

ADHS – Genetische und Neurobiologische Grundlagen

Prof. Dr. med. Dieter F. Braus

*Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, Rehabilitationswesen
Ärztlicher Direktor: Vitos Klinikums Rheingau*

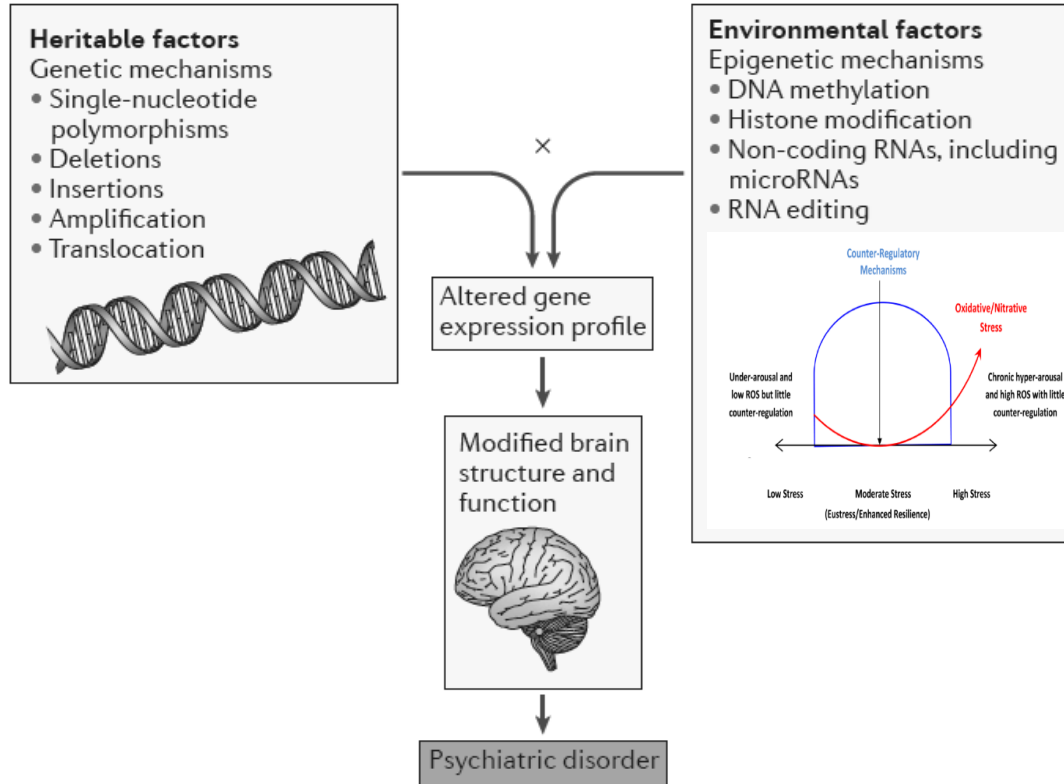


Disclosures / Erklärung über Interessenkonflikte (nach AWMF)

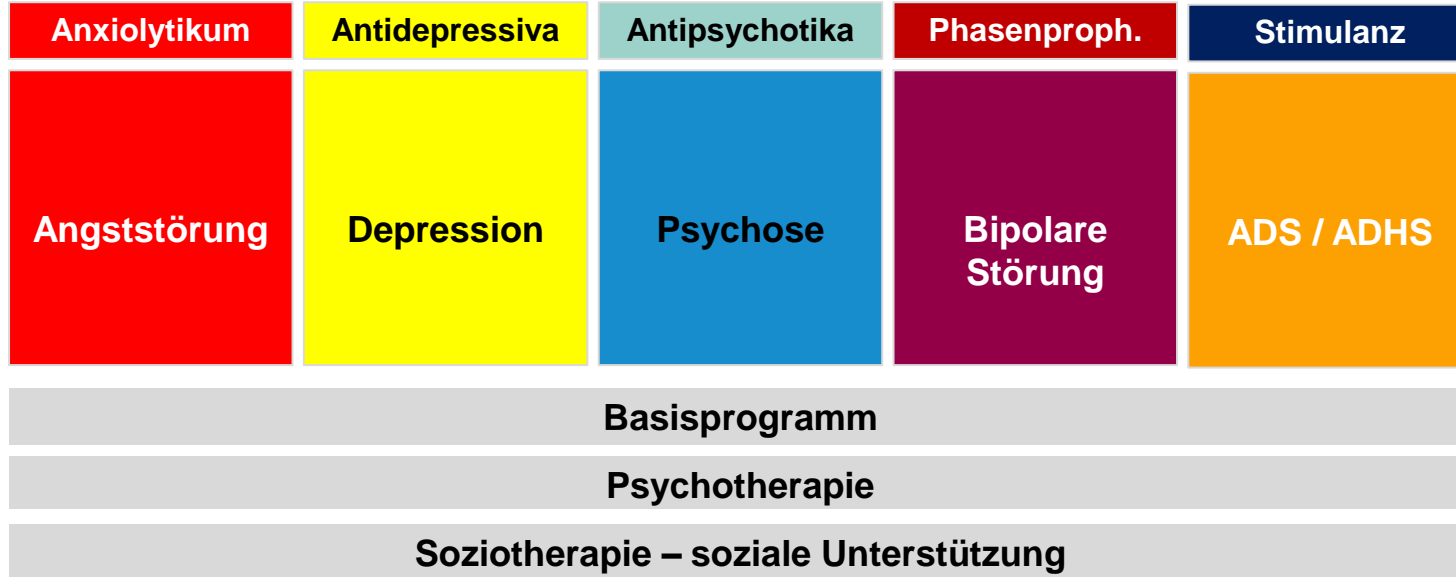
- Honorare (Wissenschaftliche Beratung, Vortrag, Advisory Board – in den letzten 5 Jahren): Lilly, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Recordati, Servier, Medice, TAD Pharma, Sanofi, Rovi, Berlin-Chemie, Otsuka, Biogen, Novo Nordisk, Takeda Pharma
- Keine finanziellen Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern
- Keine Eigentümerinteressen an Arzneimitteln / Medizinprodukten
- Kein Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
- Keine persönlichen Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft

- *Unterstützer des March for Science*

Wesentliche pathophysiologische Aspekte in der Psychiatrie



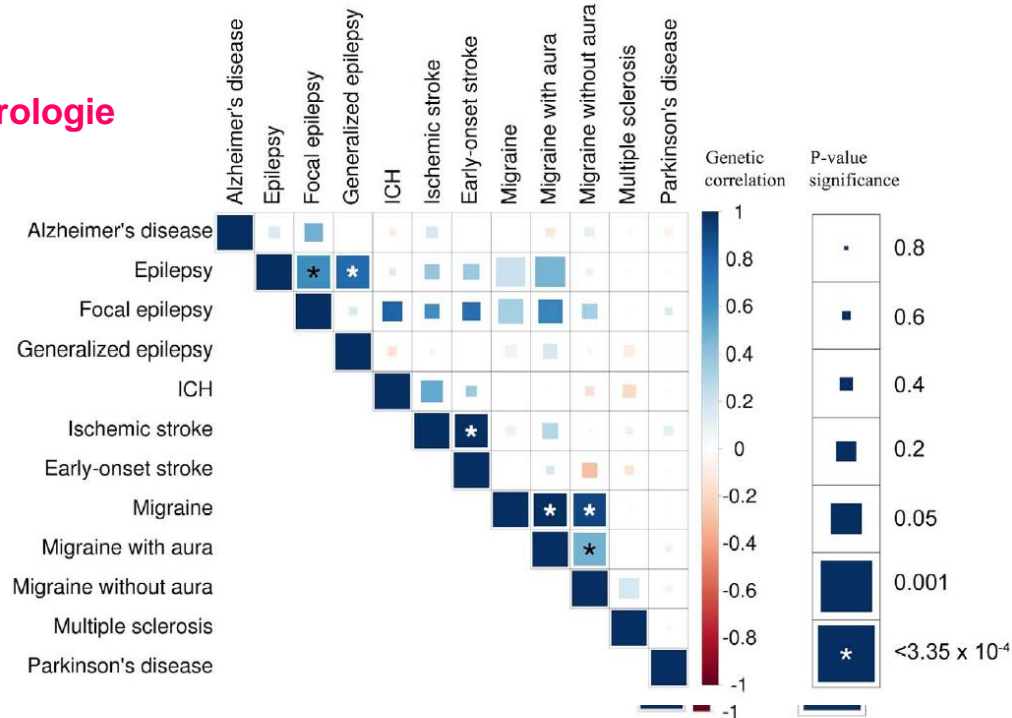
Die Medizin liebt Kategorien und „Kochrezepte“



