

Übersichtsarbeit

Genetische Befunde bei der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Benno Graf Schimmelmann¹, Susann Friedel¹, Hanna Christiansen¹,
Astrid Dempfle², Anke Hinney¹ und Johannes Hebebrand¹

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universität Duisburg-Essen

²Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Philipps-Universität Marburg

Zusammenfassung: Die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist mit einer Prävalenz von 3–7% eine häufige kinder- und jugendpsychiatrische Störung. Auf der Basis formalgenetischer Studien ergibt sich eine Heritabilitätsschätzung von 60–80% für ADHS mit einem ca. 5-fach erhöhten Risiko für erstgradige Verwandte von Betroffenen. Bislang vier Genomscans lieferten potentiell relevante chromosomale Regionen, insbesondere den einheitlichen Kopplungsbefund auf 5p13. Aus einer Vielzahl von Assoziationsstudien zu Kandidatengenen deuten aktuelle Metaanalysen auf die Relevanz der Gene der dopaminergen Rezeptoren DRD4 und DRD5 sowie des serotonergen Rezeptors HTR1B und des Synaptosomal Assoziierten Proteins (SNAP-25). In Tiermodellen liegen vorwiegend Paradigmen für Hyperaktivität vor; diese sind in knockout- und Quantitative Trait Loci (QTL) Designs mit viel versprechenden Ergebnissen zum dopaminergen System untersucht worden. Es ist davon auszugehen, dass erst das Zusammenwirken verschiedener Gen-Varianten mit jeweils moderatem bis hin zu kleinem Effekt den Phänotyp ADHS bedingen (Oligo-/ Polygenie) und bei verschiedenen Betroffenen unterschiedliche Kombinationen von prädisponierenden Gen-Polymorphismen zu ADHS führen können. Entsprechend sind für molekulargenetische Studien große Fallzahlen notwendig und die bisherigen Befunde als vorläufig zu interpretieren. Zukunftsweisend für die molekulargenetische Aufklärung von ADHS sind SNP-basierte Genomscans, mit denen 10 000–1 000 000 einzelne Polymorphismen (SNPs) gleichzeitig untersucht werden können. Tiermodelle liefern Hinweise auf die Funktion relevanter Kandidatengene und tragen zur Erweiterung der bislang teilweise widersprüchlichen Kenntnisse zur Neurobiologie des ADHS bei.

Schlüsselwörter: HKS, Molekulargenetik, Kopplung, Störung des Sozialverhaltens

Summary: *Genetic findings in Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD)*

Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common child and adolescent psychiatric disorder with a prevalence rate of 3–7%. Formal genetic studies provided an estimated heritability of 0.6–0.8 and an approximately five-fold elevated risk for ADHD in first-degree relatives. Currently, four genome scans have led to the identification of chromosomal regions potentially relevant in ADHD; especially the evidence for linkage to chromosome 5p13 is convincing. Meta-analyses of a large number of candidate gene studies suggest association with gene variants of the dopaminergic receptors DRD4 and DRD5, the serotonergic receptor HTR1B, and the synaptosomal receptor protein (SNAP-25). Hyperactivity has been investigated particularly in animal models, focusing on knockout- and quantitative trait loci (QTL) designs, with promising results for the dopaminergic system. It is likely that several gene polymorphisms with moderate to small effect sizes contribute to the phenotype ADHD; different combinations of such predisposing variants presumably underlie ADHD in different individuals. Therefore, large samples for molecular genetic studies are mandatory to detect these polymorphisms. Accordingly, several of today's findings have to be regarded as preliminary. The understanding of ADHD's neurobiology may be advanced by new technologies, such as SNP-based genome scans performed with gene chips comprising 10,000–1,000,000 SNPs, as well as using more sophisticated animal model designs.

Keywords: HKS, molecular genetics, linkage, oppositional defiant disorder, conduct disorder

Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist mit einer Prävalenz von 3–7% eine häufige kinder- und jugendpsychiatrische Störung (Faraone & Doyle, 2001). Die Kernsymptome sind verminderte Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und erhöhte Impulsivität. Nach DSM-IV werden je nach Überwiegen der Kernsymptome die Subtypen «vorwiegend unaufmerksam», «vorwiegend hyperaktiv/impulsiv» sowie der kombinierte Subtyp unterschieden. Nach ICD-10 wird die Diagnose nur gestellt, wenn alle drei Kernsymptome auftreten. Isolierte Aufmerksamkeitsstörungen werden unter «Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend» (ICD-10: F98.8) verschlüsselt. In klinischen Populationen ist der kombinierte Subtyp nach DSM-IV mit etwa 80% der häufigste (Lalonde et al., 1998), während in nicht-klinischen epidemiologischen Populationen der unaufmerksame Subtyp überwiegt (Neuman et al., 2005). Jungen sind in klinischen Populationen von ADHS 4–9 mal häufiger betroffen als Mädchen (APA, 1994), während das Geschlechterverhältnis in epidemiologischen Kohorten eher 2:1 zu sein scheint (Neuman et al., 2005). Häufige komorbide Störungen bei ADHS sind Störungen des Sozialverhaltens, umschriebene motorische Entwicklungsstörungen, Teilleistungsschwächen und emotionale Störungen des Kindesalters inklusive Angststörungen (Levy et al., 2005).

Die wesentlichen pathogenetischen Vorstellungen zur ADHS umfassen sowohl genetische als auch umweltbedingte Ursachen (multifaktorielle Ätiologie; Faraone & Doyle, 2001). Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien ermöglichen eine Aussage zur Beteiligung sowohl genetischer als auch von Umweltfaktoren. Molekulargenetische Studien zielen auf die Identifikation der beteiligten Gene ab.

