

BIOMARKER IN DER DIAGNOSTIK DER AUFMERKSAMKEITS-DEFIZIT-/ HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG

REPLIK AUF EINE STELLUNGNAHME DER SCHWEIZERISCHEN GESELLSCHAFT
FÜR PÄDIATRIE UND KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

In verschiedenen Zeitschriften wurde eine Stellungnahme von Brandeis, Huber, Walitzka und Jenni publiziert, welche den Einsatz von Biomarkern bei der Diagnostik von ADHS in Frage stellt. Allerdings wird in dem Beitrag nicht klar, worauf die Autoren hinaus wollen, endet doch die Stellungnahme im Fazit: *»Es existieren nach wie vor keine zuverlässigen biomedizinischen Verfahren für die Diagnostik und Therapiebeurteilung beim individuellen Patienten mit ADHS. Darum kann ADHS nicht mit einem Biomarker diagnostiziert oder die Therapie damit ausgewählt werden. ADHS bleibt daher eine klinische Diagnose.«* Der Elefant hat eine Maus geboren! Es ehrt uns natürlich, dass die Opinionleader der Pädiater- und Kinder- und Jugendpsychiatrie-Szene in der Schweiz sich dazu aufgerufen fühlen, sich in Bezug auf die Diagnostik von ADHS Sorgen machen zu müssen. Mit der folgenden Replik möchten wir die Protagonisten zu einer Diagnostik-Diskussion einladen, welche bisher von diesen nicht wirklich gesucht wurde, obwohl das Thema seit ungefähr 10 Jahren auf dem Tisch liegt (seit der Publikation *ADHS-Neurodiagnostik in der Praxis*, Springer-Verlag 2011). Ebenfalls bedeutsam ist, dass die Autoren allesamt selber seit Jahrzehnten



auf der Suche nach eben diesen Biomarkern sind.

»ADHS BLEIBT DAHER EINE KLINISCHE DIAGNOSE«

Diese Feststellung spricht uns zutiefst aus dem Herzen. Wir haben bereits seit der oben erwähnten Publikation (Müller, A., et al 2011)

wiederholt darauf hingewiesen, dass letztlich die Verantwortung für die Diagnostik immer bei der betreffenden Fachpersonen bleiben muss. Wir würden sogar noch einen Schritt weiter gehen: Da die Störung enorm komplex ist, beinhaltet die Entwicklung von biologischen Zugängen die grosse Gefahr, dass eine ADHS-Diagnose so einfach erscheinen könnte wie die Diagnose eines Beinbruchs. Biomarker bergen die grosse Gefahr, dass in der Alltagspraxis sämtliche bedeutsamen nicht biologischen Faktoren der Entwicklung unbeachtet bleiben und in einem einfachen biologischen Schema *»neurobiologische Dysfunktionen – also Medikation«* münden. In der weiter unten in diesem Artikel dargestellten Komplexität von ADHS wird ersichtlich, dass genau ein solches Behandlungsverhalten der Krankheit ADHS nie und nimmer genügen kann. Dazu kommt, dass die robusten, neurobiologischen Modelle wie sie derzeit angestrebt werden, wie alle andern Techniken, Fehlermöglichkeiten beinhalten, die es als Diagnostiker zu erkennen gilt.

Unsere Sorge betreffend Missbrauch von neurobiologischen Markern haben wir ebenfalls verschiedentlich kundgetan. Unsere Sorge, die uns oft auch schlaflose Nächte be-



reitet, basiert auf dem bei Fachleuten häufig bescheidenen oder gar nicht vorhandenen neurobiologischen Wissen und Verständnis für kortikale Prozesse. Dies bedeutet, dass entsprechende Fortbildungen auf universitärer und nachuniversitärer Stufe unbedingt an die Hand genommen werden müssen. In unserem holistischen Verständnis der Krankheit (oder Funktionsstörung – siehe biopsychosoziales Modell biologischer Krankheiten, weitere unten) muss die Verantwortung für die klinische Diagnose bei den Fachleuten bleiben, welche allerdings imstande sein müssen, die Puzzlestücke in einer verantwortbaren Art und Weise zusammen zu fügen.

