

## Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

# Vom Genotyp zum Phänotyp

AD(H)S ist ein Genotyp mit spezifischen Persönlichkeitszügen, der in der Interaktion mit dem sozialen Umfeld zu psychischen Krankheiten führen kann. 80% der Menschen mit AD(H)S erhalten im Erwachsenenalter eine psychiatrische Diagnose. Lediglich 20% entwickeln keine psychische Krankheit.



U. Davatz-Stoll, Baden

Seit der Entdeckung des menschlichen Genoms wird sehr viel Hoffnung in die Genanalyse gesetzt, so auch in der Psychiatrie. Man spricht von personalisierter Medizin, wenn man den „genetischen Fingerabdruck“ eines Menschen erfasst und dann versucht, die medikamentöse Behandlung an den bestimmten Gensatz anzupassen. Ein solches Vorgehen wird in der Krebsforschung angewandt, die Psychiatrie möchte hier nicht nachstehen. Die grosse Hoffnung scheint in einer persönlichkeitspezifischen psychopharmakologischen Behandlung zu liegen. Wurden verschiedene Vertreter der Psychiatrie im Jubiläumsheft der *LEADING OPINIONS Neurologie & Psychiatrie* (Ausgabe 4/2015) gefragt, worin sie für die Psychiatrie der Zukunft die grosse Hoffnung sehen, wurde vor allem auf die Entwicklungen in der genetisch determinierten Psychopharmakologie hingewiesen.

### AD(H)S, ein genetisch bestimmter Persönlichkeitstyp

Der wissenschaftliche Streit in der Psychiatrie dreht sich seit Jahren um die Frage „nature versus nurture“ – sind es die Gene, welche die psychischen Krankheiten determinieren, oder ist es das Umfeld? Mit heutigem neuropsychologischem und epigenetischem Wissen lautet die Antwort: Es ist die Interaktion zwischen bestimmten Genen und einem ihnen nicht entsprechenden, sich unvorteilhaft auswirkenden Umfeld.

In der Schizophrenieforschung suchten die Wissenschaftler schon seit längerer Zeit nach genetischen Faktoren.

Über Zwillings- und Adoptionsstudien konnte man einen solchen genetischen Nachweis erbringen. Doch selbst eineiige Zwillinge wiesen nur eine 50%ige Konkordanz auf in Bezug auf die Erkrankung an Schizophrenie. Es müssen somit zusätzliche Umfeldfaktoren eine Rolle spielen für die Krankheitsentwicklung. Manchmal überwiegen die Umfeldfaktoren sogar die genetische Veranlagung, wie Tienari 1985 mit seinen Adoptivstudien aufgezeigt hat. Kinder von schizophreniekranken Müttern entwickelten eine Schizophrenie nur, wenn sie in einem gestörten familialen Umfeld aufwuchsen, sonst jedoch nicht.

In einer Cross-Disorder-Studie wurden 2013 fünf psychiatrische Krankheitsbilder genetisch untersucht. Dabei wurde entdeckt, dass fünf verschiedene psychiatrische Diagnosen, nämlich ADHS, Schizophrenie, bipolare Störung, schwere Depression und Autismus, allesamt den gleichen veränderten Genlokus teilen. Die fünf Diagnosen konnten somit genetisch nicht voneinander unterschieden werden; sie haben einen überlappenden Genotyp in Bezug auf ihren veränderten Genlokus. Dies zeigt, dass der Genotyp allein das psychische Krankheitsbild noch nicht bestimmt. Es liegt folglich auf der Hand, dass zusätzlich Umweltfaktoren vorhanden sein müssen, die den gleichen Genotyp unterschiedlich beeinflussen und dadurch zu den Phänotypen der verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbilder führen.

Könnte es etwa das AD(H)S sein, welches diesen veränderten Genlokus trägt? Sind die anderen vier psychiatri-

schen Krankheitsbilder womöglich nur Folgekrankheiten, die sich aus dem Genotyp des AD(H)S über eine spezifische Interaktion mit dem Umfeld zu den Phänotypen der vier verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbilder entwickeln? Das AD(H)S wäre folglich nicht als eine Diagnose, sondern vielmehr als ein genetisch vererbter Persönlichkeitstyp anzusehen, wobei das ADHS den extravertierten Persönlichkeitstyp und das ADS den introvertierten Persönlichkeitstyp darstellen würde. 20% der Personen mit AD(H)S entwickeln jedoch keine psychiatrische Krankheit und benötigen auch keine Behandlung.

