

ADHD-Biomarker zur Diagnose und Behandlung

Zusammenfassung

Das Problem bei der Diagnose ADHS ist vorwiegend ein Erkennungsproblem. Das Beiziehen von Biomarkern und das Verstehen derselben unter dem Aspekt von Handeln, Denken und Fühlen und auf dem Hintergrund des Lebensfeldes und der Lebensgeschichte löst das Problem weitgehend. Elektrophysiologische Biomarker (quantitative Analyse des EEGs und ereigniskorrelierte Potentiale) eignen sich ausgezeichnet für die Diagnosestellung und zur Festlegung der Intervention im Sinne der personalisierten Medizin. Untersuchungen belegen eine hohe Validität der ereigniskorrelierten Potentiale.

Biomarker

Biomarker sind messbare, charakteristische Größen von lebenden Organismen. Die Biomarker können auf normale oder krankhafte Prozesse im Organismus hinweisen. Bei einem Biomarker kann es sich um verschiedene Merkmale wie z. B. Gene, Zellen, Moleküle wie Enzyme oder Hormone, aber auch um komplexe Funktionen von Organen handeln. Im folgenden Text wird der Begriff Biomarker immer als messbare Größe von komplexen Funktionen des Gehirns verstanden. Biomarker müssen den Kriterien der Objektivität, der Reliabilität und der Validität genügen.

Das Problem der Subjektivität in der Diagnostik

Die im DSM-IV-TR detailliert dargestellten Kriterien für ADHS umfassen eine Reihe von Verhaltensmerkmalen, die bis zu einem gewissen Grad beobachtbar sein müssen, damit eine mentale Störung diagnostiziert werden kann. Im Rahmen des Projekts „EEG und EKP bei Erwachsenen mit ADHS“ (siehe dazu die Publikationen unserer klinischen Arbeitsgruppe: [1];[2];[3]) zeigte sich, dass bei 30% der Patienten mit diagnostizierter ADHS keine Übereinstimmung zwischen der Diagnose und den DSM-Kriterien vorlag. Dazu kommen die fälschlicherweise nicht diagnostizierten ADHS-Patienten, was insgesamt zu einer zu hohen Fehlerquote bei der Diagnose von ADHS führt. Diese Beobachtungen decken sich mit jenen der Forscher der Ruhr-Universität Bochum und der Universität Basel, welche dem Phänomen der Falschdiagnosen bei ADHS nachgegangen sind [4].

Das Problem liegt in der Erkenntnisgewinnung: Es ist unbestritten, dass es sich bei ADHS um eine Störung der Funktionalität gewisser Hirnstrukturen handelt. In Ermangelung genügend praktikabler Instrumente zur Messung der Hirnfunktionen werden bei der Diagnose von mentalen Störungen Verhaltensweisen beschrieben und neuropsychologische Testuntersuchungen durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass die hohe Fehlerzahl bei der Diagnoseerstellung teilweise auf die Nichtberücksichtigung von neurobiologischen Funktionen zurückzuführen ist. Zusätzlich ist die Beobachtung selbst das Problem: Mutter, Vater, Lehrperson, Patient, Arzt und Psychologe sind als Beobachter nie unabhängig, weil sie Teil des zu erkennenden Systems sind. So beeinflussen sie die Diagnose einerseits durch ihre Befangenheit als Teilhaber des Systems, andererseits durch ihre Subjektivität. Die hohe Fehlerzahl verbessert sich auch durch die zur Verfügung stehenden – sogenannt objektiven – Testverfahren nicht wirklich. Diese haben zwar eine lange Tradition und es

liegt eine Vielzahl von Untersuchungen zu den Gütekriterien vor, sie haben aber wenig Anteil an der Diagnose. Es ist zwar möglich, kognitiv-verhaltensmässige Funktionen wie verschiedene Arten des Denkens und Problemlösens, Arbeitstempo, Gedächtnis und Aufmerksamkeit zu erfassen, die derzeit zur Verfügung stehenden Instrumente tragen aber wenig zu einer besseren Diagnose bei, wie zum Beispiel die Untersuchung von Drechsler [5] zeigt.

