

Genetische Grundlagen der ADHS – ein Update

Sarah Hohmann , Alexander Häge, Sabina Millenet und Tobias Banaschewski

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland



Zusammenfassung: Die Forschungsanstrengungen der letzten Jahre haben ergeben, dass genetische Risiken eine gewichtige Rolle in der Ätiologie der einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (auch Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung oder ADHS genannt) spielen. Ausgehend von den Ergebnissen von Familien- bzw. Zwillingsuntersuchungen, über die Ergebnisse von Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen bis hin zu den neueren Befunden von genomweiten Assoziationsstudien und der Suche nach seltenen Varianten oder epigenetischen Veränderungen möchten wir im Rahmen dieser Übersichtsarbeit exemplarisch den derzeitigen Stand der Kenntnisse im Zusammenhang mit den genetischen Grundlagen der ADHS zusammenfassen. Auch soll hier auf die Befunde zur Pleiotropie vor allem im Hinblick auf die bei ADHS häufig auftretenden psychiatrischen Komorbiditäten eingegangen werden.

Schlüsselwörter: ADHS, Genetik, polygenetische Risikoscores, Pleiotropie, Komorbidität

The Genetic Basis of ADHD – An Update

Abstract: Genetic risks play an important role in the etiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). This review presents the current state of knowledge concerning the genetic basis of the disorder. It discusses the results of twin- and family-based studies, linkage and association studies as well as recent findings resulting from Genome Wide Association Studies (GWAS). Furthermore, it elaborates on the relevance of polygenic risk scores, rare variants, and epigenetic alterations, especially in light of findings on genetic pleiotropy in the context of frequent psychiatric comorbidities in patients with ADHD.

Keywords: ADHD, comorbidities, genetics, polygenic risk scores, pleiotropy, comorbidity

Die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, auch Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) genannt, gehört mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 5 zu den häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen (G. Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman & Rohde, 2007; G. V. Polanczyk, Willcutt, Salum, Kielsing & Rohde, 2014). Die Prävalenz im Erwachsenenalter wird auf 2.8 geschätzt (Fayyad et al., 2017). Betrachtet man die Gruppe der älteren Erwachsenen (> 50 Jahre), sinkt die Prävalenz weiter auf 1.5 (Dobrosavljevic, Solares, Cortese, Andershed & Larsson, 2020). Die Symptomatik, bestehend aus den drei Kernsymptomen gesteigerter Impulsivität, motorischer Unruhe und verminderter Aufmerksamkeitsleistung, manifestiert sich zumeist bereits im Vorschulalter und persistiert bei einem großen Teil der Betroffenen über den Entwicklungsverlauf hinweg bis ins Erwachsenenalter. Hinzu kommen bei ca. 50 % der Betroffenen mindestens eine weitere psychische Störung, bei ca. 25 % sogar mehrere psychiatrische Störungsbilder im Sinne von Komorbiditäten (Jensen & Steinhausen, 2015), am häufigsten sind hierbei Störungen des Sozialverhal-

tens, Tic-Störungen oder umschriebene Entwicklungsstörungen bei Kindern, Depressionen, Suchterkrankungen oder beginnende emotional instabile Persönlichkeitsstörungen bei Jugendlichen. Diese bedingen zusätzlich noch stärkere Beeinträchtigungen bzw. Funktionseinschränkungen im Alltag. Die Ätiologie der ADHS ist bisher nur in Teilen verstanden, sicher ist jedoch, dass genetische Faktoren einen bedeutsamen Beitrag zur Entstehung der Erkrankung leisten. Im Rahmen des vorliegenden Artikels soll eine Übersicht zum derzeitigen Stand der Forschung in Bezug auf die genetischen Grundlagen der ADHS gegeben werden.

Familienuntersuchungen

Familienuntersuchungen können Aufschluss darüber geben, ob eine Störung familiär gehäuft auftritt, die Prävalenzraten bei Familienmitgliedern Betroffener also höher sind als bei Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölke-

rung. Dies ist bei ADHS der Fall: Erstgradig Verwandte von Kindern mit ADHS haben ein zwei- bis achtfach erhöhtes Risiko, selbst erkrankt zu sein (Mick & Faraone, 2008; Waldman & Gizer, 2006), 40 bis 60 % der Kinder betroffener Erwachsener leiden selbst unter ADHS (Biederman et al., 1995; Kessler et al., 2006), Geschwister und Elternteile betroffener Kinder sind in 10 bis 35 % der Fälle selbst betroffen (Biederman et al., 1992; Chen et al., 2008; Faraone et al., 1995). Gleichzeitig zeigen Untersuchungen, dass auch depressive Störungen bei Familienmitgliedern von ADHS-Patient_innen häufiger vorkommen und umgekehrt ist das Risiko für ADHS bei erstgradigen Angehörigen depressiver Patient_innen erhöht, weshalb für beide Störungsbilder eine gemeinsame genetische Basis angenommen wird (Faraone & Biederman, 1997).

Adoptionsstudien

Auch im Rahmen von Untersuchungen an Adoptivfamilien konnte die Bedeutung genetischer Einflüsse bei ADHS festgestellt werden. Hierbei zeigte sich, dass die biologischen Eltern von adoptierten ADHS-Patient_innen deutlich häufiger selbst von ADHS betroffen sind als Adoptiveltern, auch stimmt die Ausprägung der ADHS-Symptomatik bei getrennt lebenden biologischen Geschwistern eher überein als bei Halbgeschwistern (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy & Faraone, 2000). Genetische Einflüsse scheinen also im Zusammenhang mit ADHS relevanter zu sein als Umwelteinflüsse.

Zwillingsstudien

Mithilfe von Untersuchungen an ein- bzw. zweieiigen Zwillingspaaren lässt sich herausfinden, welcher Anteil der phänotypischen Varianz hinsichtlich der Ausprägung eines Merkmals in der Population durch additive genetische Faktoren erklärbar ist (Heritabilität).

In Bezug auf ADHS liegt die durchschnittliche Heritabilität (Erblichkeit) der Erkrankung nach den Ergebnissen von mehr als 30 unabhängigen Zwillingsstudien bei 0.7 bis 0.8 und somit in einem ähnlichen Bereich wie die Erblichkeit der Körpergröße (Faraone et al., 2005; Franke et al., 2012). Es finden sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder zwischen den Dimensionen Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität (Larsson, Lichtenstein & Larsson, 2006; Nikolas & Burt, 2010). Es handelt sich bei ADHS also um eine der am stärksten genetisch determinierten psychiatrischen Erkrankungen;

Umwelteinflüsse in Form von individuell-spezifischen, nichtgeteilten Besonderheiten erklären lediglich 20 % der phänotypischen Merkmalsausprägungen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Umweltfaktoren irrelevant sind, vielmehr sind diese nicht unabhängig von der genetischen Disposition, sondern z.B. über Gen-Umwelt-Interaktionen an der Pathophysiologie der ADHS beteiligt.

Um dem Hinweis auf eine starke Beteiligung genetischer Faktoren an der Ätiologie der ADHS auf den Grund zu gehen, wurden in der Zeit vor den genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) zahlreiche Kopplungs- bzw. Assoziationsstudien durchgeführt.

Kopplungsuntersuchungen

Bei Kopplungsuntersuchungen handelt es sich um einen nicht hypothesengeleiteten, genomweiten Untersuchungsansatz. Bestimmte Marker, die sich gleichmäßig über das gesamte Genom verteilen, werden genutzt, um Regionen auf den Chromosomen zu identifizieren, in denen Risikogene für bestimmte Störungsbilder lokalisiert sein können. Hinweise auf die Lokalisation dieser Risikovarianten ergeben sich, wenn bei Betroffenen oder deren Angehörigen im Gegensatz zur Kontrollpopulation überzufällig viele dieser Marker in einer bestimmten Region zu finden sind. Die Stärke der Kopplung wird mithilfe des LOD-Scores (Logarithmus der Odds) angegeben. Bei komplexen Störungsbildern wie z.B. der ADHS geht man bei einem LOD-Score > 3.3 von einer signifikanten Kopplung aus (Schimmelmann et al., 2006). Aufgrund des genomweiten Ansatzes und der Überprüfung zahlreicher Varianten können mithilfe von Kopplungsanalysen nur Varianten mit großen Effekten nachgewiesen werden.

