

Biomarker in der Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Eine Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaften für Pädiatrie (SGP) und Kinder- und Jugendpsychiatrie und –Psychotherapie (SGKJPP)

Daniel Brandeis¹, Reto Huber^{1,2}, Susanne Walitza^{1*}, Oskar Jenni^{2*}

¹ Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (KJPP); Neumünsterallee 9, 8032 Zürich

² Abteilung Entwicklungspädiatrie, Kinderspital Zürich, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

* für die SGP und SGKJPP, geteilte Letztautorenschaft

Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der häufigsten Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter und wird als heterogene Störung mit dimensionalen Charakter betrachtet, die nicht durch eine einzelne, spezifische Ätiologie erklärt werden kann (Banaschewski, Coghill, & Zuddas, 2018; Faraone et al., 2015; Jenni, 2016). Zum heutigen Zeitpunkt sind trotz unzähliger Studien die Ursache und Pathophysiologie von ADHS noch immer nicht vollständig aufgeklärt. Dennoch gibt es deutliche Hinweise auf multifaktorielle Ursachen, unter anderem bestehend aus neurobiologischen, genetischen und psychosozialen Anteilen (Hinshaw, 2018).

Im April 2018 sind die neuen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zu ADHS erschienen ((AWMF), 2018), in welchen die aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie im breiten Konsens zwischen Kinder- und Jugendpsychiatrie, Pädiatrie und Psychologie erarbeitet wurden. In diesen Leitlinien werden wie bisher die sorgfältige klinische Diagnosestellung durch Fachleute gemäss den neuesten DSM-5 ((APA), 2013) und ICD- Kriterien als unabdingbar festgehalten und der Evidenzgrad der verschiedenen Behandlungen ausgewogen zusammengefasst. Die Diagnostik besteht aus der sorgfältigen Erfassung der Symptome und der Beeinträchtigung des Kindes und Jugendlichen und zusätzlich die Evaluation von begleitend auftretenden Störungen (Komorbiditäten). Die klinischen Symptome müssen für mindestens 6 Monate bestehen, verschiedene Situationen betreffen und mehrere Informanten umfassen. Laut der neuen Leitlinie sollen Labor- und apparative Untersuchungen (z. B. Elektroenzephalogramm, EEG) nur dann durchgeführt werden, wenn sie für die Abklärung möglicher zugrundeliegender somatischer Erkrankungen oder für differenzialdiagnostische Überlegungen von Bedeutung sind.

Biomarker in der Diagnostik

Auch wenn das in den Leitlinien beschriebene Vorgehen auf den ersten Blick klar erscheinen mag, ist der diagnostische Prozess im Alltag sehr anspruchsvoll und bietet viel Interpretationsspielraum (Jenni, 2016). Ein zuverlässiger Biomarker (ein „ADHS-Test“) wäre deshalb sehr hilfreich. Tatsächlich kamen in den letzten Jahren mehrere kommerzielle Tests mit Biomarkern zur Diagnostik von ADHS auf den Markt. Diese Angebote versprechen trotz fehlender Empfehlung in den AWMF Leitlinien, dass durch Biomarker

(d. h. objektive biologische Masse, welche mit der Störung zusammenhängen) die ADHS Diagnostik oder die Auswahl der Therapieformen verbessert werden kann. Viele dieser Verfahren versprechen eine hohe Sensitivität und Spezifität (z. T. > 80%) und nutzen unterschiedliche neurobiologische Merkmale oder Muster, besonders vermehrte langsame Aktivität langsame Anteile im Ruhe-EEG (Snyder, Rugino, Hornig, & Stein, 2015) oder zusätzlich verminderte ereignisbezogene EEG Aktivität bei Aufmerksamkeitstests (Mueller et al., 2011; Müller, Candrian, & Kropotov, 2011). Andere Verfahren basieren auf Mustern ereignisbezogener Blickaktivität oder aus der Kombination von Bewegungsmassen mit neuropsychologischen Testverfahren (Hollis et al., 2018; Snyder et al., 2015). Diese Ansätze sind aber wissenschaftlich ungenügend, da die benutzten Merkmale nicht aus unabhängigen Gruppen oder Studien stammen. Zusammen mit den meist kleinen Stichproben führt das dazu, dass die Genauigkeit der Klassierung für neue Gruppen überschätzt wird (Pulini, Kerr, Loo, & Lenartowicz, 2018). Die mangelnde Validierung und Übertragbarkeit betrifft auch die vielversprechenden modernen Verfahren zur Musterklassierung, welche zahlreiche Merkmale benutzen, um daraus eine optimale Unterscheidung zu «lernen» (Iannaccone et al., 2015; Müller et al., 2011; Poil et al., 2014; Pulini et al., 2018). In der Schweiz werden zunehmend auch Biomarker-Untersuchungen angeboten, welche auf einer Testbatterie mit EEG beruhen und statistische Abweichungen der Patienten zu gesunden Probanden anhand einer neurophysiologischen Datenbank bewerten (Müller et al., 2011). Abweichungen im spontanen oder ereignisbezogenen EEG werden als Funktionsstörungen in lokalisierten Netzwerken gedeutet und oft mit einer medikamentösen Therapieempfehlung verbunden.