Zum Unbehagen in Bezug auf die Diagnose kommt eine zusätzliche Schwierigkeit, welche mit dem heute üblichen Interventionismus zu tun haben: Die Behandlung setzt meist ohne wirkliche Kenntnis der inneren Verhaltensdynamik ein. Verbessert sich der Zustand des Patienten, wird die Diagnose im Nachhinein bestätigt, sonst wird weiter mittels Versuch und Irrtum Interventionen behandelt. Nachhaltige therapeutische Interventionen müssten sich letztlich durch veränderte neurobiologische Konstellation in nachweisen lassen, weil sich Biologie, Emotionen, Kognitionen und Verhalten gegenseitig bedingen (siehe Abbildung 1)

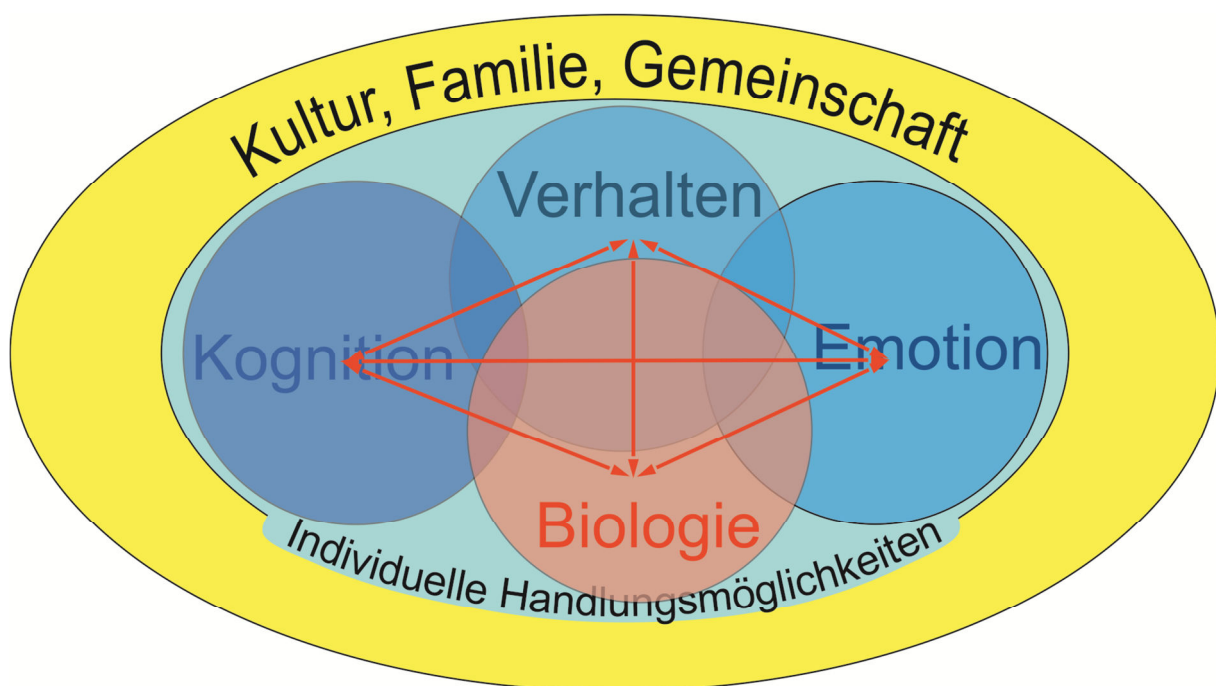


Abbildung 1: Kognition, Verhalten, Emotion und Biologie als Aspekte einer Verhaltensoperation. Hellblau stellt individuelle Handlungsmöglichkeiten dar, die immer im Rahmen eines biosozialen Systems aktualisiert werden

Die Hoffnung, durch die Berücksichtigung biologischer Aspekte bei Diagnose und Behandlung könnte sich deren Qualität wesentlich verbessern, scheint auf den ersten Blick berechtigt. Gibt es aber heute schon Möglichkeiten, welche auf der Basis der Neurobiologie Aussagen im praktischen Alltag ermöglichen?

