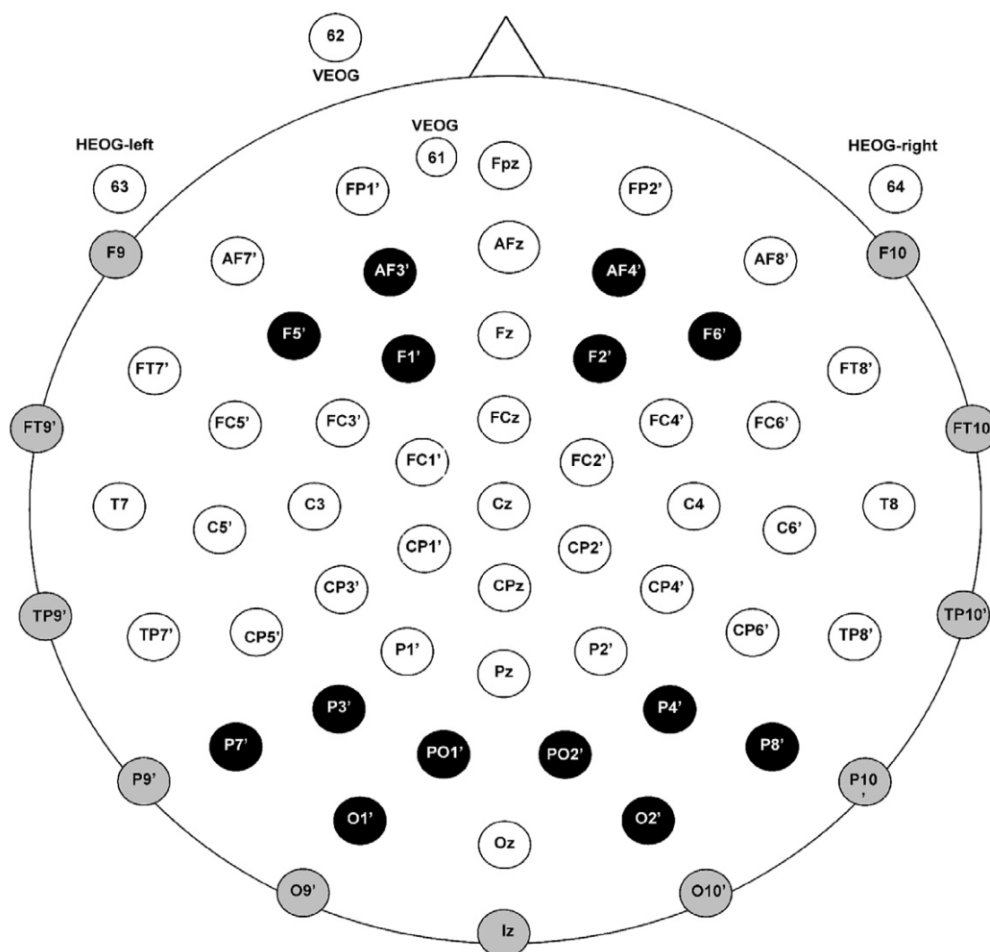


Fig. 3a. Visualization of electrode combinations for global (AVG-reference) coherence measures. Notes: Electrodes at the edge of the array were excluded from the analysis. Coherence was calculated for frontal and parieto-occipital electrodes highlighted in black and restricted to inter-electrode distances from ~15 to 20 cm as both short and very long distances may be confounded by volume conduction effects (Nunez and Srinivasan, 2006).

iPF), “hemisphere” (left/right), “sex” (boys/girls) and “age” (children/adolescents) upon long distance intra-hemispheric coherence (potential data). Within the factor “frequency” and corresponding interactions, planned comparisons compared coherence around iPF with the bands delta, theta and beta (iPF vs. rest). Additionally coherence around iPF was compared with the bands alpha₁ and alpha₂ (iPF vs. alpha). Another ANOVA examined possible effects of “session”, “frequency”, “hemisphere”, “sex” and “age” upon short distance intra-hemispheric coherence (CSD data). Planned contrasts within the factor “frequency” were calculated in a similar manner to the first ANOVA. In case of a violation of the assumption of sphericity, Greenhouse–Geisser correction (GG) was applied to all effects including the factor frequency.

Additionally, we examined possible influences of “frequency”, “hemisphere”, “sex” and “age” upon intraindividual change. For this purpose intraindividual change in intra-hemispheric coherence was operationalised using maturational slopes. Coherence at T₁ and T₂ and the respective ages in months were used to calculate the slopes for every single subject in the frequency bands delta, theta, alpha_{1/2}, beta and iPF using a simple linear equation (Coherence = intercept + slope × age). Next, ANOVAs were performed in a similar way to the approach described above with maturational slopes instead of basic coherence values as dependent variables. Using slopes

as dependent variables controls for interindividual differences in the retest interval, which were significant between boy and girls (see Section 2.1). It should be mentioned that, for example, a significant main effect (e.g., “age”) in an analysis of maturational slopes combines longitudinal and cross-sectional data and corresponds to a significant interaction (e.g., “session” × “age”) in the original ANOVA design. However, in order to ensure clarity we decided to describe the results according to the taxonomy of the original ANOVA design.

Since we carried out a substantial number of tests, our approach might result in an increase of frequency of Type I errors (Abt, 1983). As an α-correction for all comparisons might have been over-conservative, we applied Bonferroni–Holm corrections only to effects of primary interest. Considering evidence that resting coherence is accentuated in the frequency range around iPF, we adjusted effects of the factor “frequency” and corresponding planned comparisons (iPF vs. rest) for short and long distance coherence. Based on an application of the two-compartmental model to developmental data, we were interested in intraindividual change of short and long-distance coherence with age. Hence, we also corrected effects of the factor “session” for short and long distance coherence. Given evidence that especially alpha synchronisation may be associated with higher cognitive functions, we wanted to examine whether intraindividual change differs between iPF and

Author's personal copy

1978

D. Gmehlin et al. / Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1973–1983

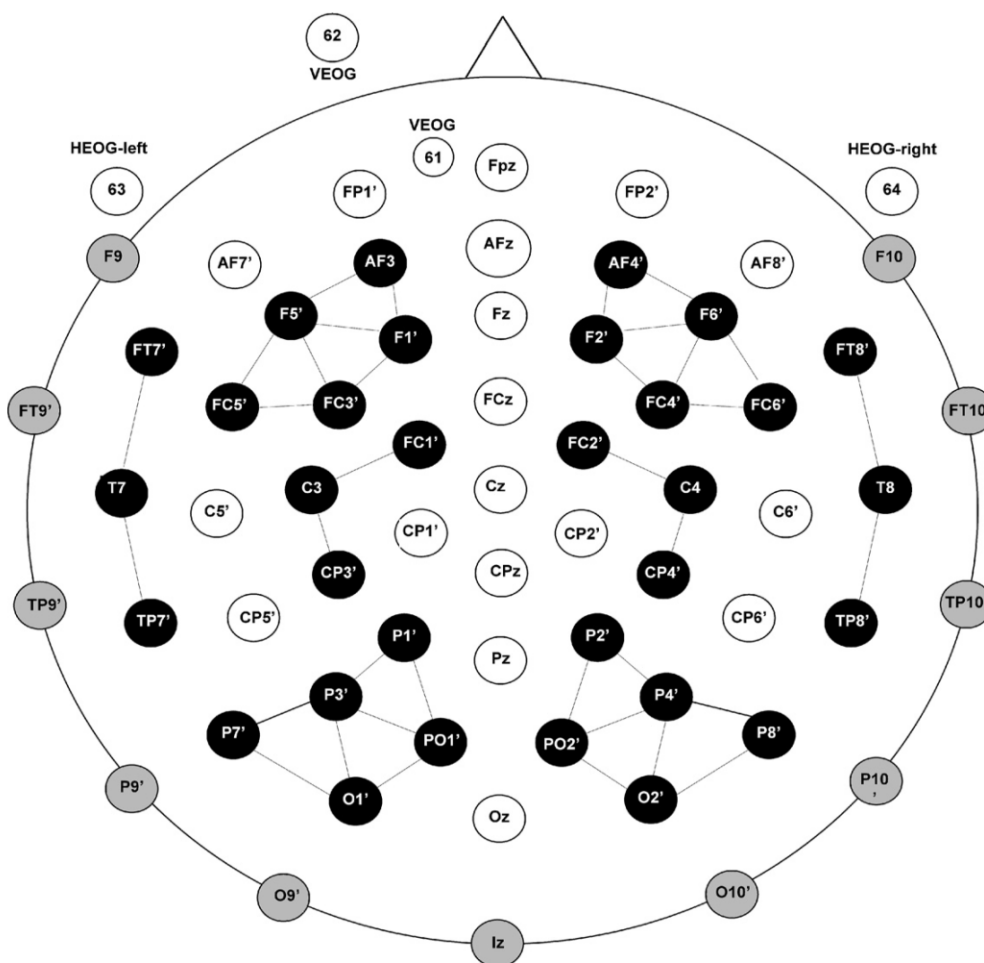


Fig. 3b. Visualization of electrode combinations for local (CSD) coherence measures. *Notes:* Electrodes at the edge of the array were excluded from the analysis. Coherence was calculated for neighbouring electrodes (distance ~4 cm) highlighted in black, as CSD measures effectively minimise volume conduction effects (Nunez and Srinivasan, 2006).

the remaining bands. Consequently, corrections were done for the interaction effect of the factors “session” and “frequency” and corresponding planned comparisons (iPF vs. rest) for both short and long distance coherence.

As the remaining effects were rather explorative in nature and the number of comparisons was reduced by formulating a priori contrasts, the corresponding α -level was set to $\alpha = .05$. Hence, these comparisons have to be interpreted with caution and need further replication based on independent data.

3. Results

Below we will describe the results of the main hypothesis first. Findings based on explorative analysis will be reported at the end of each section. *F*-Values and significance levels for statistical analysis are reported in Table 2.

3.1. Long distance coherence (potentials)

ANOVA showed a significant effect of the factor “frequency”, indicating that global synchronisation differed between frequency bands. A significant planned contrast documented that coherence around iPF is higher compared with coherence in the bands delta, theta and beta.

Explorative analysis showed that alpha coherence was higher around iPF compared with the bands $\alpha_{1/2}$. There were neither significant effects of “hemisphere” nor “sex”. These findings are illustrated in Fig. 4a.

3.1.1. Change with age

A significant main effect of “session” indicated a general increase in long distance synchronisation from T_1 to T_2 . However, a significant interaction effect of the factors “session” and “frequency” indicated that the amount of intraindividual change differed between frequency bands. In this context a significant planned comparison suggested that increases were larger around iPF compared with the bands delta, theta and beta (see Fig. 4b).

Additional explorative analysis revealed that intraindividual increases were significant for delta ($F(1,36) = 10.03; p < .05$), theta ($F(1,36) = 24.81; p < .05$), α_1 ($F(1,36) = 28.95; p < .05$), α_2 ($F(1,36) = 56.05; p < .05$), beta ($F(1,36) = 23.15; p < .05$) and iPF ($F(1,36) = 45.48; p < .05$). Moreover a significant effect of the cross-sectional factor “age” documented higher coherence values in adolescents compared with children. A significant interaction of the factors “age” and “frequency” indicated that differences in long distance coherence between children and adolescents were larger around iPF compared with the bands delta, theta and beta.

Table 2
Summary of significant *F*-values for ANOVA.

ANOVA (Interaction-) effects with df	Coherence	
	Local short distance (CSD)	Global long distance (potential)
Frequency <i>F</i> (5,180) ^{GG}	105.1 ^a	70.5 ^a
iPF vs. alpha	255.4 ^a	145.4 ^a
iPF vs. rest	300.7 ^a	116.1 ^a
Hemisphere <i>F</i> (1,36)	18.5 ^a	0.4
Age <i>F</i> (1,36)	17.6 ^a	49.5 ^a
Session <i>F</i> (1,36)	12.4 ^a	106.5 ^a
Session × frequency <i>F</i> (5,180) ^{GG}	2.4	6.5 ^a
iPF vs. alpha	–	3.1
iPF vs. rest	–	17.9 ^a
Age × frequency <i>F</i> (5,180) ^{GG}	3.2 ^a	7.1 ^a
iPF vs. alpha	3.2	2.7
viPF vs. rest	6.8 ^a	6.3 ^a
Session × age × frequency <i>F</i> (5,180) ^{GG}	4.7 ^a	7.1 ^a
iPF vs. alpha	9.7 ^a	16.4 ^a
iPF vs. rest	9.7 ^a	23.8 ^a
Session × age × sex <i>F</i> (1,36)	0.4	10.1 ^a
Session × frequency		
Hemisphere <i>F</i> (5,180) ^{GG}	2.8 ^a	1.3
iPF vs. alpha	0.3	–
iPF vs. rest	4.5 ^a	–

Notes: df = degrees of freedom. For italic effects, α -levels were corrected according to the Bonferroni–Holm procedure. ^{GG}Indicates Greenhouse–Geisser-correction for the factor frequency and corresponding interactions. However, due to space limitations corrected df are not given in the table. Contrasts were not calculated in case of non-significant superordinate interaction effects.

^a Effects are significant according to the chosen alpha-level $p < .05$. All interactions involving “session” are based on slopes (see Section 2.5).

Consequently, intraindividual findings were in line with cross-sectional results.