Zur Identifikation von mit ADHS assoziierten chromosomalen Regionen und dort ggf. gelegenen Risikovarianten wurden zahlreiche genomweite Kopplungsuntersuchungen durchgeführt (Arcos-Burgos et al., 2004; Asherson et al., 2008; Fisher et al., 2002; Hebebrand et al., 2006; Ogdie et al., 2003; Romanos et al., 2008). Hinweise ergaben sich dabei unter anderem auf die chromosomalen Bereiche 5p13, 11q22-11q25 und 17p11, welche unabhängig voneinander in mehreren Studien identifiziert werden konnten. Eine Metaanalyse über sieben Kopplungsuntersuchungen ergab schließlich die am stärksten mit ADHS gekoppelte Region auf Chromosom 16 (16q21-16q24 [Zhou, Dempfle, et al., 2008]). Dort ist unter anderem das Gen *CDH13* lokalisiert, welches für ein Protein kodiert, das an der Zelladhäsion beteiligt ist und später im Rahmen von GWAS im Zusammenhang mit ADHS detektiert werden konnte (Lasky-Su et al., 2008; Neale, Medland, Ripke, Asherson, et al., 2010; Rivero et al., 2013).

Weiterhin von Interesse im Zusammenhang mit Kopplungsuntersuchungen sind Befunde, die auf Überlappungen zwischen mit ADHS gekoppelten Regionen und Kopplungsbefunden bezüglich anderer Störungsbilder hinweisen, wie z. B. mit Autismus (z. B. 16p, 15q [Bakker et al., 2003; Ogdie et al., 2003; Smalley et al., 2002]) oder Legasthenie (z. B. 1p, 14q, 13q, 15q, 16p, 17q, 20q [Bakker et al., 2003; Loo et al., 2004; Zhou, Asherson, et al., 2008]).

Einzelmarkeruntersuchungen

Einzelmarkerstudien stellen ebenfalls einen Untersuchungsansatz aus der Prä-GWAS-Ära dar. Im Gegensatz zu dem genomweiten Vorgehen bei Kopplungsuntersuchungen handelt es sich hierbei jedoch um eine hypothesengeleitete Strategie. Anhand von Annahmen über die dem Störungsbild zugrundeliegende Pathophysiologie werden sogenannte Kandidatengene ausgewählt (im Falle von ADHS v. a. Gene, die für Proteine kodieren, die in die monoaminerge Neurotransmission eingebunden sind) und dann im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien überprüft, ob bestimmte Varianten dieser Gene überzufällig häufig bei den betroffenen Patient_innen vorkommen. Hierbei geht es um Genvarianten, bei denen einzelne Nukleotide ausgetauscht sind (Single Nucleotide Polymorphisms [SNPs]) oder die sich durch eine variable Anzahl von sich wiederholenden Basensequenzen unterscheiden (*variable number of tandem repeats* [VNTRs]). Bei diesem Vorgehen können auch Varianten mit geringen Effekten identifiziert werden. Die auf diese Weise detektierten Genvarianten können selbst funktionell relevant sein oder als Marker für andere funktionelle Genvarianten dienen. Einzelmarkerstudien sind im klassischen Fall-Kontroll-Design anfällig für Stratifikationseffekte – hier können familienbasierte Einzelmarkerstudien, die die Häufigkeit der Weitergabe der Merkmale von Eltern an ihre Kinder mit einbeziehen, Abhilfe schaffen. Auch sind (aufgrund der oft höheren Anzahl der gleichzeitig untersuchten Marker) Fehler durch multiples Testen zu erwarten, woraus sich mehr Notwendigkeiten der Korrektur und der statistischen Adjustierung ergeben. Ergebnisse von Einzelmarkerstudien bedürfen deshalb einer Bestätigung durch mehrere Replikationen in unterschiedlichen Populationen, auch Metaanalysen können sich hierbei als hilfreich erweisen. Eine solche Metaanalyse von Gizer, Ficks und Waldman (2009) ergab für acht „Kandidatengenen-Varianten“ statistisch signifikante Assoziationen mit ADHS über mehrere Studien hinweg. Zu nennen sind hier im Wesentlichen sechs betroffene Gene: Die Gene für den Serotonintransporter (*5HTT*), den Dopamintransporter (*DAT1*), die Dopaminrezeptoren D4 (*DRD4*) und D5 (*DRD5*), das Gen für den Serotoninrezeptor 1B (*HTR1B*) sowie das Gen für ein Protein, das in die Regulation synaptischer Vesikel eingebunden ist, *SNAP25*. Alle genannten Varianten zeigten jedoch nur eine schwache Assoziation mit Odds Ratios < 1.5.

Mit am häufigsten untersucht im Zusammenhang mit ADHS ist eine Assoziation mit einem 48-Basenpaar (bp)-Repeat-Polymorphismus im Exon III des Dopaminrezeptor-D4-Gens (*DRD4*), welcher besonders im präfrontalen Kortex exprimiert wird (Faraone, Doyle, Mick & Biederman, 2001; Li, Sham, Owen & He, 2006). Es gibt Hinweise, dass das *DRD4*-7-Repeat-Allel einen Dopamin-D4-Rezeptor kodiert, der für Dopamin weniger sensitiv ist (Asghari et al., 1995). Neben dieser Variante des Dopaminrezeptors D4 wurde ein 40-bp-VNTR-Polymorphismus im für den Dopamintransporter kodierenden Gen (*DAT1*) besonders häufig als Kandidatengenen für ADHS untersucht. Hierbei scheint die Variante mit 10 repeats im Kindes- und Jugendalter mit ADHS assoziiert zu sein, im Erwachsenenalter gilt dies für das kürzere 9-repeat-Allel (Franke et al., 2010).

GWAS und genomweit signifikante häufige Varianten

GWAS untersuchen das gesamte Genom auf in der Bevölkerung häufig vorkommende (Frequenz > 1%), mit der Störung potenziell assoziierte SNPs. Es handelt sich hierbei, wie bei den Kopplungsuntersuchungen, um einen genomweiten, explorativen Ansatz. Nachteil bei diesem Vorgehen ist die Notwendigkeit der Untersuchung sehr großer Zahlen von Patient_innen und Kontrollproband_innen, um trotz der notwendigen umfangreichen statistischen Korrekturen signifikante Befunde detektieren zu können. Nachdem erste GWAS (Hinney et al., 2011; Lasky-Su et al., 2008; Neale, Medland, Ripke, Anney, et al., 2010; Sanchez-Mora et al., 2015; Yang et al., 2013) und deren Metaanalysen (Neale, Medland, Ripke, Asherson, et al., 2010) zum Thema ADHS aufgrund zu geringer Fallzahlen kaum Befunde von genomweiter Signifikanz liefern konnten, wurden zunächst die am stärksten assoziierten Varianten im Rahmen von Pfad- oder Gene-Set (Gengruppen)-Analysen näher betrachtet (Aebi et al., 2016; Mooney et al., 2016; Poelmans, Pauls, Buitelaar & Franke, 2011). Die Ergebnisse dieser Analysemethoden ergaben Hinweise darauf, dass in die Entstehung von ADHS besonders Gruppen von Genen involviert sind, die für Proteine kodieren, die im Zusammenhang mit der Freisetzung von Neurotransmittern, Neuritenwachstum und Ausrichtung von Axonen während der frühen Hirnentwicklung relevant sind. Im Rahmen einer Metaanalyse, die genetische Daten von

20183 Patient_innen mit ADHS und 35.191 Kontrollproband_innen aus zwölf Studien integriert, konnten schließlich mehrere genomweit signifikante Genloci (Demontis et al., 2019) identifiziert werden. Unter anderem zeigten sich signifikante Assoziationen mit *FoxP2*, einem Transkriptionsfaktor, der mit der Formation von Synapsen in Verbindung gebracht wird und auch bereits mit der Entwicklung von Sprache und Lernen assoziiert werden konnte. Auch *DUSP6* scheint mit ADHS assoziiert zu sein, ein Gen das für eine Phosphatase kodiert, welche an der Regulation der Neurotransmitter-Konzentration in der dopaminergen Synapse beteiligt sein soll (Demontis et al., 2019). Im Rahmen einer weiteren Arbeit konnte die gleiche Forschergruppe aus Daten von Patient_innen mit ADHS und komorbiden disruptiven Verhaltensstörungen (wie z. B. Störungen des Sozialverhaltens) drei weitere Risikoloci von genomweiter Signifikanz identifizieren, darunter unter anderem *STIM 1*, welches für ein Transmembranprotein im Endoplasmatischen Retikulum kodiert, das als Calciumsensor fungiert und bei Prozessen wie z. B. der synaptischen Plastizität eine Rolle zu spielen scheint (Demontis et al., 2021). Auch wenn diese Befunde neue Erkenntnisse in Bezug auf die der ADHS zugrundeliegende Pathophysiologie versprechen, ist zu berücksichtigen, dass es sich um Varianten mit kleinen Effekten handelt. Weitere Studien mit größeren Patientenpopulationen erscheinen notwendig, um ein umfassendes Bild der genetischen Risikofaktoren liefern zu können.