### Die Plastizität des Gehirns

Das Gehirn ist ein sozial beeinflussbares Organ. Es ist epigenetischen Prozessen unterworfen, welche die genetisch bestimmten Hirnfunktionsstrukturen zu verändern vermögen. Als plastisches Organ wird das Gehirn – am meisten von allen Organen – über das soziale Umfeld beeinflusst und verändert. Es besteht kein linearer Entwicklungsprozess vom Genotyp zum Phänotyp der verschiedenen psychischen Krankheitsbilder. Diese können sich, wie die Cross-Disorder-Studie gezeigt hat, in gewissen Bereichen durchaus ein und denselben Genotyp teilen.

Laut der Cross-Disorder-Studie weist das AD(H)S mit 33% die grösste genetische Vererbbarkeit auf. An zweiter Stelle stehen die Schizophrenie und die bipolare Störung mit 25%. Die Vererbungsraten von Depression und Autismus liegen noch niedriger. Als Psychiatrie-

terin und Familientherapeutin habe ich während vier Jahrzehnten die Verhaltensweisen des sozialen Umfelds gegenüber dem Persönlichkeitstyp von Patienten mit AD(H)S beobachten und dabei ableiten können, wie sich psychiatrische Krankheitsbilder entwickeln. Im Folgenden liste ich einige Merkmale der genetisch vererbten Persönlichkeitstypen bei ADHS und ADS auf:

- Sowohl ADHS- als auch ADS-Kinder nehmen mit ihrem ausgeprägten Sensorium die emotionalen Probleme in der Familie äusserst schnell wahr und agieren sie dann auf verschiedenste Weise aus.
- ADHS-Kinder werden hyperaktiv und aggressiv, ADS-Kinder verstummen und ziehen sich zurück.
- ADHS- und ADS-Kinder funktionieren häufig als Attraktoren und Projektionsträger für sämtliche Familienprobleme. Im familialen Umfeld ziehen die ADHS-Kinder vermehrt die negative emotionale Aufmerksamkeit auf sich.
- ADHS-Kinder fallen durch Hyperaktivität und Aggression auf. Sie wirken als Störenfriede und Spielverderber und ziehen durch ihr impulsives, hyperaktives Verhalten häufig Kritik und Disziplinarmaßnahmen auf sich.
- ADHS- und ADS-Kinder können sich aufgrund ihres emotional angetriebenen, impulsiven Denkens oft nur ungenügend konzentrieren. Sie fokussieren nur, wenn sie an etwas interessiert sind; eine Eigenschaft, die Erziehungspersonen oft „bis zum Wahnsinn“ treibt.
- Sowohl ADHS- als auch ADS-Kinder sind dickköpfig und wollen um jeden Preis durchsetzen, was sie im Kopf haben. Sie sind stur und lassen sich von den eigenen Gedanken nicht leicht ablenken.
- ADHS- und ADS-Kinder haben zum Teil auch Lernstörungen in verschiedenen Bereichen, wie Dyskalkulie und Legasthenie, oder allgemeine Wahrnehmungsstörungen im sensorischen, haptischen, optischen und auditiven Bereich, was zu Problemen in der Schule führt.
- ADS-Kinder ziehen sich häufig in ihre Traumwelt zurück. Ihre Probleme werden deshalb lange nicht bemerkt und häufig übergangen.