An exploratory combination of longitudinal and cross-sectional data (interaction “session × age × frequency”) revealed non-linear development as a function of frequency. In this context, a significant planned comparison and post hoc tests suggested that intraindividual changes around iPF were more pronounced during childhood ($F(1,36) = 11.14; p < .05$), whereas changes in the bands delta, theta and beta were more pronounced during adolescence ($F(1,36) = 14.52; p < .05$). These patterns are displayed in Fig. 4d.

Finally a significant “session × age × sex” interaction indicated non-linear development as a function of sex. As displayed in Fig. 4c, these patterns may be interpreted in terms of a different timing of development: while girls showed more pronounced changes during childhood ($F(1,36) = 8.45; p < .05$), there were no significant changes in the amount of change during adolescence ($F(1,36) = 2.52; p = .12$).

3.2. Short distance coherence (CSD)

A significant effect of the factor “frequency” indicated, that local synchronisation differed between frequency bands. A planned contrast documented higher coherence around iPF compared with the bands delta, theta and beta.

An additional exploratory contrast also revealed significantly higher coherence around iPF compared with $\alpha_{1/2}$. Moreover, ANOVA showed a significant effect of the factor “hemisphere”, indicating that local synchronisation was larger in the left compared with the right hemisphere.

3.2.1. Change with age

A significant main effect of “session” indicated a general increase in short-distance synchronisation from T_1 to T_2 . The interaction “session × frequency” did not reach significance for short

distance coherence, indicating that intraindividual change did not differ significantly as a function of frequency. Due to the non-significant interaction, corresponding planned comparisons were not calculated.

However, additional exploratory analyses revealed that intraindividual increases were significant only for α_1 ($F(1,36) = 14.78; p < .05$), α_2 ($F(1,36) = 5.84; p < .05$) and around iPF ($F(1,36) = 10.96; p < .05$). Synchronisation in the bands delta, theta and beta did not increase significantly. In line with longitudinal development, the cross-sectional factor “age” revealed higher coherence values in adolescents compared with children. At this point intraindividual findings differed from cross-sectional results: a significant interaction “age × frequency” in combination with a significant planned comparison suggested that differences between children and adolescents were larger around iPF compared with the bands delta, theta and beta.

An exploratory combination of longitudinal and cross-sectional data (interaction “session × age × frequency”) revealed non-linear development as a function of frequency. In this context, significant planned comparisons indicated that intraindividual changes differed between children and adolescents when iPF is compared with delta, theta and beta. Additional post hoc comparisons suggested that development around iPF is more pronounced during childhood ($F(1,36) = 4.33; p < .05$). However, development in the bands delta, theta and beta did not differ significantly between children and adolescents ($F(1,36) = 2.01; p = .16$).

Finally, a significant interaction of the factors “session”, “hemisphere” and “frequency” as well as a significant planned comparison (iPF vs. rest) indicated that intraindividual change differed as a function of hemisphere between iPF and the bands delta, theta and beta. However additional post hoc tests revealed non-significant hemispheric differences for both iPF ($F(1,36) = 0.72; p = .40$) and the bands delta, theta and beta ($F(1,36) = 4.11; p = .05$). Consequently this interaction effect is difficult to interpret.

4. Discussion

The present study examined intra-hemispheric resting coherence and corresponding changes with age in a sample of healthy children and adolescents. Based on Thatcher's TCM, we found significant increases in short-distance local and long-distance global synchronisation for both longitudinal and cross-sectional data. With respect to global synchronisation, change was most pronounced near the individual alpha peak. A similar pattern was seen for local synchronisation but did not reach significance.

The choice of the EEG reference is a critical issue for the analysis of both power and coherence data. According to the suggestions of Nunez and Srinivasan (2006) we used a combination of AR and reference free CSD data in order to provide valid measures of local and global coherence and corresponding changes with age. It can be shown that increases in power may produce spurious increases in coherences due to reference or volume conduction effects. However, as coherence based on an AR was analyzed for long distances only (15 cm < electrode distance < 20 cm) and short distance coherence was based on CSD measures, we may claim that such influences were largely reduced in the present data. Moreover, an analysis of absolute power measures indicated a decrease from T_1 to T_2 with reductions being significant for slow wave activity (delta, theta). Faster activity ($\alpha_{1/2}$, iPF, beta) showed non-significant decreases. Hence intraindividual increases in coherence are not likely to be attributed to changes in power measures. In future studies an additional consideration of the imaginary part of coherence may also help to retrospectively exclude volume conduction effects (Nolte et al., 2004).

Author's personal copy

1980

D. Gmehlin et al./Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1973–1983

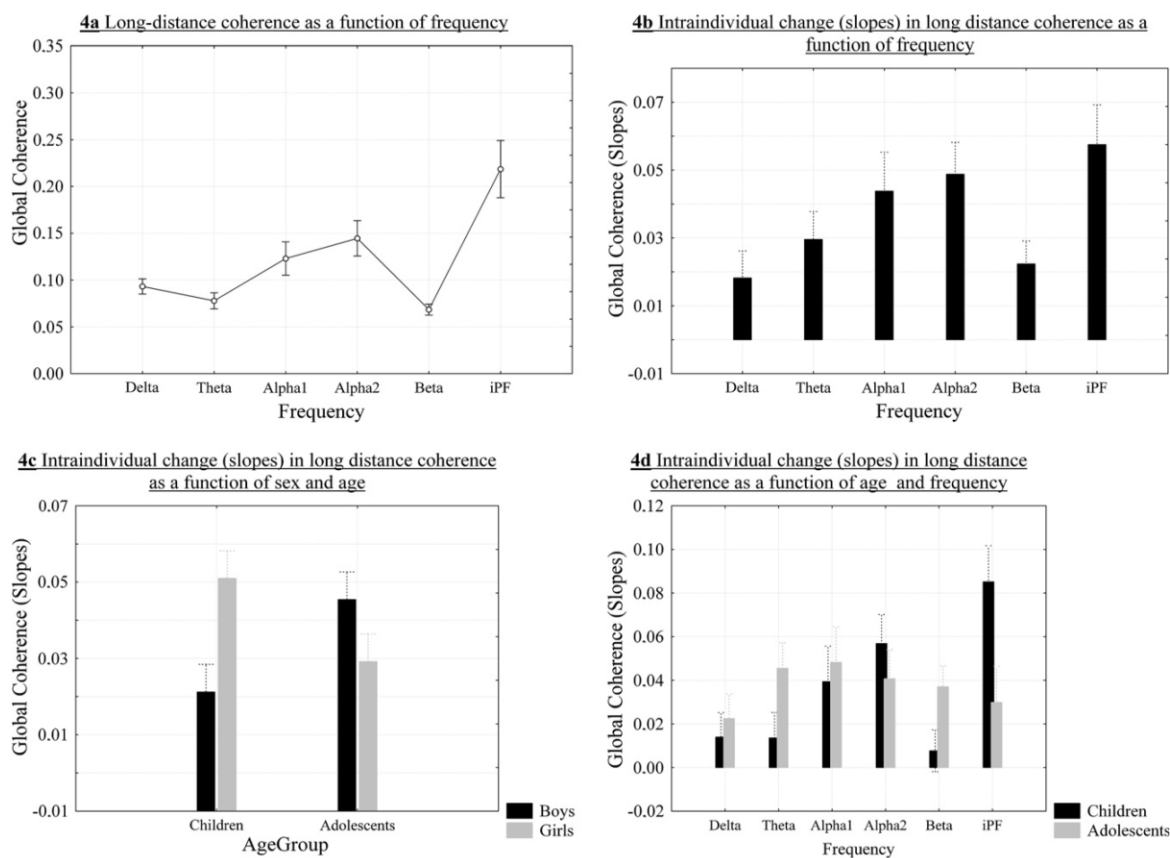


Fig. 4. Effects for global long distance coherence (anterior-posterior). Notes: (a) Coherence values vary between 0 and 1, with 1 indicating perfect synchronisation. Coherence is given without transformation in order to increase demonstrability. (b–d) Slopes indicate intraindividual change in coherence per year. Vertical bars demonstrate standard errors.

4.1. Long distance synchronisation and change with age

In the present study, global synchronisation in long-distance electrode combinations differed as a function of frequency. Coherence was most pronounced in the individual alpha range – especially around iPF – and exhibited a lower and rather uniform pattern in the bands delta, theta and beta. This is basically in line with adult data, indicating pronounced synchronisation over large scalp distances near the iPF (Srinivasan, 1999; Nunez et al., 2001). We note that for very long inter-electrode distances (>25 cm) AR based coherence measures may be affected by volume conduction (Nunez and Srinivasan, 2006). As we restricted analysis to electrode distances of about 15–20 cm, we expect the present findings to be largely free from such artificial effects.

Regarding age-related changes we found an intraindividual increase in long-distance alpha synchronisation around iPF in the present data. This is in line with the methodologically exemplary paper of Srinivasan who documented significantly higher long distance coherence in adults (18–23 years) compared with children (6–11 years) at the individual alpha peak (Srinivasan, 1999). Analyzing a broader frequency range (1–20 Hz), the present study suggests that intraindividual change depends on frequency. However, though we found stronger increases in the alpha range compared with the bands delta, theta and beta, coherence increased in all frequency bands. This is largely in line with data obtained by Barry

et al., which was based on standardised frequency bands in children from 8 to 12 years of age (Barry et al., 2004). However, Barry et al. found a slight but insignificant increase in beta coherence with age. This difference may stem from a more narrow age range and a wider definition of the beta band in this study.

A general increase in long distance synchronisation as indicated by the present and also Barry's findings is contrary to the results of Thatcher and co-workers (2008b). Reanalyzing their original sample, they recently provided evidence that long-distance beta coherence (13–25 Hz) between anterior and posterior electrodes decreases with age. However, there are some experimental choices limiting the interpretation of the data obtained by Thatcher. For one thing, all findings were derived from a limited number of 19 electrodes making referenced potentials the only approach available. A more severe drawback is the restriction of the analysis to a broad beta band. Similar to Thatcher, Barry et al. also used physically linked-ears as a reference. However, as mentioned earlier they documented a slight but insignificant increase in the beta-band with age. Consequently further research is needed to explain these differences. We note that although development of EEG coherence from infancy to adulthood was described in several papers by Thatcher's group, the corresponding findings are difficult to compare to the present data. This is due to the fact that they describe short-term fluctuations of coherence in specific electrode combinations and developmental periods. Though this complex

Author's personal copy

D. Gmehlin et al./Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1973–1983

1981

approach provided a wealth of data, it lacks more general trends that may underlay these fine-grained changes with age (Thatcher et al., 1987; Thatcher, 1992, 1994).

Finally our data indicated an impact of sex on development in long distance coherence. Independent of frequency, girls showed more pronounced changes during childhood. Though change was also larger in boys during adolescence, this effect did not reach significance. This pattern may suggest a different developmental timing for the sexes, with girls maturing earlier than boys and boys catching up later. It is worth mentioning, that age-related changes in absolute power also differed between the sexes. However, as girls showed larger decreases in total power during childhood and boys exhibited larger reductions during adolescence, intraindividual increases in coherence cannot be attributed to age-related increases in power. Rather it seems that both decreases in power-measures (which may be related to changes in grey matter) as well as integration of frontal and posterior brain regions (which may be related to white matter) start earlier in girls. This assumption is in line with earlier development in different physical as well as cognitive domains in girls. However, it is in contrast to Barry's findings which suggest that females lag males in the development of coherence between 8 and 12 years of age (Barry et al., 2004). Again data obtained by Thatcher's group is difficult to compare because of their fine grained analysis of slopes (Hanlon et al., 1999).

4.2. Short distance synchronisation and change with age

Similar to long distance potential coherence, local synchronisation based on CSD varied as a function of frequency. Again synchronisation was accentuated in the alpha range and largest around iPF. Unfortunately, studies using resting coherence based on CSD are sparse in EEG literature. Barry et al. found a somewhat different pattern in children after correcting for volume conduction and inter-electrode distance effects in potential data (Barry et al., 2005). Using planned contrasts their data suggested higher synchronisation in slow (delta + theta) compared with fast (alpha + beta) activity. However, the use of a broad, standardised alpha band may have masked circumscribed synchronisation near iPF.

The present data also revealed hemispheric differences in local synchronisation with coherence being generally larger in the left hemisphere. These results are in line with potential data from children (inter-electrode distance ~ 7 cm) obtained by Barry et al. (Barry et al., 2002, 2004, 2005). However, they are in contrast to potential data obtained by Thatcher et al., suggesting higher synchronisation in the right hemisphere for inter-electrode distances from 7 to 25 cm (Thatcher et al., 1986) as well as adult data (Tucker et al., 1986). As CSD coherence is a local measure of brain dynamics, which also removes volume conduction and reference effects, comparisons with potential data should be done with caution.

Regarding age-related change we found a general increase in local intra-hemispheric synchronisation in children and adolescents, which mainly stems from significant increases in the alpha range. In this context intraindividual change was slightly higher around iPF if compared with the bands $\alpha_{1/2}$ but this effect did not reach significance. The present increases in local synchronisation are contrary to Barry's cross-sectional results in children. Based on potential data the authors did not find significant changes in short distance delta, theta, alpha and beta coherence with age (Barry et al., 2004). However, as mentioned earlier, Barry and co-workers used a broad standardised alpha band, which may have masked age-related changes due to averaging in the frequency range (Barry et al., 2005). Moreover, the smaller inter-electrode distances, the reduction of volume conduction and the enhancement of local activity by CSD measures in the present study may contribute to deviant findings. Interestingly, Thatcher et al. found increases in

short distance coherence from infancy to adulthood using a corresponding approach to Barry et al. Unfortunately, the analysis was restricted to the beta band (Thatcher et al., 2008b).