Polygenetische Risikoscores

Die GWAS-Untersuchungen liefern zudem Hinweise darauf, dass ein Großteil der hohen Heritabilität von ADHS auf ein Zusammenspiel zahlreicher Risikovarianten mit jeweils nur sehr geringen Effekten zurückzuführen ist (Neale, Medland, Ripke, Asherson, et al., 2010; Stergiakouli et al., 2012).

Polygenetische Risikoscores (hier auch PRS) aggregieren den kumulativen Effekt der Belastungen der einzelnen Probandin bzw. des einzelnen Probanden anhand der Zahl der vorhandenen Risikoallele, gewichtet nach den in den GWAS ermittelten Effektstärken (Faraone & Larsson, 2019). Hierfür wird zunächst eine Gruppe von Risikoallelen definiert, welche im Rahmen einer GWAS-Untersuchung an Patient_innen mit einem definierten Krankheitsbild ein bestimmtes Signifikanzniveau (z. B. oberhalb der Grenze von $p < .05$ [International Schizophrenia Consortium et al., 2009]) erreicht haben. Im Anschluss werden auf dieser Basis individuelle Risikoscores für Patient_innen oder Proband_innen einer anderen Studienpopulation errechnet. Diese Risikoscores werden dann auf z. B. den Status Patient_in-Kontrollproband_in hin untersucht, auch

sind (neben der Assoziation mit kategorialen Diagnosen) Untersuchungen bezüglich ggf. vorhandener Assoziationen der polygenetischen Risikoscores z. B. mit dem Ausmaß der Symptomatik möglich. Auf diese Weise konnte u. a. nachgewiesen werden, dass Patient_innen mit ADHS von gesunden Kontrollproband_innen anhand des Ausmaßes ihres genetischen Risikoloads unterschieden werden können (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013). Außerdem wurden in ADHS-Studienpopulationen detektierte polygenetische Risikoscores mit dem Ausmaß von ADHS-Symptomatik in der Allgemeinbevölkerung assoziiert (Groen-Blokhuys et al., 2014; Martin, Hamshere, Stergiakouli, O'Donovan & Thapar, 2014). Darüber hinaus gelang es, ADHS-Patient_innen in klinischen Studienpopulationen mithilfe von PRS zu identifizieren, die auf Ergebnissen von GWAS-Daten aus einer epidemiologischen Studienpopulation basierten (Stergiakouli et al., 2015). Dies bestätigt die Annahme, dass sich die ADHS-Symptomatik in der Allgemeinbevölkerung entsprechend eines Kontinuums, beeinflusst durch das additive genetische Risiko, verteilt und die kategoriale Diagnose lediglich die Extremform am Ende dieses Kontinuums darstellt. Ebenso konnten die Ergebnisse von Familienstudien bestätigt werden, nach denen bei weiblichen Betroffenen eine größere genetische Belastung vorliegt als bei deren männlichen Pendants (Martin et al., 2018; Smalley et al., 2000). Zudem scheinen Individuen mit ADHS und komorbiden expansiven Verhaltensstörungen einen höheren genetischen Risikoload bezüglich Risikovarianten für ADHS vorzuweisen als eine Vergleichspopulation mit ADHS ohne diese Komorbidität (Demontis et al., 2021). Auch die Annahme der Pleiotropie bestimmter Genvarianten (s. u.) scheint sich durch den Einsatz von PRS zu bestätigen: Es fanden sich z. B. für ADHS Überlappungen bezüglich der PRS mit Autismus (Martin et al., 2014), aggressivem und antisozialem Verhalten (Hamshere, Langley, et al., 2013) sowie mit Schizophrenie (Hamshere, Stergiakouli, et al., 2013; Larsson et al., 2013) und Bipolarer Störung (Faraone, Biederman & Wozniak, 2012; van Hulzen et al., 2017).

Seltene Risikovarianten mit größeren Effekten

Neben den beschriebenen häufig vorkommenden Polymorphismen spielen seltene Risikoallele (Frequenz < 1) eine Rolle in der Ätiologie der ADHS. Hierzu zählen z. B. seltene Mutationen einzelner Basenpaare oder sogenannte Copy-Number-Varianten (CNVs), die Duplikationen oder Deletionen eines bestimmten DNA-Abschnittes darstellen.

Patient_innen mit ADHS zeigen in genomweiten CNV-Analysen eine Häufung seltener CNVs (Ramos-Quiroga et al., 2014; Thapar et al., 2016; Williams et al., 2010). Zudem zeigt sich eine ätiologische Relevanz der chromosomalen Regionen 15q11 bis 15q13 (Valbonesi et al., 2015) und 16p13.11 (Williams et al., 2010). Weitere Studien weisen auf eine Beteiligung der Gene für *CHRNA7*, *NPY*, *BDNF* und verschiedener Glutamatrezeptoren hin (Akutagawa-Martins et al., 2014; Elia et al., 2011; Hawi et al., 2017; Lesch et al., 2011; Williams et al., 2012) sowie auf vier Gene (*NT5DC1*, *SEC23IP*, *PSD*, *ZCCHC4*), die für die pränatale Hirnentwicklung von Bedeutung sind (Zayats et al., 2016). Die genannten seltenen Risikovarianten geben Hinweise auf die der ADHS zugrundeliegende Pathophysiologie und besitzen familiär begrenzt bzw. auf der Ebene des betroffenen Individuums eine hohe Relevanz. Allerdings können sie auf der Ebene der Gesamtpopulation nur einen sehr geringen Teil der Varianz erklären. Die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich seltener Varianten eröffnen jedoch zunehmend die Möglichkeit, ähnlich wie bei den GWAS-Untersuchungen beschrieben, über die Analyse funktionaler Netzwerke der assoziierten Risikoallele die bei ADHS beeinträchtigten biologischen Prozesse zu identifizieren und hierüber ein klareres Bild über die dem Störungsbild zugrundeliegende Ätiologie zu erhalten. Die genannten Prozesse scheinen sich vor allem im Rahmen der neuronalen Entwicklung abzuspielen, wie z.B. bei der neuronalen Zellteilung und -differenzierung, der neuronalen Migration, dem Neuritenwachstum, der Zell-Zell-Kommunikation, der Zytoskelett-Organisation (durch Rho-GTPasen), der Signalübertragung glutamaterger Rezeptoren/Synapsen, der Biosynthese der Glykosaminoglykane, der Funktionen der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren-Rezeptoren und der Kaliumkanäle, der G-Protein-gekoppelten Signalübertragung, dem Transmembrantransport, dem Katcholamin-Metabolismus und bei Abbauprozessen organischer Stickstoffverbindungen (Elia et al., 2010; Elia et al., 2011; Hawi et al., 2015; Mooney et al., 2016; Naaijen et al., 2017; Poelmans et al., 2011; Thapar et al., 2016; Yang et al., 2013). Mittels eines bioinformatischen Ansatzes identifizierten Harich et al. (2020) durch eine Analyse von Daten aus elf CNV-Studien (unter Einschluss von 6176 Individuen mit ADHS und 25026 Kontrollprobanden) 26 „high priority“-ADHS-Kandidatengene, welche vor allem an Transkriptionsprozessen, mitochondrialen Prozessen, der Ausbildung des Zytoskeletts und mRNA-Metabolismus beteiligt sind. Unter den auf diese Weise identifizierten Genen finden sich auch solche, die bereits im Rahmen von GWAS identifiziert werden konnten (*RBFOX1*; *POLR3C*). Die Autor_innen empfehlen die Untersuchung der Auswirkung von Varianten dieser „Kandidatengene“ in z.B. Tiermodellen, um weitere Einsichten in die neurobiologischen Grundlagen der ADHS gewinnen zu können.