Diese genannten Persönlichkeitscharakteristika führen in der Regel zur Überforderung und zu entsprechend negativen Reaktionen bei den Erziehungspersonen. Kinder und Erziehungspersonen schaukeln sich in einem Teufelskreis gegenseitig hoch, was bei den Kindern psychische Fehlentwicklungen zur Folge hat. Daraus resultieren dann die 80% psychiatrischer Krankheitsbilder im Erwachsenenalter. Es sind jedoch nicht nur die vier in der Cross-Disorder-Studie erwähnten Krankheiten, es können sich durchaus auch andere psychische Krank-

weise und Analyse von menschlichen Daten werden den komplexen Phänomenen psychischer Krankheitsbilder jedoch nicht ganz gerecht. Auch die genetische Forschung bringt uns in der Psychiatrie nur weiter, wenn wir das Umfeld in die Entstehungsgeschichten und Langzeitverläufe mit einbeziehen. Selbst Kanner, der fest davon überzeugt war, dass Autismus von Kindern genetisch vererbt und somit angeboren ist, hat in seinen Beschreibungen der Eltern dieser Kinder die Möglichkeit mit einbezogen, dass das familiäre Umfeld bei der Entwicklung dieser



heiten daraus entwickeln, wie Suchtkrankheit, Borderline-Persönlichkeitsstörung, antisoziale Persönlichkeitsstörung, Magersucht, Bulimie und andere.

#### **Stärkerer Fokus auf Umfeld – neue Aspekte vermitteln**

Ich bin der Meinung, dass das nähere Umfeld von psychisch Kranken wieder vermehrt in den Fokus der psychiatrischen Forschung gerückt werden muss. Der klinisch integrierende Blick erfahrener Forscher wie Bleuler, Asperger, Kanner, Frank, Erikson, Meyer, Freud, Jung, Adler und anderer ist etwas verloren gegangen. Die heutzutage vorherrschende statistische Betrachtungs-

Krankheit eine wichtige Rolle spielt. Auch Meaney ist der festen Ansicht, dass die Frage nicht darin besteht, ob die Gene wichtiger sind oder das Umfeld, sondern vielmehr, wie das Umfeld die Gene verändern und individuelle Unterschiede hervorbringen kann. Die Risikofaktoren, die sich aus dem näheren sozialen und familialen Umfeld ergeben, sind ein weites, natürliches Forschungsfeld, das viele interessante neue Erkenntnisse bringen kann.

#### **Erforschung der Gen-Umwelt-Interaktion**

Die genetische Forschung in der Psychiatrie könnte uns um viele Schritte

weiterbringen, wenn die Gene auch in Interaktion mit dem Umfeld betrachtet und Langzeitverläufe analysiert würden.

Die Forschung im Bereich Gen-Umfeld-Interaktion als Ansatz für ein besseres Verständnis für die Entwicklung psychischer Krankheiten sowie effektivere und effizientere systemische Behandlungsmethoden ist meines Erachtens von grosser Bedeutung. Auch wenn das Hauptgewicht der Forschung heutzutage auf den neurochemischen und neuropsychologischen Prozessen im Gehirn liegt, ist die Einwirkung des natürlichen Umfeldes auf das Gehirn ein äusserst wichtiger Aspekt, der uns einen neuen Zugang zum epigenetischen Prozess und zu den Entwicklungsschritten vom Genotyp zum Phänotyp psychiatrischer Krankheiten eröffnet.

Die neuropsychologische und biochemische Forschung im Bereich der Psychiatrie hat uns zwar interessante Erkenntnisse gebracht. Doch die Verhaltensforschung bei Tieren bringt neue Forschungsansätze im Bereich Gen-Umwelt-Interaktion, man denke nur an die viel zitierten Experimente von Michael Meaney und seinem Team mit den „high licking mothers“, deren Rattenbabys vermehrt Resistenz gegen Stress zeigten, während die Babys der „low licking mothers“ stressanfälliger waren. Sobald die Jungen von „low licking mothers“ aber „high licking mothers“ zur Adoption gegeben wurden, waren anschliessend auch diese Jungen stressresistenter, d.h. hatten eine grössere Resilienz. Das Verhalten der Rattenmütter veränderte sogar die Gene der Rattenbabys im Sinne eines epigenetischen Prozesses. Der Befund dieser Experimente von Meaney lässt sich im weitesten Sinne mit den zuvor erwähnten Untersuchungen von Tienari vergleichen. Kinder von schizophreniekranken Müttern als Genträgern entwickelten eine Schizophrenie nur, wenn sie in einem gestörten Umfeld aufgewachsen waren. Das soziale Umfeld spielt bei allen Säugetieren und sozialen Arten und somit auch beim Menschen eine äusserst wichtige Rolle. Eine Resilienzforschung im menschl-

chen Bereich über das Umfeld der 20% erwachsenen Personen mit AD(H)S, die keine psychische Krankheit entwickelt haben, könnte Aufschluss darüber geben, welche Faktoren ausschlaggebend dafür sind, dass sich trotz genetisch angeborener Vulnerabilität durch AD(H)S keine psychischen Krankheiten entwickeln.