FEHLDIAGNOSEN/ÜBERMÄSSIGES DIAGNOSTIZIEREN VON ADHS

Unsere Sorge ist zudem eine andere, als sie vom Autoren-Kollektiv dargestellt wird: Die Anzahl der Fehldiagnosen bei ADHS, wie auch bei allen anderen mentalen Störungen, ist enorm hoch (siehe zum Beispiel Bruchmüller 2012, Saul, 2015, Schmidt, 2018). Eine Überdiagnostizierung ist aufgrund verschiedener Publikationen anzunehmen, die mit Gabe von Methylphenidaten (Ritalin) in Verbindung zu bringen ist. (Schwenk, 2016; Mahlberg, 2012; Glaeske/Banaschewski, 2015; Neuropsychiatrie, 2014). Die Publikationen in den Print- und anderen Medien, welche sich kritisch zu diesem Sachverhalt äusseren, reisst nicht ab: »Ärzte warnen vor Fehldiagnosen«, (Focus online, 13.3.2015). »ADHS – wenn frühe Einschulung zur Fehldiagnose führt«, (Süddeutsche Zeitung, 11.8.2015). »Untersuchung – Zahl der ADHS-

Diagnosen steigt deutlich«, (Süddeutsche Zeitung, 8.6.2016). »Jedes 10. Kind in den USA erhält ADHS-Diagnose«, (Deutsches Ärzteblatt, 3.9.2018). »Aufmerksamkeit: Erstklässler laufen in die ADHS-Falle«, (Die Welt, 21.10.2014). Die Liste liesse sich beliebig verlängern. Die Stoiker unter den Lesern mögen wegschauen und weiterhin selbstgenügsam dem bisherigen Vorgehen das Wort reden. Das Problem in der Diagnostik, wie sie heute gehandhabt wird, besteht vor allem darin, dass es keine klaren, auf Evidenz ausgerichtete Erkenntnismöglichkeiten gibt, welche die Angaben der Patienten auch nur annähernd überprüfen lassen. Als Fachperson ist man auf fast ausschliesslich den Aussagen von Patienten, deren Angehörigen und allenfalls Dritten (z.B. Lehrpersonen) ausgeliefert. Auch in einem vertrauensvollen Setting gibt es keine Möglichkeit der Verbindung von Patienten-Aussagen zu irgendwelchen inhaltlichen Kriterien. Die neuropsychologischen Untersuchungen vermögen aufgrund der grossen Variabilität und vor allem auch aufgrund der geringen Spezifität wenig zur Verbesserung beitragen. Auch dann, wenn aufgrund der Aussagen von Eltern oder der Patienten selbst die Kriterien für eine erhebliche Störung der Aufmerksamkeit erfüllt sind, zeigen neuro- und testpsychologische Untersuchungen häufig widersprüchliche Ergebnisse. Wie ist in einem solchen Fall vorzugehen? Die Messung von Hirnfunktionen als Zugang zu einem objektiven Sachverhalt erweitert hier die Erkenntnismöglichkeiten, um in der Diagnostik grössere Klarheit zu bekommen.

DIE DIAGNOSE EINER AUFMERKSAMKEITS- UND HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG

Die Autoren Brandeis, Keller, Walitza und Jenny stützen sich bei ihrer Darstellung auf die Leitlinien der Deutschen wissenschaftlichen Medizin (2017). Darin wird ausführlich dargestellt, welche Zugänge bei der Diagnostik bedeutsam sind. Hinsichtlich der Ätiologie ist man sich in der Langfassung der Leitlinien einig, dass die Studienergebnisse die Theorie stützen, wonach es sich bei ADHS um einen Ausdruck einer genetisch (mit)bedingten neuronalen Entwicklungsstörung handelt (Seite 14). Nebst den genetischen Besonderheiten zeigen sich Umweltrisiken, so genannte Gen-Umweltinteraktionen (Interaktion von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen, die komplex miteinander interagieren), neuropsychologische Befunde, Temperamentsmerkmale (Kultur) sowie strukturelle und funktionelle Besonderheiten des Gehirns. Zu den funktionellen Besonderheiten des Gehirns äussern sich die Autoren der Leitlinien (Banaschewski, et al) eindeutig: »... Besonderheiten konnten im Spontan- oder Ruhe-EEG gefunden werden. Dabei zeigen ADHS-Patienten konsistent ein Muster mit vermehrter langsamer und reduzierter schneller Aktivität. Studien zur Untersuchung ereigniskorrelierter Potenziale (EKP) konnten Unterschiede in der frühen Aufmerksamkeits-Orientierung, den Inhibitionsprozessen, der Handlungskontrolle und Prozessen der Fehlerverarbeitung aufzeigen. Es zeigen sich demnach Unterschiede in allen Phasen der Informationsverarbeitung. Die Hypothese, dass bei ADHS katecholaminerge →

Neurotransmittersysteme pathophysiologisch bedeutsam sind, findet damit nicht nur Bestätigung in Studien zu Tiermodellen und der Wirksamkeit der Psychostimulanzien bei ADHS Patienten, sondern auch darin, dass sie an den fronto-subkortikalen Regelkreisen (Steuerung von Motorik, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen) beteiligt sind.«

Die Darstellung in den Leitlinien zeigt die Komplexität sowohl auf der Ebene der Interaktionen als auch zwischen den Voraussetzungen und der Geschichte der Person (Patient) und der Umwelt.