Pleiotropie

Bereits längerfristig wird – vor dem Hintergrund z.B. der überlappenden Befunde im Rahmen von Kopplungsuntersuchungen bzw. bezüglich der PRS – angenommen, dass einige genetische Risikovarianten keine spezifische Prädisposition für ADHS bedingen, sondern im Sinne einer Pleiotropie an der Ätiologie weiterer Störungsbilder beteiligt sind. Pleiotropie bezeichnet hierbei die Ausprägung mehrerer phänotypischer Merkmale, die durch ein einzelnes Gen hervorgerufen werden. In Bezug auf die Entwicklung kinder- und jugendpsychiatrischer Krankheitsbilder ist davon auszugehen, dass zahlreiche Gene das Risiko mehrerer unterschiedlicher Erkrankungen in Abhängigkeit von weiteren spezifischen genetischen- und Umweltrisiken beeinflussen ([Plomin, Haworth & Davis, 2009], „generalist genes, specialist environment“). Im Rahmen von Untersuchungen an Zwillingspaaren konnten Lahey et al. (2011) einerseits zwei Untergruppen von pleiotropen Genen finden, die entweder externalisierende oder internalisierende Dimensionen kinder- und jugendpsychiatrischer Psychopathologie beeinflussen, andererseits aber auch eine übergeordnete Gruppe von hochgradig pleiotropen Genen identifizieren, die Risiken sowohl für externalisierende als auch internalisierende Störungsbilder bedingen. Noch weiter gehen Diskussionen um eine allgemeine Psychopathologie-Dimension, den sogenannten P-Faktor, anhand dessen sich die generelle Anfälligkeit eines Individuums bezüglich psychiatrischer Erkrankungen quantifizieren und ggf. auch erklären ließe (Caspi et al., 2014; Caspi & Moffitt, 2018) und der darüber hinaus als Erklärungsansatz für die hohe Rate von psychiatrischen Komorbiditäten dienen könnte. Brickell et al. (2020) konnten in diesem Zusammenhang nachweisen, dass häufig vorkommende Risikovarianten für ADHS und die daraus abgeleiteten PRS auch eine generelle genetische Belastung bezüglich psychopathologischer Auffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter darstellen. Unterstützt werden diese Thesen außerdem durch Anstrengungen großer Konsortien wie z.B. des Psychiatric Genomics Consortium (PGC), durch diagnoseübergreifende GWAS gemeinsame genetische Risikofaktoren für mehrere große psychiatrische Krankheitsbilder zu identifizieren (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013). Eine 2019 erschienene Arbeit des genannten Konsortiums (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019) integriert die genetischen Daten aus GWAS zu acht unterschiedlichen psychiatrischen Krankheitsbildern (Tourette-Syndrom, Autismusspektrumstörungen [ASD], ADHS, Anorexia nervosa, Depression, Schizophrenie und Bipolare Störung), denen die Daten von 232964 Patient_innen und 494162 Kontrollproband_innen zugrundeliegen.

Hierbei ließen sich drei Gruppen von psychiatrischen Krankheitsbildern mit Überlappungen in der genetischen Basis identifizieren, wobei sich ADHS in einer Gruppe mit ASD, Depression und dem Tourette-Syndrom finden lässt. 75 der identifizierten Risikovarianten mit genomweiter Signifikanz zeigten sich in dieser Studie als relevant für mehr als eine psychiatrische Erkrankung. Es konnten zudem 23 hochgradig pleiotrope Loci identifiziert werden, welche jeweils mit vier oder mehr psychiatrischen Erkrankungen assoziiert waren. Eine Risikovariante, die für alle acht untersuchten Krankheitsbilder relevant zu sein scheint, fand sich im *DCC*-Gen, dessen Genprodukt während der frühen Hirnentwicklung zentral an der Regulation der Axon-Ausrichtung und somit an der Ausbildung von Verbindungen in der weißen Hirnsubstanz beteiligt ist. Auch eine Gruppe von Genen, die gegensätzliche Auswirkungen auf zwei oder mehr Krankheitsbilder (auch innerhalb einer genetisch korrelierten Gruppe) zu haben scheinen, wurde beschrieben. Eine weitere Arbeit, die sich mit dem Thema Pleiotropie befasste, veröffentlichte 2018 das „Brainstorm Consortium“. Auch hier wurden diagnoseübergreifend GWAS-Daten von mehr als 25 psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern integriert, um eine mögliche gemeinsame genetische Basis dieser Erkrankungen zu identifizieren (Brainstorm Consortium et al., 2018). Es fanden sich ebenfalls deutlich ausgeprägte genetische Korrelationen zwischen den psychiatrischen Krankheitsbildern, v.a. zwischen Schizophrenie, Depression, Angststörungen, Bipolarer Störung und ADHS, während die untersuchten neurologischen Erkrankungen sowohl untereinander als auch mit den psychiatrischen Erkrankungen deutlich weniger bezüglich ihrer genetischen Basis korrelierten.

Epigenetik

Epigenetische Veränderungen, z. B. im Sinne der Methylierung von DNA-Abschnitten im Gehirn, wirken sich auf die Expression von Genen aus und vermitteln hierüber möglicherweise Interaktionen zwischen Genen und Einflüssen aus der Umwelt (PsychENCODE Consortium et al., 2015). Diese Modifikationen sind in hohem Maße gewebespezifisch. Unterschiede in der Methylierung finden sich besonders häufig in der Nähe von genetischen Variationen (Hannon, Lunnon, Schalkwyk & Mill, 2015).

Auch im Zusammenhang mit ADHS zeigen Studien an Versuchstieren, dass sich bestimmte, mit ADHS assoziierte Umweltfaktoren auf die Methylierung der DNA eines Individuums auswirken können. Als Beispiele hierfür zu nennen sind eine mit erhöhter motorischer Aktivität einhergehende verstärkte Histon-Acetylierung im Hippocam-

pus von Ratten, die einer Exposition mit Blei ausgesetzt waren (Luo et al., 2014), oder auch durch Stress ausgelöste Änderungen der Methylierung und der Genexpression im Gyrus dentatus, ebenfalls bei Ratten (Saunderson et al., 2016).

Studien an Patient_innen mit ADHS sind bisher selten und beziehen sich vor allem auf katecholaminerge Kandidatengene aus der Prä-GWAS-Ära. Die vorhandenen Studien zeigen Unterschiede in der DNA-Methylierung (in Blutproben oder Speichel) zwischen ADHS-Patient_innen und gesunden Kontrollproband_innen (Dall’Aglio et al., 2018; Hamza et al., 2019). Auch erste epigenomweite Assoziationsstudien wurden bereits in Blut- oder Speichelproben von Patient_innen mit ADHS bzw. Proband_innen unterschiedlicher Altersstufen mit ADHS-Symptomen durchgeführt (Mooney et al., 2020; van Dongen et al., 2019; Walton et al., 2017; Wilmot et al., 2016). Genomweit signifikante Unterschiede konnten zwischen Proband_innen mit und ohne ADHS-Symptomatik in diesem Zusammenhang, vermutlich aufgrund der bisher zu geringen Fallzahlen, noch nicht berichtet werden.

Diskutiert wird im Zusammenhang mit ADHS zudem, ob ein Teil der Einflüsse von prä/und perinatalen Umwelt Risiken, wie z. B. mütterlicher Stress, Nikotin- oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft oder mütterlichem Übergewicht, über eine intrauterine Programmierung des fetalen Immunsystems vermittelt werden, die sich im Verlaufe der Entwicklung in einer erhöhten Anfälligkeit für chronisch-entzündliche Prozesse manifestiert (Furman et al., 2019). Diese hierdurch angestoßenen chronisch-systemischen Entzündungsprozesse könnten einerseits direkt die Entwicklung des Gehirns beeinflussen (Dunn, Nigg & Sullivan, 2019), sich andererseits aber auch im Sinne einer Dysbalance des Darm-Mikrobioms (Martins-Silva et al., 2021) oder eines erhöhten Risikos für somatische Erkrankungen wie z. B. Adipositas auswirken und hierüber teilweise die Entstehung von Komorbiditäten erklären (Cortese, Angriman, Comencini, Vincenzi & Maffei, 2019; Tylee et al., 2018).

Einflüsse des Mikrobioms

Das Darm-Mikrobiom, also die Gesamtheit der Mikroorganismen, die den menschlichen Gastrointestinaltrakt besiedeln, spielt eine wichtige Rolle für Gesundheit und Wohlbefinden des jeweiligen Individuums; seine Zusammensetzung beeinflusst Hirnfunktion, Kognition und Verhalten im Rahmen der bidirektionalen „Darm-Gehirn-Achse“ (u.a. Morais, Schreiber & Mazmanian, 2021; Richarte et al., 2021). Es wird deshalb auch im Zusammenhang mit ADHS diskutiert, dass Veränderungen oder

Dysbalancen im Mikrobiom der Betroffenen zur Pathophysiologie der Erkrankung beitragen können. Inzwischen konnten zahlreiche Studien nachweisen, dass sich Patient_innen mit ADHS bezüglich der mikrobiellen Diversität, der Zusammensetzung bzw. der An- oder Abwesenheit bestimmter Mikroorganismen, von Populationen gesunder Kontrollproband_innen unterscheiden (Aarts et al., 2017; Prehn-Kristensen et al., 2018). Insgesamt sind die Befunde jedoch noch als recht heterogen zu bezeichnen (Bundgaard-Nielsen et al., 2020), was unter anderem auch an dem starken Effekt von Umweltfaktoren wie Diät oder Lifestyle auf das Mikrobiom liegen kann; auch chronisch-inflammatorische Prozesse, wie oben erläutert, können zu Dysbalancen im Mikrobiom führen. Zudem scheint die Zusammensetzung des Mikrobioms zum Teil genetischen Einflüssen zu unterliegen, sodass hier wiederum pleiotrope Gene einen Teil des Effektes erklären könnten.

Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen

Die hier exemplarisch dargestellten bisherigen Befunde in Bezug auf die genetischen Grundlagen der ADHS legen ein komplexes Zusammenspiel zahlreicher in der Bevölkerung häufig vorkommender Genvarianten mit jeweils nur geringem Effekt und Interaktionen mit Umwelttrisiken nahe. Der unter der Diagnose ADHS erfasste Symptomkomplex stellt somit die extreme Ausprägung einer Verhaltensdimension dar und wird in seinem Schweregrad vom Ausmaß der „genetischen Last“ des jeweiligen Individuums bestimmt. Die Heterogenität bezüglich der zugrundeliegenden genetischen Risiken spiegelt sich hierbei auch in der Heterogenität innerhalb der Patientenpopulation bezüglich der schwerpunktmäßigen neuropsychologischen Auffälligkeiten, z.B. Defizite der exekutiven Funktionen, im Belohnungssystem, in der Emotionsregulation, wider.

Bei einigen Betroffenen liegen ätiologisch auch seltene Mutationen mit größeren Effekten, wie z.B. CNVs, zugrunde, phänomenologisch ergibt sich hieraus jedoch ein ähnliches oder gleiches Erscheinungsbild (Langley et al., 2011) bzw. eine Beeinträchtigung der gleichen pathophysiologischen Regelkreise (Stergiakouli et al., 2012). Die Identifizierung von häufigen, durch CNVs betroffenen Gen-Loci kann über die Entwicklung von Zell- oder Tiermodellen zu weiteren Einblicken in die neurobiologische Basis von ADHS führen.

Dies ist deshalb bedeutsam, da die Kandidatengene der Prä-GWAS-Ära, die vor allem auf der Basis der Annahme einer katecholaminergen Dysregulation als zent-

raler, der ADHS zugrundeliegender Pathophysiologie ausgewählt und untersucht wurden, in keiner der bisherigen GWAS-Untersuchungen genomweite Signifikanz erreichen konnten. Es scheint wahrscheinlich, dass die bei ADHS festgestellte Dyfsunktion der katecholaminergen Neurotransmission eher eine sekundäre Folge der eigentlichen primären Ätiologie darstellt (Faraone & Larsson, 2019). Insgesamt zeigen sich bezüglich der signifikanten Befunde nur wenige Überlappungen zwischen den unterschiedlichen Studientypen wie z.B. den hypothesengeleiteten Einzelmarkerstudien oder genomweiten Ansätzen wie z.B. Kopplungsuntersuchungen oder GWAS, was unter anderem auf die bevorzugte Publikation von positiven Befunden z.B. im Rahmen von Einzelmarkerstudien (*publication bias*) oder auch auf die unzureichenden Größen der untersuchten Populationen früherer Studien zurückgeführt werden könnte.

Darüber hinaus können die Überlappungen zwischen mehreren psychiatrischen Krankheitsbildern bezüglich ihrer genetischen Basis, die hohen Raten von Komorbiditäten z.B. bei ADHS erklären. Zahlreiche genetische Risikofaktoren spielen im Sinne der Pleiotropie eine Rolle bei der Ätiologie mehrerer psychiatrischer Erkrankungen. Der jeweilig resultierende Phänotyp entwickelt sich im Zusammenspiel mit Umwelteinflüssen, Gen-Gen-Interaktionen oder epigenetischen Regulationsmechanismen, wobei auch der Zeitpunkt des Einwirkens bestimmter Faktoren eine Rolle spielt. Die derzeit gebräuchlichen, klar voneinander abgegrenzten Diagnosekategorien spiegeln diese gemeinsame genetische Basis der psychiatrischen Erkrankungen nicht wider; eine entsprechende Anpassung und Verfeinerung unter Berücksichtigung der genetischen Befunde wäre demnach überfällig.

Diskutiert werden muss im Zusammenhang mit der hohen Heritabilität bei ADHS auch die Möglichkeit einer Überschätzung im Rahmen von Zwillingsstudien. Hierbei kann eine Überschätzung der Erblichkeit vor allem dann erfolgen, wenn die Umwelteinflüsse, denen eineiige Zwillinge ausgesetzt sind, sich mehr ähneln als die Umwelteinflüsse, die auf zweieiige Zwillingspaare einwirken; möglich ist aber auch eine Unterschätzung der Erblichkeit bei Unterschieden in der Genaktivität bei eineiigen Zwillingen.

Etwa ein Drittel der mittels Zwillingsstudien ermittelten Heritabilität von ADHS ist durch häufig vorkommende Varianten erklärbar, ein deutlich geringerer Anteil durch den Einfluss seltener Risikoallele (CNVs und seltene Mutationen).

Weitere Anteile sind vermutlich zu einem großen Teil durch Umwelteinflüsse im Sinne von Gen-Umwelt-Interaktionen bedingt, welche unter anderem durch epigenetische Mechanismen vermittelt sind (Faraone & Larsson, 2019). Chronische Entzündungsprozesse und eine Dysba-

lance des Mikrobioms können hierbei eine wichtige Rolle spielen. Die genauere Identifikation dieser Zusammenhänge sollte einen Schwerpunkt weiterer Forschungsanstrengungen zur genetischen Grundlage der ADHS darstellen.

Literatur

- Aarts, E., Ederveen, T.H.A., Naaijen, J., Zwiers, M.P., Boekhorst, J., Timmerman, H.M. et al. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*, 12, e0183509. doi:10.1371/journal.pone.0183509
- Aebi, M., van Donkelaar, M.M., Poelmans, G., Buitelaar, J.K., Sonuga-Barke, E.J., Stringaris, A. et al. (2016). Gene-set and multivariate genome-wide association analysis of oppositional defiant behavior subtypes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 171, 573–588. doi:10.1002/ajmg.b.32346
- Akutagawa-Martins, G.C., Salatino-Oliveira, A., Genro, J.P., Contini, V., Polanczyk, G., Zeni, C. et al. (2014). Glutamatergic copy number variants and their role in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 165B, 502–509. doi:10.1002/ajmg.b.32253
- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F.X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J.D., Palacio, L.G. et al. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: Linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 75, 998–1014. doi:10.1086/426154
- Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V. & Van Tol, H.H. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *Journal of Neurochemistry*, 65, 1157–1165. doi:10.1046/j.1471-4159.1995.65031157.x
- Asherson, P., Zhou, K., Anney, R.J., Franke, B., Buitelaar, J., Ebstein, R. et al. (2008). A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Molecular Psychiatry*, 13, 514–521. doi:10.1038/sj.mp.4002140
- Bakker, S.C., van der Meulen, E.M., Buitelaar, J.K., Sandkuijl, L.A., Pauls, D.L., Monsuur, A.J. et al. (2003). A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: Suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1251–1260. doi:10.1086/375143
- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C. et al. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder: Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728–738. doi:10.1001/archpsyc.1992.0182090056010
- Biederman, J., Faraone, S.V., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T., Kiely, K. et al. (1995). High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: A pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 152, 431–435. doi:10.1176/ajp.152.3.431
- Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Walters, R.K., Bras, J. et al. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360, eaap8757. doi:10.1126/science.aap8757
- Brikell, I., Larsson, H., Lu, Y., Pettersson, E., Chen, Q., Kuja-Halkola, R. et al. (2020). The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 25, 1809–1821. doi:10.1038/s41380-018-0109-2
- Bundgaard-Nielsen, C., Knudsen, J., Leutscher, P.D.C., Lauritsen, M.B., Nyegaard, M., Hagstrom, S. et al. (2020). Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes*, 11, 1172–1187. doi:10.1080/19490976.2020.1748258
- Caspi, A., Houts, R.M., Belsky, D.W., Goldman-Mellor, S.J., Harrington, H., Israel, S. et al. (2014). The p Factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science*, 2, 119–137. doi:10.1177/2167702613497473
- Caspi, A. & Moffitt, T.E. (2018). All for one and one for all: Mental disorders in one dimension. *American Journal of Psychiatry*, 175, 831–844. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17121383
- Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D. et al. (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1450–1460. doi:10.1002/ajmg.b.30672
- Cortese, S., Angriman, M., Comencini, E., Vincenzi, B. & Maffei, C. (2019). Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study. *Psychiatry Research*, 278, 7–11. doi:10.1016/j.psychres.2019.05.030
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell*, 179, 1469–1482.e11. doi:10.1016/j.cell.2019.11.020
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee, S.H., Ripke, S., Neale, B.M., Faraone, S.V., Purcell, S.M. et al. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45, 984–994. doi:10.1038/ng.2711
- Dall'Aglio, L., Muka, T., Cecil, C.A.M., Bramer, W.M., Verbiest, M., Nano, J. et al. (2018). The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 94, 17–30. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.07.011
- Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E. et al. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51, 63–75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7
- Demontis, D., Walters, R.K., Rajagopal, V.M., Waldman, I.D., Grove, J., Als, T.D. et al. (2021). Risk variants and polygenic architecture of disruptive behavior disorders in the context of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Communications*, 12, 576. doi:10.1038/s41467-020-20443-2
- Dobrosavljevic, M., Solares, C., Cortese, S., Andershed, H. & Larsson, H. (2020). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 282–289. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.07.042
- Dunn, G.A., Nigg, J.T. & Sullivan, E.L. (2019). Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 182, 22–34. doi:10.1016/j.pbb.2019.05.005
- Elia, J., Gai, X., Xie, H.M., Perin, J.C., Geiger, E., Glessner, J.T. et al. (2010). Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry*, 15, 637–646. doi:10.1038/mp.2009.57
- Elia, J., Glessner, J.T., Wang, K., Takahashi, N., Shtir, C.J., Hadley, D. et al. (2011). Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with at-