Formalgenetische Befunde

Alle bisher zur ADHS durchgeführten Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien haben zu einem fundierten Verständnis des Anteils genetischer und Umweltfaktoren an der Entstehung von ADHS geführt. Auf der Basis dieser Studien (für eine ausführliche Übersicht siehe Smidt et al., 2003) ergibt sich eine Heritabilitätsschätzung für ADHS von 0,6–0,8 (d.h. 60–80% der Störung sind auf genetische Faktoren zurück zu führen), die die Erblichkeitsschätzungen der meisten anderen häufigen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbilder übersteigt. Die Konkordanzraten für monozygote Zwillinge liegen bei 50–80%, die für dizygote Zwillinge bei 30–40%. Legt man dimensional erfasste Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität/Impulsivität zu Grunde, ergeben sich Korrelationen von 0,48 bis 0,92 für monozygote und 0,21 bis 0,57 für dizygote Zwillinge (Smidt et al., 2003). Hinweise auf den Einfluss gemeinsamer Umweltbedingungen finden sich in Zwi-

lingsstudien nicht oder nur von sehr geringer Stärke, so dass Hypothesen zur ausschließlichen Verursachung durch soziale Faktoren oder andere Umweltbelastungen als widerlegt gelten (Goodman & Stevenson, 1989).

Obwohl die Übereinstimmung bzgl. der ADHS-Kernsymptome zwischen verschiedenen Beurteilern (Eltern, Lehrer) gering ist, kommt man auf der Basis unterschiedlicher Informanten (z.B. Mütter, Väter, Lehrer) zu relativ einheitlichen Heritabilitätsschätzungen (Martin et al., 2002). Hinweise auf eine überlappende genetische Basis von ADHS und einer Störung des Sozialverhaltens liegen vor, kaum aber für ADHS und Lese- und Rechtschreibschwäche. Als Basis für eine Störung des Sozialverhaltens werden zusätzliche Umweltfaktoren angenommen. Das Risiko für ADHS bei erstgradigen Angehörigen von Patienten ist etwa um das 5-fache erhöht (Biederman et al., 1992; Faraone et al., 2000). Bei ca. 55% aller Familien mit einem betroffenen Kind leidet oder litt mindestens ein Elternteil ebenfalls an ADHS (Smalley et al., 2000). Interessanterweise findet sich jedoch keine familiäre Häufung bestimmter ADHS-Subtypen oder Schweregrade. Ebenso wenig lässt sich eine erhöhte familiäre Häufung bei Mädchen mit ADHS nachweisen, so dass die Hypothese, ein höherer «Gendosis»-Schwellenwert bei Mädchen könnte die niedrigere Prävalenz bei diesem Geschlecht erklären, nicht bestätigt wurde (Smidt et al., 2003).

Molekulargenetische Befunde

Genomscans

Genomscans dienen der Identifizierung von chromosomalen Regionen, in denen mutmaßlich krankheitsrelevante Gene lokalisiert sind. Einem Genomscan liegt bei komplexen Erkrankungen die Annahme zu Grunde, dass der ähnliche Phänotyp zweier Geschwister durch die gleichen Genvarianten (= Allele) bedingt wird. Gesucht wird nach chromosomalen Regionen, die bei betroffenen Geschwistern häufiger übereinstimmen, als aufgrund zufälliger Vererbung zu erwarten wäre. Bei einem Genomscan werden üblicherweise ca. 400 Mikrosatellitenmarker (Di-, Tri- oder Tetranukleotid Repeat-Elemente, z.B. CACACA_n), die in Abständen von ca. 10 centi Morgan (cM; Morton, 1998) gleichmäßig über das gesamte Genom verteilt sind, untersucht. Die erwartete Rate gemeinsamer Allele ist bei Geschwistern durchschnittlich 50%, wenn der betreffende Marker *nicht* mit dem Phänotyp gekoppelt ist. Abweichungen von dieser erwarteten Wahrscheinlichkeit werden als Logarithmus der Odds (LOD-Score) angegeben und liefern einen Hinweis auf Kopplung mit dem Phänotyp. Als signifikante Kopplung werden bei komplexen genetischen Störungen wie ADHS und bei Analysen ohne spezifisches Vererbungsmodell (non-parametrisch) LOD-Scores von größer als 3,3 und als «auf Kopplung hinweisende» LOD-Scores zwischen 2,2 und 3,29 angesehen (Lander & Kruglyak, 1995). Da die identifizierten Regionen meist mehrere Milli-

onen Basenpaare umfassen, liegen zahlreiche Gene darin. Es bedarf weitergehender molekulargenetischer Ansätze, um eine solche Region fein zu kartieren und somit die Voraussetzung für die Identifikation des eigentlich relevanten Gens und der relevanten Genvariante(n) zu schaffen. Neu-erdingen können nicht nur Mikrosatellitenmarker verwendet werden, sondern auch ein dichtes Netz von Oligonukleotiden (10 000 bis 1 000 000) zur Erkennung von Einzelbasen-Polymorphismen (SNPs). Die Abdeckung des Genoms ist dabei weit besser, so dass auf eine Feinkartierung weitgehend verzichtet werden kann. Dennoch müssen auch weiterhin erste positive Ergebnisse unbedingt in unabhängigen Stichproben bestätigt werden, um die Relevanz eines Befundes angemessen interpretieren zu können.

Zu ADHS liegen bislang vier unabhängige genomweite Genomscans vor (Arcos-Burgos et al., 2004; Bakker et al., 2003; Fisher et al., 2002; Hebebrand et al., 2006). Die einzige Region, die in einer gepoolten Analyse der ersten beiden Genomscans einer jeweils amerikanischen und holländischen Gruppe bestätigt wurde, ist die Region 5p13 (Ogdie et al., 2006). Diese Region ist interessant, da hier das Gen für den Dopamintransporter (DAT1) lokalisiert ist. Die parametrische Analyse eines eigenen Befundes auf Chromosom 5p (Hebebrand et al., 2006) ergab für ein dominantes Vererbungsmodell einen LOD-Score von 4.75. Interessanterweise zeigte die quantitative Analyse der DSM-IV Symptome für diese Region einen signifikant höheren Peak für Unaufmerksamkeit als für Hyperaktivität/Impulsivität (Abb. 1). Wir gehen daher davon aus, dass das potentielle Kandidatengen in dieser Region ursächlich an der Unaufmerksamkeitssymptomatik des ADHS beteiligt ist.