Kriterien für zuverlässige Biomarker

Sind diese Biomarker überhaupt zuverlässig und dürfen sie für die Diagnostik und Therapieempfehlung zugelassen werden oder ist das verfrüht (Walitza, Grünblatt, Brem, Brandeis, & Drechsler, 2015)? Biomarker für ADHS müssen gemäss der World Federation of the Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) und der World Federation of ADHD verschiedene Kriterien erfüllen, um klinisch zuverlässig eingesetzt werden zu können (Thome et al., 2012). Der enge Zusammenhang mit der Störung darf nicht nur einzelne Symptome, sondern muss die gesamte Beeinträchtigung des einzelnen Patienten umfassen. Dazu muss eine zuverlässige Diagnostik mit Sensitivität und Spezifität über 80% in mindestens zwei unabhängig durchgeführten, begutachteten und veröffentlichten Studien in anerkannten wissenschaftlichen Zeitschriften belegt sein. Schliesslich müssen Biomarker einfach anwendbar, zuverlässig, wiederholbar und kostengünstig sein (Thome et al., 2012). Diese Kriterien werden bis heute für keinen Biomarker -und kein Merkmal oder Muster aus den bildgebenden Verfahren (inklusive EEG) erfüllt, und Studien mit unabhängigen grösseren Stichproben erreichen meist nur 60-80% Genauigkeit bei der Klassierung (Pulini et al., 2018), was für klinische Anwendung nicht ausreicht.

Studien zu Biomarkern bei ADHS

Gemeinsam an allen kommerziellen Biomarker-Tests ist, dass diese bisher nie in unabhängigen Studien validiert wurden, oder in unabhängigen Studien die diagnostische Genauigkeit nicht verbessern konnten (Hollis et al., 2018), so dass sie für den klinischen Einsatz nicht empfohlen werden können. Trotz grossen Anstrengungen konnte etwa der Nutzen von EEG Markern oder Mustern bei der ADHS Diagnostik nicht bestätigt werden. So konnten unabhängige Studien mit „Markerkandidaten“ aus Neurophysiologie und Bildgebung zeigen, dass sich ADHS trotz Abweichungen auf der Gruppenebene im Einzelfall nicht zuverlässig erkennen lässt, obwohl das immer wieder behauptet wird. Dies fand sich sowohl

für einzelne Merkmale der Hirnaktivität im Ruhezustand (z. B. vermehrte langsame EEG Aktivität mit höherem Theta/Beta Verhältnis (Buyck & Wiersema, 2014; Liechti et al., 2013)) wie auch für Kombinationen von verschiedenen Markern in Ruhe (Poil et al., 2014) und in Aufmerksamkeitstests (Liechti et al., 2013). Viele ältere Befunde, die in den beworbenen Verfahren klinisch genutzt werden, wurden in neueren Studien nicht repliziert.

Auch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigt zwar auf Gruppenebene Abweichungen in Netzwerken zur Aufmerksamkeits- und Emotionsregulation während entsprechenden Tests. Die fMRT erlaubt aber selbst mit moderner Musterklassierung keine klinisch robuste Vorhersage von ADHS (Iannaccone et al., 2015; Rubia, 2018). Manche Abweichungen sind auch nicht spezifisch für ADHS, sondern treten bei anderen Störungen ebenfalls auf (Rubia, 2018).