- tention deficit hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 44, 78–84. doi:10.1038/ng.1013
- Faraone, S.V. & Biederman, J. (1997). Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 533–541. doi:10.1097/00005053-199709000-00001
- Faraone, S.V., Biederman, J., Chen, W.J., Milberger, S., Warburton, R. & Tsuang, M.T. (1995). Genetic heterogeneity in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Gender, psychiatric comorbidity, and maternal ADHD. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 334–345. doi:10.1037/0021-843X.104.2.334
- Faraone, S.V., Biederman, J. & Wozniak, J. (2012). Examining the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar I disorder: A meta-analysis of family genetic studies. *American Journal of Psychiatry*, 169, 1256–1266. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010087
- Faraone, S.V., Doyle, A.E., Mick, E. & Biederman, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1052–1057. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1052
- Faraone, S.V. & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24, 562–575. doi:10.1038/s41380-018-0070-0
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A. & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313–1323. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.024
- Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A. et al. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactive Disorders*, 9, 47–65. doi:10.1007/s12402-016-0208-3
- Fisher, S.E., Francks, C., McCracken, J.T., McGough, J.J., Marlow, A.J., MacPhie, I.L. et al. (2002). A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1183–1196. doi:10.1086/340112
- Franke, B., Faraone, S.V., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C., Ramos-Quiroga, J.A. et al. (2012). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular Psychiatry*, 17, 960–987. doi:10.1038/mp.2011.138
- Franke, B., Vasquez, A.A., Johansson, S., Hoogman, M., Romanos, J., Boreatti-Hummer, A. et al. (2010). Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 35, 656–664. doi:10.1038/npp.2009.170
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C. et al. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25, 1822–1832. doi:10.1038/s41591-019-0675-0
- Gizer, I.R., Ficks, C. & Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126, 51–90. doi:10.1007/s00439-009-0694-x
- Groen-Blokhuis, M.M., Middeldorp, C.M., Kan, K.J., Abdellaoui, A., van Beijsterveldt, C.E., Ehli, E.A. et al. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder polygenic risk scores predict attention problems in a population-based sample of children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53, 1123–1129. doi:10.1016/j.jaac.2014.06.014
- Hamshere, M.L., Langley, K., Martin, J., Agha, S.S., Stergiakouli, E., Anney, R.J. et al. (2013). High loading of polygenic risk for ADHD in children with comorbid aggression. *American Journal of Psychiatry*, 170, 909–916. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12081129
- Hamshere, M.L., Stergiakouli, E., Langley, K., Martin, J., Holmans, P., Kent, L. et al. (2013). Shared polygenic contribution between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 203, 107–111. doi:10.1192/bjp.bp.112.117432
- Hamza, M., Halayem, S., Bourgou, S., Daoud, M., Charfi, F. & Belhadj, A. (2019). Epigenetics and ADHD: Toward an integrative approach of the disorder pathogenesis. *Journal of Attention Disorders*, 23, 655–664. doi:10.1177/1087054717696769
- Hannon, E., Lunnon, K., Schalkwyk, L. & Mill, J. (2015). Interindividual methylomic variation across blood, cortex, and cerebellum: Implications for epigenetic studies of neurological and neuropsychiatric phenotypes. *Epigenetics*, 10, 1024–1032. doi:10.1080/15592294.2015.1100786
- Harich, B., van der Voet, M., Klein, M., Cizek, P., Fenckova, M., Schenck, A. et al. (2020). From rare copy number variants to biological processes in ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 177, 855–866. doi:10.1176/appi.ajp.2020.19090923
- Hawi, Z., Cummins, T.D., Tong, J., Arcos-Burgos, M., Zhao, Q., Matthews, N. et al. (2017). Rare DNA variants in the brain-derived neurotrophic factor gene increase risk for attention-deficit hyperactivity disorder: A next-generation sequencing study. *Molecular Psychiatry*, 22, 580–584. doi:10.1038/mp.2016.117
- Hawi, Z., Cummins, T.D., Tong, J., Johnson, B., Lau, R., Samarrari, W. et al. (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 20, 289–297. doi:10.1038/mp.2014.183
- Hebebrand, J., Dempfle, A., Saar, K., Thiele, H., Herpertz-Dahlmann, B., Linder, M. et al. (2006). A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry*, 11, 196–205. doi:10.1038/sj.mp.4001761
- Hinney, A., Scherag, A., Jarick, I., Albayrak, O., Putter, C., Pechlivanis, S. et al. (2011). Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 156B, 888–897. doi:10.1002/ajmg.b.31246
- International Schizophrenia Consortium, Purcell, S.M., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O'Donovan, M.C. et al. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460, 748–752. doi:10.1038/nature08185
- Jensen, C.M. & Steinhausen, H.C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactive Disorders*, 7, 27–38. doi:10.1007/s12402-014-0142-1
- Kessler, R.C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C.K., Demler, O. et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163, 716–723. doi:10.1176/ajp.2006.163.4.716
- Lahey, B.B., Rathouz, P.J., Lee, S.S., Chronis-Tuscano, A., Pelham, W.E., Waldman, I.D. et al. (2011). Interactions between early parenting and a polymorphism of the child's dopamine transporter gene in predicting future child conduct disorder symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 120, 33–45. doi:10.1037/a0021133
- Langley, K., Martin, J., Agha, S.S., Davies, C., Stergiakouli, E., Holmans, P. et al. (2011). Clinical and cognitive characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder, with and without copy number variants. *British Journal of Psychiatry*, 199, 398–403. doi:10.1192/bjp.bp.111.092130
- Larsson, H., Lichtenstein, P. & Larsson, J.O. (2006). Genetic contributions to the development of ADHD subtypes from childhood to adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45, 973–981. doi:10.1097/01.chi.000022787.57100.d8