Nebst 5p wurden die höchsten LOD-Scores bislang für die Regionen 11q, 16p und 15q gefunden (4,0, 3,73 und 3,54). Auf 11q liegt das Gen für den Dopaminrezeptor D2 (DRD2). Abgesehen von 5p gibt es in den vier Genomscans einige übereinstimmende Kopplungsregionen (Hebebrand

et al., 2006, Abb. 2); ob es sich hier um Bestätigungen oder Zufall handelt, kann derzeit nicht eindeutig beantwortet werden. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass an der Entstehung von ADHS mehrere Gene mitwirken (Oligo-/Polygenie), das heißt mehrere Gene mit moderaten bis niedrigen Effektstärken können gemeinsam zum Phänotyp prädisponieren. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass unterschiedliche Kombinationen von Genvarianten bei Betroffenen zum gleichen bzw. ähnlichen Phänotyp führen können. Valide Ergebnisse in Genomscans sind entsprechend nur zu erwarten, wenn die Fallzahl für die jeweilige Effektstärke einer Genvariante und die Frequenz, mit der diese Genvariante in Familien mit ADHS auftritt, angemessen sind. Die Fallzahlen der vier Genomscans liegen bei «nur» 16 Multigenerationsfamilien bzw. bei bis zu 204 Kernfamilien mit zwei betroffenen Geschwistern. Somit können falsch positive Kopplungssignale ermittelt worden sein; zudem sind mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit mehrere Regionen nicht detektiert worden, in denen prädisponierende Allele mit kleinen Effektstärken und niedriger Frequenz liegen. Darüber hinaus könnten die diskrepanten Kopplungsbefunde auch mit Unterschieden in der Diagnostik und Rekrutierungsstrategie zusammenhängen (ethnischer Hintergrund, ADHS-Subtypen, Geschlechts- und Altersverteilung, Intelligenz, Komorbiditäten und sozioökonomischer Status).

Assoziationsstudien

Beim Kandidatengenansatz wird untersucht, ob ein bestimmtes Gen an der Entstehung eines Phänotyps beteiligt ist. Dafür ist unabdingbar, dass zunächst eine Hypothese hinsichtlich der Entstehung der Erkrankung vorliegt. Nur so kann eines der ca. 25 000 menschlichen Gene als potentiell relevant eingestuft werden. Kandidatengene werden

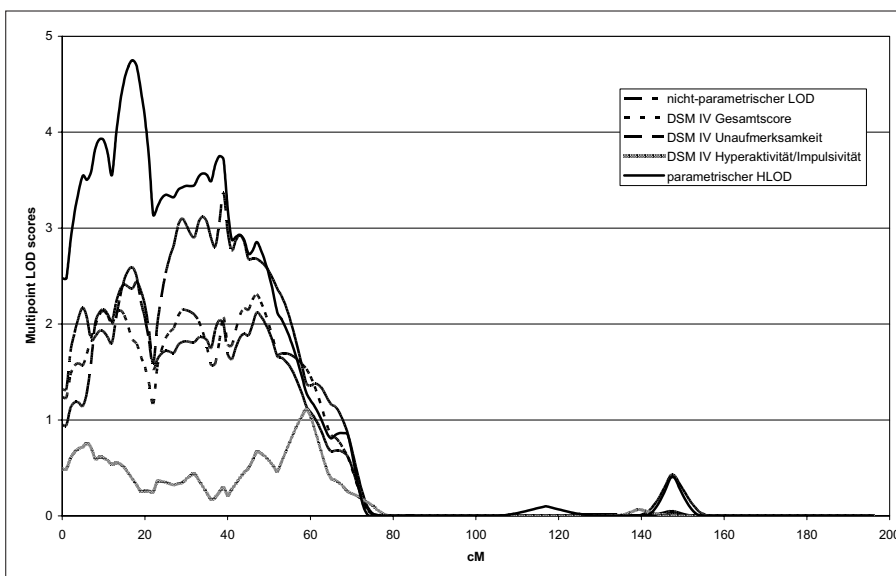


Abbildung 1: LOD-Scores für ADHS auf Chromosom 5 (Hebebrand et al., 2006).

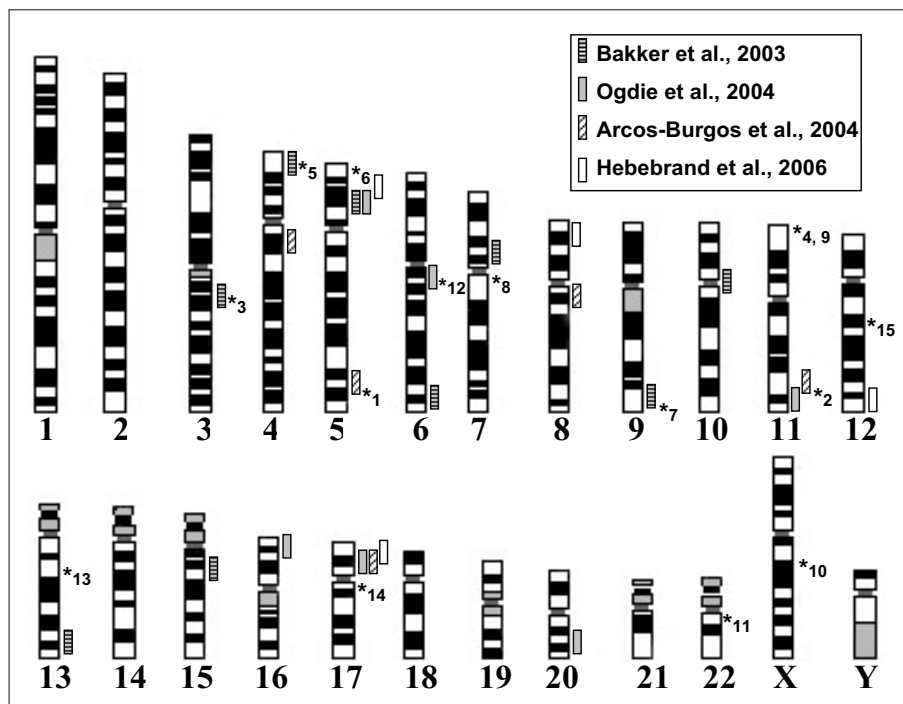


Abbildung 2: Chromosomale Regionen, die in Genomscans für ADHS identifiziert wurden und Lokalisation der Kandidatengene (Bakker et al., 2003; Ogdie et al., 2003, 2004; Arcos-Burgos et al., 2004; Hebebrand et al., 2006). Jeder Strich repräsentiert eine Kopplungsregion (LOD > 1) Kandidatengene: *1 DRD1; *2 DRD2; *3 DRD3; *4 DRD4; *5 DRD5; *6 DAT1; *7 Dopaminbetahydroxylase; *8 DOPA-Decarboxylase; *9 Tyrosin-Hydroxylase; *10 MAOA; *11 COMT; *12 HTR1B; *13 HTR2A; *14 5-HTT; *15 TPH2.

