

Genetik der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter

Tobias Renner und Susanne Walitza

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg

Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) weist im Kindes- und Jugendalter eine Prävalenz von 3-7% auf. Die Symptomatik umfasst gesteigerte Motorik, erhöhte Impulsivität und eingeschränkte Aufmerksamkeit. Formalgenetische Befunde weisen auf eine hohe Heritabilität hin. ADHS ist eine komplexe psychiatrische Störung und die Beteiligung von mehreren Genen mit kleineren Effektorstärken wird vermutet. Hauptgeneffekte werden für einzelne Familien diskutiert. Assoziationsstudien wurden zu zahlreichen Kandidatengenen, gestützt auf Ergebnisse aus Kopplungsstudien, Tiermodellen und klinisch-pharmakologischen Daten durchgeführt. Bisherige Befunde und Metaanalysen sind zum Teil uneinheitlich. Die am häufigsten replizierten Befunde sind Assoziationen von ADHS zu Varianten dopaminerger (DRD4, DRD5 und DAT1) und serotonerger (SERT) Gene. Feinkartierung von chromosomalen Loci aus Genomscans sowie der Einsatz von Endophänotypen oder auch Symptomdimensionen könnte die Eingrenzung von beteiligten Genen unterstützen.

Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung, ADHS, Genetik, Molekulargenetik, Kandidatengene

Abstract

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has a prevalence of 3 to 7 percent in children and adolescents. Symptoms comprise increased hyperactivity, impulsivity and decreased ability to focus attention. Familial studies report high heritability. ADHD is a complex psychiatric disorder and several genes with small effects are involved. Major gene effects are discussed in individual families. Association studies rely on linkage scans, animal models and clinical and pharmacological data. Numerous candidate genes have been investigated, whereby the most replicated findings according to metaanalyses refer to polymorphisms in dopaminergic (DRD4, DRD5, DAT1) and serotonergic (SERT) genes. Further finemapping of chromosomal loci indicated by linkage scans and the use of endophenotypes or a dimensional symptomatic approach might support investigation on candidate genes.

Keywords

attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD, genetics, molecular genetics, candidate genes

Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) tritt als häufige Störung im Kindes- und Jugendalter mit einer Prävalenz von 3-7% auf^{1,2}. Die Kernsymptome sind Hyperaktivität, erhöhte Impulsivität und eine verminderte Aufmerksamkeit. Die Symptomatik muss dabei bereits vor dem siebten Lebensjahr bestanden haben, situationsübergreifend sein und in mindestens zwei Lebensbereichen auftreten. So fällt es den betroffenen Kindern und Jugendlichen oft schwer, in der Schule ruhig zu sitzen, sie sind leicht ablenkbar und können in der Interaktion mit anderen kaum abwarten. Dadurch ist die soziale und schulische Integration betroffener Kinder und Jugendlicher nicht selten gefährdet.

Entgegen der früher vertretenen Meinung, ADHS würde sich nur im Kindes- und Jugendalter manifestieren, konnte gezeigt werden, dass die Symptomatik mindestens bei 50 % der Betroffenen auch im Erwachsenenalter, wenn auch oft in der Ausprägung verändert, erhalten bleibt³.

Nach DSM-IV Klassifikation werden je nach Überwiegen der Kernsymptome die Störungsbilder mit „vorwiegend Aufmerksamkeitsstörungen“, „vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Subtyp“ und Störungsbilder vom „kombinierten Typus“ unterschieden. Bekannte Komorbiditäten, die häufig mit ADHS auftreten können, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab 1 Häufig auftretende komorbide Störungen nach den Leitlinien der DGKJPP

- Störungen des Sozialverhaltens (häufigste komorbide Störung)
- Umschriebene Entwicklungsstörungen, schulische Leistungsdefizite und Teilleistungsschwächen
- Tic-Störungen (einschl. Tourette-Störung)
- Negatives Selbstkonzept oder depressive Störungen
- Angststörungen (insbesondere Leistungsängste)

Eine umfassende kinder- und jugendpsychiatrische Diagnostik ist notwendig um die Diagnose einer ADHS zu stellen und eine adäquate Therapie einleiten zu können. Neben der verhaltenstherapeutischen, pädagogischen und gegebenenfalls medikamentösen Unterstützung der Kinder und Jugendlichen ist eine eingehende Beratung der Eltern, die nicht selten selbst Betroffene sind, eine Voraussetzung. Ohne eine entsprechende Behandlung sind die Patienten in ihrer persönlichen und sozialen Entwicklung sowie schulischen und beruflichen Ausbildung gefährdet.