Wir bedienen uns seit fast 30 Jahren eines

interaktiven Erklärungsmodells (Müller, A., 1990), welches sämtliche in den Leitlinien besprochenen Ebenen beinhaltet. Wir und unser Gehirn werden in einen Lebenskontext hineingeboren, mit welchem wir bereits vor der Geburt in ständiger Interaktion stehen. Dass die persönliche Geschichte im Rahmen der Entwicklung, welche wir bis ans Lebensende definieren, eine bedeutsame Rolle spielt, ist evident und bedarf hier nicht besonderer Ausführung. Nur soweit: Erlebnisse und die damit zusammenhängenden mentalen Konstruktionen, welche wiederum als Zusammenspiel sämtlicher Faktoren verstanden

werden müssen, haben sowohl prospektiv als auch retrospektiv entscheidenden Einfluss auf die Gesundheit. (Abbildung 1).

Wie kann nun verstanden werden, welche Bedingungen bei einem Patienten bedeutsam sind? Diesbezüglich unterscheiden wir zwischen Verhalten, Kognition und Emotion sowie genetischen und neurobiologischen Voraussetzungen, welche in einem interaktiven Zusammenspiel den aktuellen Zustand einer Person mitbedingen. Das Zusammenspiel zwischen Genotyp, Phänotyp und Endophänotyp sowie den beobachtbaren Phänomenen. Die Erfahrungen und die Organismus-Umwelt-Verbindungen sind integrativer Bestandteil von Entwicklung und des Lebens überhaupt. (Abbildung 2).

Entsprechend dieser Vorstellung sind wir der Ansicht, dass letztlich Marker, die mehrdimensional Genotyp, Phänotyp und Endophänotyp miteinander verbinden, die Wirklichkeit am besten abbilden. Es ist den Autoren Brandeis, Keller, Walitza und Jenny Recht zu geben, dass die Forschung derzeit noch weit entfernt ist von einem Gesamtmodell, welches dies leistet. Allerdings gibt es bereits viele gesicherte Erkenntnisse, denen wir uns in der Anwendung nicht verschliessen sollten. In der Medizin und in allen anderen Wissenschaften werden laufend Einzelteile eines Modells in der Praxis angewendet. Dies betrachten wir als ein Muss! Der Einbau einzelner Teile in das Bestehende führt zu einer Erweiterung und Entwicklung. Dabei ist es dringend notwendig, dies als Erweiterung des Bestehenden zu verstehen: Wir erarbeiten bei jedem Patienten sorgfältig sämtliche Kriterien, wie sie vom