aufgrund biochemischer, physiologischer, pharmakologischer, molekulargenetischer- bzw. molekularbiologischer Erkenntnisse ausgewählt. Im Rahmen einer Mutationsanalyse werden im betreffenden Gen Varianten gesucht, üblicherweise «Single Nucleotide Polymorphisms» (SNPs), bei denen nur ein einzelnes Nukleotid ausgetauscht ist, oder VNTRs (Variable Number of Tandem Repeat). Diese Varianten können selbst funktionell relevant oder als Marker im Kopplungsungleichgewicht mit anderen funktionell relevanten Varianten eines Gens sein. Eine oder mehrere Varianten werden bei einer größeren Anzahl von Merkmalsträgern («Fällen») und Kontrollen (Fall-Kontroll-Studie), bzw. bei Eltern und mindestens einem betroffenen Kind (familienbasierte Assoziation) genotypisiert. Ergeben sich signifikante Unterschiede in der Frequenz einer solchen Variante zwischen Fällen und Kontrollen, bzw. wird die Variante überzufällig häufig von Eltern an das betroffene Kind weitergegeben, so spricht man von Assoziation (Laird & Lange, 2006), beim Familien-basierten Ansatz zusätzlich auch von Kopplung. Bei den meist relativ kleinen Effekten der einzelnen Varianten (z.B. relatives Risikos eines Variantenträgers zwar über 1 aber unter 1,5), müssen tausende von Fällen und Kontrollen rekrutiert und untersucht werden, um zu validen Ergebnissen zu gelangen. Gerade bei Genvarianten mit einer solch niedrigen Effektstärke findet man in der Literatur gehäuft sowohl positive wie auch negative Ergebnisse. Die Auswahl der Kontrollgruppe bei Fall-Kontrollstudien ist von kritischer Bedeutung; Stratifikationseffekte sollten vermieden werden, können aber im Falle einer positiven Assoziation kaum eindeutig ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu sind familienbasierte Assoziationsstudien (beispielsweise Transmissions-Di-

sequilibrium-Tests, TDT; Ewens & Spielmann, 1995) eine Kombination aus Kopplung und Assoziation, die nicht den Stratifikationsproblemen einer Fall-Kontroll-Studie unterliegen. Assoziationsstudien zu ADHS fokussierten bislang vor allem auf Genen der monoaminergen Neurotransmittersysteme (Dopamin, Serotonin und Noradrenalin) und auf Genen, deren Produkte in der Hirnreifung oder der allgemeinen Modulation von Neurotransmission von Bedeutung sind.

Dopaminerges System

Aufgrund der – wenn auch nicht ganz geklärten – Wirkungsweise von Stimulanzien über die Blockade des Dopamintransporters (DAT1), sind Kandidatengene des dopaminergen Systems am häufigsten untersucht worden, so dass bereits Metaanalysen vorliegen. Besonders robust ist die Assoziation zwischen einem 48-Basenpaar (bp) Repeat-Polymorphismus im Exon 3 des Dopamin Rezeptors D4 Gens (DRD4) und ADHS, welcher besonders im präfrontalen Kortex exprimiert wird (Falzone et al., 2002). Die kürzlich erschienene Metaanalyse von Li und Mitarbeitern (2006) ergab bei Vorliegen des DRD4 7-Repeat Allels ein 1,34-fach höheres Risiko für ADHS ($p = 2 \times 10^{-12}$), beim Vorliegen des 5-Repeat Allels ein 1,68-fach erhöhtes Risiko ($p = 0,005$) und bei Vorliegen des 4-Repeat Allels ein 1,11-fach erniedrigtes Risiko im Sinne eines protektiven Faktors (Odds ratio für ADHS entsprechend = 0,90, $p = 0,004$). Diesen Ergebnissen liegen 33, 21, respektive 27 Fall-Kontroll- und familienbasierte Assoziationsstudien aus Europa und Asien zugrunde. Die Frequenz des 7-Re-

peat Allels in europäischen Assoziationsstudien lag zwischen 9,1 und 25,6%, in Asien faktisch bei 0. Das potentiell protektive 4-Repeat Allel hatte studienübergreifend eine Prävalenz von 60,8–77% in der Normalbevölkerung. Hinweise auf einen Publikationsbias, der potentiell auf Grund der Nicht-Veröffentlichung von Negativbefunden von Seiten der Autoren oder Journals vorkommen kann, lagen mutmaßlich nicht vor. Allerdings war der Effekt des 7-repeat Allels etwas schwächer ausgeprägt, wenn ausschließlich familienbasierte Studien zugrunde gelegt wurden.

Im Zusammenhang mit dem DRD5 Rezeptor wurde am häufigsten ein 5' lokalisierter VNTR untersucht. Die Metaanalyse von bislang 9 europäischen Studien ergab für das 148 bp Allel Hinweise auf eine Assoziation mit ADHS (OR = 1,34, $p = 8 \times 10^{-8}$; Li et al., 2006).

Eine der am häufigsten untersuchten Variante für ADHS ist der 3' VNTR im Gen des Dopamintransporters (*DAT1*). Die aktuellste Metaanalyse von 26 Assoziations- und TDT-Studien aus dem europäischen und asiatischen Sprachraum lieferte keine Hinweise auf eine Beteiligung des *DAT1* 3' VNTRs an der Ätiologie der ADHS; allerdings liegen Hinweise für eine signifikante Heterogenität zwischen den familienbasierten Assoziationsstudien aus Europa (stärkere Effekte) und Fall-Kontrollstudien aus Asien (schwächere Effekte) vor. Eine Metaanalyse von 11 familienbasierten und 2 Fall-Kontroll-Assoziationsstudien zur Katechol-O-Methyltransferase (COMT; Cheuk & Wong, 2006) ergab keine signifikante Assoziation zu ADHS. Weitere Kandidatengene sind die Gene der Dopamin D1–3 Rezeptoren, der Dopaminbetahydroxylase, der DOPA-Decarboxylase, der Tyrosin Hydroxylase und der Monoamin Oxidase A mit bislang uneindeutigen Befunden (Bhaduri & Mhukopadhyay, 2006; Domschke et al., 2005; Faraone et al., 2005; Hawi et al., 2001).