- Larsson, H., Ryden, E., Boman, M., Langstrom, N., Lichtenstein, P. & Landen, M. (2013). Risk of bipolar disorder and schizophrenia in relatives of people with attention-deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry*, 203, 103–106. doi:10.1192/bjp.bp.112.120808
- Lasky-Su, J., Neale, B.M., Franke, B., Anney, R.J., Zhou, K., Maller, J.B. et al. (2008). Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1345–1354. doi:10.1002/ajmg.b.30867
- Lesch, K.P., Selch, S., Renner, T.J., Jacob, C., Nguyen, T.T., Hahn, T. et al. (2011). Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: Association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular Psychiatry*, 16, 491–503. doi:10.1038/mp.2010.29
- Li, D., Sham, P.C., Owen, M.J. & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15, 2276–2284. doi:10.1093/hmg/ddl152
- Loo, S.K., Fisher, S.E., Francks, C., Ogdie, M.N., MacPhie, I.L., Yang, M. et al. (2004). Genome-wide scan of reading ability in affected sibling pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: Unique and shared genetic effects. *Molecular Psychiatry*, 9, 485–493. doi:10.1038/sj.mp.4001450
- Luo, M., Xu, Y., Cai, R., Tang, Y., Ge, M.M., Liu, Z.H. et al. (2014). Epigenetic histone modification regulates developmental lead exposure induced hyperactivity in rats. *Toxicology Letters*, 225, 78–85. doi:10.1016/j.toxlet.2013.11.025
- Martin, J., Hamshere, M.L., Stergiakouli, E., O'Donovan, M.C. & Thapar, A. (2014). Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder contributes to neurodevelopmental traits in the general population. *Biological Psychiatry*, 76, 664–671. doi:10.1016/j.biopsych.2014.02.013
- Martin, J., Walters, R.K., Demontis, D., Mattheisen, M., Lee, S.H., Robinson, E. et al. (2018). A Genetic investigation of sex bias in the prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 83, 1044–1053. doi:10.1016/j.biopsych.2017.11.026
- Martins-Silva, T., Salatino-Oliveira, A., Genro, J.P., Meyer, F.D.T., Li, Y., Rohde, L.A. et al. (2021). Host genetics influences the relationship between the gut microbiome and psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 106, 110153. doi:10.1016/j.pnpb.2020.110153
- Mick, E. & Faraone, S.V. (2008). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17, 261–284, vii–viii. doi:10.1016/j.chc.2007.11.011
- Mooney, M.A., McWeeney, S.K., Faraone, S.V., Hinney, A., Hebebrand, J., IMAGE2 Consortium et al. (2016). Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: An ensemble approach. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 171, 815–826. doi:10.1002/ajmg.b.32446
- Mooney, M.A., Ryabinin, P., Wilmot, B., Bhatt, P., Mill, J. & Nigg, J.T. (2020). Large epigenome-wide association study of childhood ADHD identifies peripheral DNA methylation associated with disease and polygenic risk burden. *Translational Psychiatry*, 10, 8. doi:10.1038/s41398-020-0710-4
- Morais, L.H., Schreiber, H.L.T. & Mazmanian, S.K. (2021). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 241–255. doi:10.1038/s41579-020-00460-0
- Naaijen, J., Bralten, J., Poelmans, G., IMAGE Consortium, Glennon, J.C., Franke, B. et al. (2017). Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: Association to overlapping traits in ADHD and autism. *Translational Psychiatry*, 7, e999. doi:10.1038/tp.2016.273
- Neale, B.M., Medland, S., Ripke, S., Anney, R.J., Asherson, P., Buitelaar, J. et al. (2010). Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49, 906–920. doi:10.1016/j.jaac.2010.06.007
- Neale, B.M., Medland, S.E., Ripke, S., Asherson, P., Franke, B., Lesch, K.P. et al. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49, 884–897. doi:10.1016/j.jaac.2010.06.008
- Nikolas, M.A. & Burt, S.A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 1–17. doi:10.1037/a0018010
- Ogdie, M.N., Macphie, I.L., Minassian, S.L., Yang, M., Fisher, S.E., Francks, C. et al. (2003). A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: Suggestive linkage on 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1268–1279. doi:10.1086/375139
- Plomin, R., Haworth, C.M. & Davis, O.S. (2009). Common disorders are quantitative traits. *Nature Reviews Genetics*, 10, 872–878. doi:10.1038/nrg2670
- Poelmans, G., Pauls, D.L., Buitelaar, J.K. & Franke, B. (2011). Integrated genome-wide association study findings: Identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168, 365–377. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10070948
- Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J. & Rohde, L.A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942–948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942
- Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C. & Rohde, L.A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43, 434–442. doi:10.1093/ije/dyt261
- Prehn-Kristensen, A., Zimmermann, A., Tittmann, L., Lieb, W., Schreiber, S., Baving, L. et al. (2018). Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One*, 13, e0200728. doi:10.1371/journal.pone.0200728
- PsychENCODE Consortium, Akbarian, S., Liu, C., Knowles, J.A., Vaccarino, F.M., Farnham, P.J. et al. (2015). The PsychENCODE project. *Nature Neuroscience*, 18, 1707–1712. doi:10.1038/nn.4156
- Ramos-Quiroga, J.A., Sanchez-Mora, C., Casas, M., Garcia-Martinez, I., Bosch, R., Nogueira, M. et al. (2014). Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 49, 60–67. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.10.022
- Richarte, V., Sanchez-Mora, C., Corrales, M., Fadeuilhe, C., Vilar-Ribo, L., Arribas, L. et al. (2021). Gut microbiota signature in treatment-naïve attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 11, 382. doi:10.1038/s41398-021-01504-6
- Rivero, O., Sich, S., Popp, S., Schmitt, A., Franke, B. & Lesch, K.P. (2013). Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13 on development and function of brain networks. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 492–507. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.06.009
- Romanos, M., Freitag, C., Jacob, C., Craig, D.W., Dempfle, A., Nguyen, T.T. et al. (2008). Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: Novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Molecular Psychiatry*, 13, 522–530. doi:10.1038/mp.2008.12
- Sanchez-Mora, C., Ramos-Quiroga, J.A., Bosch, R., Corrales, M., Garcia-Martinez, I., Nogueira, M. et al. (2015). Case-control ge-

- nome-wide association study of persistent attention-deficit hyperactivity disorder identifies FBXO33 as a novel susceptibility gene for the disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40, 915–926. doi:10.1038/npp.2014.267
- Saunderson, E.A., Spiers, H., Mifsud, K.R., Gutierrez-Mecinas, M., Trollope, A.F. & Shaikh, A. (2016). Stress-induced gene expression and behavior are controlled by DNA methylation and methyl donor availability in the dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113, 4830–4835. doi:10.1073/pnas.1524857113
- Schimmelmann, B.G., Friedel, S., Christiansen, H., Dempfle, A., Hinney, A. & Hebebrand, J. (2006). Genetische Befunde bei der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 34, 425–433. doi:10.1024/1422-4917.34.6.425
- Smalley, S.L., Kustanovich, V., Minassian, S.L., Stone, J.L., Ogdie, M.N., McGough, J.J. et al. (2002). Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *American Journal of Human Genetics*, 71, 959–963. doi:10.1086/342732
- Smalley, S.L., McGough, J.J., Del'Homme, M., NewDelman, J., Gordon, E., Kim, T. et al. (2000). Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39, 1135–1143. doi:10.1097/00004583-200009000-00013
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M.H., Mundy, E. & Faraone, S.V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39, 1432–1437. doi:10.1097/00004583-200011000-00018
- Stergiakouli, E., Hamshere, M., Holmans, P., Langley, K., Zaharieva, I., deCODE Genetics et al. (2012). Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 169, 186–194. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11040551
- Stergiakouli, E., Martin, J., Hamshere, M.L., Langley, K., Evans, D.M., St Pourcain, B. et al. (2015). Shared genetic influences between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) traits in children and clinical ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54, 322–327. doi:10.1016/j.jaac.2015.01.010
- Thapar, A., Martin, J., Mick, E., Arias Vasquez, A., Langley, K., Scherer, S.W. et al. (2016). Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Molecular Psychiatry*, 21, 1202–1207. doi:10.1038/mp.2015.163
- Tylee, D.S., Sun, J., Hess, J.L., Tahir, M.A., Sharma, E., Malik, R. et al. (2018). Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 177, 641–657. doi:10.1002/ajmg.b.32652
- Valbonesi, S., Magri, C., Traversa, M., Faraone, S.V., Cattaneo, A., Milanese, E. et al. (2015). Copy number variants in attention-deficit hyperactive disorder: Identification of the 15q13 deletion and its functional role. *Psychiatric Genetics*, 25, 59–70. doi:10.1097/YPG.0000000000000056
- van Dongen, J., Zilhao, N.R., Sugden, K., BIOS Consortium, Hannon, E.J., Mill, J. et al. (2019). Epigenome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults. *Biological Psychiatry*, 86, 599–607. doi:10.1016/j.biopsych.2019.02.016
- van Hulzen, K.J.E., Scholz, C.J., Franke, B., Ripke, S., Klein, M., McQuillin, A. et al. (2017). Genetic overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder: Evidence from genome-wide association study meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 82, 634–641. doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.040
- Waldman, I.D. & Gizer, I.R. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Reviews*, 26, 396–432. doi:10.1016/j.cpr.2006.01.007
- Walton, E., Pingault, J.B., Cecil, C.A., Gaunt, T.R., Relton, C.L., Mill, J. et al. (2017). Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: A prospective, methylome-wide study. *Molecular Psychiatry*, 22, 250–256. doi:10.1038/mp.2016.85
- Williams, N.M., Franke, B., Mick, E., Anney, R.J., Freitag, C.M., Gill, M. et al. (2012). Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: The role of rare variants and duplications at 15q13.3. *American Journal of Psychiatry*, 169, 195–204. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11060822
- Williams, N.M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R. et al. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: A genome-wide analysis. *Lancet*, 376, 1401–1408. doi:10.1016/S0140-6736(10)61109-9
- Wilmot, B., Fry, R., Smeester, L., Musser, E.D., Mill, J. & Nigg, J.T. (2016). Methylomic analysis of salivary DNA in childhood ADHD identifies altered DNA methylation in VIPR2. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57, 152–160. doi:10.1111/jcpp.12457
- Yang, L., Neale, B.M., Liu, L., Lee, S.H., Wray, N.R., Ji, N. et al. (2013). Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both common and rare variants. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 162B, 419–430. doi:10.1002/ajmg.b.32169
- Zayats, T., Jacobsen, K.K., Kleppe, R., Jacob, C.P., Kittel-Schneider, S., Ribases, M. et al. (2016). Exome chip analyses in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 6, e923. doi:10.1038/tp.2016.196
- Zhou, K., Asherson, P., Sham, P., Franke, B., Anney, R.J., Buitelaar, J. et al. (2008). Linkage to chromosome 1p36 for attention-deficit/hyperactivity disorder traits in school and home settings. *Biological Psychiatry*, 64, 571–576. doi:10.1016/j.biopsych.2008.02.024
- Zhou, K., Dempfle, A., Arcos-Burgos, M., Bakker, S.C., Banaschewski, T., Biederman, J. et al. (2008). Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1392–1398. doi:10.1002/ajmg.b.30878