Formalgenetische Studien

In Familienstudien zeigte sich eine hohe Heritabilität von ADHS, die von einigen Autoren mit bis zu 0.8 angegeben wird^{1,2}. Zwillingsuntersuchungen ergaben für zweieiige Zwillinge eine Konkordanz von 0.18 bis 0.30, bei eineiigen Zwillingen von etwa 0.75⁴. Interessanterweise ist zwar das Auftreten von ADHS in den Familien deutlich gehäuft, die Subtypen und Ausprägung der Symptomatik zeigen sich jedoch in den einzelnen Familien nicht einheitlich. So können Eltern und Geschwister eines betroffenen Kindes zwar ebenfalls die diagnostischen Kriterien für ADHS erfüllen, durchaus aber unterschiedliche Subtypen aufweisen. Auch die auftretenden Komorbiditäten bei den betroffenen Familienmitgliedern sind in der Regel nicht einheitlich. Lediglich bei „Störung des Sozialverhaltens“ als Komorbidität von ADHS konnte eine familiäre Häufung festgestellt werden.

Gemeinsame genetische Grundlagen könnten demnach zu einem unterschiedlichen Phänotyp innerhalb des breiten Phänotypes der ADHS führen, Unterschiede in der Symptomausprägung und Komorbidität könnten dabei durch Umwelteinflüssen oder Life-Events beeinflusst werden.

Molekulargenetische Untersuchungen

Die hohe Heritabilität von ADHS hat zu einer verstärkten Suche nach den molekulargenetischen Grundlagen der Pathophysiologie geführt. Es werden dabei Ansätze mit Kopplungsanalysen zur Detektion von relevanten chromosomalen Loci, als auch mit Assoziationsstudien zu Genvarianten in Kandidatengenomen verfolgt. Individuelle Hauptgeneffekte werden für einzelne Familien bzw. genetisch isolierte Populationen diskutiert, generell wird allerdings für ADHS als komplexer psychiatrischer Störung eine polygenetische Ätiologie mit kleineren Effekten von zahlreichen Genen vermutet.

Kopplungsstudien

Bislang wurden vier unabhängige genomweite Kopplungsanalysen mit Stichproben aus den USA, den Niederlanden, Kolumbien und Deutschland mit teilweise unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt⁵⁻⁹. Besonders konsistente Ergebnisse ergaben sich für Marker in 5p13. In einer gemeinsamen Analyse der US-amerikanischen und niederländischen Stichprobe wurde der Befund für 5p13 weiter festgelegt¹⁰.

In mindestens zwei unabhängigen Untersuchungen replizierte Ergebnisse betreffen die chromosomalen Regionen 9q, 11q, 17p und 20q. Als weitere chromosomale Loci mit erhöhten LOD-scores wurden in den einzelnen Studien 10q26, 12q23, 16p13, 6q14, 7p, 15q, 4q, und 5q beschrieben.

Interessanterweise gibt es Übereinstimmungen mit Ergebnissen aus Kopplungsstudien zu Autismus und Lese-Rechtschreibstörungen. Eine mögliche Überschneidung von beteiligten Genen wird dabei besonders für Lese-Rechtschreibstörungen diskutiert, zumal diese gehäuft bei von ADHS Betroffenen zu finden sind. Die Ergebnisse der genomweiten Kopplungsanalysen unterstützen die Suche nach Kandidaten, die die genetische Grundlage für eine Prädisposition für ADHS bilden.