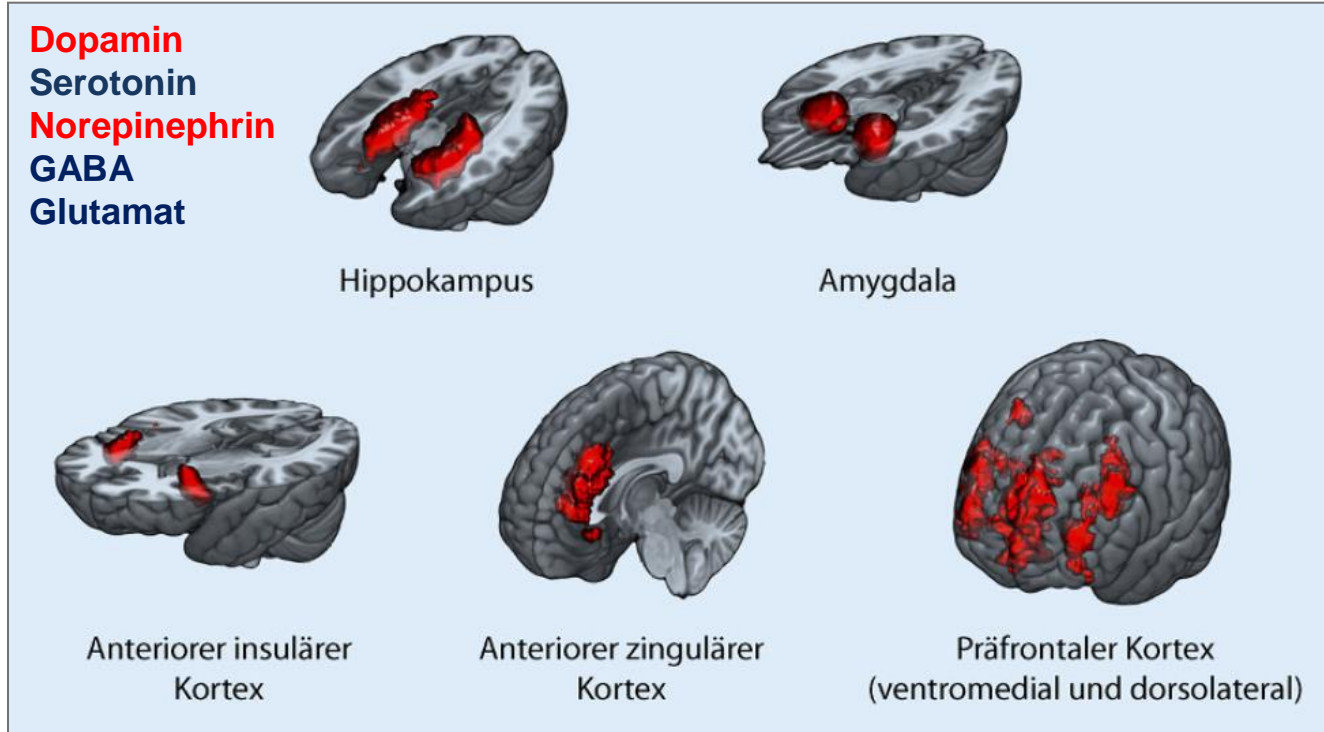
Die Genetik hält sich nicht an DSM-V oder ICD11

Große genetische Überlappung bei den psychischen Störungen

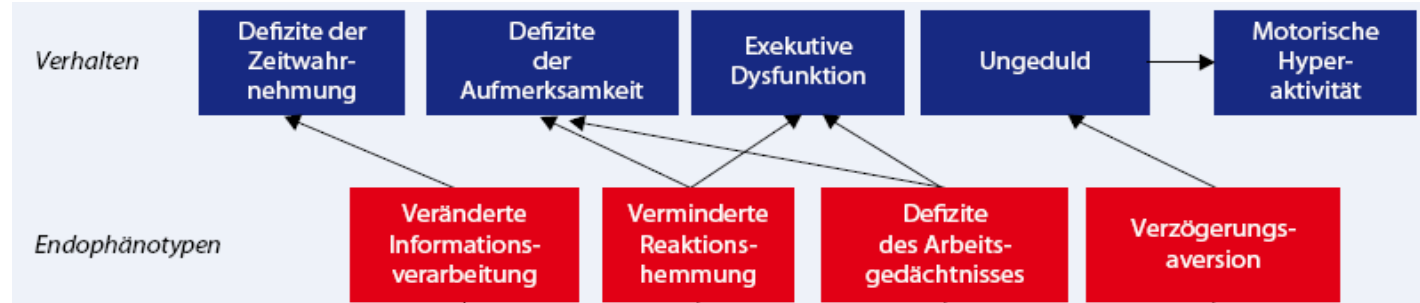
Neurologie



Dynamische Fähigkeit, mit widrigen Umweltfaktoren und Situationen umzugehen



Wachsendes Wissen





The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder

Stephen V. Faraone^{a b c}, Tobias Banaschewski^{d e f}, David Coghill^g, Yi Zheng^{h i j k l m}, Joseph Biederman^{n o}, Mark A. Bellgrove^{p q}, Jeffrey H. Newcorn^{c r}, Martin Gignac^{s t u}, Nouf M. Al Saud^v, Iris Manor^{w x}, Luis Augusto Rohde^y, Li Yang^{z A 1}, Samuele Cortese^{B C D E F}, Doron Almagor^{G H}, Mark A. Stein^{I J}, Turki H. Albatti^K, Haya F. Aljoudi^{L M}, Mohammed M.J. Alqahtani^{N O}, Philip Asherson^P, Lukoye Atwoli^{Q R S T}...Yufeng Wang^{I z A}

ADHS ist keine Modekrankheit.

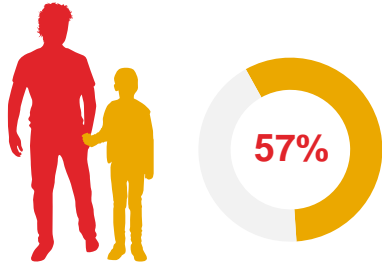
Die klinische Bedeutung von **ADHS** ist seit über zwei Jahrhunderten bekannt und wurde erstmals **1775** von Melchior Adam **Weikard** beschrieben.

Obwohl in diesen frühen Berichten der Begriff "ADHS" nicht verwendet wurde, beschrieben sie **Kinder, die die Symptome und Beeinträchtigungen zeigten, die wir heute als ADHS anerkennen.**¹

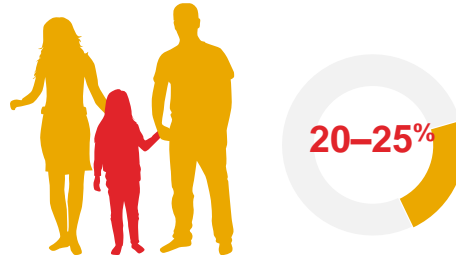
ADHS wird selten durch einen einzigen genetischen oder umweltbedingten Risikofaktor verursacht, sondern bei den meisten Menschen kommen viele **genetische und umweltbedingte Risiken zusammen**, welche einzeln jeweils nur eine sehr geringe Wirkung haben.¹