4.3. Summary and reference to Thatcher's two-compartmental model

The TCM provides a systematic description of EEG coherence patterns based on anatomical knowledge by separating the contribution of short and long cortico-cortical association fibres to EEG coherence (Thatcher et al., 1986). In a recent adaptation, the model suggested that both short and long distance connections belong to the white matter system. In this context, a greater density of couplings is assumed to be associated with higher coherence (Thatcher et al., 2008b).

The present data indicate that local short-distance and global long-distance synchronisation increases during school-age. Starting from the TCM and the sensitivity of EEG to white matter fibres (Srinivasan et al., 1996), our findings are in line with development of anatomical short (Wilke et al., 2007) and long distance (Lebel et al., 2008) white matter connections during childhood and adolescence. Hence, according to an increase in structural integration – the present findings may be interpreted in terms of an increasing functional integration of both proximate and distant brain regions. This assumption corresponds well to pathological degradation processes which are marked by disintegrations of white matter fibres and reduced anterior–posterior coherence (Fletcher et al., 1997; Babiloni et al., 2004; Naggara et al., 2006).

Based on the assumption that complex neural networks are characterised by neurons organised in densely linked groups, which are only sparsely interconnected, Thatcher et al. postulate that development can be understood as increasing integration in local domains paralleled by a differentiation in long distance connections (Thatcher et al., 2008b). Though we found development in line with an increasing integration of local domains, an increasing anterior–posterior synchronisation in the present data is in contrast to Thatcher's findings.

The original version of Thatcher's TCM differs from the adapted version described above (Thatcher et al., 2008b). In the original formulation short distance coherence was mainly – but not exclusively – related to the grey matter system (Thatcher et al., 1986). Based on this earlier version Barry et al. argued that development of short distance fibres may reduce local synchronisation by increasing the complexity and competition of interactions within brain tissue (Barry et al., 2004). Given non-significant changes in short-distance coherence, the authors hypothesised that nearest-neighbour electrode separation (~ 7 cm) may have not been sufficiently small to adequately test their assumptions. However, given evidence that coherence may be mostly sensitive to white matter fibres (Srinivasan et al., 1996), one may also argue that the spatial resolution of EEG coherence is basically insufficient to map differentiation processes, which can supposed to be associated with changes in grey matter. Power measures – which were recently shown to be linked to grey matter (Whitford et al., 2007) – may perhaps be more adequate in this context.

In EEG developmental literature it was suggested that increased coherence in disorders associated with cognitive dysfunctions may be interpreted in terms of decreased cortical differentiation (Gasser et al., 1987; Marosi et al., 1995; Barry et al., 2002). However, as our data suggest an increase of short-distance coherence within normal development, elevated local coherence in disorders may reflect increased integration – perhaps due to pathological or compensatory mechanisms – rather than reduced differentiation due to a developmental lag. This argument may also apply to the interpretation of hemispheric (Thatcher et al., 1986; Tucker et al., 1986; Thatcher, 1994) and topographic differences (Barry et al., 2005). However, due to the small sample size, the present findings have to be inter-

preted with caution and need to be replicated by independent studies.

Based on the present findings we tentatively suggest that differences in both short- and long-distance coherence may indicate differences in functional connectivity (Leocani and Comi, 1999). In this context, the analysis of short and long distance coherence may provide important insights into disorders with typical manifestation during childhood and adolescence like schizophrenia (Uhlhaas et al., 2008) or autism (Murias et al., 2007) which may be associated with an imbalance in local and global information processing (Uhlhaas and Singer, 2006). With regard to the analysis of disorders, the use of individually adjusted frequency bands may be helpful because an individual adjustment controls for systematic differences in iPF. Given evidence that at least some disorders exhibit a reduced PF, the use of standardised frequency bands may produce frequency specific differences with reduced coherence in faster bands (possibly α_2) and increased coherence in slower bands (possibly α_1 or theta) in disorders. Unfortunately such findings would mix differences in iPF and synchronisation and complicate a direct comparison of the amount of synchronisation in two groups.

4.4. Limitations

The educational background of the parents in the sample suggests a high but also uniform socioeconomic status for all participants, which is typical for the region surrounding the city of Heidelberg. We note that the comparable SES may have facilitated the identification of age-related changes due to a reduction of variance in the sample. However, as maturation of EEG power (Harmony et al., 1990; Otero et al., 2003) and also coherence measures (Marshall et al., 2008) was shown to depend on SES – with lower SES being associated with a developmental lag – children and adolescents in the present sample may be more mature compared with other samples with a similar age-range.

In a recent study Qin et al. suggested, that – compared with AR data – the use of a new approach called the reference electrode standardisation technique (REST) may offer an even more valid basis for the calculation of power and coherence measures (Qin et al., 2010). Based on the REST and an AR the authors found connectivity within anterior and posterior areas as well as strong connectivity between these areas for resting state data in adults. This pattern was largely absent using a left ear or linked mastoids reference. However, compared with the REST there was some evidence that – possibly due to volume conduction effects – long-distance coherence between anterior and posterior areas may be strengthened by an AR. Consequently, future studies should also use the REST in order to analyze developmental data.

In the present study all coherence values were averaged within individual frequency bands in order to control for intraindividual increases and interindividual differences in the frequency of the alpha peak.² It should be mentioned that due to the individualization procedure the width of the theta band varied with iPF. However, given an average iPF of 9.2 Hz at T_1 (SD = 0.92; range: 7–11 Hz) and 9.7 Hz at T_2 (SD = 0.87; range: 7.5–11 Hz) we could claim that our individualization procedure provided adequate frequency bands for children and adolescents.

With regard to study design one drawback of the current findings may be the combination of longitudinal and cross-sectional data. Using age at T_1 for the classification of children (6–12 years) and adolescents (12–18 years) and comparing intraindividual change (from T_1 to T_2 ; follow-up period 3.8 years) in these groups is a rather coarse approach. Moreover, the large age range in com-

bination with our rather small sample size calls for a replication by independent data.

A more general problem, which may limit the interpretation of EEG coherence data, is a possible influence of artifacts on the findings. While EOG artifacts may mainly distort activity in the slow delta and theta range, EMG activity may decrease coherence in the beta range (Grieve et al., 2003). Moreover subtle changes in vigilance towards a light drowsiness may change coherent activity in the theta and alpha range (Wada et al., 1996). However, ratings of the occurrence of EOG- and EMG-activity as well as drowsiness in the present raw data did not have systematic effects on coherence measures. Moreover, correlations of coherence measures and head circumference were non-significant³.

Summing up, we tried to avoid some methodological problems limiting the interpretation of former findings in order to provide a more valid test of Thatcher's TCM with regard to developmental data. However, due to the rather small sample size validation by independent data is warranted. Given evidence that some child- and adolescent-disorders – as well as associate cognitive deficits – are marked by deviant synchronisation in brain activity, the present data may provide basic information for a better understanding and diagnosis of these pathological conditions (Coburn et al., 2006; Banaschewski and Brandeis, 2007). As the present study only analyzed resting-activity, future studies should analyze brain synchronisation within event-related paradigms, which directly assess cognitive functioning and corresponding changes with age. Such findings may improve the understanding of cognitive development and a possible relationship of EEG background activity and event-related potentials. Moreover this approach may provide more differentiated results for synchronisation in the delta, theta and beta frequency bands.

5. Disclosure

The authors have reported no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft (OE 265/1-1, 2). D. Gmehlin was supported by a doctoral scholarship from the state of Baden-Wuerttemberg through the Landesgraduiertenförderung (LGFG). The authors would like to thank Anuradha Sharma for language proof reading and Kerstin Herwig for helping with data acquisition, EEG pre-processing and for very helpful discussions.

References

- Abt K. Significance testing of many variables. Problems and solutions. *Neuropsychobiology* 1983;9:47–51.
- Babiloni F, Babiloni C, Fattorini L, Carducci F, Onorati P, Urbano A. Performances of surface Laplacian estimators: a study of simulated and real scalp potential distributions. *Brain Topogr* 1995;8:35–45.
- Babiloni F, Carducci F, Babiloni C, Urbano A. Improved realistic Laplacian estimate of highly-sampled EEG potentials by regularization techniques. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:336–43.
- Babiloni F, Mattia D, Babiloni C, Astolfi L, Salinari S, Basilisco A, et al. Multimodal integration of EEG, MEG and fMRI data for the solution of the neuroimage puzzle. *Magn Reson Imaging* 2004;22:1471–6.
- Banaschewski T, Brandeis D. Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:415–35.
- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M. EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two DSM-IV types. *Clin Neurophysiol* 2002;113:579–85.
- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone SJ, Rushby JA. Age and gender effects in EEG coherence: I. Developmental trends in normal children. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2252–8.

² The alpha peak frequency (iPF) increased significantly with age, with changes being significantly larger for children compared with adolescents.

³ We controlled for an influence of age in these analysis because all variables except drowsiness were significantly associated with age.

- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M. Adjusting EEG coherence for inter-electrode distance effects: an exploration in normal children. *Int J Psychophysiol* 2005;55:313–21.
- Casey BJ, Tottenham N, Fossella J. Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Dev Psychobiol* 2002;40:237–54.
- Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, Black KJ, Arciniegas DB, Coffey CE. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:460–500.
- Fein G, Raz J, Brown FF, Merrin EL. Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;69:581–4.
- Fletcher DJ, Raz J, Fein G. Intra-hemispheric alpha coherence decreases with increasing cognitive impairment in HIV patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:286–94.
- Gasser T, Jennen-Steinmetz C, Verleger R. EEG coherence at rest and during a visual task in two groups of children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:151–8.
- Grieve PG, Emerson RG, Fifer WP, Isler JR, Stark RI. Spatial correlation of the infant and adult electroencephalogram. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1594–608.
- Gudmundsson S, Runarsson TP, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Johnsen K. Reliability of quantitative EEG features. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2162–71.
- Hanlon HW, Thatcher R, Cline MJ. Gender differences in the development of EEG coherence in normal children. *Dev Neuropsychol* 1999;16:479–506.
- Harmony T, Marosi E, Diaz de Leon AE, Becker J, Fernandez T. Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:482–91.
- Klimesch W, Schack B, Schabus M, Doppelmayr M, Gruber W, Sauseng P. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1–N1 complex and are related to memory performance. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;19:302–16.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 2007;53:63–88.
- Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008;40:1044–55.
- Leocani L, Comi G. EEG coherence in pathological conditions. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:548–55.
- Marcuse LV, Schneider M, Mortati KA, Donnelly KM, Arnedo V, Grant AC. Quantitative analysis of the EEG posterior-dominant rhythm in healthy adolescents. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1778–81.
- Marosi E, Harmony T, Becker J, Reyes A, Bernal J, Fernandez T, et al. Electroencephalographic coherences discriminate between children with different pedagogical evaluation. *Int J Psychophysiol* 1995;19:23–32.
- Marosi E, Harmony T, Reyes A, Bernal J, Fernandez T, Guerrero V, et al. A follow-up study of EEG coherences in children with different pedagogical evaluations. *Int J Psychophysiol* 1997;25:227–35.
- Marshall PJ, Reeb BC, Fox NA, Nelson 3rd CA, Zeanah CH. Effects of early intervention on EEG power and coherence in previously institutionalized children in Romania. *Dev Psychopathol* 2008;20:861–80.
- Murias M, Swanson JM, Srinivasan R. Functional connectivity of frontal cortex in healthy and ADHD children reflected in EEG coherence. *Cereb Cortex* 2007;17:1788–99.
- Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, Raoux N, Rodrigo S, Dalla Barba G, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2006;146:243–9.
- Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2292–307.
- Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, et al. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:499–515.
- Nunez PL, Silberstein RB, Shi Z, Carpenter MR, Srinivasan R, Tucker DM, et al. EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol* 1999;110:469–86.
- Nunez PL, Wingeier BM, Silberstein RB. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp* 2001;13:125–64.
- Nunez PL, Srinivasan R. Electric fields of the brain. The neurophysics of EEG. 2nd ed. Oxford: University Press; 2006.
- Otero GA, Pliego-Rivero FB, Fernandez T, Ricardo J. EEG development in children with sociocultural disadvantages: a follow-up study. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1918–25.
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:184–7.
- Qin Y, Xu P, Yao D. A comparative study of different references for EEG default mode network: the use of the infinity reference. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1981–91.
- Srinivasan R, Nunez PL, Tucker DM, Silberstein RB, Cadusch PJ. Spatial sampling and filtering of EEG with spline Laplacians to estimate cortical potentials. *Brain Topogr* 1996;8:355–66.
- Srinivasan R, Nunez PL, Silberstein RB. Spatial filtering and neocortical dynamics: estimates of EEG coherence. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:814–26.
- Srinivasan R. Spatial structure of the human alpha rhythm: global correlation in adults and local correlation in children. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1351–62.
- Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:123–43.
- Thatcher RW, Walker RA, Giudice S. Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science* 1987;236:1110–3.
- Thatcher RW. Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn* 1992;20:24–50.
- Thatcher RW. Cyclic cortical reorganization: origins of human cognitive development. In: Dawson G, Fischer KW, editors. Human behavior and the developing brain. New York: The Guilford Press; 1994. p. 232–66.
- Thatcher RW, North DM, Biver CJ. Intelligence and EEG phase reset: a two compartmental model of phase shift and lock. *Neuroimage* 2008a;42:1639–53.
- Thatcher RW, North DM, Biver CJ. Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays. *Hum Brain Mapp* 2008b;29:1400–15.
- Tucker DM, Roth DL, Bair TB. Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;63:242–50.
- Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006;52:155–68.
- Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolicevic D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:927–43.
- van Baal GC, Boomsma DI, de Geus EJ. Longitudinal genetic analysis of EEG coherence in young twins. *Behav Genet* 2001a;31:637–51.
- Van Baal GCM, van Beijsterveldt CEM, Molenaar PCM, Boomsma DI, de Geus EJC. A genetic perspective on the developing brain: electrophysiological indices of neural functioning in young and adolescent twins. *Eur Psychol* 2001b;6:254–63.
- van Beijsterveldt CE, Molenaar PC, de Geus EJ, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on EEG coherence. *Behav Genet* 1998;28:443–53.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:229–39.
- Wada Y, Nanbu Y, Koshino Y, Shimada Y, Hashimoto T. Inter- and intrahemispheric EEG coherence during light drowsiness. *Clin Electroencephalogr* 1996;27:84–8.
- Whitford TJ, Rennie CJ, Grieve SM, Clark CR, Gordon E, Williams LM. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum Brain Mapp* 2007;28:228–37.
- Wilke M, Kragehlo-Mann I, Holland SK. Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. *Exp Brain Res* 2007;178:296–307.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Psychophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpsycho

Maturation of P300 amplitude and short-term learning as reflected by P300 habituation between trial blocks in children

Ute Pfueller^{a,c,*}, Rieke Oelkers-Ax^b, Dennis Gmehlin^a, Peter Parzer^b, Daniela Roesch-Ely^a, Matthias Weisbrod^{a,c}, Stephan Bender^{a,d}

^a Section of Experimental Psychopathology and Neurophysiology, Department of Psychiatry, University of Heidelberg, Germany

^b Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Heidelberg, Germany

^c Psychiatric Department, SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach, Germany

^d Child and Adolescent Psychiatric Hospital, Goethe University, Frankfurt/Main, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 March 2010

Received in revised form 11 October 2010

Accepted 13 October 2010

Available online 21 October 2010

Keywords:

Event-related potentials

P300

Child

Adolescence

Maturation

Short-term learning

Habituation

ABSTRACT

Although numerous studies concerning P300 have been reported in adults, few have focused on the normal development of children, particularly in relation to habituation. The aim of this study was to investigate maturation of the P300 component and its habituation (short-term automatic learning) in a sample of healthy children and adolescents. Four models of maturation of the P300 (linear, quadratic or two different linear regressions for the pre-pubertal and pubertal age groups as well as age-inverse) were applied and compared, in order to find the most adequate model according to the Bayesian Information Criterion.

A visual oddball paradigm was presented to 81 healthy children and adolescents aged 6–18 years. Three blocks, each with 200 trials were recorded to assess between-block habituation.

The data was best fitted to (a) an age-inverse relation between P300 latency and age, and (b) a linear relationship between P300 amplitude and age.

An age-dependent effect of habituation was detected in the P300 amplitude, where a considerable amplitude decline was found in the younger children and no significant change for adolescents.

Our results support the hypothesis that younger children show stronger habituation effects because they activate a larger neuronal pool from which unnecessary neurons can be excluded during short-term learning. In contrast, in adolescents, these neurons may have already been eliminated as a consequence of pruning, thus reducing habituation effects. Future studies are required to test this hypothesis because our data do not permit alternative explanations to be discarded.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The P3(00) event-related potential (ERP) is one of the most widely studied components to examine information processing. The amplitude of the P300 peak is thought to reflect allocation of attentional resources, cognitive processing and orienting needed for encoding new stimuli (P3a) or context updating of representations in working memory (P3b) (Donchin, 1981; Katsanis et al., 1996; Polich, 2007). Peak latency of P300 corresponds to the speed of cognitive stimulus processing (Donchin et al., 1988; Hruby and Marsalek, 2003; Kügler et al., 1993), however, there may be some relation to response selection as well (Pfefferbaum et al., 1984; Polich and Criado, 2006; Verleger, 1997). In most studies, the P300 is evoked using an oddball paradigm, where a subject detects

occasional target stimuli randomly interspersed among more frequent standard stimuli.

1.1. P300 habituation and changes with age

The process of habituation of the P300 component can be examined within and between blocks of testing (Carrillo-de-la-Peña and García-Larrea, 1999; Lammers and Badia, 1989; Ravden and Polich, 1998). In the present study, 'habituation' refers to changes in brain responses between blocks. These changes can occur due to learning effects (Lammers and Badia, 1989; Lew and Polich, 1993; Romero and Polich, 1996), i.e. a simple form of automatic short-term neuronal plasticity and non-associative learning (Thompson and Wilson, 1966). However, other processes like fatigue or effects of the maintenance of attention may also interfere. Habituation has been operationalized as a reduction of P3 amplitudes from one block to another, whereas an amplitude increase would indicate potentiation. Given its link to learning processes, an understanding of the maturation of P300 habituation may allow important insights into the development of neuronal plasticity during childhood and adolescence.

* Corresponding author. SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach GmbH, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Guttmanstraße 1, 76307 Karlsbad. Tel.: +49 7202 61 3534; fax: +49 7202 61 6134.

E-mail address: ute.pfueller@kkl.srh.de (U. Pfueller).

In the present study we employed a task that requires active stimulus discrimination. This type of task elicits a P3b component. In this context, habituation allows assessing short-term differences in information processing and attention allocation, in contrast to passive tasks evoking mainly a P3a (Romero and Polich, 1996). In the latter case, 'habituation' may rather reflect a decreasing orienting response.

Between-block habituation of P3b amplitude thus reflects basic neurophysiological activities in the mnemonic representation of the stimulus environment and is related to changes in the amount of attentional resources allocated as time-on-task increases (Lammers and Badia, 1989; Lew and Polich, 1993; Pan et al., 2000; Romero and Polich, 1996; Wesensten et al., 1990). In contrast, reaction time and latency in general are not affected by between-block habituation in adults (Carrillo-de-la-Peña and García-Larrea, 1999; Lew and Polich, 1993; Polich, 1989a; Romero and Polich, 1996).

Between-block habituation of P3b, i.e. short-term learning effects on information processing, is less pronounced than habituation of P3a, i.e. a reduction of the orienting response to novel stimuli (Bourbon et al., 1987), or even absent in some studies (Geisler and Polich, 1994; Pritchard et al., 1986). P3b habituation may thus depend strongly on the applied paradigm, and the characteristics of the examined sample and stimuli. A P3b between-block habituation has been described in male adults in contrast to female adults (Lindín et al., 2004) and at Fz but not at Pz (Ravden and Polich, 1998). The intra-block habituation course which is not always linear may also account for net differences between blocks (Lindín et al., 2004; Murphy and Segalowitz, 2004). Moreover, sufficiently short inter-block intervals may be an important requirement for between-block habituation (Ravden and Polich, 1998).

During childhood and adolescence, between-block habituation should undergo maturation processes like other learning processes. But until now, developmental trajectories of habituation during childhood and adolescence are poorly characterized and only understood in a rudimentary way. While there exist several normative studies for adults, demonstrating significant age-related effects (for reviews see Picton et al., 1984; Polich, 1996; Polich and Herbst, 2000), to the best of our knowledge, there have been no normative studies concerning P300 habituation in an oddball paradigm in children and adolescents. Normative studies on the maturation of P300 habituation are useful tools to provide information regarding age-related changes in cognition and give information on how the neural functions and processing resources which are mobilized during cognitive tasks vary as a function of age (Katsanis et al., 1996). For the clinical application of the P300, it is also necessary to obtain an age-matched normative database (Kügler et al., 1993).

1.2. Development of P300 amplitude and latency

P300 latency decreases during childhood until the early twenties (Hruby and Marsalek, 2003), but the shape of the maturational trajectory is not entirely clear. Dividing their sample in two age groups (younger versus older than 15 years), Goodin et al. (1978) detected a linear effect for both groups. In other studies a quadratic effect was found (Fuchigami et al., 1993; Mullis et al., 1985; Polich et al., 1990). Katsanis et al. (1996) found a linear interrelation between age and P300 latency. Johnson (1989) analyzed all three models mentioned above and found for all of them a statistical significance, with a preference for the quadratic and the two-age-group (7–11 years and 12–20 years) models (Johnson, 1989).

Looking at the development of P300 amplitude during childhood and adolescence, the results are less consistent. For the auditory P300, the trend seems to be an increase (Goodin et al., 1978; Polich et al., 1990) with age, while the visual P300 decreases across childhood and adolescence (Batty and Taylor, 2002; Courchesne, 1978; Hill et al., 1999; Katsanis et al., 1996).

Concerning the large variability between subjects in P300 amplitude, especially in children, considerable sample sizes are needed for normative statements. Thus, in the present study, a large sample of children and adolescents aged 6–18 years ($n = 81$) was examined in order to further

clarify which of the models discussed in previous literature might describe maturation best and how some contradictions between existing results about P300 maturation might be resolved. Hence, the following models for interrelationships between dependent variables of the P300 (reaction time, amplitude and latency) and age were analyzed in the present study: linear, quadratic and two different linear regressions for the pre-pubertal and pubertal age groups (here 6–11 years and 12–18 years). According to previous findings about general developmental trajectories during childhood and adolescence (Fietzek et al., 2000; Klein, 2001; Klein and Fischer, 2005), a model for the inverse of age ($1/\text{age}$) was also included.

Based on the findings reviewed above, we hypothesized that a decelerated maturational trajectory, such as in the age-inverse ($1/\text{age}$) model, would describe the development of P300 amplitude and latency best. Given the lack of findings with respect to P300 between-block habituation, specific hypotheses are difficult to formulate. However, based on findings of an amplitude potentiation rather than habituation in other neurophysiological measures (such as early CNV) in young children (Kropp et al., 1999), we expected to find a larger habituation in older children and adolescents compared with younger subjects.

2. Material and methods

2.1. Subjects

81 healthy children and adolescents (39 females, 42 males) aged 6–18 years participated in the current study (mean age 11.6 ± 3.3 years). They were all participants of the healthy control group in an investigation addressing physiological parameters of headache in childhood and adolescence. All subjects were right handed according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Participants were recruited by newspaper advertisements from the general population, as well as by hospital intranet advertisements.

Two subjects had to be excluded because they did not respond properly to the stimuli, and one subject because of unremovable artifacts. Subjects were screened clinically for hearing impairments, neurological or psychiatric diseases. Further, none of the participants had any first-degree relatives suffering from migraine or any other neurological disorder and none took psychoactive drugs. For distribution of age and gender in our sample, see Table 1.

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki (1996) on biomedical research involving human subjects (Tokyo amendment). The protocol was approved by the University of Heidelberg Ethics Committee. All children and their parents were instructed about the study and written informed consent was obtained.

2.2. Electrophysiological assessment

The data presented in this report were collected as a part of a 1.5 hour battery of electrophysiological tests administered to all subjects. Prior to the P300 assessment, subjects completed a VEP (Oelkers-Ax et al., 2004, 2005) and a CNV task (Bender et al., 2004a,b). The 25 min of P300 recording was administered towards the end of the session following an adequate break for recovery.

Subjects sat in a high-backed padded chair while Neuroscan Synamp amplifiers were used to record continuous DC EEG from 64 channels (10–20 system according to the American Electroencephalographic Society,

Table 1
Age and gender distribution ($N = 78$).

Age (years)	N	Male		Female	
		N	Mean age \pm SD	N	Mean age \pm SD
6–8	23	14	7.1 years \pm 0.9	9	7.1 years \pm 0.8
9–11	15	8	9.9 years \pm 1.0	7	10.1 years \pm 0.9
12–14	30	16	12.9 years \pm 0.8	14	12.9 years \pm 0.8
15–18	10	3	17.0 years \pm 0.0	7	16.3 years \pm 1.1

1991) at an AD-rate of 250 Hz. An anti-aliasing low-pass filter of 70 Hz was used. Electrode impedance was kept below 5 k Ω . Horizontal and vertical electro-oculograms were also recorded from the outer canthi and electrodes 1 cm above and below the left eye. Data were recorded against a reference placed in between the Cz and Fz electrodes and transformed offline to an average reference.

2.3. ERP task

We used a visual oddball paradigm suitable for children (Fig. 1). Stimuli consisted of colored drawings with regular cuckoos (standards) and cuckoos in an upside-down position (targets, target probability 20%). The inter-stimulus-interval was randomly varied between 1.35 and 1.65 s. To assess between-block habituation effects, we recorded three blocks with 200 trials each. Subjects were instructed to press a mouse button with the index finger of the dominant right hand as rapidly as possible when the target stimulus (upside-down cuckoo) was displayed. Correctness of responding was equally emphasized. To assure that the task was understood, a short practice session preceded the recording session. Due to technical reasons, we couldn't include behavioral data for all three blocks in three subjects, so the sample for analyzing reaction time included N = 78 subjects for the first block, and habituation values for N = 75 subjects. The inter-block-interval lasted 3–4 min during which the subjects rested and the recorded data was stored.