In diesen Regionen sind unter anderem Gene, die für das dopaminerge System kodieren, lokalisiert: Die Gene für den Dopamintransporter 1 (*DAT1*) auf 5p13, den Dopaminrezeptor-D2 (*DRD2*) auf 11q23 und den Dopaminrezeptor-D1 (*DRD1*) auf Chromosom 5q35.1. Durch Feinkartierung der durch die Genomscans indizierten Regionen werden genauere Aussagen über die Beteiligung einzelner Gene bei ADHS möglich. Aktuell vorliegende Befunde werden unter Assoziationsstudien diskutiert.

Assoziationsstudien

Die bislang durchgeführten Assoziationsstudien fokussieren mehrheitlich

Kandidatengene der monoaminergen Neurotransmittersysteme mit Dopamin, Serotonin und Noradrenalin als Botenstoffen, und Gene mit Potential zu übergreifender Modulation von Neurotransmission. Mehr als dreißig Genorte wurden in familien-basierten Studien oder mittels Fall-Kontrollgruppen-Designs an unterschiedlichen Populationen untersucht.

Die aufgrund ihrer zugeschriebenen Funktionen am häufigsten untersuchten Gene werden im Folgenden dargestellt.

Der dopaminergen Neurotransmission wird wegen des Einflusses auf motorische Aktivität, aber auch auf Lernvorgänge, hohe Relevanz für die Pathophysiologie von ADHS zugeschrieben. Diese Attribution stützt sich auf klinische Daten, Knock-out-Mausmodelle und bildgebende Verfahren. So wird der Dopamintransporter (DAT) als ein wichtiges Ziel von Methylphenidat in der medikamentösen Therapie von ADHS angesehen. Zudem wurde in einer SPECT-Untersuchung bei von ADHS Betroffenen eine veränderte Dichte von DAT im Striatum gemessen¹¹.

In den Studien zu Genen des dopaminergen Systems wurden vorwiegend *DAT1* und *DRD4* untersucht.

Für *DAT1* wurde in mehreren unabhängigen Studien eine Assoziation zu ADHS beschrieben. Besonders ein 30 Basenpaar langer *Variable Number Tandem Repeat* (VNTR) im 3'UTR wurde aufgrund seiner potentiellen Auswirkung auf die Genexpression häufig untersucht. Positiven Ergebnissen stehen jedoch zahlreiche negative Befunde gegenüber. Metaanalysen konnten eine Assoziation des VNTR zu ADHS zwar nicht zweifelsfrei bestätigen, verweisen jedoch auf die hohe Wahrscheinlichkeit kleiner Effekte von *DAT1* auf ADHS¹². Eine Feinkartierung der Region 5p13 von Hebebrand et al. (2006)⁸ erbrachte allerdings keinen Hinweis auf Assoziation von Markern des *DAT1* und ADHS.

Studien zu *DRD4* beziehen sich auf einen 48 Basenpaar Repeat-Polymorphismus im Exon3, der zu variieren-

den Aminosäuresequenzen führt, für die in vitro unterschiedliche Bindungseigenschaften für Psychopharmaka nachgewiesen werden konnten. In einer Metaanalyse über die bislang publizierten Studien wurde für das 7-Repeat-Allel eine Assoziation zu ADHS, wenn auch nur mit einem kleinen Effekt, bestätigt¹³.

Von den weiteren untersuchten Genen mit Relevanz für das dopaminerge System fanden sich auch nach einer Metaanalyse für das Gen des Rezeptors D5 Hinweise auf eine Assoziation mit ADHS¹⁴.

Zahlreiche Assoziationsstudien zu Genen des serotonergen Systems, das modulierend auf die neurale Signalübertragung einwirkt, wurden veröffentlicht.

Die häufigsten Publikationen betreffen das Gen für den Serotonintransporter (*SERT*). Der Längenpolymorphismus (44 Basenpaar Insertion oder Deletion), der zu short- (s-) und long- (l-) Allelen führt, im Promotor von *SERT*, hat wesentlichen Einfluss auf die Genexpression¹⁵. Während das s-Allel mit Angststörungen assoziiert beschrieben wurde, wird dem l-Allel mit einer erhöhten Genexpression eine Assoziation mit Impulsivitätssteigerung zugeschrieben. In mehreren Untersuchungen wurden sowohl positive als auch negative Befunde hinsichtlich einer Assoziation von *SERT* zu ADHS beschrieben.