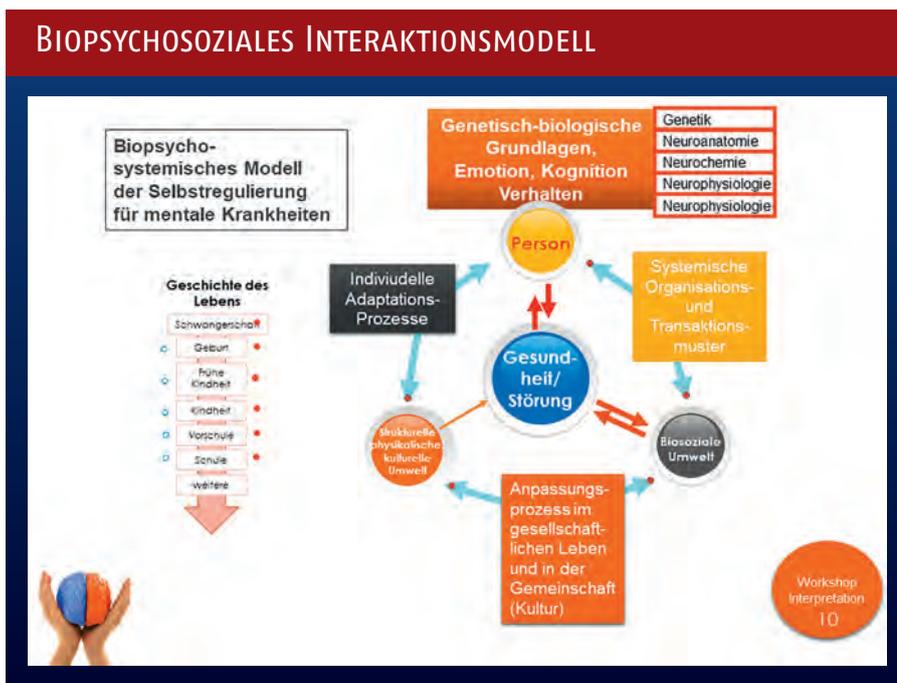


Abbildung 1: Elemente eines holistischen Modells, welches sowohl für Forschung als auch für die Klinik wegleitend ist (Müller, A., et al, 1990, 2011). Dieses Modell zeigt die kommunikativen und adaptiven Prozesse zwischen der Person und den verschiedenen Umwelten. Die Entwicklungsgeschichte ist als weiteres bedeutsames Element zu verstehen.

BIOMARKER PROZESSMODELL

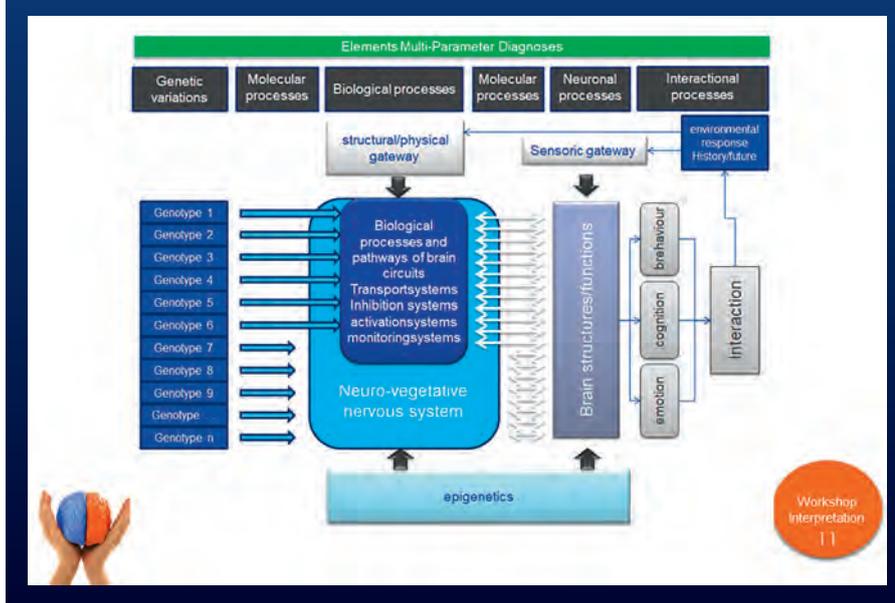


Abbildung 2: Biomarker Prozessmodell (Müller, A., et al, 2019), abgeändert. Das Modell zeigt das Ineinandergreifen der verschiedenen Prozessebenen, welche letztlich Verhalten, Emotionen und Kognition der Person definieren.

gültigen DSM 5 bzw. ICD 10 vorgegeben sind. Ergänzend dazu werden jedoch die Hirnfunktionen beigezogen, wie sie einhergehen mit den in den Leitlinien gegebenen Befunden aus der Forschung. Die von uns verwendete Referenzdatenbank (HBImed DB) ist sowohl durch die europäische als auch durch die amerikanische Kontrollgruppe (CE-Mark und FDA approval) anerkannt. Aufgrund von vielen Gesprächen und Vorträgen an vielen verschiedenen Veranstaltungen sollte die ergänzende Handhabung von Biomarkern eigentlich auch dem Autorenkollektiv bewusst sein. Möglicherweise waren aber andere Intentionen, die uns nicht zugänglich sind, für

einzelne der Autoren oder für das ganze Kollektiv hintergründig die treibende Kraft für die Stellungnahme.