Serotonerges System

Für ADHS untersuchte Kandidatengene des serotonergen Systems sind die Gene des HTR1B und HTR2A Rezeptors, des Serotonintransporters (5-HTT) und der Tryptophan Hydroxylase (TPH2). Das Serotonintransportergen ist vielleicht das am besten untersuchte für psychiatrische Störungen insgesamt (Anguelova et al., 2003). Vier Fall-Kontroll-Studien bestätigten eine Assoziation zwischen einer 44-Basenpaar Deletion (5-HTTLPR) in der Promoterregion des Serotonintransportergens und ADHS (Curran et al., 2005; Manor et al., 2001; Seeger et al., 2001; Zoroglu et al., 2002), während zwei Studien keine Assoziation zu ADHS beobachteten (Kent et al., 2002; Langley et al., 2003). Die aktuelle Studienlage spricht für eine Assoziation zwischen dem HTR1B Rezeptor Gen und ADHS (gepoolte Odds Ratio = 1,44; Faraone et al., 2005). Die Befunde zur Tryptophan Hydroxylase und zum HTR2A Rezeptor sind widersprüchlich (Faraone et al., 2005; Li et al., 2006b und 2006c; Walitza et al., 2005).

Andere Kandidatengene

Aus dem noradrenergen System wurden bislang Polymorphismen dreier adrenerger Rezeptoren (α -2A, 2C und 1C) und des Noradrenalintransporters untersucht. Bislang liegen widersprüchliche Hinweise auf ihre Assoziation mit ADHS vor (Faraone et al., 2005; Schmitz et al., 2006); jedoch sind erst wenige Polymorphismen in Studien mit kleinen Fallzahlen untersucht worden. Das synaptosomal assoziierte Protein 25 (SNAP-25) spielt eine Rolle bei der Freisetzung von Neurotransmittern aus neuronalen Vesikeln in den synaptischen Spalt. Polymorphismen im SNAP-25 wurden in mehreren Studien mit ADHS assoziiert (gepoolte OR = 1,19; Faraone et al., 2005). Weitere Kandidatengene mit bislang uneindeutigen Befunden zur Assoziation mit ADHS sind die Gene der acetylcholinergen Rezeptoren CHRNA 4 und 7, des glutaminergen N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Rezeptors (Faraone et al., 2005) sowie des Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF; Friedel et al., 2005; Kent et al., 2005). In neuen Studien wird verstärkt die bevorzugte paternale Transmission krankheitsrelevanter Allele untersucht (Hawi et al., 2005; Kent et al., 2005); bislang konnte allerdings keine dieser Studien unabhängig bestätigt werden (Schimmelmann et al., unveröffentlichte Daten). Zukünftige Studien mit großen Fallzahlen sind ebenso wie Metaanalysen notwendig, um die Vielzahl von Assoziationsbefunden zu ADHS zu bestätigen bzw. zu widerlegen.

Tiermodelle

Tiermodelle bieten viele experimentelle Vorteile wie beispielsweise eine kurze Generationsdauer, die Möglichkeit gezielte Kreuzungen durchzuführen oder Umwelt und Nahrung konstant zu halten. Spontan aufgetretene Mutationen sind dabei ebenso wichtig wie «Knockouts» oder anderweitig genetisch modifizierte Tiere. Im Folgenden sollen die relevanten Techniken und ausgewählte Befunde zu Tiermodellen der Hyperaktivität dargestellt werden. Hyperaktivität kann bei Mäusen beispielsweise durch Explorationsverhalten, Emotionalität und generelle Aktivität, die spontan auftreten oder durch Stressoren oder Substanzen induziert sind, operationalisiert werden (Moisan et al., 1996). Der Einfluss relevanter Kandidatengene auf Hyperaktivität wird in transgenen und knockout Tiermodellen untersucht. In transgenen Tiermodellen wird meist das zu untersuchende Gen verstärkt exprimiert, was zur erhöhten Produktion des kodierten Proteins und damit allgemein auch zur verstärkten Funktion desselben führt. In Knockout (KO)-Modellen wird untersucht, wie sich der Phänotyp eines Organismus verändert, wenn ein Gen ausgeschaltet ist und das Genprodukt nicht mehr hergestellt werden kann. Man unterscheidet zwischen heterozygoten und homozygoten KO-Modellen. Während bei homozygoten KO-Tieren beide Allele eines Gens ausgeschaltet sind, ist bei heterozygoten Tieren ein Allel noch intakt. An diesen Tieren

Tabelle 1

Ausgewählte Studien zur motorischen Aktivität in Knockout Mäusen für relevante ADHS Kandidatengene (modifiziert nach Heiser et al., 2004)

Kandidatengen	Genotyp ^a	Phänotyp	Literatur
DRD1	–/–	Erhöhte motorische Aktivität und kein stimulierender (bzw. supprimierender) Effekt nach Gabe von DRD1 Agonisten (bzw. Antagonisten)	Xu et al., 1994
DRD2	–/–	Reduzierte motorische Aktivität und spontane Bewegungen	Baik et al., 1995
DRD3	–/–	Erhöhte motorische Aktivität	Accili et al., 1996
DRD4	–/–	Weniger aktiv und mehr Vermeidungsverhalten Übererregbarkeit durch Ethanol, Kokain und Methylphenidat	Rubinstein et al., 1997; Falzone et al., 2002
DRD5	–/–	Mäuse unauffällig unter normalen Bedingungen, zeigten aber eine geringere Wirkung eines Hyperaktivität auslösenden DRD1/DRD5 Agonist	Holmes et al., 2001
DAT1	–/–	Spontane Hyperaktivität und erhöhte Stress-assoziierte Aktivität/Erregbarkeit Haloperidol und Clozapin reduzierten Hyperaktivität paradoxerweise reduzierten Amphetamin und Methylphenidat Hyperaktivität ebenso Hyperaktive Muster eher stereotyp, Angst vor neuen Situationen	Giros et al., 1996; Spielewoy et al., 2000; Pogorelov et al., 2005
DAT1	+/-	Weniger ängstlich als Wildtyp und weniger stereotype Hyperaktivität als homozygote KO-Maus	Pogorelov et al. 2005
5-HTT	–/–	Insgesamt wenig aktiv bei erhaltenem zirkadianen Aktivitätsmuster; Eindringlinge werden seltener und weniger intensiv angegriffen	Holmes et al., 2001
5-HTR1B	–/–	Attackiert Eindringlinge schneller und intensiver als Wildtyp; der die motorische Aktivität steigernde Effekt von RU24969 fehlt komplett	Saudou et al., 1994
COMT	–/–	Männliche KO-Mäuse aggressiver als Wildtyp; selektiver Dopamin (Wiederaufnahmehemmer) und Kokain induzierten motorische Hyperaktivität, diese nur in männlichen KO-Mäusen reduziert	Gogos et al., 1998 Huotari et al., 2002
DBH	–/–	Erhöhte motorische Aktivität, Prazosin (Alpha1AR Antagonist) ohne Effekt, verstärkte Verhaltensaktivierung durch tägliche Amphetamingabe	Weinshenker et al., 2002