Weitere Studien befassten sich mit den Genen für die Serotoninrezeptoren 5HT1B und 5HT2A, sowie die für die Serotoninsynthese des zentralen Nervensystems verantwortliche Tryptophanhydroxylase 2 (*TPH2*). Für *5HT1B* und *5HT2A* wurden bislang nur wenige Studien durchgeführt; die bisherigen Ergebnisse geben jedoch Hinweise auf eine Assoziation von *5HT1B* und ADHS. Zu *TPH2* wurden drei Studien mit jeweils positiven Befunden veröffentlicht. Für den Polymorphismus T-703G im Promotorbereich¹⁶ konnte dabei durch funktionelle Magnetresonanztomographie ein Zusammenhang mit veränderter Hirnaktivierung gezeigt werden¹⁷.

Aufgrund ihres Einflusses auf Aufmerksamkeitsleistungen und die Handlungskontrolle sind Gene des noradrenergen Neurotransmittersystems als Kandidatengene für ADHS relevant. Zudem wird der Noradrenalintransporter (*NET1*) als Hauptwirkort für Atomoxetin, ein neueres, zur Behandlung von ADHS zugelassenes Medikament, angesehen. Die Befunde zu *NET1* sind jedoch nicht einheitlich, bislang ergaben zwei von fünf zu *NET1* durchgeführten Assoziationsstudien einen positiven Befund. Eine zuletzt durchgeführte Studie, die 21 Polymorphismen von *NET1* untersuchte, konnte keine Assoziation feststellen¹⁸.

Auch adrenerge Rezeptoren fanden in Assoziationsstudien Eingang. Interessante Befunde zum Alpha-2A-adrenergen Rezeptor wurden von Stevenson et al. (2005)¹⁹ in einer familienbasierten Studie veröffentlicht, die für den Polymorphismus G-1291C eine signifikant erhöhte Transmission des G-Allels bei Kindern mit ADHS und Lese-Rechtschreibstörung feststellten.

Eine weitere interessante Kandidatengruppe für ADHS wird von Genen gebildet, deren Produkte gleichzeitig Einfluss auf mehrere Neurotransmittersysteme ausüben. So regulieren synaptische Proteine die Ausschüttung von in Vesikeln gespeicherten Neurotransmittern in den synaptischen Spalt zur neuronalen Signalübertragung. Durch dieses System wird die Freisetzung aller monoaminergen Neurotransmitter moderiert. Aufgrund von Tiermodellen wurde dabei das Gen für das „Synaptosomal-Assoziierte Protein 25“ (*SNAP-25*) besonders mit der Symptomatik von ADHS in Zusammenhang gebracht. Mäuse der Coloboma-Linie, die eine Deletion unter anderem für *SNAP-25* aufweisen, zeigen eine gesteigerte Lokomotion. Von Hess et al. (1996)²⁰ konnte gezeigt werden, dass durch Einbringen von *SNAP-25* die Hyperaktivität der betroffenen Mäuse aufgehoben ist. Auch mildert Amphetamin, das bei ADHS wirksam ist, die Hyperaktivität der Coloboma-Mäuse. Auf der Basis dieser Ergebnisse wurden mehrere Assoziationsstudien

durchgeführt, die in der Gesamtheit Hinweise auf eine Beteiligung von SNAP-25 bei ADHS erbrachten.

Die zuletzt zu SNAP-25 veröffentlichte Studie von Feng et al. (2005)²¹ zeigt dabei exemplarisch Schwierigkeiten von molekulargenetischen Untersuchungen bei komplexen Erkrankungen auf. Die Autoren nahmen in die Auswertung zwei Patientengruppen auf, die separat in den USA und in Kanada rekrutiert wurden. Während für die kanadische Stichprobe Assoziation zu Variationen von SNAP-25 berechnet wurde, konnte dies für die US-amerikanische Stichprobe nicht bestätigt werden. Als mögliche Erklärung benennen die Autoren eventuelle Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit oder klinische, durch die Rekrutierung nicht erfasste Besonderheiten.