Historie

Manuskript eingereicht: 17.02.2021

Manuskript akzeptiert: 31.01.2022

Onlineveröffentlichung: 06.05.2022

Interessenkonflikte

Tobias Banaschewski ist Mitglied in Advisory Boards der Firmen Lundbeck, Medice, Neurim Pharmaceuticals, Oberberg GmbH, Takeda und Infectopharm. In den letzten Jahren erhielt er Vortragshonorare von Lilly, Medice und Takeda sowie Autorenhonorare von Hogrefe, Kohlhammer, CIP Medien und Oxford University Press.

Alexander Häge ist Mitglied in Advisory Boards der Firmen Shire, Takeda und Lilly und erhielt Vortragshonorare/Unterstützung bei Kongressbesuchen von diesen Firmen. Er war zudem an der Durchführung von Studien der Firmen Shire, Takeda, Janssen-Cilag, Otsuka, Sunovion, Servier, Lundbeck, Nuvelution, Gedeon Richter und Emalex beteiligt.

Sarah Hohmann war an der Durchführung von Studien der Firmen Servier und Lundbeck beteiligt.

Bei Sabina Millenet bestehen keine Interessenkonflikte.

Förderung

Open-Access-Veröffentlichung ermöglicht durch das
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI), Mannheim

Sarah Hohmann

 <https://orcid.org/0000-0002-5175-6698>

Sarah Hohmann, Dr. med.

Zentralinstitut
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des
Kindes- und Jugendalters
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J 5
68159 Mannheim
Deutschland

sarah.hohmann@zi-mannheim.de



CME-Fragen

1. Frage: Was zählt nicht zu den häufigsten Komorbiditäten bei ADHS im Kindes- und Jugendalter? (Einfachauswahl)

- a. Tic-Störungen
- b. Störungen des Sozialverhaltens
- c. Essstörungen
- d. Depressionen
- e. Umschriebene Entwicklungsstörungen

2. Frage: Welche Aussage zu den beschriebenen unterschiedlichen Studientypen trifft zu? (Einfachauswahl)

- a. Bei Einzelmarkerstudien handelt es sich um einen Nicht-Hypothesengeleiteten Untersuchungs-Ansatz.
- b. Mit Hilfe von Kopplungsuntersuchungen können vor allem häufig vorkommende Varianten mit kleinen Effekten entdeckt werden.
- c. Die „Kandidatengene“ der Prä-GWAs Ära erreichten auch im Rahmen genomweiter Assoziationsstudien genomweite Signifikanz.
- d. In die Entstehung der ADHS sind besonders Gruppen von Genen involviert, die im Zusammenhang mit der Freisetzung von Neurotransmittern, Neuritenwachstum und der Ausrichtung von Neuronen im Rahmen der frühen Hirnentwicklung relevant sind.
- e. Die im Rahmen von Kopplungsuntersuchungen am stärksten mit ADHS gekoppelte Region ist auf Chromosom 15 zu finden.

3. Frage: Welche Aussage in Bezug auf Polygenetische Risikoscores (PRS) ist nicht zutreffend? (Einfachauswahl)

- a. Ein Großteil der Heritabilität der ADHS ist auf ein Zusammenspiel zahlreicher Risikovarianten mit geringen Effekten zurückzuführen.
- b. Als Grundlage zur Erstellung eines PRS werden zunächst Gruppen von „Kandidatengenen“ herangezogen, die im Rahmen von Einzelmarkerstudien Assoziationen mit ADHS zeigen.

- c. Patient_innen mit ADHS können mittels PRS von gesunden Kontrollproband_innen unterschieden werden.
- d. Ergebnisse von PRS-Studien konnten die Annahme einer kontinuierlichen, durch das additive genetische Risiko bedingten Verteilung von ADHS Symptomatik in der Allgemeinbevölkerung bestätigen.
- e. Bei weiblichen ADHS-Betroffenen besteht in der Regel eine höhere genetische Belastung als bei ihren männlichen Pendants.

4. Frage: Welche Aussage zur Pleiotropie trifft zu? (Einfachauswahl)

- a. ADHS überlappt in der genetischen Basis vor allem mit Zwangserkrankungen und Anorexia nervosa.
- b. Pleiotropie bezeichnet die Ausprägung mehrerer genetischer Merkmale, die durch ein einzelnes Gen hervorgerufen werden.
- c. Im Rahmen Diagnose-übergreifender GWAs (z.B. PGC 2019) fanden sich nur wenige genomweit signifikante Varianten mit Relevanz für mehr als eine psychiatrische Erkrankung.
- d. Pleiotrope Gene beeinflussen das Risiko für unterschiedliche psychiatrische Erkrankungen, unabhängig von weiteren genetischen Risiken oder Umweltrisiken.
- e. Die Arbeit des Brainstorm-Konsortiums (2018) konnte zeigen, dass psychiatrische und neurologische Krankheitsbilder stärker bezüglich ihrer genetischen Basis korrelieren als psychiatrische Erkrankungen untereinander.

5. Frage: Welche Aussage ist nicht zutreffend? (Einfachauswahl)

- a. Es wird diskutiert, ob die Einflüsse prä- oder peripartaler Umweltrisiken über eine intrauterine Programmierung des fetalen Immunsystems vermittelt werden, die sich im Entwicklungsverlauf im Sinne von erhöhter Anfälligkeit für chronisch entzündliche Prozesse manifestiert.
- b. Epigenetische Veränderungen sind in der Regel nicht Gewebe-spezifisch.

- c. Auch bei der Entstehung der ADHS könnte das Mikrobiom eine Rolle spielen.
- d. Die Erbllichkeit z.B. der ADHS könnte im Rahmen von Zwillingsstudien überschätzt werden, wenn die Umwelteinflüsse, die auf eineiige Zwillinge einwirken, ähnlicher sind als die, die auf zweieiige Zwillingspaare einwirken.
- e. Die bei ADHS beobachtete große Heterogenität in Bezug auf die genetischen Risiken spiegelt sich in der Heterogenität innerhalb der Patientenpopulation bezüglich der schwerpunktmäßigen neuropsychologischen Auffälligkeiten.

Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten (min. drei richtige Antworten), schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen mit einem frankierten Rückumschlag bis zum 30.07.2022 an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten und solche ohne bzw. mit nicht frankierten Rückumschlägen können nicht mehr berücksichtigt werden.

Milena Becker

LWL-Universitätsklinik Hamm der Ruhr-Universität Bochum
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie
und Psychosomatik
Heithofer Allee 64
59071 Hamm, Deutschland

Fortbildungszertifikat

Die Ärztekammer Niedersachsen erkennt hiermit
2 Fortbildungspunkte an.

Stempel

Kinder- und Jugend-
psychiatrie und
Psychotherapie
03/2022



Wichtig: Bitte kleben Sie hier Ihr Barcode-Etikett (EFN) an oder schreiben Sie Ihre EFN.
Bitte teilen Sie uns alternativ Ihre
Psychotherapeuten-Fortbildungsnummer mit:

Datum

Unterschrift

„Genetische Grundlagen der ADHS – ein Update“

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen!

	1	2	3	4	5
a	☐	☐	☐	☐	☐
b	☐	☐	☐	☐	☐
c	☐	☐	☐	☐	☐
d	☐	☐	☐	☐	☐
e	☐	☐	☐	☐	☐

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe
beantwortet zu haben.

Name _____

Berufsbezeichnung, Titel _____

Straße, Nr. _____

PLZ, Ort _____