^a homozygote (–/–) oder heterozygote (+/-) knockout (KO) Mäuse

wird untersucht, wie sich die verminderte oder ausgeschaltete Expression des Proteins auf den Organismus auswirkt und ob das intakte Allel die Funktion des ausgeschalteten Allels kompensieren kann.

In den sogenannten konditionellen KO-Tieren werden Gene in bestimmten Entwicklungsphasen oder bestimmten Geweben bzw. Organen ausgeschaltet (Nelson & Young, 1998; Williams et al., 2003); dies ist für Tiermodelle entwicklungsabhängiger kinder- und jugendpsychiatrischer Phänotypen besonders relevant. Darüber hinaus lassen sich die Effekte von Psychopharmaka auf die Hypo- oder Hyperaktivität der genetisch veränderten Mäuse studieren. Dies hat zum Verständnis der Wirkungsweise von Stimulanzien auf Hyperaktivität erheblich beigetragen, diese jedoch nicht vollständig aufgeklärt (Madras et al., 2005; Sotnikova et al., 2006). Ausgewählte Knockout Tiermodelle für Gene des dopaminergen und serotonergen Systems sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Mittels Kartierung von «Quantitative Trait Loci» (QTL) können chromosomale Regionen, in denen Gene (bzw. Genvarianten) mit messbarem Einfluss auf die Merkmalsaus-

prägung liegen – identifiziert werden (beispielsweise Vendruscolo et al., 2006). Ein bestimmter prozentualer Anteil der phänotypischen Varianz (z.B. Aktivität) kann mit dem entsprechenden QTL erklärt werden. Die dem quantitativen Phänotyp zugrunde liegenden Gene müssen jedoch zumeist noch bestimmt werden. Aufgrund der Homologie zwischen Mensch und Tier sind nun die Regionen im humanen Genom bekannt, in denen ein oder mehrere Gene mit einem Einfluss auf den Phänotyp zu suchen sind.

Zusammenfassung und Ausblick

In formalgenetischen Studien zeigte sich eine hohe Heritabilität von ADHS mit höheren Konkordanzraten für monozygote als für gleichgeschlechtliche dizygote Zwillinge unabhängig von der beurteilenden Person. Die Annahme einer erhöhten genetischen Belastung von Mädchen ist unwahrscheinlich. Der ADHS-Subtyp des Indexpatienten prädiziert interessanterweise nicht den Subtyp von Verwandten mit ADHS. Bislang vier Genomscans lieferten potentiell re-

levante chromosomale Regionen, insbesondere der einheitliche Befund auf 5p13. Es liegt eine Vielzahl von Assoziationsstudien zu Kandidatengenens insbesondere der monoaminergen Neurotransmittersysteme vor. In den aktuellsten Metaanalyse wurden die Relevanz der dopaminergen Rezeptorgene *DRD4* und *DRD5* bestätigt, während die Befunde für Polymorphismen des *DAT1* und *COMT* als nicht signifikant eingeschätzt wurden. Gepoolte Analysen liefern zudem Hinweise auf die Assoziation der Gene des HTR1B Rezeptors und des Synaptosomal assoziierten Proteins 25. ADHS ist hochwahrscheinlich oligo-/polygen verursacht, das heißt mehrere Genvarianten zusammen bedingen mit jeweils moderaten bis hin zu kleinen Effekten die Ausprägung des Phänotyps. Außerdem können verschiedene Kombinationen von Genvarianten zu demselben Phänotyp führen. Daher sind sowohl für Genomscans als auch für Assoziationsstudien große Fallzahlen notwendig, um eine ausreichende statistische Power für die Unterscheidung relevanter und nicht relevanter Genvarianten zu erreichen. Entsprechend ist die Bewertung einzelner Kandidatengene in den aktuellen Metaanalysen zunächst mit Vorsicht zu interpretieren. Die Vernetzung der entsprechenden Forschung zur Erreichung großer Fallzahlen, neuere Technologien wie auf bis zu 1 000 000 SNPs basierende Genomscans und erweiterte Möglichkeiten in Tiermodellen lassen in den nächsten 5–10 Jahren hochwahrscheinlich deutliche Fortschritte in der molekulargenetischen Aufklärung komplexer genetischer Erkrankungen wie ADHS erwarten.

Danksagung

Die molekulargenetischen Studien zu ADHS wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Nationalen Genomforschungszentrums (NGFN1) unterstützt.