Vererbbarkeit von ADHS¹⁻³

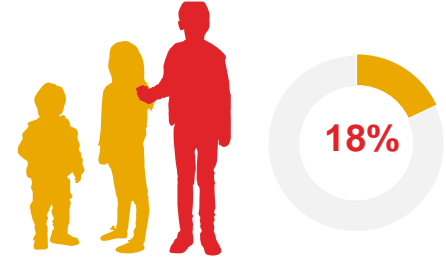
ADHS-RISIKO



Kinder mit einem Elternteil
mit ADHS²



Eltern mit einem Kind
mit ADHS³



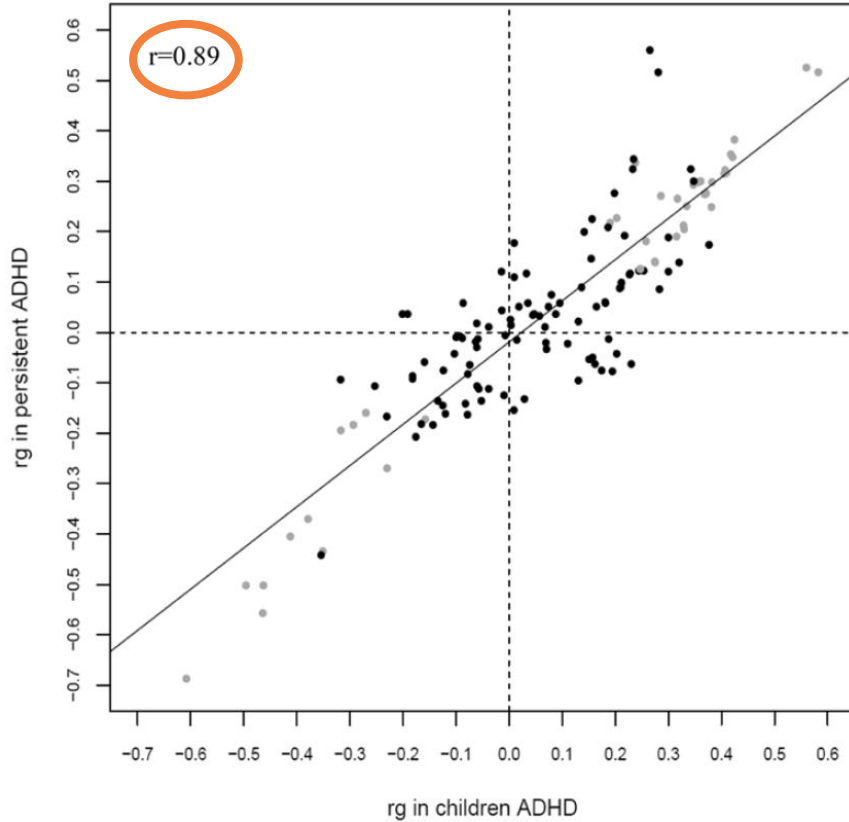
Kinder mit einem Geschwister
mit ADHS²

Von allen psychiatrischen Erkrankungen besitzt ADHS eine der größten Vererbungswahrscheinlichkeiten (70–80%)^{1*}

*Eine gepoolte Analyse von 20 Zwillingsstudien zeigt eine Erblichkeit von 76%.

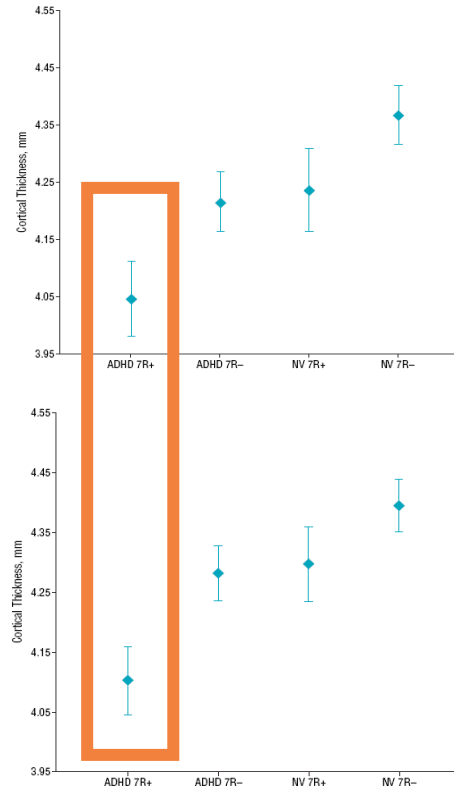
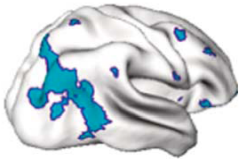
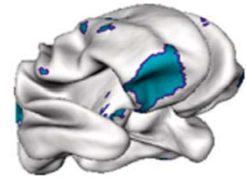
1. Faraone et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005;57(11):1313–1323. 2. Biederman. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. Am J Psychiatry 1995;152(3):431–435. 3. Hechtman. Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review. Can J Psychiatry 1996;41(6):350–360.

ADHS bei Kindern versus Erwachsene



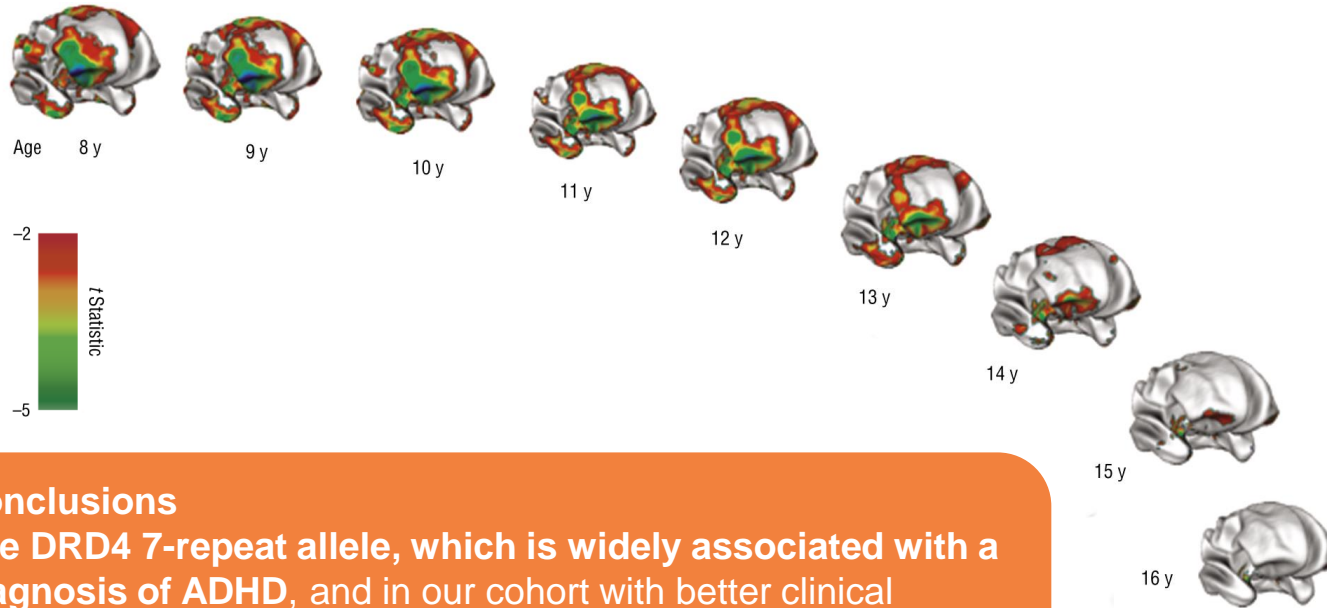
**Hohe genetische
Korrelation!**

Polymorphisms of the Dopamine D4 Receptor, Clinical Outcome, and Cortical Structure in ADHD



Die Anfänge

Polymorphisms of the Dopamine D4 Receptor, Clinical Outcome, and Cortical Structure in ADHD