Trotzdem zeigen eine Reihe von Studien wissenschaftlich interessante Befunde. So kann beispielsweise eine starke Entwicklungsabhängigkeit vieler Marker beobachtet werden, das heisst das Alter des Kindes lässt sich an Markern wie der Abnahme langsamer Anteile im Ruhe-EEG recht gut erkennen (Buyck & Wiersema, 2014; Liechti et al., 2013), während eine Zunahme bei ADHS nur in Teilgruppen auftritt (Buyck & Wiersema, 2014; Clarke et al., 2011). Solche Befunde können zwar zum Verständnis dieser vielfältigen, heterogenen Störung auf dem Hintergrund der Entwicklung von Gehirn und Verhalten beitragen, aber sie sind für den diagnostischen Prozess nicht hilfreich.

Vielleicht wichtiger als die Suche nach *diagnostischen Biomarkern* für das heterogene und dimensionale Störungsbild ADHS ist die Suche nach *prognostischen Biomarkern*, welche Verlauf und Therapieerfolg bei ADHS voraussagen könnten. Solche prognostischen Marker wären besonders wichtig um den Erfolg von zeit- und kostenintensiven Behandlungen bei ADHS wie Neurofeedback im Voraus abzuschätzen. Trotz anderslautenden Behauptungen gibt es aber bis heute auch keine konsistenten Befunde zu prognostischen Biomarkern. Eine grössere neue Studie ergab etwa, dass langsamere EEG-Anteile anders als früher angenommen den Therapieerfolg bei Medikation nicht zuverlässig vorhersagen und andere Marker der Verlangsamung nur eine begrenzte Vorhersage bei Teilgruppen erlauben (Arns et al., 2018). Mit anderen Worten: Kein Biomarker kann heute zuverlässig zur Therapieempfehlung und damit zur Personalisierung klinischer Behandlung bei ADHS beitragen. Ähnlich ernüchternde Befunde zur Vorhersage durch Biomarker finden sich etwa auch bei EEG-Biomarkerkandidaten für Depressionsbehandlungen bei Erwachsenen (Widge et al., 2018).

Biomarker in den Leitlinien

Diese enttäuschenden Befunde haben dazu geführt, dass Biomarker in den im April 2018 publizierten AWMF Leitlinien zu ADHS auch nicht erwähnt werden ((AWMF), 2018). Hinweise auf Biomarker finden sich nur in der Langfassung der Leitlinien unter dem Titel «Weiterer Forschungsbedarf im Themenbereich Ätiologie und Diagnostik» (Seite 20 in ((AWMF), 2018)). Dies deckt sich auch mit anderen diagnostischen Manualen wie dem 2015 überarbeiteten DSM-5, wo ausdrücklich steht «No biological marker is diagnostic for ADHD» (Seite 61 in ((APA), 2013)), obwohl dort einige biologische Merkmale von ADHS Patienten auf Gruppenebene (aber nicht im Einzelfall) beschrieben werden. Auch in der Vorveröffentlichung des ICD-11 finden sich keine Verweise auf Biomarker.

Die Zukunft von Biomarkerstudien

Der Wunsch, die komplexe klinische Diagnostik und Therapie von ADHS durch Biomarker abzukürzen und abzusichern, ist verständlich. Dieser Umstand hat allerdings zu einer Reihe von Biomarker-Angeboten geführt, die aus heutiger Sicht klinisch nicht eingesetzt werden dürfen. Bis heute gibt es in der Schweiz keinen behördlich zugelassenen Biomarker für ADHS.

Biomarker dürfen erst dann im klinischen Alltag gebraucht werden, wenn sie mit Studien belegt sind, die (1) nach den international anerkannten und nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln der guten klinischen Praxis (GCP, *good clinical practice*) durchgeführt wurden, die (2) als klinische Studien registriert sind, die (3) unabhängig (mit anderen Studien von anderen Forschungsgruppen) validiert wurden, welche (4) die Befunde in begutachteten und anerkannten wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert haben und die (5) ihre kommerziellen Interessen klar deklarieren haben.

Vielleicht werden in Zukunft Biomarker bei ADHS auch nur eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik spielen. So unterstützt das amerikanische National Institute of Mental Health (NIMH) für Entwicklungsstörungen zunehmend den neuen Forschungsansatz der neurobiologisch orientierten Domänen - statt die Diagnosen-spezifische Forschung (Research Domain Criteria, RDoC, (Casey, Oliveri, & Insel, 2014)). Dabei werden besonders für Verlauf und Vorhersage von Behandlungserfolgen vermehrt einzelne Entwicklungsbereiche (Aufmerksamkeit, kognitive Kontrolle, soziale Prozesse, motorische Fertigkeiten etc.) besser beschrieben und weniger der Fokus auf diagnostische Kategorien gelegt.