In der Folge soll der von uns gewählte Weg der Biomarker-Entwicklung dargestellt werden. Dieser wurde in zwei voneinander unabhängigen Studien eingehend geprüft und publiziert (Müller, A., et al.: 2010, 2011, 2019)

VON BIOMARKERN ZU NEUROALGORITHMEN

Im Verlauf der letzten fast 20 Jahre, in denen wir uns mit der Frage auseinandersetzten, ob biologische Marker etabliert werden können, welche wesentlich zu einer besseren Diag-

nostik beitragen, kamen wir zum Schluss, dass einzelne isolierte Marker, wie das die Autorengruppe richtig erkannt hat, kaum sinnvoll Anwendung finden können. Bereits bei unserer ersten Studie (2006–2011), in welcher wir eine homogene Gruppe von Erwachsenen ADHS-Patienten mit Kontrollgruppen-Patienten untersucht haben, haben wir uns einer Methodik bedient, welche zunehmend auch in der Medizin Anwendung findet. Es handelt sich dabei um lernende Systeme, welche grosse Datenmengen verarbeiten können und viele verschiedene Variablen miteinander zu Netzwerken verbinden (siehe dazu Müller A., 2010, 2011). In der Psychiatrie wurden im Zusammenhang mit ADHS bereits mehrere Studien mit den Big-Data-Modellen durchgeführt (z.B. Serrallach, et al, 2016, Iannaccone, Brandeis, Walitza, et al, 2015 und viele mehr). In unserer neuen Studie, in welcher seit 2013 500 Kinder, Jugendliche und Erwachsene untersucht wurden, haben wir das Modell wesentlich verfeinert und viele verschiedene Berechnungs-Methoden eingesetzt. Wir bedienen uns bei der Methode vor allem der evozierten Potenziale, weil damit neuronale kognitive Prozesse im Milisekundenbereich nicht-invasiv verfolgt werden können (Banaschewski und Brandeis 2007). Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ADHS Veränderungen in der Gehirnfunktion aufweisen, die mit Hilfe von EEG/ERP-Methoden gemessen werden. In der neuen Studie konnten letztlich robuste Klassifikatoren berechnet werden, welche eine generelle Trennung der beiden Gruppen sowohl bei Erwachsenen als



auch bei Kindern und Jugendlichen zu ca. 85% ermöglichen, eine Sensitivität von 82% aufweisen sowie eine Spezifität von ca. 76%. Die Ergebnisse wurden in einem unlängst publizierten Paper eingehend dargestellt (siehe Müller, A.: 2019).

Die oben erwähnte Studie (CH-ADHD Studie) hat die 750 Patienten und Kontrollgruppen-Versuchspersonen während zwei Jahren intensiv weiter untersucht. Dies ermöglichte uns die Zuverlässigkeit der biologischen Marker/Algorithmen eingehend zu beleuchten. Dabei wurde nach 2 Jahren ein hoch signifikantes Klassifikationsergebnis von über 65 % berechnet. In Anbetracht der Tatsache, dass die Patienten während den zwei Jahren sich entwickelt haben und deshalb auch Veränderungen vor allem im »Grauzonenbereich« anzunehmen sind, ist dies ein gutes Ergebnis.

DIE ANWENDUNG IN DER PRAXIS

Wie oben bereits mehrfach betont, werden die biologischen Marker ergänzend zu den bisherigen Methoden der Diagnostik eingesetzt. Dadurch wird eine breitere Sicht ermöglicht, welche im diagnostischen Prozess äusserst wertvoll ist. Wir sind uns bewusst, dass die bisher berechneten Algorithmen nur im Rahmen einer Diagnose Sinn machen. In Bezug auf die Behandlung hat der sogenannte ADHD-Index (noch) keinen Einfluss. Brandeis, et al, weisen darauf hin, dass neuere Trends des amerikanischen nationalen Instituts für mentale Gesundheit (NIHM) für Entwicklungsstörungen zunehmend den neuen Forschungsansatz der neurobiologisch

orientierten Domänen – anstelle der diagnosen-spezifischen Forschung unterstützt. Dabei werden besonders für Verlauf und Vorhersage der Behandlung einzelne Entwicklungsbereiche (z.B. Aufmerksamkeit, kognitive Kontrolle, soziale Prozesse, motorische Fertigkeiten) eingehend beschrieben. Diesem Anliegen wird in unserem Funktionssubtypen-Modell Rechnung getragen. Als Kliniker und Praktiker wissen wir, dass Aufmerksamkeitsstörungen sich in vielen verschiedenen Gesichtern zeigen. Die Diagnose an und für sich ist noch nicht behandlungsrelevant. Funktionssubtypen, die sich zum Beispiel in mangelnden Kontroll- und Steuerungsmechanismen oder in erhöhter innerer Unruhe bzw. in emotionalen Dysfunktionen differenzieren lassen, lassen eine Spezifizierung zu. Funktionssubtypen sollten denn auch für die Definition von Behandlungen und Massnahmen sowohl von Alltagsstrategien, Medikamenten und allfälligen Therapien berücksichtigt werden. Wir arbeiten hart an der Entwicklung dieser funktionalen Subtypen.