2.4. Analysis of ERP data

Only trials with correct responses within 800 ms after stimulus presentation were included into further analyses. Reaction time was recorded using a trigger from the mouse. The EEG signal was segmented into epochs of 1.4 s (200 ms before and 1.2 s post targets), digitally filtered (16 Hz high cut-off) and corrected for DC-drifts (linear function, Brain Vision Analyzer, Brain Products GmbH, Germany) and for eye movements and blinks (algorithm described by Gratton et al., 1983). The mean amplitude of the 200 ms period before the stimulus served as a baseline. Severe artifacts were rejected automatically when the signal amplitude exceeded 150 μ V. This higher threshold was employed due to the higher background EEG power in children than in adults for whom 100 μ V is a common artifact rejection amplitude criterion. This procedure was confirmed by visual inspection and remaining artifacts were also removed. P300 amplitude was defined as the mean amplitude 48 ms around the maximum positive peak relative to the 200 ms pre-stimulus baseline at Pz within a 300–900 ms time window. Due to artifacts in the EEG recordings, P300 from the first block could not be analyzed in 5 subjects (N = 73). Furthermore, P300 change across blocks could not be analyzed in four subjects, resulting in a sample of N = 69 – in contrast to habituation values for behavioral data for N = 75 (see previous discussion). In case of two peaks of similar amplitude, the second peak was chosen to measure the P3b, as was done by Katsanis et al. (1996) and Polich (1989b, 1998). At least 25 single trials were included in every average (mean 37.2 trials, standard deviation 3.8). All data analyses were conducted with average referenced data.

2.5. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using Stata 9.0. In the first step, analysis of the first block of stimuli ('standard oddball paradigm') was

carried out; in the second step, data of all three blocks was analyzed ('habituation-analysis').

2.6. Data analysis

We examined which of the four models (linear, quadratic, two different linear regressions for the pre-pubertal and pubertal age groups and age-inverse) would most adequately explain the maturational trajectory of reaction time, P300 amplitude and latency. P300 was analyzed statistically at Pz, Cz and Fz. As the signal-to-noise ratio was best at Pz where P300 shows its maximum, results for Cz and Fz are reported only when they differ from Pz.

Model selection was implemented by comparing the Bayesian Information Criterion (BIC) derived from each model. The BIC is a parsimony criterion useful to perform model comparison and discrimination, i.e. to decide which of different models better fit the available data. Between competing models, the model with the lowest BIC (that is, the model that best explains the data with the least number of parameters) is the 'best' one, since an exclusive focus on variance explanation usually prefers models with a larger number of parameters. So it might occur that the best model shows less variance explanation than a lower rated model. This means, in other words, that the BIC was applied in order to select the simplest model that describes the data sufficiently well (StataCorp., 2003).

After the evaluation of the standard oddball paradigm, between-block learning effects, which have been related to habituation, were analyzed (Lammers and Badia, 1989; Lew and Polich, 1993; Romero and Polich, 1996). In the first step, we applied a repeated-measures ANOVA separately for each dependent variable (P300 amplitude and latency at Pz, reaction time) in order to detect possible effects of the within-subject factor block. For post-hoc comparisons Tukey's honestly significant difference tests were used. The same repeated measurement ANOVAs were applied to the total sample and to 6–11 and 12–18 year-old subjects.

In the second step, it was tested whether there were age-related changes in the habituation between blocks (i.e. does the habituation slope change with age): for the dependent variables, for each subject, an individual regression was calculated, where the slope of the regression line reflects the changes from block to block. Therefore, only subjects with data in all three blocks entered the habituation-analyses. Negative values indicated a decrease (i.e. habituation), and positive values, an increase (i.e. potentiation). Habituation slopes were calculated for the dependent variables: reaction time, amplitude and latency.

Pearson's correlation coefficient was examined in order to detect relationships between reaction times and P300 amplitude or latency at Pz in the first trial block as well as between the reaction time habituation slopes and the P300 amplitude or latency habituation slopes.

3. Results

3.1. Standard oddball paradigm

3.1.1. Reaction time

Reaction time (RT) decreased significantly with age. This applied for all used statistical models. However, when including the Bayesian Information Criterion (BIC), the inverse of age turned out to be the most adequate model [$R^2 = .749$, $p < .001$; $F(1,76) = 230.3$], though differences between the models were rather small (see Table 2 and Fig. 2).



Fig. 1. Schematic representation of the applied visual oddball paradigm: the first, second and fourth drawing from the left illustrate standard stimuli, the third and fifth drawing are illustrating target stimuli (the original illustrations are colored).

In Fig. 2, the models identified as the most adequate ones are displayed. On the left side, the linear regression with 1/age as independent variable is displayed. For better readability, age values are transformed (age in years is displayed instead of 1/age in years). The older the subjects, the smaller were the distances between the age groups, indicating larger changes in the younger age groups. The mean change in reaction time from 6 to 10 years comprised a mean shortening of 130 ms, whereas the changes from 14 to 18 years constituted only a mean shortening of 60 ms. These changes also can be seen in the second-best model according to the BIC, the quadratic regression, where the same data is shown, with the traditional axis, i.e. equal distances between the units.

3.1.2. Electrophysiological data

In Fig. 3, grand means for the targets at the Pz electrode in four age groups (6–8 years, 9–11 years, 12–15 years and 16–18 years) are displayed. A reduction of peak latency from the younger to the older age groups is evident. The shape of the P300 waveform seems to be quite similar from age nine on. In the younger age group (6–8 years), P300 peak amplitude appears considerably later and a third P300 peak can be distinguished: an early peak appears at about 482 ms, a second peak can be detected about 150 ms later (at 640 ms) and a third peak at 748 ms after stimulus presentation. These peaks in the youngest and the ones that could be the corresponding ones in the oldest age group (16–18 years) are marked with arrows in Fig. 3.

Topographic distributions of P300 peaks, for the youngest (6–8 years, upper row) and oldest (15–18 years, lower row) age group are presented in Fig. 4. 9–11 and 12–14-year-old subjects showed no qualitative differences in P300 topography.

3.1.3. Latency

The results for the four analyzed statistical models at the Pz electrode are displayed in Table 2. The latency decline with increasing age was more pronounced in the younger age groups.

The mean difference in latency at the Pz electrode between age group 6 and 10 was 129 ms whereas the decrease from age 13 to 17 amounted to just 16 ms (see Fig. 5).

Regression with age-inverse as independent variable turned out to be the best model according to the BIC criteria, with the explained variance

being 52% at the Pz electrode (see Table 2). Like in the analyses of response times, the regression with age² as independent variable was the second-best. Although this model explained more variance, according to the BIC the better trade off between model complexity and variance explanation favored the ‘age-inverse’ model (see Table 2).

3.1.4. Amplitude

Regarding the P300 amplitude, out of the four models, linear regression turned out to be the best (see Table 2 and Fig. 6). The age-amplitude slope of the regression line was $-1.05 \mu\text{V}/\text{year}$ at the Pz electrode. However, the developmental changes and thus also variance explanation of the models were considerably smaller than with respect to reaction time or latency (see Table 2).

Like in the analysis of P300 latency, the age²-regression turned out to be the second-best model (see Table 2). Again this model accounted for some more variance, but due to increased model complexity it was rated lower than the simpler model of linear regression. The same albeit mirrored pattern was obtained at the Fz electrode whereas – as expected for this P300 topography due to the use of the average reference – at the Cz electrode between the parietal positive and the frontal negative peak no statistical significance was achieved.

3.1.5. Correlation between reaction time and P300 amplitude and latency during the first trial block

For the standard oddball paradigm (block 1) both latency and amplitude were significantly correlated with reaction time for the total sample. As displayed in Table 3, the correlation was stronger for latency than for amplitude. In a separate analysis for children (6–11 years) and adolescents (12–18 years) correlations between reaction time and latency still reached significance in both age groups. Correlations between reaction time and P300 amplitude were non-significant for the two age groups, suggesting that correlations in the total sample were mainly based on age-related declines in both reaction time and P300 amplitude.

3.2. Habituation

First, in a repeated-measures ANOVA with subsequent Tukey’s honestly significant difference post-hoc tests, we checked whether there was indeed habituation across the three blocks in the total sample and in its younger and older half (6–11 and 12–18 years). The ANOVA results verified that the between-block habituation could be summarized by the linear regression slope across the three blocks (habituation slope). For a more detailed analysis of age-effects on habituation, changes in the habituation slopes were analyzed by means of the four already introduced statistical models. Larger values indicated larger changes between the three blocks, with negative values indicating a decrease (i.e. habituation) and positive values indicating an increase (i.e. potentiation).

3.2.1. Reaction time

A repeated-measures ANOVA revealed a significant effect of the factor block on reaction times in the total sample ($F(2,148) = 6.6; p = 0.002$). Post-hoc analysis showed that the reaction time in the third block was significantly slower than in block 1 ($p = 0.002$) and in block 2 ($p = 0.01$). When the two age groups 6–11 and 12–18 years were analyzed separately, the effect was present only for the older age group ($F(2,74) = 5.5; p = 0.006$), but not for the younger children ($F(2,72) = 1.7; p = 0.19$). Table 4 shows that especially the 6–8-year-old children did not show any response slowing but reacted even slightly (non-significantly) faster in the third block. This was also the case, when only the 18 subjects for which P300 habituation data were available were analyzed: the mean reaction time \pm standard deviation ($N = 18$) was 655 ± 80 ms in block 1, 653 ± 81 ms in block 2 and 643 ± 87 ms in block 3.

We subsequently analyzed the age-effects more in detail, using the regression slope across the three blocks of trials as habituation parameter. Significant effects of age on this change of reaction times across the trial

Table 2
Selection of the most adequate model for age and reaction time, latency and amplitude at electrode Pz. Values printed in bold indicate the most adequate model according to the Bayesian Information Criterion (BIC).

	Regression model	Model fit	Variance explanation (R ²)	BIC
Reaction time	Linear	$F(1,76) = 169.15; p < .001$.73	-226.4
	Quadratic	$F(2,75) = 109.29; p < .001$.74	-237.2
	Two age groups	$F(3,74) = 72.97; p < .001$.74	-233.7
	Age-inverse	$F(1,76) = 230.29; p < .001$.75	-243.8
Pz-latency	Linear	$F(1,71) = 59.22; p < .001$.46	815.9
	Quadratic	$F(2,70) = 40.11; p < .001$.53	808.7
	Two age groups	$F(3,69) = 26.62; p < .001$.54	812.6
	Age-inverse	$F(1,71) = 77.14; p < .001$.52	806.4
Pz-amplitude	Linear	$F(1,71) = 14.87; p < .001$.17	507.7
	Quadratic	$F(2,70) = 8.99; p < .001$.20	509.2
	Two age groups	$F(3,69) = 6.09; p = .001$.21	513.0
	Age-inverse	$F(1,71) = 9.65; p < .003$.12	512.3

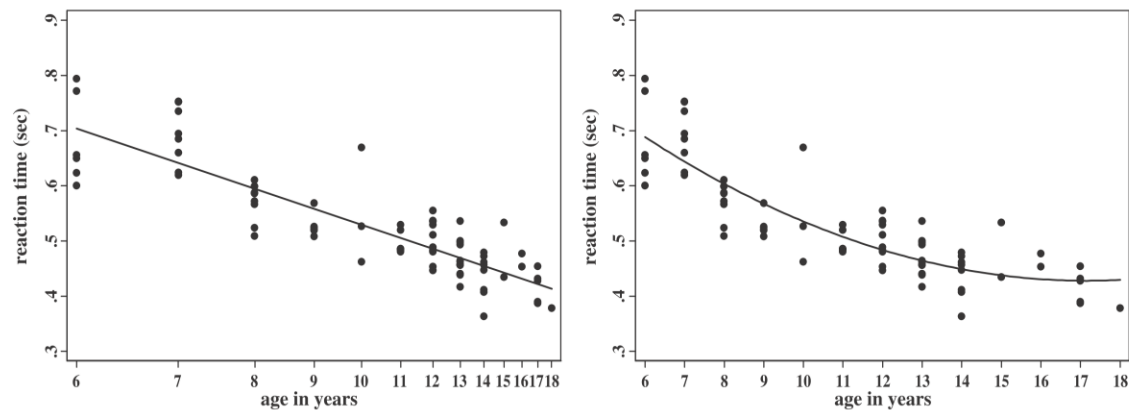


Fig. 2. Scatter plots and regression lines for age and reaction time in the first block. On the left side the linear model with $1/\text{age}$ as independent variable is displayed, on the right side the model including age^2 as independent variable is displayed. The x-axis of the left panel is non-linearly scaled to illustrate that larger changes occurred in younger children. The right panel shows the same data with a linearly scaled x-axis.

blocks were found. The best model was the one with age-inverse as independent variable (see Fig. 7), although the effects were quite small (see Table 5).

P-values for the best model approached significance ($p = .05$) and the variance explained was a marginal 3.5%, indicating some decrease in reaction time for the younger participants across the three blocks, while in the older subjects there was a tendency for somewhat slower reaction times in the third trial block (see Fig. 7 and Table 4).