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.

Literatur

- (APA), A. P. A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington DC: APA.
- (AWMF), A. d. W. M. F. (2018). *ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen*. Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-045.html>
- Arns, M., Vollebregt, M. A., Palmer, D., Spooner, C., Gordon, E., Kohn, M., . . . Buitelaar, J. K. (2018). Electroencephalographic biomarkers as predictors of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28(8), 881-891. doi:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.06.002>
- Banaschewski, T., Coghill, D., & Zuddas, A. (2018). *Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Buyck, I., & Wiersma, J. R. (2014). Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder: Developmental course and diagnostic value. *Psychiatry Research*, 216(3), 391-397. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.055>
- Casey, B. J., Oliveri, M. E., & Insel, T. (2014). A neurodevelopmental perspective on the research domain criteria (RDoC) framework. *Biol Psychiatry*, 76(5), 350-353. doi:10.1016/j.biopsych.2014.01.006
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Dupuy, F. E., Heckel, L. D., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2011). Behavioural differences between EEG-defined subgroups of

- children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Neurophysiology*, 22(7), 1333-1341.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., . . . Franke, B. (2015). ADHD. *Nature Reviews Disease Primers*, in press, 15027. doi:10.1038/nrdp.2015.27
- Hinshaw, S. P. (2018). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Controversy, Developmental Mechanisms, and Multiple Levels of Analysis. *Annu Rev Clin Psychol*, 14, 291-316. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050817-084917
- Hollis, C., Hall, C. L., Guo, B., James, M., Boadu, J., Groom, M. J., . . . Morriss, R. (2018). The impact of a computerised test of attention and activity (QbTest) on diagnostic decision making in children with attention deficit hyperactivity disorder: single blind randomised controlled trial. *Psychology and Psychiatry*, 0(0). doi:doi:10.1111/jcpp.12921
- Iannaccone, R., Hauser, T. U., Ball, J., Brandeis, D., Walitza, S., & Brem, S. (2015). Classifying adolescent attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(10), 1279-1289.
- Jenni, O. (2016). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Warum nicht ADHS-Spektrum? *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, 164(4), 271-277.
- Liechti, M., Valko, L., Müller, U. C., Doehnert, M., Drechsler, R., Steinhausen, H.-C., & Brandeis, D. (2013). Diagnostic Value of Resting Electroencephalogram in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder across the Lifespan. *Brain Topography*, 26(1), 135-151.
- Mueller, A., Candrian, G., Grane, V., Kropotov, J., Ponomarev, V., & Baschera, G.-M. (2011). Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and a support vector machine: a validation study. *Nonlinear Biomedical Physics*, 5(1), 5.
- Müller, A., Candrian, G., & Kropotov, J. D. (2011). *ADHS - Neurodiagnostik in der Praxis*. Berlin: Springer.
- Poil, S. S., Bollmann, S., Ghisleni, C., O'Gorman, R., Klaver, P., Ball, J., . . . Michels, L. (2014). Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical Neurophysiology*, 125, 1626-1638.
- Pulini, A. A., Kerr, W. T., Loo, S. K., & Lenartowicz, A. (2018). Classification Accuracy of Neuroimaging Biomarkers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Effects of Sample Size and Circular Analysis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, in press. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.003>
- Rubia, K. (2018). Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(100). doi:10.3389/fnhum.2018.00100
- Snyder, S. M., Rugino, T. A., Hornig, M., & Stein, M. A. (2015). Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. *Brain and Behavior*, 5(4). doi:10.1002/brb3.330
- Thome, J., Ehlis, A. C., Fallgatter, A. J., Krauel, K., Lange, K. W., Riederer, P., . . . Gerlach, M. (2012). Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry*, 13(5), 379-400. doi:10.3109/15622975.2012.690535
- Walitza, S., Grünblatt, E., Brem, S., Brandeis, D., & Drechsler, R. (2015). Was können Biomarker heute leisten? Über den Einsatz von Biomarkern in der psychiatrischen Diagnostik am Beispiel der ADHS. *Psych up2date*, 9(2), 65.

Widge, A. S., Bilge, M. T., Montana, R., Chang, W., Carolyn I. Rodriguez, Deckersbach, T., Nemeroff, C. B. (2018). Electroencephalographic Biomarkers for Treatment Response Prediction in Major Depressive Illness: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 0(0), appi.ajp.2018.17121358. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17121358