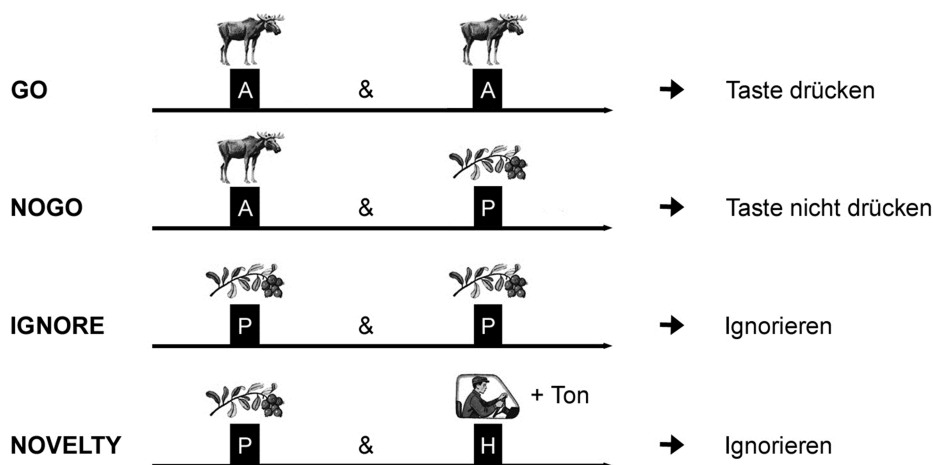
Personalisierte Medizin durch EEG-Analysen

Die zuverlässige Erkennung von Biomarkern versetzt uns heute in die Lage, gemäss dem Paradigma der personalisierten Medizin die eine passgenaue Behandlung zu definieren. Forschung im Rahmen der personalisierten Medizin verwendet üblicherweise genetische oder biochemische Marker. Der hier verwendete Ansatz benutzt Erkenntnisse und Regelmässigkeiten der Neurophysiologie oder

genauer der Elektrophysiologie. Die scheinbare mangelnde Spezifität des EEGs bzw. der ereigniskorrelierten Potenziale (EKP) konnte durch Methoden der Quantifizierung und Spezifizierung in Verbindung mit einer umfassenden Referenz-Datenbank soweit verbessert werden, dass sich im Bereich von ADHS-spezifischen Markern die wichtigsten Erkenntnisse zuverlässig gewinnen lassen. Der Methode wurde die Zulassung für medizinische Geräte sowohl in den USA als auch in Europa zugesprochen.

Ereigniskorrelierte Potenziale durch Go-/nogo-Aufgaben

Die Methode basiert auf standardisierten Messungen von ereigniskorrelierten Potenzialen und einer umfangreichen Referenzdatenbank. Das verwendete standardisierte Testverfahren zur Gewinnung der elektrischen Potenziale besteht unter anderem in einem rund 22-minütigen Konzentrationsverlaufstest (Go-/nogo-Aufgabe; siehe Abbildung 2).



Sich Abbildung 2: Schematische Darstellung des visuellen Konzentrationsverlaufstests (VCPT)

In der hier eingesetzten Go-/nogo-Aufgabe werden drei Kategorien visueller Stimuli verwendet, nämlich Bilder

von Tieren (A wie „animal“),

von Pflanzen (P wie „plant“) und

von Menschen (H wie „human“).

Letztere werden zusammen mit einem kurzen künstlichen Ton dargeboten. Pro Durchgang werden nacheinander zwei visuelle Stimuli in einer der vier in Abbildung 2 ersichtlichen Kombinationen dargeboten. Diese in pseudozufälliger Reihenfolge präsentierten Stimuluspaare verlangen nach einer entsprechenden Reaktion (Tastendruck nach A-A-Durchgängen, keine Reaktion nach den anderen Durchgängen).

P-H-Durchgänge, in denen gleichzeitig mit der Bildpräsentation eines Menschen ein komplexer Ton – ein sogenannter Novelty-Stimulus – hörbar ist, sollen zudem einen in den Hirnströmen als charakteristisches Signal sichtbaren Aufmerksamkeitswechsel bei der Versuchsperson bewirken.

Für diese Go-/nogo-Aufgabe liegen wie für alle andern verfügbaren Aufgaben Normdaten von rund 1000 Personen (ca. 80% davon aus der Schweiz) für das Alter von 7–89 Jahren vor (Stand Mai 2012).