3.3. Electrophysiological data

In Fig. 8, grand means at the Pz electrode for the three recorded blocks are displayed separately for the four age groups.

3.3.1. Latency

There were no significant between-block habituation effects on P300 latency, neither in the repeated-measures ANOVA with the factor block nor when the linear regression habituation slopes were compared to zero or checked for age-effects. This was true for all analyzed electrodes and models of maturation trajectories (linear, quadratic, two age groups and age-inverse).

3.3.2. Amplitude

A repeated-measures ANOVA showed that in the total sample, the factor block had a significant effect on P300 amplitude at Pz ($F(2,136) = 6.8$; $p = 0.002$). The P300 amplitude decrease was highly significant between the first and the last block ($p = 0.0007$, Tukey's HSD), while there was only a trend towards an amplitude decrease between block 1 and 2 ($p = 0.09$).

When the sample was split into two age groups, 6–11 and 12–18 years, in order to check for maturation effects on habituation, the factor block had a highly significant effect in the 6–11-year-old children ($F(2,60) = 9.7$; $p = 0.0002$); while this effect could not be shown for adolescents ($F(2,74) = 1.4$; $p = 0.26$). In 6–11-year-old children, P300 amplitude decreased highly significantly between block 1 and 2 ($p = 0.005$) as well as between block 1 and 3 ($p = 0.0004$), while there was no significant amplitude change between block 2 and 3 ($p = 0.62$). These results (see also Table 4 and Fig. 9), showed that a linear regression slope would be a sufficient approximation to summarize habituation in a single parameter to allow a more detailed analysis of the age-dependent maturation trajectory of habituation.

The habituation slope of the P300 amplitude at the Pz electrode differed significantly from zero in the total group of children and adolescents ($t(68) = -3.4$; $p = .001$). Including the variable age in the

model of habituation of P300 amplitude at Pz, a linear regression with age in years as independent variable proved to be the best model. The same albeit reversed pattern appeared at the Fz electrode (due to our use of the average reference), whereas at Cz no statistically significant model was found.

Negative habituation values at the Pz electrode indicated a decrease in P300 amplitude between the blocks. Regarding age-related changes, a steady decline in habituation slopes from 6–18 years with a reduction of $0.3 \mu\text{V}/\text{year}$ (see Table 5 and Fig. 9), pointed towards a reduced habituation of P300 amplitude in adolescents compared to children (see P300 grand averages in Fig. 8).

3.3.3. Correlation between the habituation of reaction times and P300 amplitude and latency habituation

Habituation-values for both P300 amplitude and latency were not significantly correlated with the habituation of reaction times in the total sample (6–18 years). The same applies to correlation analysis in children (6–11 years). However, in adolescents (12–18 years), habituation slopes for P300 latency and reaction time were positively correlated (see Table 3). This indicated that slightly slower reaction times towards the end of the experiment were accompanied by slightly longer P300 latencies in 12–18-year-old subjects.

4. Discussion

We found significant associations between age and the analyzed P300 measures. There were large and broad peaks, especially in the younger children, a finding which is in good agreement with other studies (Segalowitz and Davies, 2004; Stige et al., 2007; Thomas and Nelson, 1996). Reaction time, peak latency and peak amplitude diminished with increasing age, though the trajectory of the decline was different for the specific measures: while reaction time and latency showed a pronounced decline until about 11 years and an obviously weaker decline later on, the P300 amplitude decline could be sufficiently described by a linear trajectory. Development in neurophysiological and behavioral measures is also mirrored in significant relations between reaction time and both amplitude and latency in the total sample in the standard oddball paradigm. Regarding latency, significant relations were also found after dividing the total sample in children (6–11 years) and adolescents (12–18 years). This is in line with relations of P300 latency and reaction time in other studies (Verleger, 1997) and suggests that relations of latency and reaction time are independent of age-related changes.

Most important, we found that children younger than about 10 years showed a more pronounced between-trial-block P300 habituation than

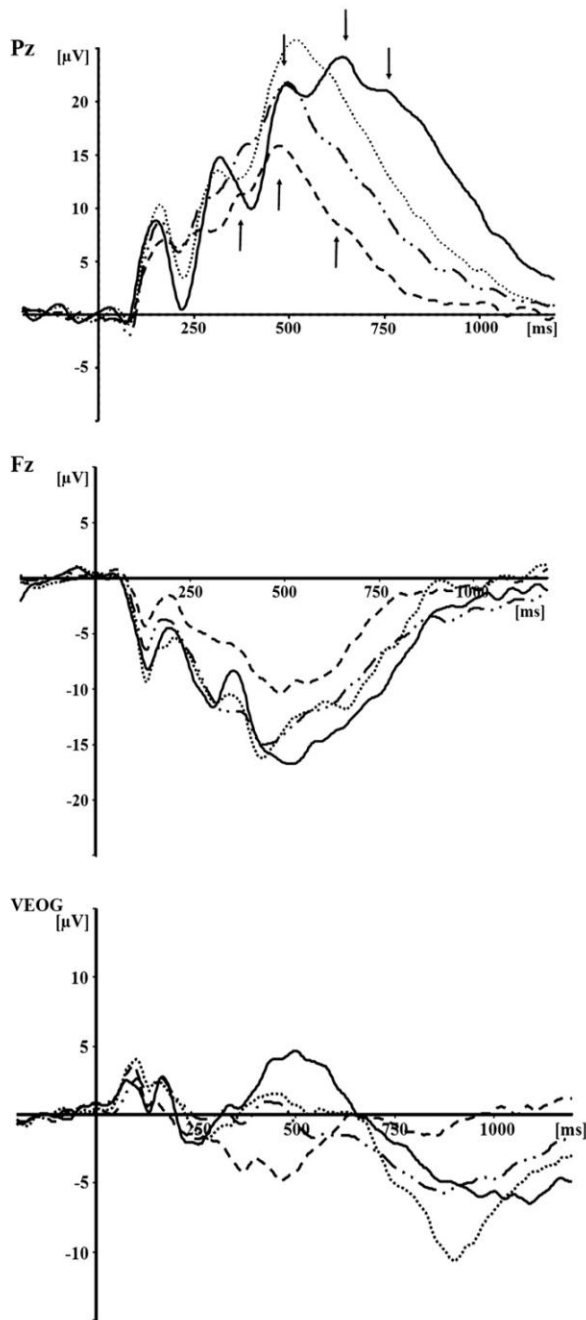
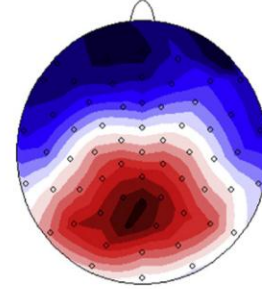


Fig. 3. Grand means for target P300 at electrodes Pz, Fz and vEOG (vertical electro-oculogram). The sample is divided in four age groups: 6–8 years (solid line); 9–11 years (dotted line); 12–15 years (line-dot-dot); 16–18 years (dashed line). Arrows mark the P300 maximum whose topography is illustrated in Fig. 4. Note that especially in the young children some theta/slow alpha activity might not be completely eliminated by the averaging procedure.

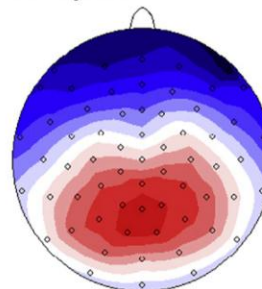
adolescents. Also, this more pronounced P300 amplitude habituation was accompanied by a small improvement in reaction time across trial blocks in 6–8-year-old children. In older children (12–18 years), a significant deceleration of reaction times across trial blocks was associated with corresponding increases in P300 latencies. Thus while fatigue could explain changes in P300 amplitude and latency in older children, 6–8-year-old children (and 9–11-year-old children in block 2) showed equally fast or even faster responses while P300 amplitudes declined.

Children 6-8 years



highest peak, at 640 ms

Adolescents 16-18 years



highest peak, at 472 ms

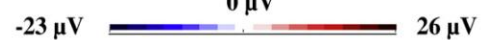


Fig. 4. Maps of P300-amplitude peaks seen in the grand averages for the youngest age groups (6–8 years) and the corresponding maps for the oldest age group (16–18 years). Linear interpolation and triangulation was used instead of spherical spline interpolation to show all details of the topography since the signal-to-noise ratio of P300 seemed sufficient.

4.1. Habituation of P300 components

For P300 amplitude, an age-dependent habituation effect was detected. Contrary to our initial expectations, a considerable between-block amplitude decline was found in the younger children and only little to none for adolescents. Thus, the present data indicated that there is a prolonged maturation of P300 between-block habituation through childhood into adolescence. This has also been described for voluntary eye-movement control (Klein, 2001; Luna et al., 2008).

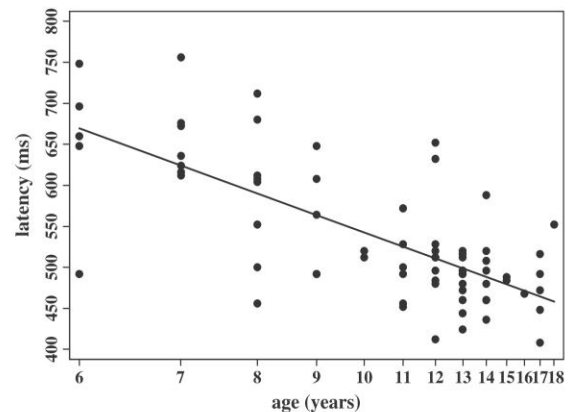


Fig. 5. Scatter plot and regression line for age and latency at electrode Pz in the first block. According to the selected model, age is displayed as 1/age.

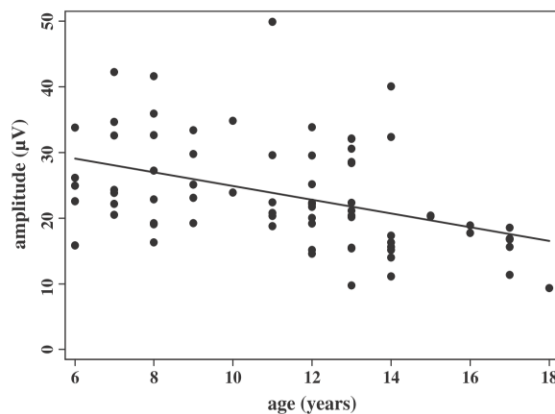


Fig. 6. Scatter plot and regression line for age and amplitude at electrode Pz in the first block.

Decreases of P300 habituation with age may indicate that younger children learn a more efficient way of context updating or response selection during repeated stimulus presentation (Donchin and Coles, 1988; Verleger et al., 2005). In contrast, the older children, utilizing a more efficient neuronal representation from the beginning, may not exhibit this learning effect over the three blocks (ceiling effect).

For the younger children, after repeated presentation of the stimuli, habituation is thought to take place because the updating of the neuronal model of the stimulus becomes automated (Ravden and Polich, 1998). Thus, at a functional level habituation can be seen as an elementary form of learning (Sambeth et al., 2004). Based on the present between-block habituation paradigm, such elementary learning processes may create a more efficient representation/decision making process for the task. In the long run, such a process may crystallize in neuronal pruning, as the probability of activation of some neuronal connections decreases whereas the connections involved in the more efficient representation keep being activated (Pinel, 2007). Consequently, we would like to suggest the hypothesis that younger children show stronger habituation effects due to the activation of a larger neuronal pool at the beginning of the task and a more extensive elimination of unnecessary neurons during short-term learning. In contrast, based on a more efficient neuronal model at the beginning of the task – perhaps due to an already advanced tuning of neuronal networks during brain development (Crews et al., 2007) – older children show less habituation effects. It is worth mentioning that an assumption of learning effects in younger subjects is also in line with the (non-significant) decline in reaction time across the three trial blocks. Considering that there was no deterioration or even a slight improvement of task accomplishment, it seems plausible that decreases in P300

Table 3
Pearson correlation coefficients (r), p-values (p) and number of observations for reaction time (RT) and P300 ERP measures for both block1 and habituation at electrode Pz.

	Block 1			Habituation slopes		
	r	RT		Slope	RT	
		Amplitude	Latency		Amplitude	Latency
Total sample	r	.250	.770	-.064	.126	
	p	.033	<.001	.606	.307	68 ^a
Subjects 6–11 years	r	-.012	.748	.047	.142	
	p	.945	<.001	.805	.455	30
Subjects 12–18 years	r	-.023	.318	-.225	.341	
	p	.856	.046	.180	.039	37 ^b

^a Calculation of Pearson correlation coefficients was possible only for 68 subjects, since in one subject behavioral data was missing due to technical reasons.

^b In the older age group one subject had to be excluded being an outlier (>2 SD of the group-mean).

Table 4

P300 reaction time and amplitude at electrode Pz for block 1, 2 and 3 and habituation slopes. Means and SDs are given for the total sample and separately for four age groups.