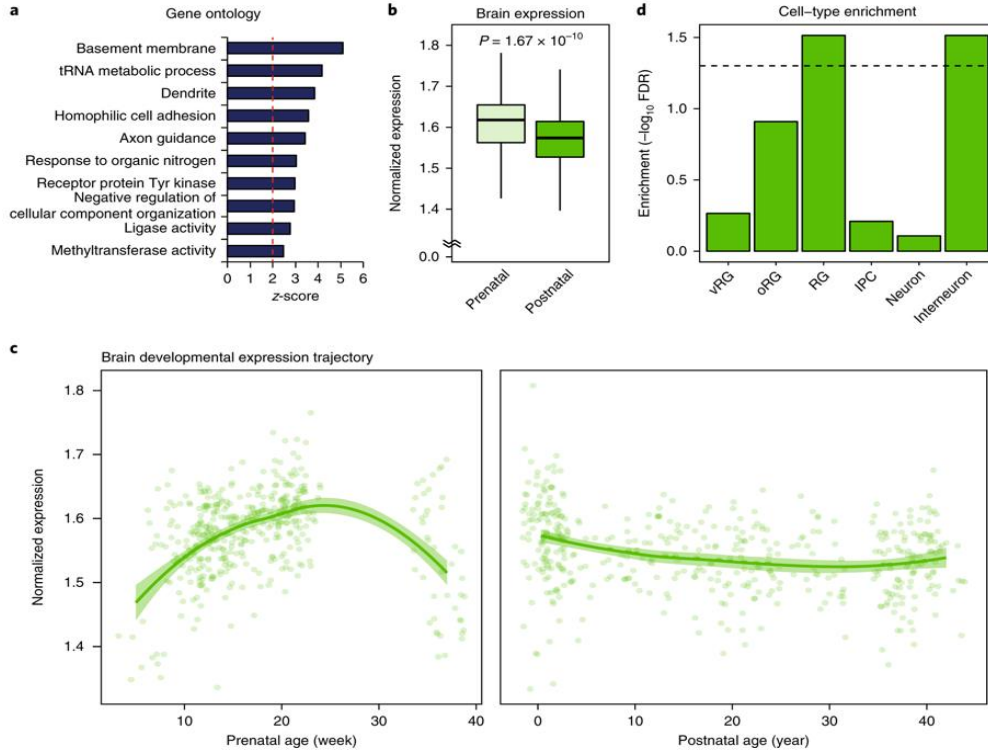


Conclusions

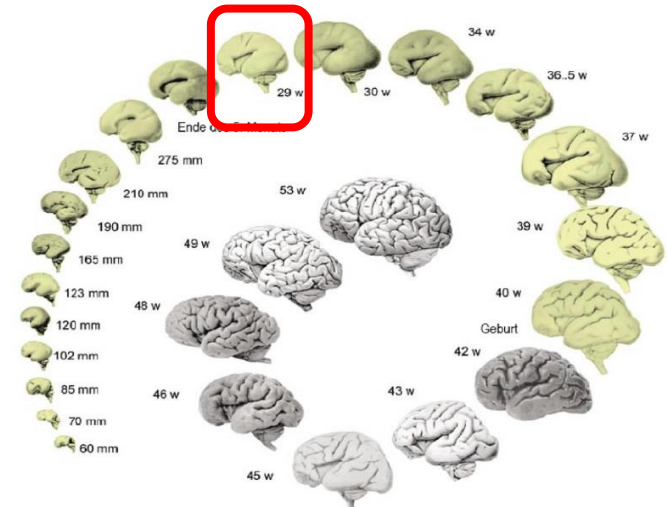
The DRD4 7-repeat allele, which is widely associated with a diagnosis of ADHD, and in our cohort with better clinical outcome, is associated with cortical thinning in regions important in attentional control. This regional thinning is most apparent in childhood and largely resolves during adolescence.

Transdiagnostisch 4 risk loci mit Einfluss auf fetale Hirnentwicklung

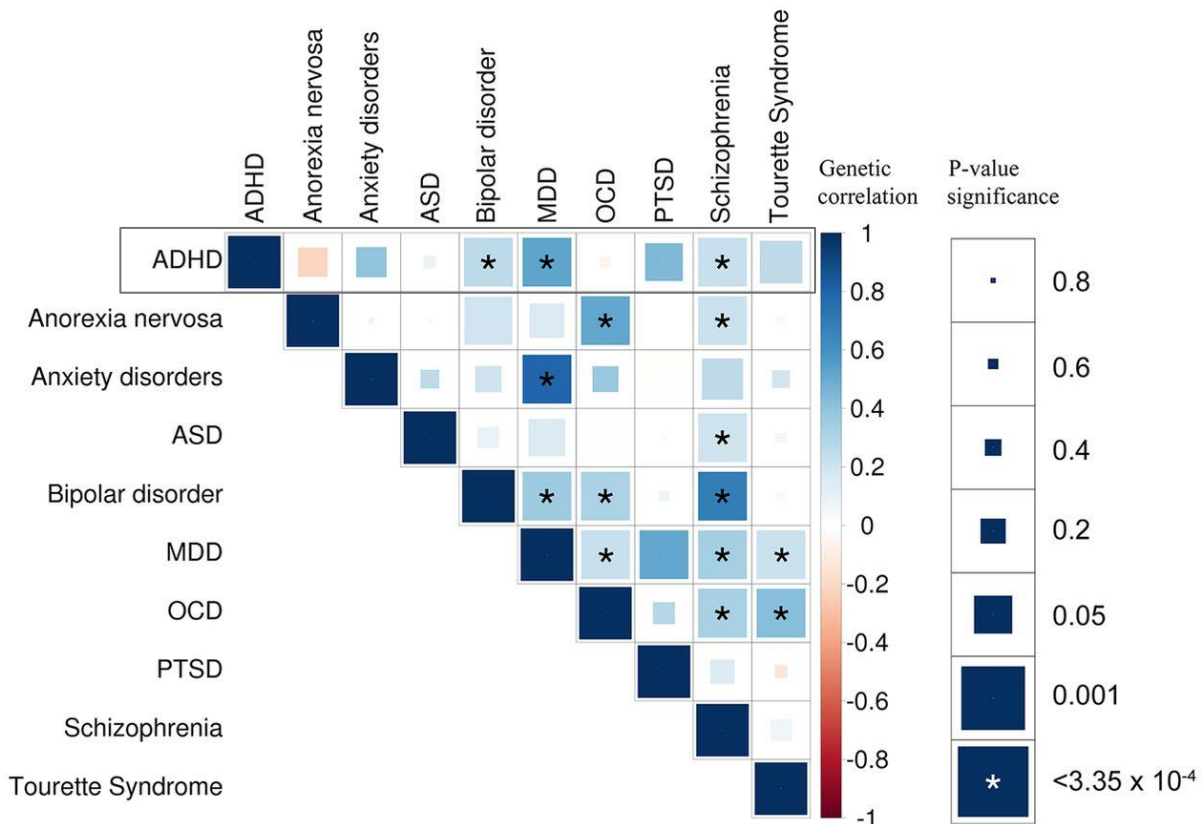
Autismus
Primäre Psychose
Bipolare Störung
Primäres ADHS



Radiale Glia und Interneurone



Psychiatric Genomics: Analysis of shared heritability in common disorders of the brain



Gene für ADHS – genetische Korrelationen

MENTAL MAP

Einigen psychiatrischen Störungen scheinen ähnliche genetische Varianten zu Grunde zu liegen. Zum Beispiel war **Schizophrenie (Primäre psychotische Störung)** in einer Studie mit **200.000 Probanden** signifikant mit den meisten psychiatrischen Störungen korreliert. Andere Störungen wie die **Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)** hatten dagegen nur schwache Korrelationen mit sonstigen psychischen Erkrankungen.

Einfachste Erklärung:

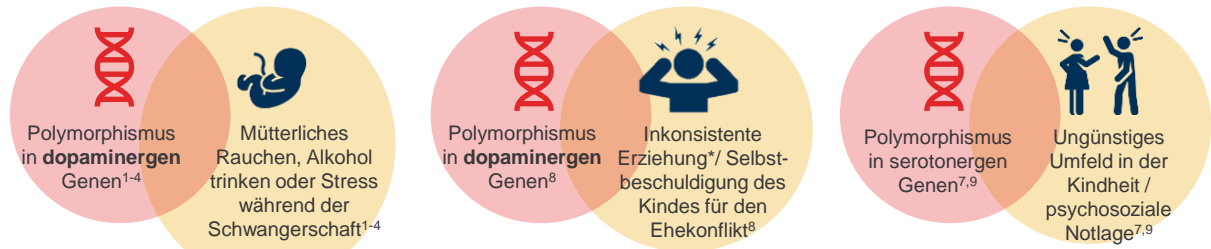
Häufige genetische Korrelation erfasst **Vulnerabilitäts-Cluster**, ist aber **nicht** “krankheitsspezifisch”.

Gibt es spezifische Polymorphismen, welche kombiniert mit umwelt-bedingten Risikofaktoren, die Wahrscheinlichkeit von ADHS erhöhen?

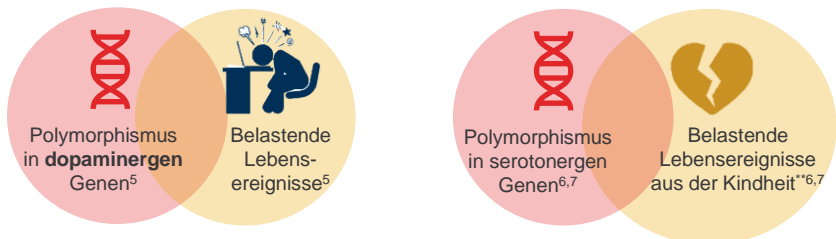
Die Ätiologie von ADHS ist am ehesten das Ergebnis komplexer Wechselwirkungen zwischen genetischen und Umwelteinflüssen¹⁻⁹ und kann individuelle Unterschiede in der Reaktion auf Umweltrisikofaktoren erklären.