Literatur

- Accili, D., Fishburn, C. S., Drago, J., Steiner, H., Lachowicz, J. E., Park, B. H., Gauda, E. B., Lee, E. J., Cool, M. H., Sibley, D. R., Gerfen, C. R., Westphal, H. & Fuchs, S. (1996). A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 93, 1945–1949.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic Criteria from DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Angelova, M., Benkelfat, C. & Turecki, G. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 8(6), 574–591.
- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G., Rapoport, J. L., Berg, K., Bailey-Wilson, J. E. & Muenke, M. (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.
- Baik, J. H., Picetti, R., Saiardi, A., Thiriet, G., Dierich, A., Depaulis, A., Le Meur, M. & Borrelli, E. (1995). Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, 377, 424–428.
- Bakker, S. C., Meulen, E. M., Buitelaar, J. K., Sandkuijl, L. A., Pauls, D. L., Monsuur, A. J., van't Slot R., Minderaa, R. B., Gunning, W. B., Pearson, P. L. & Sinke, R. J. (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.
- Bhaduri, N. & Mukhopadhyay, K. (2006). Lack of significant association between –1021C→T polymorphism in the dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letter*, 402(1–2), 12–16.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., Sprich-Buckminster, S., Uagaglia, K., Jellinek, M. S. & Steingard, R. (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.
- Cheuk, D. K. & Wong, V. (2006). Meta-analysis of Association Between a Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioral Genetics*, (Epub ahead of print).
- Curran, S., Purcell, S., Craig, I., Asherson, P. & Sham, P. (2005). The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 134b, 42–47.
- Domschke, K., Sheehan, K., Lowe, N., Kirley, A., Mullins, C., O'Sullivan, R., Freitag, C., Becker, T., Conroy, J., Fitzgerald, M., Gill, M. & Hawi, Z. (2005). Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 134(1), 110–114.
- Ewens, W. J. & Spielman, R. S. (1995). The transmission/disequilibrium test: history, subdivision, and admixture. *American Journal of Human Genetics* 57(2), 455–464.
- Falzone, T. L., Gelman, D. M., Young, J. I., Grandy, D. K., Low, M. J. & Rubinstein, M. (2002). Absence of dopamine D4 receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear. *European Journal of Neuroscience*, 15, 158–164.
- Faraone, S. V., Biederman, J. & Friedman, D. (2000). Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: a family study perspective. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(3), 300–307.
- Faraone, S. V. & Doyle, A. E. (2001). The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 10(2), 299–316.
- 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(11), 1313–1323.
- Fisher, S. E., Francks, C., McCracken, J. T., McGough, J. J., Marlow, A. J., MacPhie, I. L., Newbury, D. F., Crawford, L. R., Palmer, C. G., Woodward, J. A., Del'Homme, M., Cantwell, D. P., Nelson, S. F., Monaco, A. P. & Smalley, S. L. (2002). A genome-wide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1183–1196.
- Friedel, S., Horro, F. F., Wermter, A. K., Geller, F., Dempfle, A., Reichwald, K., Smidt, J., Bronner, G., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B., Warnke, A., Hemminger, U., Linder, M., Kiefl, H., Goldschmidt, H. P., Siegfried, W., Remschmidt, H., Hinney, A. & Hebebrand, J. (2005). Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with

- obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 132(1), 96–99.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M. & Caron, M. G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379, 606–612.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D. & Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 95, 9991–9996.
- Goodman, R. & Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity-II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30(5), 691–709.
- Hawi, Z., Foley, D., Kirley, A., McCarron, M., Fitzgerald, M. & Gill, M. (2001). Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Molecular Psychiatry*, 6(4), 420–424.
- Hawi, Z., Segurado, R., Conroy, J., Sheehan, K., Lowe, N., Kirley, A., Shields, D., Fitzgerald, M., Gallagher, L. & Gill, M. (2005). Preferential transmission of paternal alleles at risk genes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics*, 77(6), 958–965.
- Hebebrand, J., Dempfle, A., Saar, K., Thiele, H., Herpertz-Dahlmann, B., Linder, M., Kiefl, H., Remschmidt, H., Hemminger, U., Warnke, A., Knolker, U., Heiser, P., Friedel, S., Hinney, A., Schafer, H., Nurnberg, P. & Konrad, K. (2006). A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry*, 11(2), 196–205.
- Heiser, P., Friedel, S., Dempfle, A., Konrad, K., Smidt, J., Grabarkiewicz, J., Herpertz-Dahlmann, B., Remschmidt, H. & Hebebrand, J. (2004). Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 28(6), 625–641.
- Holmes, A., Hollon, T. R., Gleason, T. C., Liu, Z., Dreiling, J., Sibley, D. R. & Crawley, J. N. (2001). Behavioral characterization of dopamine D5 receptor null mutant mice. *Behavioral Neuroscience*, 115, 1129–1144.
- Huotari, M., Santha, M., Lucas, L. R., Karayiorgou, M., Gogos, J. A. & Mannisto, P. T. (2002). Effect of Dopamine Uptake Inhibition on Brain Catecholamine Levels and Locomotion in Catechol-O-methyltransferase-Disrupted Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 1309–1316.
- Kent, L., Doerry, U., Hardy, E., Parmar, R., Gingell, K., Hawi, Z., Kirley, A., Lowe, N., Fitzgerald, M., Gill, M. & Craddock, N. (2002). Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Molecular Psychiatry*, 7, 908–912.
- Kent, L., Green, E., Hawi, Z., Kirley, A., Dudbridge, F., Lowe, N., Raybould, R., Langley, K., Bray, N., Fitzgerald, M., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Gil, M., Thapar, A. & Craddock, N. (2005). Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Molecular Psychiatry*, 10(10), 939–943.
- Laird, N. M. & Lange, C. (2006). Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. *Nature Reviews. Genetics*, 7(5), 385–394.
- Lalonde, J., Turgay, A. & Hudson, J. I. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and comorbid disruptive behaviour disorders in a child and adolescent mental health clinic. *Canadian Journal of Psychiatry*, 43(6), 623–628.
- Lander, E. & Kruglyak, L. (1995). Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genetics*, 11, 241–247.
- Langley, K., Payton, A., Hamshire, M. L., Pay, H. M., Lawson, D. C., Turic, D., Ollier, W., Worthington, J., Owen, M. J., O'Donovan, M. C. & Thapar, A. (2003). No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*, 13, 107–110.
- Levy, F., Hay, D. A., Bennett, K. S. & McStephen, M. (2005). Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(4), 368–376.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J. & He, L. (2006a). Metaanalysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15(14), 2276–2284.
- Li, J., Kang, C., Wang, Y., Zhou, R., Wang, B., Guan, L., Yang, L. & Faraone, S. V. (2006b). Contribution of 5-HT2A receptor gene –1438A>G polymorphism to outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 141(5), 473–476.
- Li, J., Wang, Y., Zhou, R., Zhang, H., Yang, L., Wang, B. & Faraone, S. V. (2006c). Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 141(2), 126–129.
- Madras, B. K., Miller, G. M. & Fischman, A. J. (2005). The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1397–1409.
- Manor, I., Eisenberg, J., Tyano, S., Sever, Y., Cohen, H., Ebstein, R. P. & Kotler, M. (2001). Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 105, 91–95.
- Martin, N., Scourfield, J. & McGuffin, P. (2002). Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 180, 260–265.
- Moisan, M. P., Courvoisier, H., Bihoreau, M. T., Gauguier, D., Hendley, E. D., Lathrop, M., James, M. R. & Mormede, P. (1996). A major quantitative trait locus influences hyperactivity in the WKHA rat. *Nature Genetics*, 14, 471–473.
- Morton, N. E. (1998). Significance levels in complex inheritance. *American Journal of Human Genetics*, 62, 690–697.
- Nelson, R. J. & Young, K. A. (1998). Behavior in mice with targeted disruption of single genes. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 22, 453–462.
- Neuman, R. J., Sidthiraksa, N., Reich, W., Ji, T. H., Joyner, C. A., Sun, L. W. & Todd, R. D. (2005). Estimation of prevalence of DSM-IV and latent class-defined ADHD subtypes in a population-based sample of child and adolescent twins. *Twin Research Human Genetics*, 8(4), 392–401.
- Ogdie, M. N., Fisher, S. E., Yang, M., Ishii, J., Francks, C., Loo, S. K., Cantor, R. M., McCracken, J. T., McGough, J. J., Smalley, S. L. & Nelson, S. F. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 75(4), 661–668.
- Ogdie, M. N., Macphie, I. L., Minassian, S. L., Yang, M., Fisher, S. E., Francks, C., Cantor, R. M., McCracken, J. T., McGough, J. J., Nelson, S. F., Monaco, A. P. & Smalley, S. L. (2003). A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1268–1279.
- Ogdie, M. N., Bakker, S. C., Fisher, S. E., Francks, C., Yang, M. H., Cantor, R. M., Loo, S. K., van der Meulen, E., Pearson, P.,