AUS DER PRAXIS FÜR DIE PRAXIS

Entsprechend dem Prinzip der Forschung der Gehirn- und Trauma-Stiftung, welche für die Forschungsergebnisse verantwortlich zeichnet, darf nur geforscht werden, was unmittelbar auch den Patienten zugute kommen kann. In diesem Sinne haben wir Modelle entwickelt, welche eine Vorhersage zulassen, wie gross die Übereinstimmung der Hirnfunktionen des einzelnen Patienten im Vergleich zur gesamten Stichprobenklassifikation sind. Klassifikationsergebnisse im Bereich von 50-

60 % betrachten wir als minimale Übereinstimmungen, Ergebnisse zwischen 60-75 % sind als mittlere und höhere Werte sind als erhebliche Übereinstimmungen mit der ADHS Stichprobe zu sehen. Es ist klar, dass weitere Validierungen erfolgen müssen. Die Gehirn- und Trauma-Stiftung und ihre Partner versuchen derzeit – aufgrund der starken Nachfrage auch aus dem Ausland – Validierungen auf internationalem Niveau voranzutreiben. Dies ist auch aufgrund der grossen Mobilität der Menschen notwendig. Der Einsatz von biologischen Algorithmen ist übrigens bei Sprachproblemen, wie sie heute häufig in der Praxis anzutreffen sind, zusätzlich bedeutsam.

Aufgrund der von den Autoren zitierten internationalen Empfehlungen für die Entwicklung von Biomarkern, die uns natürlich bewusst sind, haben wir uns gefragt, wo in diesem Prozess die Entwicklung der von uns vertretenen Biomarker-Methode eigentlich steht. Die von uns vertretenen Marker erfüllen fast sämtliche Vorgaben (mit Ausnahme der Spezifität). Wir meinen aber, dass die internationalen Regeln für den Gebrauch von Big-Data-Algorithmen bedeutsam weiterentwickelt werden müssen. Entsprechend haben wir diesbezüglich Empfehlungen erarbeitet, welche auch in den zusätzlichen Materialien unseres Papers im World Journal for biological Psychiatry abgedruckt sind.

Wir meinen, dass die Empfehlungen vor allem durch unabdingbare Multicenter Studien (mindestens fünf Centers) sowie wesentlich durch Hinzufügen von Reliabilitätsmessungen nach ein bzw. zwei Jahren ergänzt werden müssen. ■



EMPFEHLUNGEN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON RICHTLINIEN FÜR DIE ANWENDUNG VON BIG DATA/LEARNING MACHINE-MODELLEN ZUR UNTERSTÜTZUNG DES DIAGNOSEPROZESSES (BASIEREND AUF (THOME, ET AL. 2012))

1. Von besonderer Bedeutung ist die Datenerfassung der Patientengruppe. Um die Variabilität der Diagnoseexperten zu berücksichtigen, muss immer eine multizentrische Studie die Grundlage für den Datensatz sein. Es sollten mindestens 5 Zentren berücksichtigt werden.
2. Die Größe der Patientengruppe sollte nicht weniger als 80 bis 100 Patienten betragen, diese müssen mit einer ausreichend abgestimmten Kontrollgruppe von mindestens der Hälfte der Patientengruppe verglichen werden.
3. Sensitivität und Spezifität müssen jeweils 80 % betragen, damit eine ausreichend zuverlässige Aussage des Klassifikators für die Diagnose nützlich ist.
4. Lineare Modelle sind aufgrund ihrer besseren Interpretierbarkeit und Robustheit vorzuziehen, es sei denn, nichtlineare Alternativen bieten eine wesentlich bessere Leistung.
5. Die Klassifikatoren müssen nach 12/24 Monaten auf ihre Zuverlässigkeit überprüft werden.
6. Die Validierung von Klassifikatoren auf der Grundlage neuer Datensätze muss sichergestellt sein, die neuen Daten müssen Probanden von Patienten- und Kontrollgruppen enthalten.
7. Die Unterscheidung zwischen verschiedenen Patientengruppen sollte gezielt erfolgen.