



Polygenetische Risikoscores und ADHS

Identifikation und Charakterisierung von biologisch begründeten Subtypen bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) durch systematische genetische Stratifikationsanalysen

Schrott B¹, Pauli-Pott U¹, Schuhmacher J² & Becker K¹

gefördert durch das Universitätsklinikum Gießen Marburg (UKGM)

¹ Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Marburg

² Zentrum für Humangenetik, Universitätsklinikum Marburg



schrott@med.uni-marburg.de

Einleitung

Sogenannte polygenetische Risikoscores (PRS), die aus Daten genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) berechnet werden, ermöglichen es, die kumulative genetische Belastung eines Individuums zu quantifizieren. Sie sagen das individuelle Risiko für multifaktorielle Krankheiten zunehmend präzise voraus und werden zur Untersuchung von Symptomdimensionen und Komorbiditäten eingesetzt. Bisher erklärt der PRS erst 5,5 % der Varianz der ADHS. Ziel der laufenden Studie ist die Charakterisierung genetisch definierter ADHS-Subgruppen.

Fragestellung

In welchen phänotypischen Merkmalen unterscheiden sich ADHS-Patient*innen mit hohem versus niedrigem polygenem Risiko?

Methoden

Stichprobe: Patient*innen mit ADHS zwischen 5 und 17 Jahren.

Erster Studienteil

Datenerhebung: Erhebung genetischer Daten mittels Genotypisierung von N = 345 Speichelproben. Berechnung des genetischen Risikos (*polygenic risk scores, PRS*). Bildung zweier Extremgruppen (jeweils N = 34) anhand der höchsten und niedrigsten PRS-Scores (Dezile).

Zweiter Studienteil

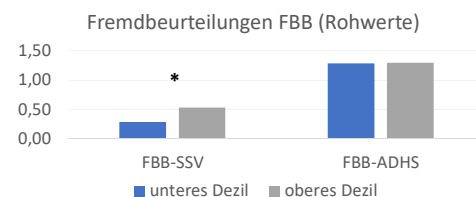
Datenerhebung und -auswertung: Vergleich der Extremgruppen hinsichtlich sozialer Risikofaktoren, Intelligenz, neuropsychologischer Funktion und Psychopathologie (*deep phenotyping*). Von den geplanten 68 Patient*innen konnten Daten von 46 Patient*innen erhoben werden (Rücklauf: 67,6%, N = 23 je Gruppe). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter (M = 14,28 Jahre) und Geschlecht. Signifikant niedrigere Schulbildung der Eltern in der Gruppe mit hohem PRS.

Gruppenvergleiche mittels zweiseitiger t-Tests für unabhängige Stichproben.

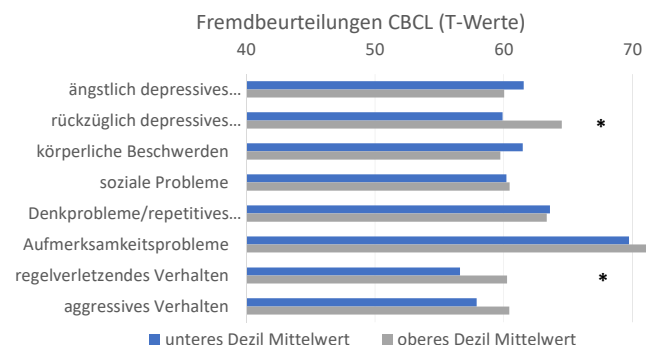
Ergebnisse

Es zeigten sich **signifikante Unterschiede** hinsichtlich der Symptomatik einer Störung des Sozialverhaltens im Fremdurteil ($t(44) = 2,49, p = ,017, d = 0,73$).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der ADHS-Kernsymptomatik ($t(43) = 0,07, p = ,946, d = 0,02$) sowie in den klinischen Interviews und im Selbsturteil.



Tendenzielle Unterschiede (Trends) ergaben sich im Fremdurteil bei rückzüglich-depressiven Symptomen ($t(44) = 1,71, p = ,094, d = 0,50$) sowie bei regelverletzenden Verhaltensweisen ($t(44) = 1,73, p = ,090, d = 0,51$).



Diskussion

Ein hohes polygenetisches Risiko (PRS) für ADHS scheint vor allem mit stärkeren Auffälligkeiten im Sozialverhalten assoziiert zu sein, während es bei der ADHS-Kernsymptomatik keine Gruppenunterschiede gab.

Die Trends zu vermehrtem sozialen Rückzug und regelverletzendem Verhalten in der Hochrisikogruppe unterstreichen eine erhöhte psychopathologische Belastung. Diese Befunde liefern erste Hinweise auf den potenziellen Nutzen genetischer Profile, um zukünftig ADHS-Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für komorbide Sozialverhaltensstörungen bereits frühzeitig im diagnostischen Prozess zu identifizieren.

Literatur

- Demontis D. et al. (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*, 55, 198–208.
- Demontis D. et al. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51, 63–75.
- Faraone SV & Larsson H (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24, 562–575.
- Martin AR, Daly MJ, Robinson EB, Hyman SE & Neale BM (2019). Predicting Polygenic Risk of Psychiatric Disorders. *Society of Biological Psychiatry*, 15, 86:97–109.
- Wray, N. R. et al. (2021). From basic science to clinical application of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics*.