Immunsystem und Nervensystem

Kinder und Jugendliche



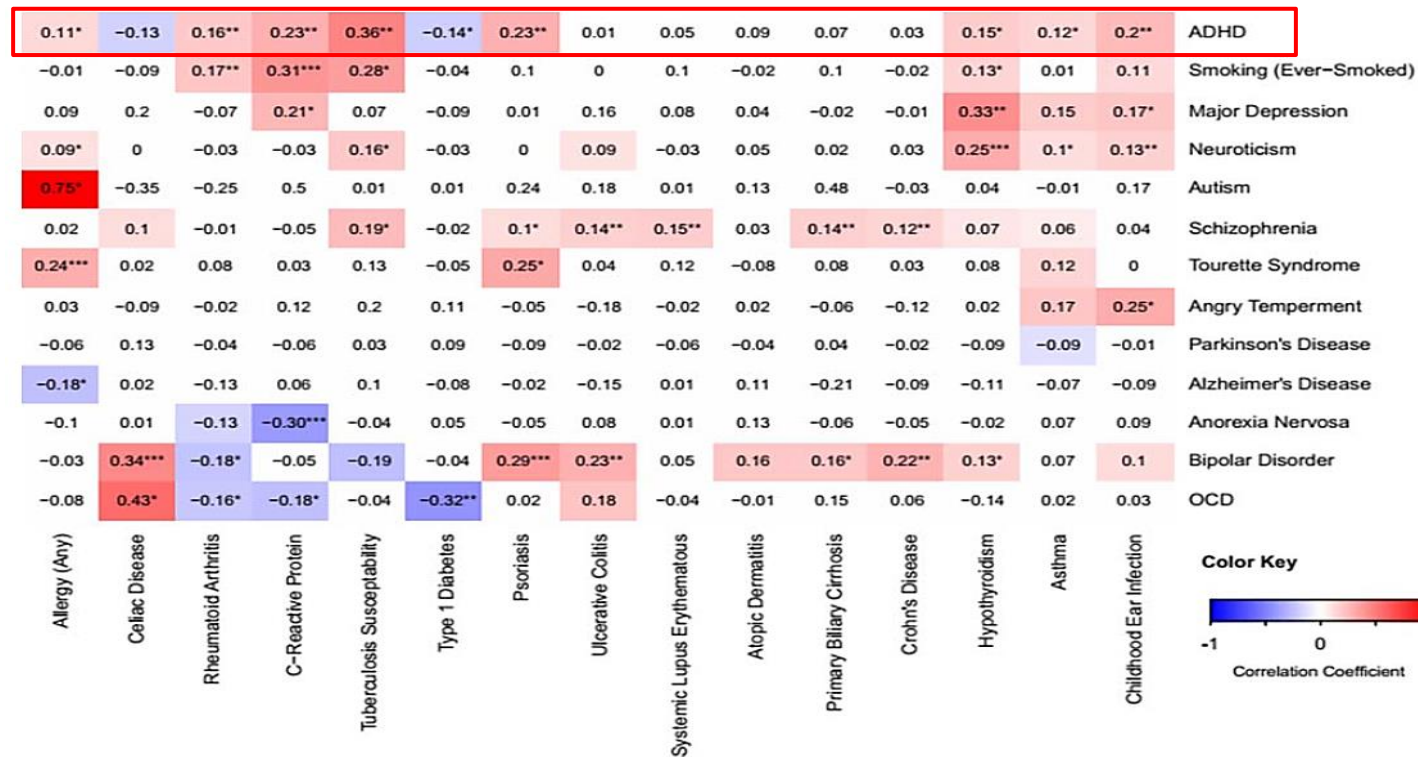
Erwachsene



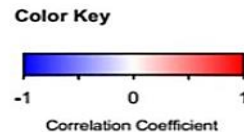
Adaptiert aus verschiedenen Quellen¹⁻⁹

* Ein Elternteil ist inkonsistent in der Disziplinierung des Kindes (z.Bsp. "Du drohst dein Kind zu bestrafen, machst es dann aber nicht).
** Die Registrierung von belastenden Lebensereignissen wurde auf den Zeitraum vor dem 21. Geburtstag beschränkt, d. h. bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Menschen die Pubertät überwunden und stabile Persönlichkeitseigenschaften erreicht hatten.
1. Brookes KJ, et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 74-81; 2. Grizenko N et al. Maternal stress during pregnancy, ADHD symptomatology in children and genotype: gene-environment interaction. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2012; 21: 9-15; 3. Kahn RS et al. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. J Pediatr 2003; 143: 104-110; 4. Neuman RJ et al. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. Biol Psychiatry 2007; 61: 1320-1328; 5. Sánchez-Mora C et al. Dopamine receptor DRD4 gene and stressful life events in persistent attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet Part B 2015; 168: 480-491; 6. Jacob CP et al. A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010; 260: 317-326; 7. Retz W, et al. A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment. Psychiatry Res 2008; 158: 123-131; 8. Martel MM et al. The dopamine receptor D4 gene (DRD4) moderates family environmental effects on ADHD. J Abnorm Child Psychol 2011; 39: 1-10; 9. Nikolas M et al. Gene x environment interactions for ADHD: synergistic effect of 5HTTLPR genotype and youth appraisals of inter-parental conflict. Behav Brain Funct 2010; 6: 23.

Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data



RA
CRP
Psoriasis
Hypothyreose
Asthma



ADHS und Autoimmunerkrankungen der Mutter

Hazard Ratios of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder by Maternal Autoimmune Disease Status in NSW, Australia (July 2000 – December 2010)

Maternal autoimmune condition	ADHD cases, No.		Incidence (per 1000 person-years)		HR (95% CI)	
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	Crude ^a	Adjusted ^b
Any autoimmune condition	346	1080	4.67	3.63	1.29 (1.14-1.46)	1.30 (1.15-1.46)
Graves disease	58	207	4.38	3.87	1.14 (0.85-1.52)	1.18 (0.88-1.58)
Type 1 diabetes	66	125	7.99	3.65	2.20 (1.64-2.96)	2.23 (1.66-3.00)
Crohn disease	28	115	3.59	3.63	0.99 (0.65-1.50)	0.99 (0.66-1.51)
Ulcerative colitis	18	97	2.35	3.12	0.75 (0.46-1.25)	0.73 (0.44-1.21)
Celiac disease	32	99	5.52	4.17	1.33 (0.88-2.01)	1.32 (0.87-1.99)
Systemic lupus erythematosus	20	76	3.68	3.39	1.09 (0.68-1.75)	1.13 (0.71-1.82)
Immune thrombocytopenic purpura	15	64	3.08	3.20	0.97 (0.55-1.69)	0.93 (0.54-1.63)
Autoimmune thyroiditis	15	54	3.70	3.21	1.16 (0.65-2.08)	1.17 (0.65-2.11)
Psoriasis	23	60	7.34	4.55	1.62 (1.00-2.64)	1.66 (1.02-2.70)
Rheumatic fever or carditis	21	50	6.57	3.73	1.77 (1.07-2.94)	1.75 (1.06-2.89)
Multiple sclerosis	15	52	5.06	4.17	1.22 (0.69-2.18)	1.27 (0.71-2.25)
Rheumatoid arthritis	17	51	5.99	4.26	1.42 (0.82-2.45)	1.38 (0.79-2.41)

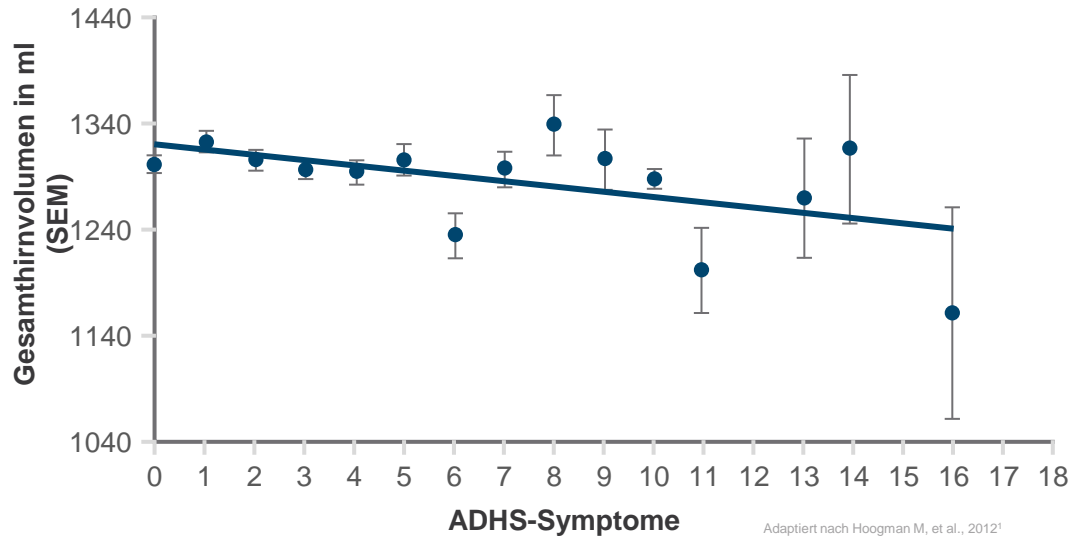
Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; HR, hazard ratio.

^a Cohort propensity score matched to control for year of birth, parity, maternal age, country of birth, maternal mental health conditions, socioeconomic

disadvantage, place of residence, and smoking during pregnancy.

^b Regression model additionally adjusted for child sex.