	Sample	N	Block 1 (mean ± SD)	Block 2 (mean ± SD)	Block 3 (mean ± SD)	Habituation slopes (mean ± SD)
Reaction time (ms)	Total sample	75	527 ± 99	529 ± 98	539 ± 95	6 ± 17
	Subjects 6–8 years	23	642 ± 78	642 ± 81	638 ± 82	-2 ± 19
	Subjects 9–11 years	14	520 ± 51	520 ± 53	551 ± 51	16 ± 16
	Subjects 12–14 years	28	469 ± 43	475 ± 42	484 ± 48	8 ± 15
	Subjects 15–18 years	10	436 ± 47	434 ± 48	450 ± 56	7 ± 11
Amplitude (µV)	Total sample	69	23.9 ± 8.2	22.8 ± 7.3	21.9 ± 6.9	-1.0 ± 2.4
	Subjects 6–8 years	18	28.0 ± 7.6	23.9 ± 7.3	23.8 ± 5.6	-2.1 ± 2.8
	Subjects 9–11 years	13	27.0 ± 8.7	25.0 ± 5.7	23.0 ± 7.5	-2.0 ± 2.8
	Subjects 12–14 years	28	22.5 ± 7.7	22.7 ± 8.2	22.0 ± 7.7	-0.3 ± 2.0
	Subjects 15–18 years	10	16.6 ± 3.6	18.0 ± 4.1	17.0 ± 4.0	0.2 ± 0.8

amplitude are rather due to learning than effects of fatigue or decreased attention at the end of the experiment. Faster or equal reaction times together with lower P300 amplitudes point towards increased efficiency. However, future studies should control for possible effects of changes in attention.

Given findings that the P300 amplitude reflects the allocation of attentional resources (among other things), the present reduction of P3 amplitudes in younger children may be linked to a reduced need of attentional resources during the experiment, making the limited processing capacity of short-term storage available for evaluation of novel or significant stimuli (Regtvoort et al., 2006). In contrast to the younger children, the older age groups were already very efficient with this task, so no further enhancement took place. This process might be interpreted as short-term learning for the younger children reflected in the decreased P300-amplitude and a behavioral reduction in reaction times across the three trial blocks.

The present results from a large sample are compatible with the assumptions of the context updating theory (Donchin, 1981; Donchin and Coles, 1988), according to which the P300 indexes brain functions that are required when the neural representation of the stimulus environment is refreshed and updated. For a review see Polich (2007). According to Donchin et al., the context updating theory has its roots in Sokolov's model of the orienting response and habituation, which has also been postulated to result from a change in the organism's internal neural representation (Donchin and Coles, 1988; Sokolov, 1963) and which links the variation of the P300 amplitude to the allocation of attentional resources when the new stimulus is processed and the memory for previous events is updated (Polich, 1989a; Putnam and Roth, 1990). The decreasing P300-amplitude with age together with the decreasing habituation in older subjects may indicate that in our task, this process at the beginning needed more effort and resources in the younger subjects. Thus it seems that, the younger the children the more attentional resources and time were needed to accomplish the task. As working memory, the allocation of attention and the speed of information processing are related to the maturity of the frontal cortex, it seems likely that these changes may be due to the

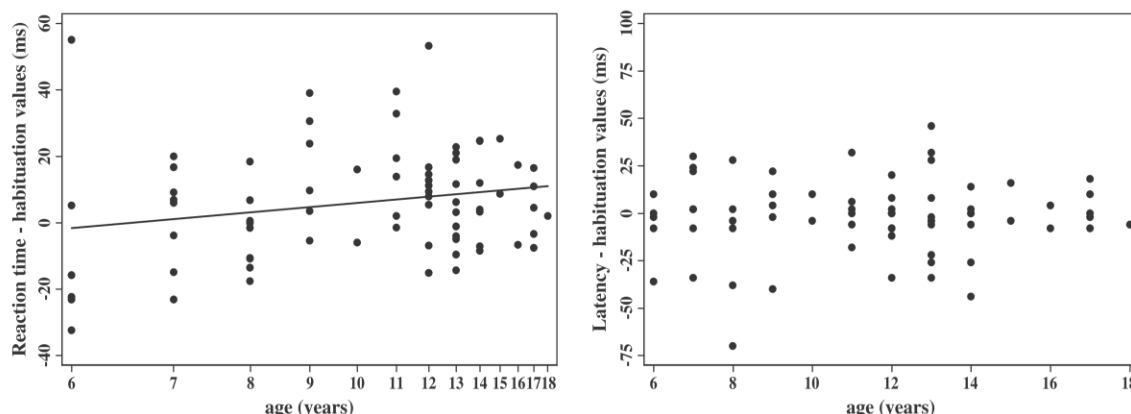


Fig. 7. Scatter plot for age and habituation of reaction time, with age displayed as 1/age according to the selected model (left side) and age and habituation of latency at electrode Pz (right side). Habituation-values show changes between the blocks. Larger values indicate larger changes between the three blocks. Negative values indicate a decrease (i.e. habituation) whereas positive values indicate an increase (i.e. potentiation).

development of frontal circuits during childhood and adolescence (Casey et al., 2005; Yurgelun-Todd, 2007). However, it must be stated that there is no cognitive need to encode and update the upside-down cuckoo of our oddball task in such an extensive network as involved in P300 generation (Verleger, 1988). Thus, instead of context updating, P300 may rather reflect the decision process about stimulus classification and the correct response or a shift of attention towards this decision process (Verleger, 2008). P300 may reflect that the subjects monitor whether the correct response towards the stimulus that must be classified is implemented (Verleger et al., 2005). This decision process could become more effective with increasing age. This point of view is supported by the fact that P300 latency correlated significantly with reaction times. While increased reaction times towards the end of the experiment in 12–18-year-old subjects may indicate decreased attention or exhaustion, such a reaction time prolongation was absent in 6–11-year-old subjects.

Of course, our data does not exclude further alternative explanations. Further studies will have to investigate whether P300 habituation in children can serve to examine the relationship between short-term learning and long-term maturation such as pruning effects. However, our study shows the maturational trajectory of P300 habituation throughout childhood and adolescence and these data can serve to stimulate further research.

Table 5

Selection of the most adequate model for habituation of reaction time and amplitude at electrode Pz. Values printed in bold indicate the most adequate model according to the Bayesian Information Criterion (BIC).

	Regression model	Model fit	Variance explanation (R ²)	BIC
Reaction time	Linear	F(1,73) = 1.79; p = .185	.02	-393.8
	Quadratic	F(2,72) = 3.11; p = .051	.08	-393.8
	Two age groups	F(3,71) = 2.90; p = .041	.11	-392.0
	Age-inverse	F(1,73) = 3.64; p = .060	.05	-395.6
Pz-amplitude	Linear	F(1,67) = 9.77; p = .003	.14	317.1
	Quadratic	F(2,66) = 4.84; p = .011	.13	321.2
	Two age groups	F(3,65) = 3.94; p = .012	.15	323.4
	Age-inverse	F(1,67) = 9.03; p = .004	.12	317.7

4.2. Development of reaction time, P300 latency, amplitude and topography

As expected the present data indicate, that the older the subjects, the shorter their reaction times. However, this age-related acceleration is more pronounced in the younger age groups and – according to the Bayesian Information Criterion (BIC) – best modeled in the chosen model with the inverse of age as independent variable. This means that developmental change is larger in younger subjects and decreases with increasing age (Bender et al., 2005). Generally speaking, our results are in good accordance with previous findings reporting diminishing reaction times from childhood to adolescence (Fuchigami et al., 1993; Johnson, 1989; Mullis et al., 1985). Considering the shape of the developmental trajectory, our findings are in line with studies examining the development of voluntary eye-movement control (Klein, 2001; Klein and Feige, 2005).

Concerning P300 latency, the inverse of age was again the most suitable statistical model to represent the relationship between age and latency, revealing a more pronounced decline for the younger subjects. The present comparison of four models (linear, quadratic, two age groups and age-inverse) helps to integrate inconsistent results from previous literature.

Regarding P300 amplitude, our study is in line with results from other laboratories, where a decline of the visual P300 amplitude from childhood to adolescents was found (Batty and Taylor, 2002; Courchesne, 1978; Hill et al., 1999; Katsanis et al., 1996). In our sample, a linear regression with a decline of 1.05 µV/year at the Pz electrode proved to be the best model. However, it should be mentioned that an increase in P300 amplitude during adolescence has been described for auditory stimulation (Hill et al., 1999; Ladish and Polich, 1989; Polich et al., 1990) suggesting additional modality-specific influences on P300. Summing up, one issue is worth mentioning: as differences between the rival models are rather small, the application of the BIC leads to the selection of a mathematically less complex model for both amplitude and latency without accounting for less variance. This means, that seemingly inconsistent results do not have to be interpreted as really different ones but might have been displayed in a model with less terms.

The different courses of development for reaction time and latency on the one hand and amplitude of the P300 on the other, may reflect the different but interacting trajectories of myelination and pruning during childhood and adolescence (Crews et al., 2007). A speeding up of transmission as pathways become more rapid and secure is related to myelination and is reflected in shorter latencies (Picton and Taylor, 2007), whereas synaptic pruning (together with the death of some neurons) allows the various cerebral systems to tune themselves to what is occurring in the world by establishing stable and efficient circuits (Travis,

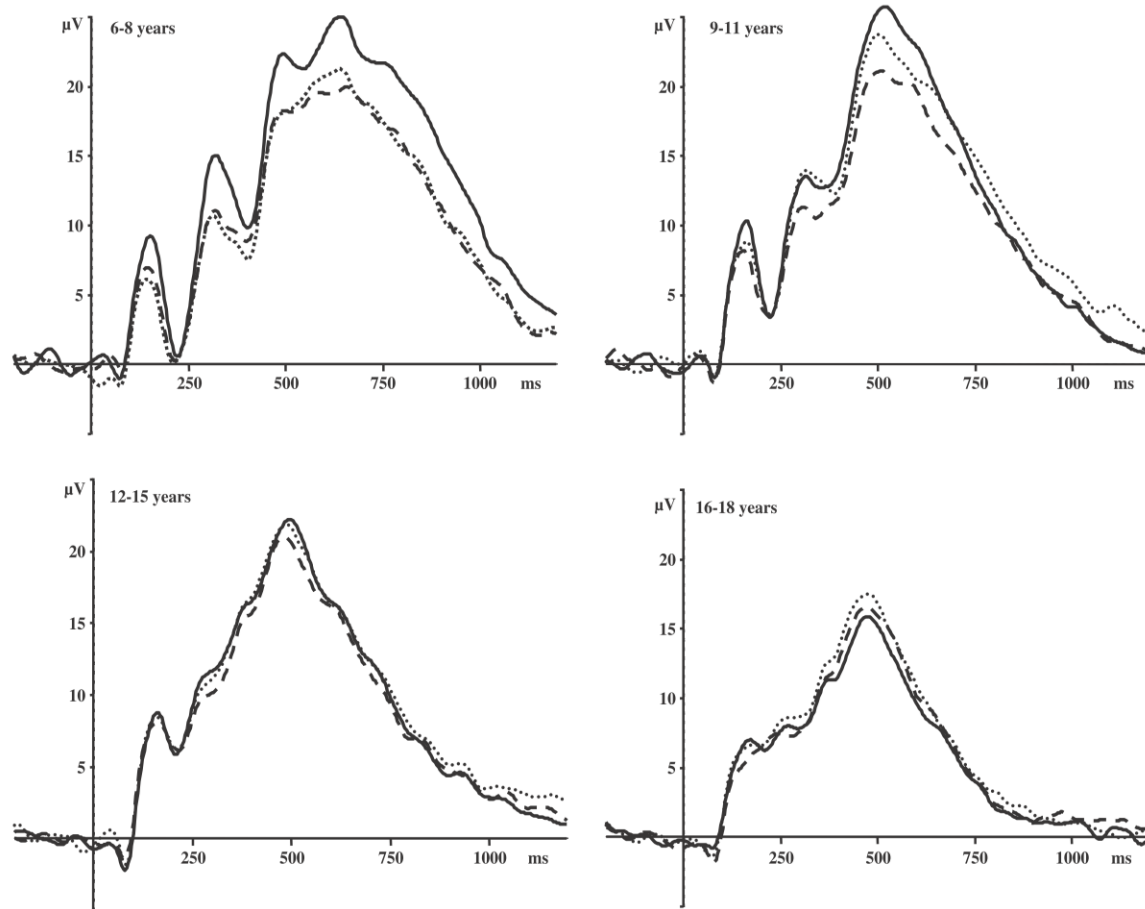


Fig. 8. Grand means at electrode Pz in four age groups (6–8 years, 9–11 years, 12–15 years and 16–18 years) for the three blocks (block 1 – solid line, block 2 – dotted line, block 3 – dashed line).

1998). Both broader peaks in younger children and decreases in P300 amplitude with age may be associated with age-related changes in frequency power and phase-locking in the delta and theta band (Yordanova and Kolev, 1997). As changes in slow frequency power were additionally related to changes in gray matter (Whitford et al., 2007), it seems plausible that development of the P300 component may be associated with reductions in gray matter. Gray matter development during childhood and adolescence is marked by considerable regional

variations with pronounced changes in higher-order association areas like the parietal lobe and the prefrontal cortex (Gogtay et al., 2004). Given that P300 amplitude is thought to reflect higher-order cognitive functions associated with frontal networks including both parietal and temporal areas (Polich, 2007) our findings correspond well to anatomical development. Moreover, decreases in P300 amplitude, habituation and latency with age are well in line with the assumption that cognitive development during childhood and adolescence is mainly based on increases in efficiency and processing speed (Case, 1985).