Hier wird deutlich, dass eine sehr genaue Dokumentation des Phänotyps anhand einheitlicher Diagnosemanuale notwendig ist, um die Befunde zu Kandidatengenen für verschiedene Stichproben vergleichbar zu machen. Die Ergebnisse für alle untersuchten Kandidatengene müssen derzeit hinsichtlich einer Assoziation zu ADHS noch vorsichtig beurteilt werden. Auch wenn die molekulargenetisch untersuchten Stichproben bei ADHS im Vergleich zu jenen anderer psychischer Störungsbilder relativ groß sind und Multicenter-Stichproben sowie Metaanalysen mit mehreren Stichproben vorliegen, sind die Stichproben für genetische Untersuchungen immer noch klein. Eine beliebige Vergrößerung der Stichprobe könnte jedoch zu einer Verstärkung der Heterogenität des Phänotyps führen. Der heterogene Phänotyp mit einer kontinuierlichen Bandbreite von subklinischer Symptomausprägung bis zum Vollbild des kombinierten Subtyps erschwert ohnehin die molekulargenetische Eingrenzung einzelner Gene. Künftige Studien sollten demnach auch eine Endophänotypenbildung (z.B. nach elektrophysiologischen, neuropsychologischen Parametern oder funktioneller Bildgebung) als quantifizierbare hereditäre Merkmale berücksichtigen.

Danksagung

Die Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (KFO 125/1-1 und WA 1618/1-1).

Literatur

1. Faraone, S.V. & Doyle, A.E. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 10, 299-316, viii-ix (2001).
2. Smidt, J. et al. [Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71, 366-77 (2003).
3. Faraone, S.V. & Biederman, J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 9, 384-91 (2005).
4. Thapar, A., Harrington, R. & McGuffin, P. Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *Br J Psychiatry* 179, 224-9 (2001).
5. Arcos-Burgos, M. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet* 75, 998-1014 (2004).
6. Bakker, S.C. et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet* 72, 1251-60 (2003).
7. Fisher, S.E. et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 70, 1183-96 (2002).
8. Hebebrand, J. et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry* 11, 196-205 (2006).
9. Ogdie, M.N. et al. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 72, 1268-79 (2003).
10. Ogdie, M.N. et al. Pooled genome-wide linkage data on 424 ADHD ASPs suggests genetic heterogeneity and a common risk locus at 5p13. *Mol Psychiatry* 11, 5-8 (2006).
11. Krause, K.H., Dresel, S.H., Krause, J., la Fougere, C. & Ackenheil, M. The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 605-13 (2003).
12. Faraone, S.V. et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57, 1313-23 (2005).
13. Faraone, S.V., Doyle, A.E., Mick, E. & Biederman, J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158, 1052-7 (2001).
14. Lowe, N. et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 74, 348-56 (2004).

15. Lesch, K.P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274, 1527-31 (1996).

16. Walitza, S. et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 10, 1126-32 (2005).

17. Canli, T., Congdon, E., Gutknecht, L., Constable, R.T. & Lesch, K.P. Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm* 112, 1479-85 (2005).

18. Xu, X. et al. DNA pooling analysis of 21 noradrenaline transporter gene SNPs with attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 134, 115-8 (2005).

19. Stevenson, J. et al. Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *J Child Psychol Psychiatry* 46, 1081-8 (2005).

20. Hess, E.J., Collins, K.A. & Wilson, M.C. Mouse model of hyperkinesis implicates SNAP-25 in behavioral regulation. *J Neurosci* 16, 3104-11 (1996).

21. Feng, Y. et al. The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 10, 998-1005, 973 (2005).

Korrespondenzadresse

Tobias Renner
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und Psychotherapie der Universität Würzburg
Füchslinstr. 15
97080 Würzburg
Tel./Fax: 0931 201 76655
renner@kjp.uni-wuerzburg.de