Neurobiologie von ADHS: Strukturelle Unterschiede



Die Gesamtzahl der selbstberichteten ADHS-Symptome waren bei Erwachsenen mit dem Gesamthirnvolumen assoziiert ($p=0,014$).¹

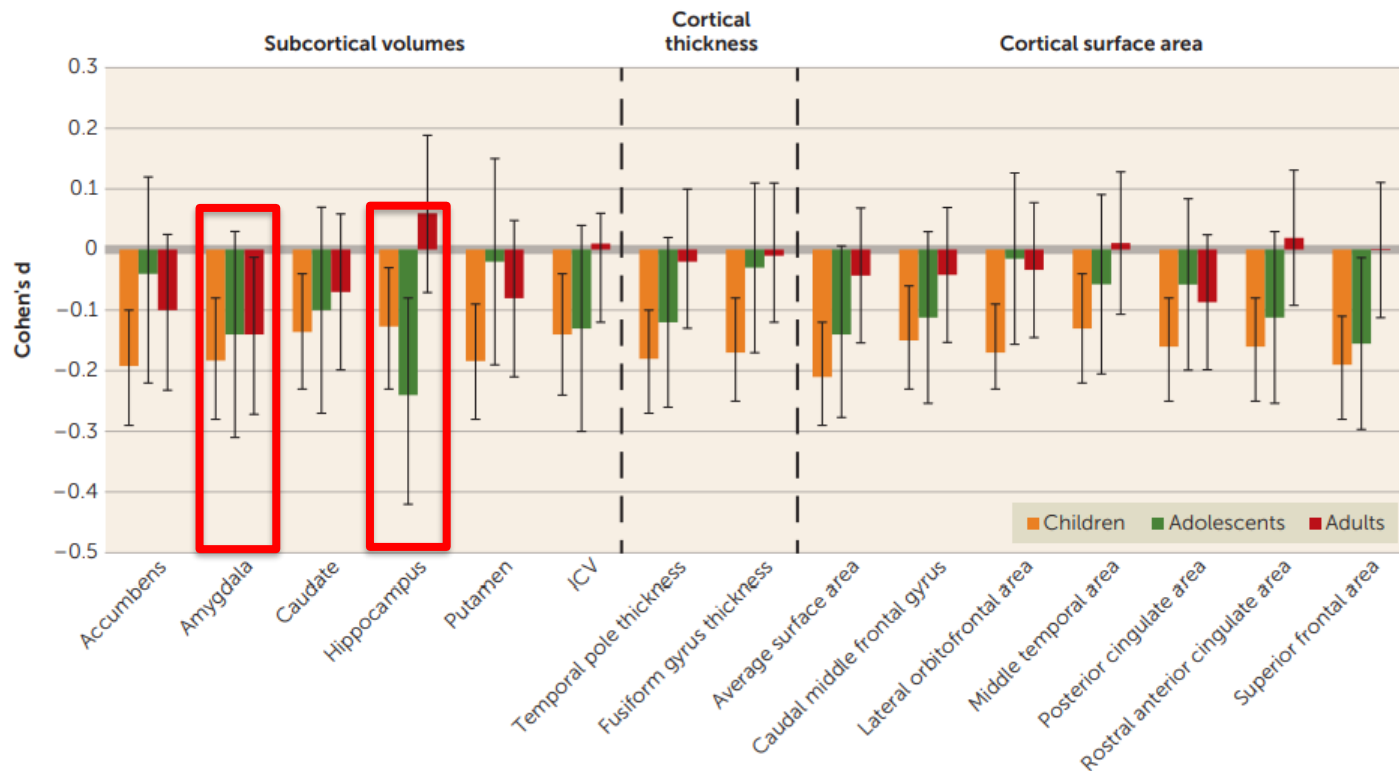
n=652

SEM, Standardfehler des Mittelwerts (standard error of the mean)

1. Hoogman M, et al. Current self-reported symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder are associated with total brain volume in healthy adults. PLoS One 2012; 7: e31273., Foto: Pixabay AI generated, lizenzfrei.

Bildgebung bei ADHS – Volumetrie

(> 3.000 Studienteilnehmer 4–3 Jahre)

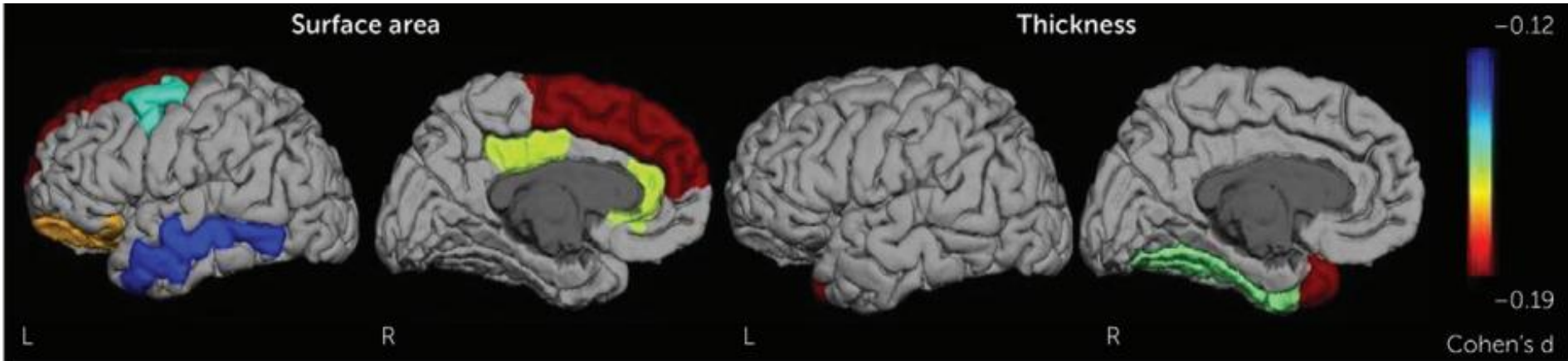


Hoogman, Martine et al. "Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples." *The American journal of psychiatry* vol. 176,7 (2019): 531-542. doi:10.1176/appi.ajp.2019.18091033Am J Psychiatry 2019; 176:531-542; doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18091033;

Hoogman, Martine, et al. "Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults—Authors' reply." *The Lancet Psychiatry* 4.6 (2017): 440-441.

Bildgebung bei ADHS – Volumetrie

(> 3.000 Studienteilnehmer 4–3 Jahre)



Hoogman, Martine et al. "Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples." *The American journal of psychiatry* vol. 176,7 (2019): 531-542. doi:10.1176/appi.ajp.2019.18091033Am J Psychiatry 2019; 176:531-542; doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18091033;

Hoogman, Martine, et al. "Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults—Authors' reply." *The Lancet Psychiatry* 4.6 (2017): 440-441.

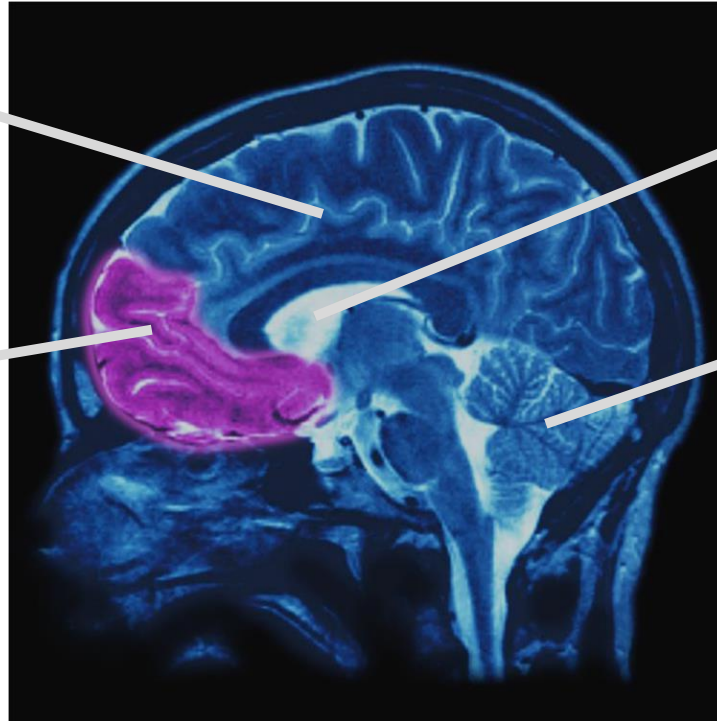
An der Exekutivfunktion beteiligte Hirnregionen: Schlüsselfaktoren für ADHS

Cingulärer Kortex

- Aufrechterhaltung und Verlagerung der Aufmerksamkeit¹
 - Geteilte Aufmerksamkeit¹
 - Antworten mit offenem Ende¹
- Integration von Verstärkungen²

