

## GENOMFORSCHUNG

## Die genetischen Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

*Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist die häufigste psychiatrische Störung bei Kindern und Jugendlichen. Wissenschaftler des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) haben drei genetische Varianten identifiziert, die an der Entwicklung der ADHS beteiligt sind. Diese Veränderungen befinden sich in dem Gen, das für den Transporter des Botenstoffs Dopamin codiert.*

Die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) kommt bei 3–7% der Kinder und Jugendlichen vor und ist damit eine der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Störungen [1]. Betroffene Kinder fallen durch verminderte Aufmerksamkeit, erhöhte Aktivität (Hyperaktivität) und/oder erhöhte Impulsivität auf. Bei der Diagnose wird je nach Überwiegen dieser Kernsymptome zwischen den Subtypen „vorwiegend unaufmerksam“, „vorwiegend hyperaktiv/impulsiv“ sowie dem kombinierten Subtyp unterschieden. Die Ursachen der ADHS umfassen sowohl genetische als

auch umweltbedingte Faktoren (multifaktorielle Ätiologie) [1]. Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien ermöglichen eine Aussage zur Beteiligung sowohl der genetischen als auch der umweltbedingten Faktoren. Molekulargenetische Studien zielen auf die Identifikation der beteiligten Gene ab.

### Formalgenetische Befunde

Auf der Basis von Zwillingsstudien (für eine ausführliche Übersicht siehe [4]) ergibt sich für ADHS eine Erblichkeitsschätzung von 0,6–0,8; d.h. 60–80% der Varianz des Phänotyps ist auf genetische

Faktoren zurückzuführen. Das Risiko für ADHS bei Angehörigen ersten Grades von Patienten ist etwa um das Fünffache erhöht [6, 7]. Bei circa 55% aller Familien mit einem betroffenen Kind leidet oder litt mindestens ein Elternteil ebenfalls an ADHS [8]. Interessanterweise findet sich jedoch keine familiäre Häufung bestimmter ADHS-Subtypen oder Schweregrade. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass an der Entstehung von ADHS mehrere Gene beteiligt sind (Oligo-/ Polygenie). Die Anzahl sowie die Kombination unterschiedlicher Genvarianten (die wahrscheinlich alle nur mittlere bis niedrige Effektstärken aufweisen) bestimmen vermutlich in Verbindung mit zahlreichen Umweltfaktoren den Schweregrad und Subtyp des ADHS.

### Molekulargenetische Befunde

Mithilfe von so genannten Genomscans können chromosomale Regionen identifiziert werden, in denen mutmaßlich krankheitsrelevante Gene lokalisiert sind. Einem Genomscan liegt die Annahme zu Grunde, dass der ähnliche Phänotyp zweier Geschwister durch die gleichen Genvarianten (= Allele) bedingt wird. Daher sucht man (in möglichst vielen Familien) nach chromosomalen Regionen, die bei betroffenen Geschwistern häufiger übereinstimmen als aufgrund zufälliger Vererbung zu erwarten wäre (= genetische Kopplung).

Zu ADHS liegen bislang vier unabhängige Genomscans vor [9, 10, 11, 12]. Die Arbeitsgruppe um Prof. Johannes Hebebrand an der Universität Duisburg-Essen führte einen dieser Genomscans durch [12]. Bei der Analyse von 102 ADHS-Familien deutscher Herkunft zeigte sich das höchste Signal auf Chromosom 5p (= Kopplungssignal). Eine Analyse anhand der Merkmale der Subtypen „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität/Impulsivität“ ergab, dass das potenzielle Kandidatengen auf



**ABB.** ADHS tritt bei 3 – 7% der Kinder und Jugendlichen auf. Folgen der Erkrankung können soziale Ausgrenzung und Schulprobleme sein. Sollte es gelingen, die Genvarianten der verschiedenen Subtypen zu identifizieren, könnten für die Betroffenen maßgeschneiderte Therapien angeboten werden.

Bild: Laurent C., Fotolia.

Chromosom 5p eher ursächlich an der Unaufmerksamkeits-symptomatik als an der Hyperaktivität der ADHS beteiligt ist.

### Das Dopamintransportergen als Kandidatengen für ADHS

Das auf Chromosom 5p15.33 lokalisierte Gen für den Dopamintransporter (*DAT1*) ist das ADHS-Kandidatengen, welches am häufigsten untersucht wurde [13]. Der Dopamintransporter bringt den im Gehirn freigesetzten Botenstoff Dopamin in die Nervenzelle zurück, wo er bis zur nächsten Freisetzung in den synaptischen Spalt gelagert wird. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Dopaminstoffwechsel und möglicherweise auch die Funktion des Dopamintransporters bei Patienten mit ADHS verändert ist. Methylphenidat, der bei ADHS am häufigsten verschriebene Wirkstoff, bindet an den Dopamintransporter und blockiert ihn. Der genaue Wirkmechanismus von Methylphenidat ist jedoch bislang noch nicht vollkommen aufgeklärt. Die am häufigsten untersuchte genetische Variante des *DAT1*-Gens ist ein Wiederholungs-Element im letzten Exon des Gens. Diese Wiederholungs-Element kommt bei jedem Menschen in unterschiedlicher Anzahl vor. Manche Menschen haben nur sechs, andere bis zu elf Kopien dieses 40 Basenpaare langen DNA-Abschnittes. Verschiedene Studien zeigen, dass die Variante mit zehn Wiederholungen gehäuft bei Patienten mit ADHS auftritt. Dieses Ergebnis konnte in anderen Studien jedoch nicht durchgängig bestätigt werden. Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse, in der ein Großteil der bislang publizierten Studien kombiniert ausgewertet wurde, konnte das Ergebnis nicht zweifelsfrei bestätigen [14].