Die Analyse unabhängiger Komponenten

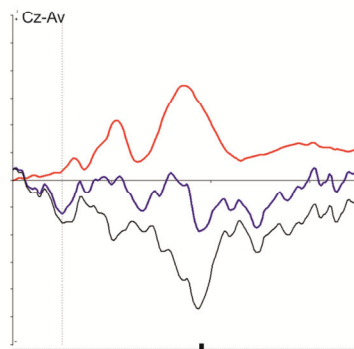
Die Software der Datenbank ist zudem mit dem Einbau einer Funktion optimiert worden, die es erlaubt, die artefaktbereinigten EEG- und EKP-Daten per Mausklick in unabhängige Komponenten zu zerlegen und diese mit den entsprechenden Normdaten zu vergleichen. Diese unabhängigen Komponenten werden mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens namens „independent component analysis“ (ICA) ermittelt, das die an der Kopfhaut gemessenen und von verschiedenen Quellen stammenden EEG-Signale in die Ursprungssignale separiert. Die ICA erlaubt es so, die Beiträge verschiedener Aktivitätszentren zu den ereigniskorrelierten Potenzialen zu separieren und einzeln darzustellen. So wird es möglich, eine Reihe von funktional bedeutsamen Komponenten des Informationsverarbeitungsprozesses einzeln darzustellen. Zu diesen Prozessen gehören unter anderem der sensorische Input, die Aufmerksamkeitsprozesse, exekutive Funktionen und die Emotionsregulation, für die Bestimmung von ADHD zweifelsohne bedeutsame Variablen.

Komponente der Informationsverarbeitung

P3 Suppression Inhibitions- operation

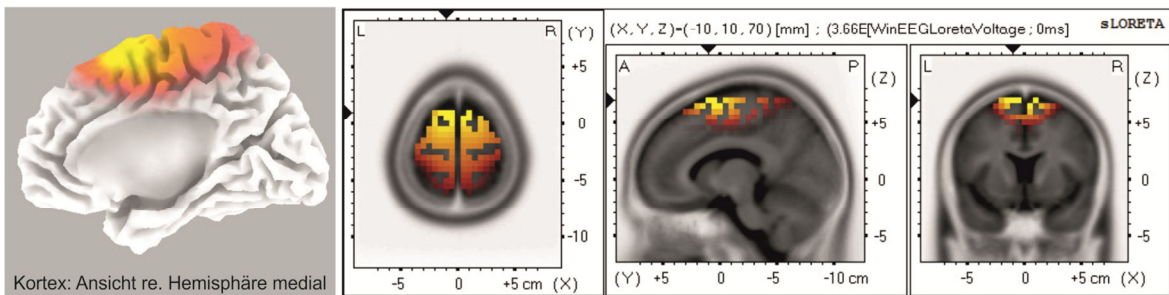
Brodmann-Areal 6
superior frontal gyrus
supplementärmotorischer
Kortex

Ereigniskorrelierte Potenziale
2. Stimulus: 1400 ms für 700 ms



Blau: Proband
Rot: Referenzdaten HBI DB
Schwarz: Differenz (Signifikanz)

Lokalisierung der Komponente mittels sLORETA: Brodmannareal 6 (supplementärmotorischer Kortex)



Die ICA-Methode ermöglicht eine genaue Bestimmung von Zeitpunkt und Aktivierungsintensität bestimmter neuronaler Schaltkreise. In diesem Beispiel wird die Qualität der Inhibition von Impulsen abgebildet. Im 2. Feld oberen rechts sieht man deutlich, dass die Inhibitionoperation des Patienten (blaue Linie) im Vergleich zur Altersnorm (rote Linie) wenig ausgeprägt erfolgt. Unteren wird die Lokalisation der Funktion im Brodmann Areal 6 ersichtlich (supplementärmotorisches Areal), dem kortikalen End- und Anfangspunkt des frontostriatalen Loops, der bei ADHS eine bedeutsame Rolle spielt.

Zwei Untersuchungen zur Validierung

QEEG-basierte Subtypen bei Kindern mit ADHS

Seit geraumer Zeit gelten frontal verlangsamte EEG-Rhythmen als charakteristisch für ADHS. So wurde in elektrophysiologischen Gruppenstudien an Kindern mit ADHS denn auch wiederholt eine vorwiegend frontal erhöhte Thetaaktivität sowie oftmals auch eine verminderte Betaaktivität festgestellt [6]. Individuelle EEG-Profile von Kindern mit ADHS stimmen allerdings häufig nicht mit den für Gruppen ermittelten Profilen überein, und tatsächlich sind in diversen Studien ADHS-Subtypen mit unterschiedlichen elektrophysiologischen Mustern gefunden worden [7]. Die hier vorgestellte Untersuchung (siehe auch Kapitel 10 in [1]) fand in den Jahren 2003 und 2004 an einer Stichprobe von 107 Kindern mit ADHS im Alter von 8-12 Jahren sowie einer Kontrollgruppe im Umfang von 66 Kindern statt. Grundlage für die Aufnahme der Kinder in die ADHS-Gruppe bildeten die Kriterien des psychoorganischen Syndroms (POS) der schweizerischen Invalidenversicherung.