For saccadic and motor contingent negative variation (CNV), qualitative topographic changes during maturation have been described (Bender et al., 2005; Klein and Feige, 2005). With respect to qualitative changes in P300 topography during cognitive development in childhood and adolescence, we obtained only minor differences with respect to the main P3b maximum (Fig. 4). In younger children, the midline maximum was reached later and was preceded by more lateral parietal maxima in both hemispheres (not shown). However, remaining theta/slow alpha activity in the grand average of 6–8-year-old children made it difficult to distinguish whether these topographic differences reflected the overlap of remaining theta/slow alpha activity and P3 or whether there were true subtle qualitative topographic changes in visual P3 development.

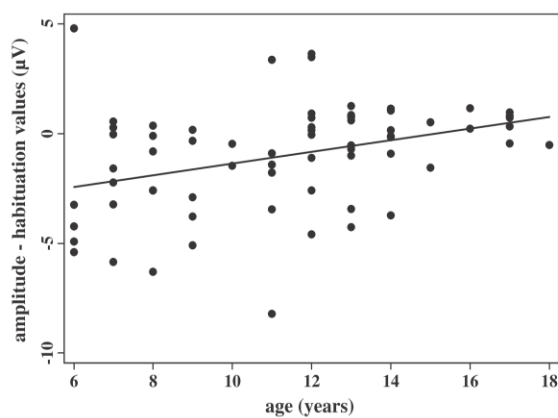


Fig. 9. Scatter plot for age and habituation of amplitude at electrode Pz including a linear regression line. Larger values indicate larger changes between the three blocks. Negative habituation values indicate a decrease in P300 amplitude between the blocks whereas positive values indicate an increase in P300 amplitude between the blocks.

4.3. Limitations and conclusion

Using a large sample, we found significant age-related changes in P300 amplitude, latency and corresponding behavioral measures during childhood and adolescence. However, developmental trajectories differed between these variables. While reaction time and latency showed a

pronounced decline until about 11 years and an obviously weaker decline later on, the P300 amplitude decline could sufficiently be described by a linear course. Anyhow, one may not ignore the fact that the differences between the two best models in this study were not very large. Nor did the BIC criterium allow significance tests. But even if the difference between the different models was not large and it was not possible to decide whether they differ significantly from each other, they provided important information helping to integrate the apparently conflicting results in earlier studies. By additionally analyzing the maturational trajectory of P300 habituation throughout childhood and adolescence, we provide electrophysiological as well as behavioral suggestive evidence for parallel effects of short-term learning and long-term maturation such as pruning effects. However these findings need to be replicated in future studies.

Acknowledgments

This work was supported by the Pain Research Programme of the Medical Faculty, University of Heidelberg (F207040, E1) and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Klinische Forschergruppe KFO 107/5. The authors would like to thank Anuradha Sharma and Leigh Ackland for language proof reading and Kerstin Herwig for her competent support with the EEG recordings.

References

- Batty, M., Taylor, M.J., 2002. Visual categorization during childhood: an ERP study. *Psychophysiology* 39, 482–490.
- Bender, S., Oelkers-Ax, R., Resch, F., Weisbrod, M., 2004a. Motor processing after movement execution as revealed by evoked and induced activity. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 21, 49–58.
- Bender, S., Resch, F., Weisbrod, M., Oelkers-Ax, R., 2004b. Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1836–1845.
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., Oelkers-Ax, R., 2005. How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *Neuroimage* 27, 737–752.
- Bourbon, W.T., Will, K.W., Gary Jr., H.E., Papanicolaou, A.C., 1987. Habituation of auditory event-related potentials: a comparison of self-initiated and automated stimulus trains. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 66, 160–166.
- Carrillo-de-la-Peña, M.T., García-Larrea, L., 1999. On the validity of interblock averaging of P300 in clinical settings. *Int. J. Psychophysiol.* 34, 103–112.
- Case, R., 1985. *Intellectual Development: Birth to Adulthood*. Academic Press, New York.
- Casey, B.J., Galvan, A., Hare, T.A., 2005. Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 239–244.
- Courchesne, E., 1978. Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 45, 468–482.
- Crews, F., He, J., Hodge, C., 2007. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86, 189–199.
- Donchin, E., 1981. Surprise!... Surprise? *Psychophysiology* 18, 493–513.
- Donchin, E., Coles, M.G., 1988. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav. Brain Sci.* 11, 357–374.
- Donchin, E.A., Karis, D., Bashore, T.R., Coles, M.G., Gratton, G., 1988. Cognitive psychophysiology and human information processing. In: Coles, M.G., Donchin, E., Porges, S.W. (Eds.), *Psychophysiology: Systems, Processes and Applications*. The Guilford Press, New York, pp. 244–267.
- Fietzek, U.M., Heinen, F., Berweck, S., Maute, S., Hufschmidt, A., Schulte-Monting, J., Lucking, C.H., Korinthenberg, R., 2000. Development of the corticospinal system and hand motor function: central conduction times and motor performance tests. *Dev. Med. Child Neurol.* 42, 220–227.
- Fuchigami, T., Okubo, O., Fujita, Y., Okuni, M., Noguchi, Y., Yamada, T., 1993. Auditory event-related potentials and reaction time in children: evaluation of cognitive development. *Dev. Med. Child Neurol.* 35, 230–237.
- Geisler, M.-W., Polich, J., 1994. P300 habituation from visual stimuli? *Physiol. Behav.* 56, 511–516.
- Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C., Nugent III, T.F., Herman, D.H., Clasen, L.S., Toga, A.W., J.L., Rapoport, Thompson, P.M., 2004. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc. Natl Acad. Sci.* 101, 8174–8179.
- Goodin, D.S., Squires, K.C., Henderson, B.H., Starr, A., 1978. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 44, 447–458.
- Gratton, G., Coles, M.G., Donchin, E., 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55, 468–484.
- Hill, S.Y., Shen, S., Locke, J., Steinhauer, S.R., Konicky, C., Lowers, L., Connolly, J., 1999. Developmental delay in P300 production in children at high risk for developing alcohol-related disorders. *Biol. Psychiatry* 46, 970–981.
- Hruby, T., Marsalek, P., 2003. Event-related potentials—the P3 wave. *Acta Neurobiol. Exp.* 63, 55–63.
- Johnson Jr., R., 1989. Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology* 26, 651–667.
- Katsanis, J., Iacono, W.G., McGue, M.K., 1996. The association between P300 and age from preadolescence to early adulthood. *Int. J. Psychophysiol.* 24, 213–221.
- Klein, C., 2001. Developmental functions for saccadic eye movement parameters derived from pro- and antisaccade tasks. *Exp. Brain Res.* 139, 1–17.
- Klein, C., Feige, B., 2005. An independent components analysis (ICA) approach to the study of developmental differences in the saccadic contingent negative variation. *Biol. Psychol.* 70, 105–114.
- Klein, C., Fischer, B., 2005. Developmental fractionation and differential discrimination of the anti-saccadic direction error. *Exp. Brain Res.* 165, 132–138.
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U., Gerber, W.D., 1999. Migraine—evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neurosci. Lett.* 276, 181–184.
- Kügler, C.F., Taghavy, A., Platt, D., 1993. The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review. *Gerontology* 39, 280–303.
- Ladish, C., Polich, J., 1989. P300 and probability in children. *J. Exp. Child Psychol.* 48, 212–223.
- Lammers, W.J., Badia, P., 1989. Habituation of P300 to target stimuli. *Physiol. Behav.* 45, 595–601.
- Lew, G.S., Polich, J., 1993. P300, habituation, and response mode. *Physiol. Behav.* 53, 111–117.
- Lindin, M., Zurrón, M., Díaz, F., 2004. Changes in P300 amplitude during an active standard auditory oddball task. *Biol. Psychol.* 66, 153–167.
- Luna, B., Velanova, K., Geier, C.F., 2008. Development of eye-movement control. *Brain Cogn.* 68, 293–308.
- Mullis, R.J., Holcomb, P.J., Diner, B.C., Dykman, R.A., 1985. The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 62, 141–149.
- Murphy, T.I., Segalowitz, S.J., 2004. Eliminating the P300 rebound in short oddball paradigms. *Int. J. Psychophysiol.* 53, 233–238.
- Oelkers-Ax, R., Bender, S., Just, U., Pfüller, U., Parzer, P., Resch, F., Weisbrod, M., 2004. Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain* 108, 267–275.
- Oelkers-Ax, R., Parzer, P., Resch, F., Weisbrod, M., 2005. Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. *Cephalalgia* 25, 280–289.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Pan, J., Takeshita, T., Morimoto, K., 2000. P300 habituation from auditory single-stimulus and oddball paradigms. *Int. J. Psychophysiol.* 37, 149–153.
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M., Wenegrat, B.G., Roth, W.T., Kopell, B.S., 1984. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Norm. aging. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 59, 85–103.
- Picton, T.W., Taylor, M.J., 2007. Electrophysiological evaluation of human brain development. *Dev. Neuropsychol.* 31, 249–278.
- Picton, T.W., Stuss, D.T., Champagne, S.C., Nelson, R.F., 1984. The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiology* 21, 312–325.
- Pinel, J.P.J., 2007. *Biopsychologie*, 6th ed. Pearson Studium, München.
- Polich, J., 1989a. Habituation of P300 from auditory stimuli. *Psychobiology* 17, 19–28.
- Polich, J., 1989b. P300 in clinical applications: meaning, method and measurement. In: Regan, D. (Ed.), *Human Brain Electrophysiology*. Elsevier, New York.
- Polich, J., 1996. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology* 33, 334–353.
- Polich, J., 1998. P300 clinical utility and control of variability. *J. Clin. Neurophysiol.* 15, 14–33.
- Polich, J., 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128–2148.
- Polich, J., Criado, J.R., 2006. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int. J. Psychophysiol.* 60, 172–185.
- Polich, J., Herbst, K.L., 2000. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 3–19.
- Polich, J., Ladish, C., Burns, T., 1990. Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size. *Int. J. Psychophysiol.* 9, 237–248.
- Pritchard, W.S., Brandt, M.E., Shappell, S.A., O'Dell, T.J., Barratt, E.S., 1986. No decrement in visual P300 amplitude during extended performance of the oddball task. *Int. J. Neurosci.* 29, 199–204.
- Putnam, L.E., Roth, W.T., 1990. Effects of stimulus repetition, duration, and rise time on startle blink and automatically elicited P300. *Psychophysiology* 27, 275–297.
- Ravden, D., Polich, J., 1998. Habituation of P300 from visual stimuli. *Int. J. Psychophysiol.* 30, 359–365.
- Regtvoort, A.G., van Leeuwen, T.H., Stoel, R.D., van der Leij, A., 2006. Efficiency of visual information processing in children at-risk for dyslexia: habituation of single-trial ERPs. *Brain Lang.* 98, 319–331.
- Romero, R., Polich, J., 1996. P3(00) habituation from auditory and visual stimuli. *Physiol. Behav.* 59, 517–522.
- Sambeth, A., Maes, J.H., Quiroga, R., Van Rijn, C.M., Coenen, A.M., 2004. Enhanced re-habituation of the orienting response of the human event-related potential. *Neurosci. Lett.* 356, 103–106.
- Segalowitz, S.J., Davies, P.L., 2004. Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. *Brain Cogn.* 55, 116–133.
- Society, A.E., 1991. Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J. Clin. Neurophysiol.* 8, 200–202.

- Sokolov, E.N., 1963. Higher nervous functions; the orienting reflex. *Annu. Rev. Physiol.* 25, 545–580.
- StataCorp., 2003. Reference Manual. Stata Corporation, College Station, TX.
- Stige, S., Fjell, A.M., Smith, L., Lindgren, M., Walhovd, K.B., 2007. The development of visual P3a and P3b. *Dev. Neuropsychol.* 32, 563–584.
- Thomas, K.M., Nelson, C.A., 1996. Age-related changes in the electrophysiological response to visual stimulus novelty: a topographical approach. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 98, 294–308.
- Thompson, L.W., Wilson, S., 1966. Electro cortical reactivity and learning in the elderly. *J. Gerontol.* 21, 45–51.
- Travis, F., 1998. Cortical and cognitive development in 4th, 8th and 12th grade students. The contribution of speed of processing and executive functioning to cognitive development. *Biol. Psychol.* 48, 37–56.
- Verleger, R., 1988. Event-related potentials and memory: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav. Brain Sci.* 11, 343–427.
- Verleger, R., 1997. On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology* 34, 131–156.
- Verleger, R., 2008. P3b: towards some decision about memory. *Clin. Neurophysiol.* 119, 968–970.
- Verleger, R., Jaśkowski, P., Wascher, E., 2005. Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to perception. *J. Psychophysiol.* 19, 165–181.
- Wesensten, N.J., Badia, P., Harsh, J., 1990. Time of day, repeated testing, and interblock interval effects on P300 amplitude. *Physiol. Behav.* 47, 653–658.
- Whitford, T.J., Rennie, C.J., Grieve, S.M., Clark, C.R., Gordon, E., Williams, L.M., 2007. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum. Brain Mapp.* 28, 228–237.
- World Medical Organization, 1996. Declaration of Helsinki. *BMJ* 313 (7070), 1448–1449.
- Yordanova, J., Kolev, V., 1997. Developmental changes in the event-related EEG theta response and P300. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 104, 418–430.
- Yurgelun-Todd, D., 2007. Emotional and cognitive changes during adolescence. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 251–257.