- Buitelaar, J., Monaco, A., Nelson, S. F., Sinke, R. J. & Smalley, S. L. (2006). Pooled genome-wide linkage data on 424 ADHD ASPs suggests genetic heterogeneity and a common risk locus at 5p13. *Molecular Psychiatry*, 11(1), 5–8.
- Pogorelov, V. M., Rodriguiz, R. M., Insko, M. L., Caron, M. G. & Wetsel, W. C. (2005). Novelty seeking and stereotypic activation of behavior in mice with disruption of the *Dat1* gene. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1818–1831.
- Rubinstein, M., Phillips, T. J., Bunzow, J. R., Falzone, T. L., Dzielczapolski, G., Zhang, G., Fang, Y., Larson, J. L., McDougall, J. A., Chester, J. A., Saez, C., Pugsley, T. A., Gershnik, O., Low, M. J. & Grandy, D. K. (1997). Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*, 90, 991–1001.
- Saudou, F., Amara, D. A., Dierich, A., LeMeur, M., Ramboz, S., Segu, L., Buhot, M. C. & Hen, R. (1994). Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science*, 265, 1875–1878.
- Schmitz, M., Denardin, D., Silva, T. L., Pianca, T., Roman, T., Hutz, M. H., Faraone, S. V. & Rohde, L. A. (2006). Association Between Alpha-2a-adrenergic Receptor Gene and ADHD Inattentive Type. *Biological Psychiatry*, Jun 23 (Epub ahead of print).
- Seeger, G., Schloss, P. & Schmidt, M. H. (2001). Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Molecular Psychiatry*, 6, 235–238.
- Smalley, S. L., McGough, J. J., Del'Homme, M., NewDelman, J., Gordon, E., Kim, T., Liu, A. & McCracken, J. T. (2000). Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(9), 1135–1143.
- Smidt, J., Heiser, P., Dempfle, A., Konrad, K., Hemminger, U., Kathofer, A., Halbach, A., Strub, J., Grabarkiewicz, J., Kiefl, H., Linder, M., Knolker, U., Warnke, A., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B. & Hebebrand, J. (2003). Formalgenetische Befunde zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 71(7), 366–377.
- Sotnikova, T. D., Beaulieu, J. M., Gainetdinov, R. R. & Caron, M. G. (2006). Molecular biology, pharmacology and functional role of the plasma membrane dopamine transporter. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 5(1), 45–56.
- Spielewoy, C., Roubert, C., Hamon, M., Nosten-Bertrand, M., Be-tancur, C. & Giros, B. (2000). Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behavioral Pharmacology*, 11, 279–290.
- Vendruscolo, L. F., Terenina-Rigaldie, E., Raba, F., Ramos, A., Takahashi, R. N., Mormede, P. (2006). A QTL on rat chromosome 7 modulates prepulse inhibition, a neuro behavioral trait of ADHD, in a Lewis x SHR intercross. *Behavioral and Brain Functions*, 2(1), 21.
- Walitza, S., Renner, T. J., Dempfle, A., Konrad, K., Wewetzer, C., Halbach, A., Herpertz-Dahlmann, B., Remschmidt, H., Smidt, J., Linder, M., Flierl, L., Knolker, U., Friedel, S., Schafer, H., Gross, C., Hebebrand, J., Warnke, A. & Lesch, K. P. (2005). Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 10(12), 1126–1132.
- Weinshenker, D., Miller, N. S., Blizinsky, K., Laughlin, M. L. & Palmiter, R. D. (2002). Mice with chronic norepinephrine deficiency resemble amphetamine-sensitized animals. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 99, 13873–13877.
- Williams, R. W., Flaherty, L. & Threadgill, D. W. (2003). The math of making mutant mice. *Genes, Brain, and Behavior*, 2, 191–200.
- Xu, M., Hu, X. T., Cooper, D. C., Moratalla, R., Graybiel, A. M., White, F. J. & Tonegawa, S. (1994). Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell*, 79, 945–955.
- Zoroglu, S. S., Erdal, M. E., Alasehirli, B., Erdal, N., Sivasli, E., Tutkun, H., Savas, H. A. & Herken, H. (2002). Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 45, 176–181.

Dr. med. Benno Graf Schimmelmann

Universität Duisburg-Essen
Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie
Rheinische Kliniken Essen
Virchowstraße 174
DE-45147 Essen
E-mail: bschimme@aol.com