Die psychiatrische Forschung erhofft sich neue Einsichten von der Gentechnik. Meiner Meinung nach ist es jedoch an der Zeit, Gene und Umfeld in Interaktion genauer zu betrachten. Es geht um die Transparenz der Entstehungsgeschichten psychischer Krankheiten in Interaktion zwischen Genen und Umfeld und nicht nur um therapeutische Korrekturmethode bei schon bestehenden Krankheiten. Neurobiologen, Emotionsforscher, Soziobiologen, Pädagogen und Verhaltensforscher sind dabei miteinzubeziehen, um den rein medizinischen Blickwinkel auszuweiten.

Für das Bildungs- und Gesundheitswesen könnte die Forschung über die Gen-Umfeld-Interaktion als Präventionsansatz ebenfalls von grosser Bedeutung sein, dies nicht zuletzt auch aus ökonomischen Gründen. Selbst im Justizwesen wäre eine solche Forschung interessant und langfristig zusätzlich kostensparend. In Gefängnissen sind Menschen mit ADHS statistisch überrepräsentiert, die Behandlungsmethoden für sie sind jedoch denkbar ungünstig, ja geradezu schädlich und zusätzlich noch sehr teuer.

Würde man Umweltfaktoren, die bei Personen mit AD(H)S in 80% zu psychiatrischen Diagnosen führen, besser erkennen, könnte ein wichtiger Beitrag zur Prävention geleistet werden. Dieser Präventionsansatz wäre auch deshalb von grosser Bedeutung, weil in der Schweiz bald 50% der Invaliditätsbegehren wegen psychischer Krankheiten gestellt werden.

### Probleme an den Wurzeln anpacken

Das ADHS ist die Kategorie, welche in der Cross-Disorder-Studie mit 33% die höchste genetische Performanz zeigt. Dies unterstützt meine Annahme, dass

AD(H)S bei einem genetisch vererbten Persönlichkeitstyp auftritt, der die eindeutigste genetisch bestimmte Kategorie darstellt. Die anderen vier psychiatrischen Diagnosen Schizophrenie, bipolare Störung, schwere Depression und Autismus sind aus dieser Sicht Folgekrankheiten, die sich erst über ungünstige Interaktionen mit dem Umfeld entwickeln. Zu diesen vier psychiatrischen Diagnosen sind, wie schon erwähnt, auch noch weitere psychiatrische Diagnosen hinzuzufügen.

Die Tatsache, dass 80% der Erwachsenen mit ADHS eine zusätzliche psychiatrische Diagnose erhalten, ist auf eine nicht persönlichkeitsgerechte Erziehung im Kindesalter und einen nicht adäquaten Umgang mit ihnen in der Pubertätsphase zurückzuführen. Die Erkenntnis, dass genetisch vererbte Anlagen in unvorteilhafter Interaktion mit dem Umfeld zu bestimmten psychischen Krankheitsbildern führen können, müsste die Psychiatrie revolutionieren und auch die präventiven Massnahmen im Sinne eines Plädoyers für persönlichkeitsgerechteren Umgang mit AD(H)S-Kindern vom Kindergarten bis zum Erwachsenenalter massiv vorantreiben. ■

#### Literatur:

- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium: Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013; 381(9875): 1371-9
- Tienari P et al: Interaction of genetic and psychosocial factors in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 19-30
- Vaughn C, Leff J: The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *Brit J Psychiatr* 1976; 129: 125-37
- Davatz U: AD(H)S und Schizophrenie. *Somedia Buchverlag Edition Rüegger, Zürich, Chur* 2014
- Kim-Cohen J et al: Prior juvenile diagnosis in adults with mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 709-17
- Champagne F A et al: Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav* 2003; 79: 359-71
- Weaver CGI et al: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-54

Autorin:

Dr. med. Ursula Davatz-Stoll  
Spezialärztin FMH für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Baden, Schweiz  
sekretariat@ganglion.ch

■19