Um festzustellen, ob das *DAT1*-Gen wirklich das gesuchte Kandidatengen für ADHS auf Chromosom 5 ist, analysierten die NGFN-

Wissenschaftler aus Essen neben dem bekannten 40bp-Repeat 30 weitere Genvarianten (z.B. Einzelbasenaustausche (SNPs) [15]. Einige dieser Varianten waren bereits in früheren Studien zu ADHS untersucht worden, von anderen war bekannt, dass sie die Funktion des Gens beeinflussen, die restlichen Varianten wurden so gewählt, dass sie möglichst gleichmäßig über das 53 Kilobasen (kb) große Gen verteilt waren. In dieser Studie wurden insgesamt 329 Familien aus ganz Deutschland, in denen mindestens ein Kind von der ADHS betroffen war, untersucht. Anhand statistischer Analysen konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus drei Varianten (=Haplotyp) überzufällig häufig (häufiger als in 50% der Fälle) von den Eltern an das betroffene Kind weitergegeben wurde (= familienbasierte Assoziationsstudie). Personen, die diese Kombination in beiden Kopien des Gens besitzen, haben diesen Ergebnissen zufolge ein 2,5-fach erhöhtes Risiko, an ADHS zu erkranken. Bei Personen, die diese Variante nur einmal besitzen, ist das Risiko noch knapp 2-fach erhöht. Das heißt natürlich nicht, dass jeder, der diese genetischen Varianten trägt, automatisch ADHS bekommt. Der identifizierte Haplotyp kommt nicht nur bei 70% der von ADHS betroffenen Kinder vor, sondern auch bei circa 60% der Allgemeinbevölkerung.

Weitere Studien werden zeigen, ob die Varianten selbst an der Ätiologie des ADHS beteiligt sind oder ob sie einen Hinweis liefern auf die Region, in der die – bislang unentdeckte – funktionelle relevante Variante lokalisiert ist. Betroffene sowie behandelnde Ärzte und Therapeuten hoffen, dass in Zukunft anhand von Genvarianten ein oder mehrere ADHS-Subtypen klassifiziert werden können, für die dann unterschiedliche, maßgeschneiderte Therapien zur Behandlung eingesetzt werden.

### PROJEKTE DES NGFN: FORSCHUNG ZUM THEMA „ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS“



Das Gehirn ist das mit Abstand komplizierteste Organ des menschlichen Organismus. Störungen in der Schaltzentrale „Gehirn“ beeinträchtigen zahlreiche Vorgänge in unserem Körper, von einfachen Bewegungen bis hin zu geistigen Leistungen. Um neue diagnostische Verfahren und therapeutische Strategien gegen häufige Erkrankungen des Nervensystems entwickeln zu können, erforschen Wissenschaftler des Nationalen Genomforschungszentrums (NGFN) an 17 Standorten deutschlandweit die genetischen Ursachen der Erkrankungen des Nervensystems.

Das Spektrum der Erkrankungen, die in diesem Teilbereich des Nationalen Genomforschungszentrums untersucht werden, umfasst sowohl die altersabhängigen neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson als auch zahlreiche Erkrankungen, die durch bestimmte Funktionsstörungen im Gehirn hervorgerufen werden, u.a. Epilepsie, Alkoholsucht, Psychosen, bipolare affektive Störungen (z.B. manisch-depressive Erkrankungen) und die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

Weitere Informationen im Internet unter: [www.ngfn.de](http://www.ngfn.de).

- [1] S. V. Faraone, A. E. Doyle, *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2001, 10(2), 299–316.
- [2] American Psychiatric Association, Washington, DC: American Psychiatric Press. 1994.
- [3] R. J. Neuman, N. Sitdhiraksa, W. Reich et al., *Twin Research Human Genetics* 2005, 8(4), 392–401.
- [4] J. Smidt, P. Heiser, A. Dempfle et al., *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 2003, 71(7), 366–377.
- [5] R. Goodman, J. Stevenson, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1989, 30(5), 691–709.
- [6] J. Biederman, S. V. Faraone, K. Keenan et al., *Archives of General Psychiatry* 1992, 49, 728–738.
- [7] S. V. Faraone, J. Biederman, D. Friedman, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2000, 39(3), 300–307.
- [8] S. L. Smalley, J. J. McGough, M. Del'Homme et al., *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000, 39(9), 1135–1143.
- [9] M. Arcos-Burgos, F. X. Castellanos, D. Pineda et al., *American Journal of Human Genetics* 2004, 75, 998–1014.
- [10] S. C. Bakker, E. M. Meulen, J. K. Buitelaar, et al., *American Journal of Human Genetics* 2003, 72, 1251–1260.
- [11] S. E. Fisher, C. Francks, J. T. McCracken et al., *American Journal of Human Genetics* 2002, 70, 1183–1196.
- [12] J. Hebebrand, A. Dempfle, K. Saar et al., *Molecular Psychiatry* 2006, 11(2), 196–205.
- [13] B. G. Schimmelmann, S. Friedel, H. Christiansen et al., *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 2006, 34(6), 425–33.
- [14] D. Li, P. C. Sham, M. J. Owen et al., *Human Molecular Genetics* 2006, 15(14), 2276–228.
- [15] S. Friedel, K. Saar, S. Sauer et al., *Molecular Psychiatry* (10 Apr 2007) advanced online publication.

Susann Friedel, Benno G. Schimmelmann,  
Anke Hinney und Johannes Hebebrand,  
Universität Duisburg-Essen