Präfrontaler Kortex

- Aufrechterhaltung / Verarbeitung von Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis^{1,3}
- Intelligente Entscheidungsfindung⁴
- Einsicht⁴
- Urteilsvermögen⁴
- Unterdrückung von Ablenkungen⁴



Nucleus caudatus

- Klassifizierungslernen⁵

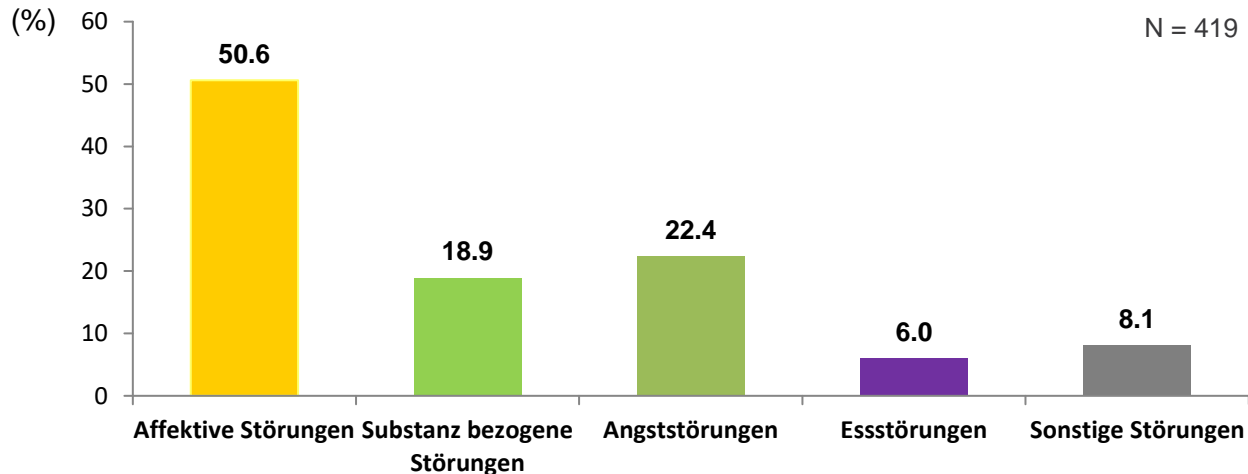
Cerebellum

- Planung⁶
- Mengenverschiebung⁶
- Abstraktes Denken⁶
- Sprachliche Gewandtheit⁶
- Arbeitsgedächtnis⁶
- Unterdrückung von Ablenkungen⁶

1. MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000; 288: 1835–8; 2. Kennerley SW, et al. Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2006; 9: 940–7; 3. Wolf RC, et al. Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2252–66; 4. Arnsten AFT. The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *J Pediatr* 2009; 154: I-S43; 5. Seger CA & Cincotta CM. The roles of the caudate nucleus in human classification learning. *J Neurosci* 2005; 25: 2941–51; 6. Schmahmann JD & Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561–79.

Keine Therapie bedeutet NICHT: Kein Risiko

- **Psychisch:** Affektive Störungen, Angststörungen, **Sucht**, Schlafstörungen, Essstörungen, Suizidalität
- **Somatisch:** Adipositas, Metabolisches Syndrom, Unfallfolgen
- **Psychosozial:** Arbeitslosigkeit, Scheidungen, Inhaftierungen, Armut



Prävalenzschätzungen von ADHS in einer Stichprobe von stationären Patienten mit Alkoholabhängigkeit

ADHS-Prävalenz lag bei 20,5%

Table 3. Alcohol/Illicit Substance Use Variables for Patients With and Without ADHD Diagnosis (ADHD vs. No ADHD).

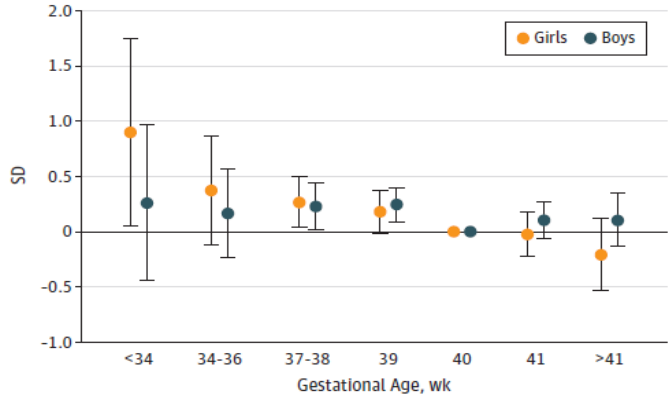
	ADHD (N = 85)		No ADHD (N = 319)		p
	M/% (n)	SD	M/% (n)	SD	
Drug use disorder (except alcohol and nicotine) in % (n)	32.9% (28)		11.6% (37)		<.001 ^{***b}
Amphetamine use disorder in % (n)	4.7% (4)		0.3% (1)		.008 ^{***d}
Cannabis use disorder in % (n)	23.5% (20)		7.8% (25)		<.001 ^{***d}
Sedative use disorder in % (n)	1.2% (1)		2.5% (8)		.691 ^b
Opioid use disorder in % (n)	1.2% (1)		1.6% (5)		1.0 ^d
Cocaine use disorder in % (n)	1.2% (1)		0.3% (1)		.377 ^d
Polydrug use disorder in % (n)	8.2% (7)		1.6% (5)		.005 ^{***d}

- **Höherer Anteil von illegalem Drogen-Beikonsum.**
- **Alkohol-Abhängigkeit startet früher und war schwerer.**

Association of Gestational Age at Birth With Symptoms of ADHD in Children

Sekundäres ADHS

Gestational Age at Birth and Attention-Deficit / Hyperactivity Symptoms in 5-Year-Old Boys and Girls



Dots indicate differences in fractions of SWS compared with same-sex siblings born at gestational week 40. Error bars indicate 95% CIs.

Key Points

Questions

Is the association between gestational age at birth and symptoms of attention-deficit / hyperactivity disorder the same at 5 and 8 years of age, and are there possible sex differences in the associations?

Findings

In this population-based cohort study of **113 227 children** that used a sibling comparison approach to adjust for confounding, an association was found between early preterm birth (gestational age <34 weeks) and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool and school-age children.

Meaning

The findings illustrate potential gains of reducing preterm birth and the importance of providing custom support to children born preterm to prevent neurodevelopmental problems.

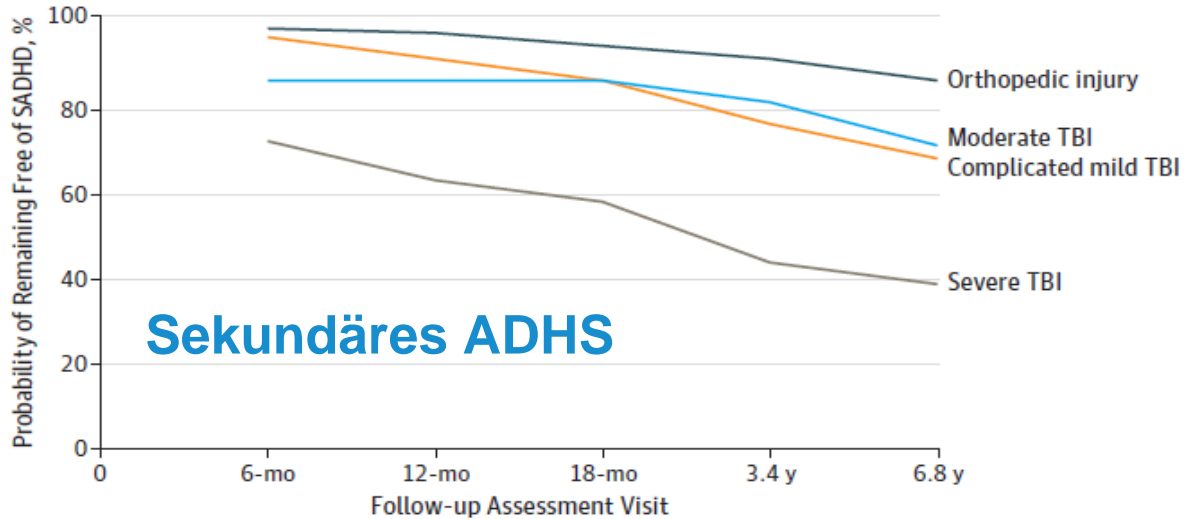
Conclusions and Relevance

After accounting for unmeasured genetic and environmental factors, early preterm birth was associated with a higher level of ADHD symptoms in preschool children.

Early premature birth was associated with **inattentive but not hyperactive symptoms in 8-year-old children**. This study demonstrates the importance of differentiating between inattention and hyperactivity/impulsivity and stratifying on sex in the study of childhood ADHD.