Als Ergebnis zeigte sich, dass die Kinder mit ADHS in vier Cluster mit charakteristischen Merkmalen gruppiert werden können: in eine Gruppe mit langsamen Wellen, eine Gruppe mit erhöhter Theta-Aktivität, eine Gruppe mit erhöhter Alpha-Aktivität, und eine Gruppe mit erhöhter Beta-Aktivität. Innerhalb der Gruppe mit erhöhter Theta-Aktivität findet sich ferner eine relativ seltene, klinisch aber bedeutsame Gruppe, die sich durch die sogenannte „frontal midline“ Theta-Aktivität (FMT) auszeichnet. Tabelle 1 gibt Subtypen, dysfunktionale Netzwerke und zu den Subtypen passende Wirkstoffe mit hoher Responderqualität wieder.

Subtyp	Dysfunktion	Medikamente
Theta	frontostriataler Loop	Methylphenidate
Alpha generell und zentral	allgemeine Unteraktivierung	Methylphenidate (allenfalls in Kombination mit Atomoxetin); D2 Amphetamine; SSRI
FMT	Hippocampus, anteriorer cingulärer Kortex	Keine Medikamente; ganz geringe Dosen mit Methylphenidaten
Beta frontal und zentral	Überaktivierung als Kompensation	Keine Medikamente, Methylphenidate oft kontraindiziert

Tabelle 1: EEG-definierte ADHS-Subtypen

Ereigniskorrelierte Potenziale bei Erwachsenen mit ADHD

Unabhängige EKP-Komponenten, wie sie weiter oben kurz beschrieben worden sind, spielen auch eine Hauptrolle in der Studie ADHS bei Erwachsenen. Ziel der Studie war die Charakterisierung von Erwachsenen mit ADHS mittels ereigniskorrelierter Potenziale, die anhand der ebenfalls beschriebenen Go-/nogo-Aufgabe gewonnen wurden. Die Fragestellung bestand darin, welche EKP-Merkmale für Erwachsene mit ADHS charakteristisch sind und mit welcher Genauigkeit sich Erwachsene anhand dieser Merkmale in Personen mit ADHS und Personen ohne ADHS klassifizieren lassen. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden neuere Methoden wie die ICA und ein aus dem Gebiet der künstlichen Intelligenz stammendes Klassifikationsverfahren (support vector machine, SVM) angewendet, die erst seit kurzem Eingang in die elektrophysiologische Forschung gefunden haben.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit Hilfe von unabhängigen EKP-Komponenten mit grosser Genauigkeit bestimmt werden kann, ob eine Person eine ADHS aufweist oder nicht (Klassifikationsgenauigkeit von 90%, validiert anhand einer ADHS-Gruppe aus Norwegen). Diejenigen elektrophysiologischen Merkmale, die am deutlichsten zwischen Personen mit und ohne ADHS zu unterscheiden vermögen, sind mit verschiedenen Funktionsbereichen verbunden. Abweichungen zur Norm sind in erster Linie in Bezug auf Inhibitionsprozesse, aber auch in Bezug auf die sensorische Verarbeitung und bestimmte Aufmerksamkeitsprozesse festzustellen.

Umsetzung in der Praxis

Wir gehen heute davon aus, dass eine gute multimodale Therapie bei ADHS nur auf einer holistischen, ganzheitlichen Diagnose beruhen kann, welche sowohl die biosoziale als auch die physikalisch-strukturelle Umwelt und deren Interaktion mit dem Denken, Fühlen und Verhalten des Menschen berücksichtigt. Die Biomarker, wie wir sie definiert haben, sind wichtige Einflussgrößen in diesem Zusammenspiel von verschiedensten Faktoren. Damit ist auch gesagt, dass die Diagnose stets als klinische Diagnose verstanden werden muss.

Unsere Untersuchungen und klinischen Erfahrungen mit der Erfassung der Biomarker zeigen Folgendes:

1. Biomarker sind zuverlässige Größen: Was wir heute messen, kann morgen in der genau gleichen Art wieder gemessen werden, vorausgesetzt es werden zwischenzeitlich keine Medikamente eingenommen. Die Erfahrung zeigt nämlich, dass die Einnahme von Medikamenten die für ADHS wichtigen Biomarker stark verändert. Deshalb können mit den Messungen auch genaue Vorhersagen in Bezug auf die Wirkung von Medikamenten gemacht werden.
2. Biomarker haben eine hohe ökologische Entsprechung: Was Eltern, Lehrpersonen oder die Patienten berichten, bildet sich in den meisten Fällen in den Biomarkern sinnvoll ab. Damit kann das Leid von allen Beteiligten besser verstanden werden. Bei rund 30% der Anmeldungen mit Verdacht auf ADHS lassen sich keine Dysfunktionen feststellen oder die Biomarker weisen auf andere mentale Störungen hin. Auch mit dem Problem der häufigen Komorbiditäten bei ADHS kann sinnvoll umgegangen werden.
3. Biomarker geben Hinweise für den Alltag: Aufgrund der Biomarker können (den Eltern, Lehrpersonen, aber auch den Betroffenen selbst) genaue Hinweise gegeben werden, wie im Alltag am besten mit den Schwierigkeiten umzugehen ist.
4. Biomarker geben Hinweise für die Therapie: Vor allem die medikamentöse Behandlung kann zielgenau den Bedürfnissen der Patienten angepasst werden. Aber auch für andere Therapieformen ergeben sich genaue und nützliche Hinweise.
5. Biomarker sind wirtschaftlich: Bereits nach dem klinischen Interview und der Untersuchung der Biomarker lässt sich das Problem klar eingrenzen. Die oft auftretenden Unsicherheiten in Bezug auf die Diagnose und die Interventionen fallen deutlich geringer aus.
6. Biomarker vermitteln Klarheit: das Verstehen der Biomarker ermöglicht ein klares und für den Patienten/die Patientin einsichtiges Vorgehen. Durch die klinische Evidenz können die Schwierigkeiten besser erklärt und verstanden werden.

Einsatz der bis heute entwickelten Technologie

Während der Aufzeichnung des EEG mittels einer Elektrodenkappe beobachtet der Patient einen Bildschirm, an dem einfache Aufgaben in regelmässigen Abständen angezeigt werden (zum Beispiel der Vergleich von Bildern oder das Lösen von Rechenaufgaben). Die Antwort wird durch Drücken einer Taste gegeben. Der Prozess dauert etwa eine halbe Stunde - es müssen genügend Aufgaben verarbeitet worden sein, damit ein ausreichender Kontrast erzielt wird.

Die Auswertung erfolgt dann mittels unserer datenbankbasierten Software entweder durch entsprechend geschultes Personal gleich vor Ort, oder es wird der von Partnerunternehmen angebotene Reportservice in Anspruch genommen.

Ausblick

Bereits entwickelte Biomarker für die Feststellung von Subtypen bei Aufmerksamkeitsstörungen erreichen einen Diskriminanzindex zu Gesunden von über 90%. Dies erlaubt präzisere Diagnosen auch der Komorbiditäten und zusätzlich klarere Therapieindikation (z.B. bei der Medikamentenauswahl). Biomarker für andere Krankheiten wie Schizophrenie (auch Früherfassung), Depression und Stress sind in Vorbereitung.

Literatur

- [1] Müller, A., Candrian, G., & Kropotov, J. (2011). ADHS - Neurodiagnostik in der Praxis. Berlin: Springer.
- [2] Mueller, A., Candrian, G., Grane, V. A., Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., & Baschera, G. M. (2011). Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and a support vector machine: a validation study. *Nonlinear Biomedical Physics*, 5, 5.
- [3] Mueller, A., Candrian, G., Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., & Baschera, G. M. (2010). Classification of ADHD patients on the basis of independent ERP components using a machine learning system. *Nonlinear.Biomed.Phys.*, 4 Suppl 1, S1.
- [4] Bruchmüller, K., Margraf, J., & Schneider, S. (2012). Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *Journal of Consulting Clinical Psychology*, 80, 128-138.
- [5] Drechsler, R., Rizzo, P., & Steinhausen, Ch. (2009). Zur klinischen Validität einer computergestützten Aufmerksamkeitstestbatterie für Kinder (KITAP) bei 7- bis 10-jährigen Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 18, 153–161.
- [6] Barry, R.J., Clarke, A.R., & Johnstone, S.J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 114, 171-183.
- [7] Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Brown, C.R. (2002). EEG evidence for a new conceptualisation of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1036-1044.