Secondary ADHD in Children and Adolescents 5 to 10 Years After Traumatic Brain Injury

Cumulative Survival Rate for Each Injury Group Across Study Period



Sekundäres ADHS



Meaning

Injury and environmental factors were associated with risk of secondary attention-deficit / hyperactivity disorder, with new onset up to 6.8 years after injury, highlighting the importance of identifying risk and promoting long-term follow-up of patients with high risk for secondary attention-deficit / hyperactivity disorder.

Association of Digital Media Use With Subsequent Symptoms of ADHD Among Adolescents

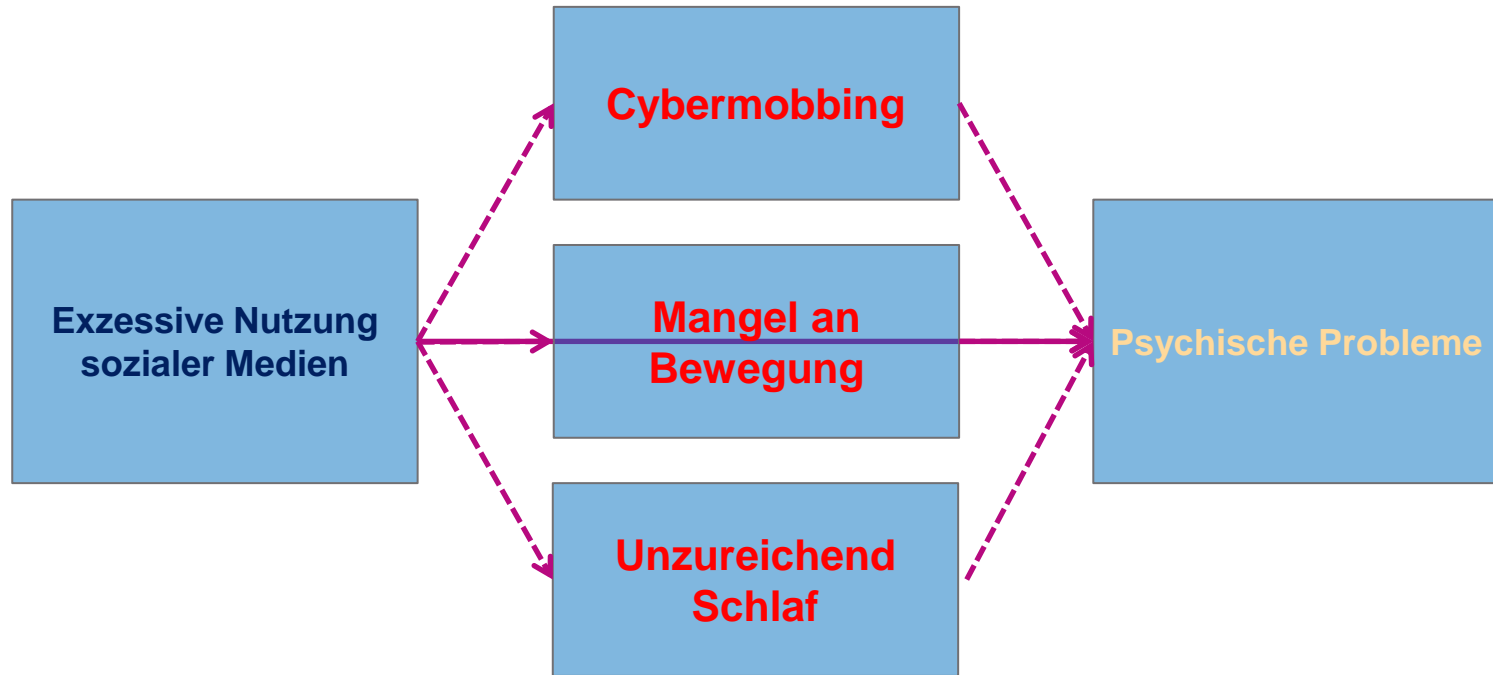


Sekundäres ADHS

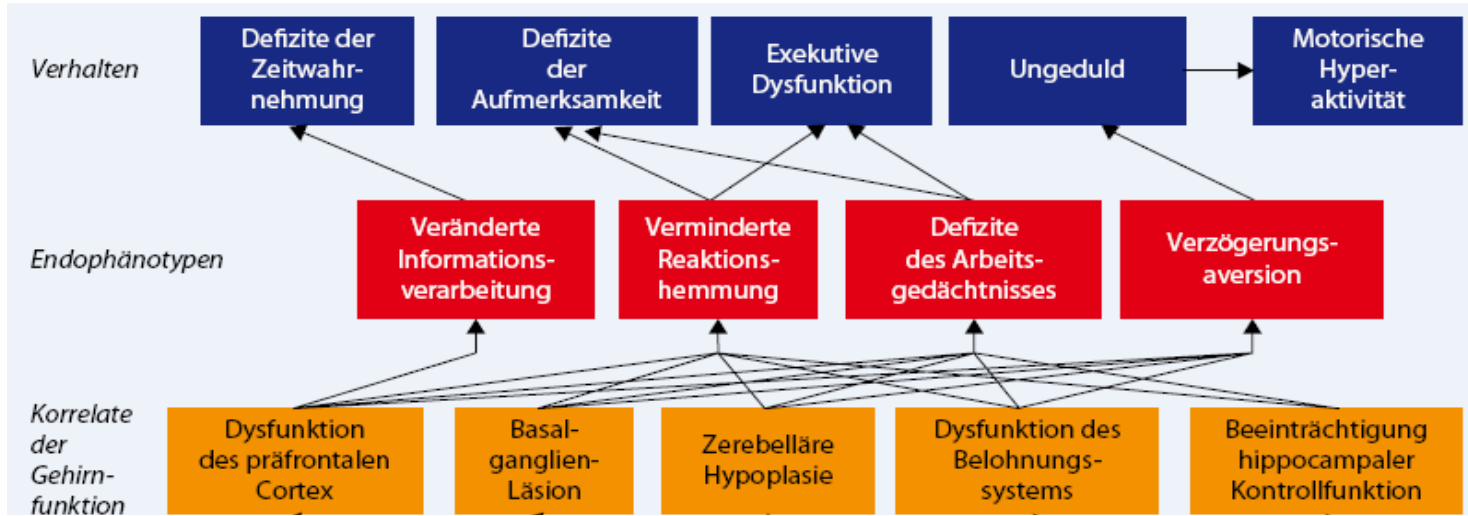
High-frequency digital media use (defined as a past-week use of **14 different media activities**, such as checking social media, liking or commenting on others' posts, online browsing, or streaming videos many times **a day**); significantly stronger in **boys** and participants with **more mental health symptoms**.

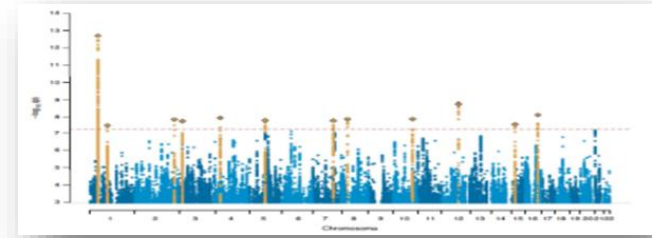
Regression Variable	Past 6-Month ADHD Symptoms at Follow-ups, Odds Ratio (95% CI) ^b	P Value ^b
Unadjusted Model^c		
Digital media activities used at a high-frequency rate, No. ^d	1.11 (1.06-1.16)	<.001
Time ^e	0.95 (0.87-1.04)	.29
No. of digital media activities used at a high-frequency rate × time ^f	0.98 (0.96-1.01)	.11
Adjusted Model^g		
Digital media activities used at a high-frequency rate, No. ^d	1.10 (1.05-1.15)	<.001
Time ^e	0.95 (0.87-1.05)	.33
No. of digital media activities used at a high-frequency rate × time ^f	0.99 (0.97-1.01)	.30
Girls vs boys	0.41 (0.30-0.56)	<.001
Delinquent behavior (continuous variable) ^{h,j}	1.36 (1.15-1.61)	<.001
CESD scale for depressive symptoms (continuous variable) ^{h,j}	1.90 (1.58-2.29)	<.001

Mechanismen des Zusammenhangs von übermäßigem sozialem Medienkonsum und psychischen Problemen



Zusammenfassung





- ADHS = **Lebensspanne** mit hoher **Genetik**
- Fetale und kortikale **Entwicklungsstörung**
- Starke Assoziation mit familiären **immunologischen** Erkrankungen
- **Hohe Stressassoziation** – Denken Sie immer auch an **Stressmanagement, Bewegung und Schlafedukation** 😊

FOKUS ADHS



Vitos Klinik Eichberg & Vitos Klinikums Rheingau – 175 Jahre alt

Vielen Dank

